



**HAL**  
open science

# Valeur pronostique du stroke volume indexé dans l'hypertension pulmonaire

Maria Azzolini-Jacquin

► **To cite this version:**

— Maria Azzolini-Jacquin. Valeur pronostique du stroke volume indexé dans l'hypertension pulmonaire. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02962480

**HAL Id: dumas-02962480**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02962480>**

Submitted on 9 Oct 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.



UNIVERSITÉ  
**CÔTE D'AZUR**

FACULTÉ  
DE MÉDECINE

ANNÉE 2020

THÈSE D'EXERCICE DE MÉDECINE

**Valeur pronostique du *stroke volume* indexé  
dans l'hypertension pulmonaire**

Soutenue le 22 septembre 2020 à Nice

Par Maria AZZOLINI épouse JACQUIN  
Née le 9 octobre 1989 à Ferrara (Italie)

**Président du Jury :**

Monsieur le Professeur Émile FERRARI

**Assesseurs :**

Madame le Docteur Delphine BAUDOUY  
Monsieur le Docteur Fabien SQUARA

**Directrice de Thèse :**

Madame le Docteur Pamela MOCERI

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

**Doyen**

**Pr. BAQUÉ Patrick**

**Vice-doyens**

**Pédagogie**

**Pr. ALUNNI Véronique**

**Recherche**

**Pr DELLAMONICA Jean**

**Etudiants**

**M. JOUAN Robin**

**Chargé de mission projet Campus**

**Pr. PAQUIS Philippe**

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

**Doyens Honoraires**

**M. RAMPAL Patrick**

**M. BENCHIMOL Daniel**

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles- Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean- Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	Réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER G.	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI Barbara	Immunologie (47.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)
Mme	GROS Auriane	Orthophonie (69)

### PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
-----	---------------	---------

### PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	SICARD Antoine	Néphrologie (52-03)

### PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

### MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	GASPERINI Fabrice	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)



## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### Constitution du jury en qualité de 4ème membre

#### Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GASTAUD Pierre
M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DAR COURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TOUBOL Jacques
M. FENICHEL Patrick	M. TRAN Dinh Khiem
M . FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	M. ZIEGLER Gérard

#### M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

## REMERCIEMENTS

---

### AUX MEMBRES DU JURY

A Monsieur le Président du jury, Professeur Émile FERRARI,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse. Je vous remercie pour votre enseignement, tout autant pédagogique qu'exigeant, et pour l'accueil dans votre service. Merci également d'avoir sacrifié une chemise en gardant un certain nourrisson lors du DU de thrombose.

A mon directeur de thèse, Madame le Docteur Pamela MOCERI,

Ton dévouement au travail, ta rigueur et ta compétence ont toujours été source de grande inspiration pour moi. Merci énormément pour ton aide, ta disponibilité et tes stats... ! Je pense que parfois la seule chose qui me poussait à vaincre la fatigue était de voir tes messages et tes mail envoyés à des heures improbables pour respecter les dates de consigne. Merci aussi de m'avoir initiée à la cardiopédiatrie, que je découvre un peu tard mais que j'aime beaucoup. C'était un grand honneur pour moi de travailler à tes côtés.

A Madame le Docteur Delphine BAUDOUY,

Je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Ta détermination et ton sérieux sont un exemple pour moi. Je suis très heureuse de continuer à travailler avec toi dans le futur.

A Monsieur le Docteur Fabien SQUARA,

Je te remercie pour ta présence au sein de ce jury. Même si je n'ai pas été ton interne dans le service, j'ai toujours apprécié ta disponibilité et ton tempérament très calme.

### AU SERVICE DE CARDIOLOGIE DU CHU DE NICE (passé ou présent)

Au docteur David BERTORA, sois assuré de ma profonde gratitude pour ton enseignement inestimable lors du passage dans ton unité, mais aussi pour ta discrétion et ton aide.

Au docteur Michel THIRY, pour votre bonne humeur et pour m'avoir appris à reconnaître les coronaires.

Au docteur Guillaume THEODORE, pour tes enseignements rythmologiques.

Au docteur Didier SCARLATTI, pour ta motivation lors des cours dans ton bureau, mais surtout pour les protocoles qui porteront à jamais ton nom !

Au docteur Olivier CHICHE, parce que plusieurs fois tu m'as mise devant mes erreurs avec beaucoup de patience et de tact. J'ai énormément appris grâce à toi.

Au Docteur Sithi BUN, lors des gardes j'ai pu brièvement profiter de tes connaissances, qui m'ont enrichie. J'espère te côtoyer dans le futur.

Au docteur Nassim REDJIMI, j'ai profité de tes compétences en coronarographie à plusieurs reprises et j'ai beaucoup appris.

Au docteur Charlotte DAVID, j'aime apprendre de l'expérience des autres et ton recrutement au sein du service a été une source de richesse pour moi.

Pour ne pas risquer d'oublier un nom, (vous êtes nombreux quand même !) je dirai un merci collectif et chaleureux à CHACUN des membres de l'équipe paramédicale et administrative. J'ai pu souvent constater votre compétence et votre implication dans le travail.

#### **AU SERVICE DE NEPHROLOGIE DU CHU DE NICE**

Au Professeur Vincent ESNAULT, merci de m'avoir accueillie dans votre service lors de mon premier semestre d'internat. Grace à vos visites régulières j'ai pu bien progresser.

Au docteur Aimele MEFTAH, merci parce que tu m'as tout appris au début. Je n'oublierai jamais ton soutien.

A mes cointernes qui sont désormais des docteurs néphrologues : Marine, Thierry, Sonia, Florence. Merci pour vos raisonnements même un peu compliqués, vous avez toujours été gentils et disponibles. (Et avec Florence aussi nous avons été belly sisters : merci pour nos promenades et le café poussette !)

#### **AU CH D'ANTIBES**

Je remercie les docteurs François BERNASCONI, Alain PROTON, Anne BELLEMAIN, Laurent JACQ, Folco FRATTINI, Kais BOUHARBA et Frédéric SUAVET qui ont participé à ma formation lors du passage dans le service de cardiologie.

Merci à Zigolène, super cointerne au grand sens pratique, et à Maria « la grande », avec qui je partage un prénom et un accent mais malheureusement pas la hauteur.

Merci à toute l'équipe paramédicale et administrative : je n'oublierai jamais nos gouter pain et Nutella (et l'Italie est là ! ah non ça c'est Barilla).

#### **AU CH DE CANNES**

Au docteur Thierry TIBI, je vous admire tellement que mon mari vous a surnommé « saint Tibi ». Je pense que cela suffit à vous dire l'estime que j'ai pour vous.

Au docteur Laurent BALI, merci infiniment pour ta patience lorsque je t'accompagnais au bloc.

Au docteur Nathalie BERKANE, lors d'une garde vers 2h du matin tu m'as dit : « Il ne faut jamais oublier que la personne sur le brancard a besoin de toi ». Ces mots inspirent toujours ma pratique.

Au docteur Sabine DURERO, merci d'avoir partagé avec moi vos connaissances en médecine vasculaire. Les heures à vos côtés ont été précieuses.

Au docteur Édouard LAMMENS, pour ta bonne humeur permanente et parce que j'ai trouvé la coronaire droite !

Au docteur Laurent LIPRANDI, je garde soigneusement dans ma poche les notes que j'ai prises quand tu décidais de te lancer dans des explications passionnantes et détaillées de rythmologie.

Au docteur Andrei LOZBA, tu tenais toujours à partager les cas intéressants en échographie et je t'en remercie.

Au docteur Anne TALBODEC, pour le temps que tu m'as dédié en échographie de stress et pour tes conseils en matière de CD pour enfants.

Au docteur Gilles ZAMMOUR, merci pour ton aide et ta capacité à mettre la bonne ambiance.

A ma cointerne camionneuse Charlotte, qui adore les petits-déjeuners !

Et encore une fois un immense merci à toute l'équipe paramédicale et administrative du service de cardiologie : je suis honorée de vous avoir croisés lors de mon parcours.

## **A l'IAT**

Au docteur Alain MIHOUBI, vous avez un talent exceptionnel que je vous remercie d'avoir partagé avec moi. J'ai aimé travailler à vos côtés.

Au docteur Jean-Pierre ELBÈZE, pour votre gentillesse et disponibilité.

Aux docteurs Jacques TEBOUL, Michel TAPIA, Stéphane LOPEZ, je me suis toujours sentie la bienvenue au bloc et vous m'avez énormément appris.

Au docteur Pierre MEYER, vous observer au travail c'est absolument spectaculaire (« On va mettre la *pilasse* »). Merci de m'avoir soutenue à plusieurs reprises.

Au docteur Julien ADEJEDJ, quelle bonne surprise de retrouver mon interne de Cochin ici sur la Côte d'Azur ! Tu es resté aussi pédagogue que dans mes souvenirs d'externat.

Au docteur Léo CUENIN, j'aime beaucoup discuter avec toi parce que tu m'apprends toujours quelque chose. Je te souhaite le meilleur et j'espère qu'on travaillera ensemble.

Merci également aux docteurs Philippe DURAND, Claude-Jean MARIOTTINI et Laura GAGLIARDI pour leur disponibilité.

Au docteur Michèle MACCARIO, votre talent est impressionnant. C'était une vraie chance de travailler à vos côtés. Merci pour tout.

Au docteur Diane LENA, tu fais de la médecine que j'aime. Tu me l'as dit une fois, je peux maintenant te le dire en retour.

Au docteur Philippe CAMARASA, toujours très patient et de bonne humeur, c'était un bonheur de travailler avec toi.

Au docteur Arnaud DE LA CHAPELLE, merci pour tout ce que tu m'as appris, dans un moment historique très difficile tu as toujours eu le temps pour discuter.

Au docteur Arnaud CAUSERET, combien de temps j'ai passé avec toi à « procaféiner » sur l'avenir. Merci pour tous tes conseils.

Au docteur Julien CADY, tu nous as bien accueilli à Tzanck, merci beaucoup.

A Willem, toujours content, merci de m'avoir appris un tas de choses en anesth réa ! A Charlotte, merci de m'avoir soutenue dans des moments un peu tristes au self.

A toute, mais vraiment toute, l'équipe paramédicale et administrative : vous êtes en or !

### **Au personnel de cardiopédiatrie de Lenval**

Au docteur Julien LEPORATI, mon maître. J'admire ta façon de travailler et de parler avec les patients et leurs familles. Tu es un médecin formidable et je ferai trésor de tout ce que j'ai appris en te côtoyant pendant ces derniers mois. Merci.

A Bruno, Maeva, Amandine, Patricia, Stéphanie : merci pour votre accueil !

A mon cointerne Lorenzo, arrête de prendre des expressos s'il te plaît. C'est un *ristretto* que tu dois demander. Sans blague, j'ai compris que tu es quelqu'un de brillant et tu vas faire un très beau métier.

### **A MES COINTERNES (qui sont très nombreux vu la longueur de mon parcours)**

#### **Aux plus vieux**

A Camille, pour nos échanges en matière cardiologique mais aussi en puériculture (belly sisters !). Ton courage est exemplaire.

A Dan, merci pour ta disponibilité et pour les vastes connaissances que tu as partagées avec nous.

A Julien, tu étais interne en dernière année lors de mon arrivée à Nice et j'ai toujours admiré ta profonde gentillesse et ta disponibilité permanente.

A Philippe, forcément tu viens juste après Julien parce que tu l'as remplacé, toujours disponible à nous aider, nous les jeunes. Merci pour toutes les gardes incroyables que j'ai doublées avec toi et pour avoir annoncé ma grossesse devant tout le monde sur la terrasse du *Splendid*... !

A Jérémy, pour ton aide lors de mon surnombre à l'USIC et pour tes conseils en cardiopédiatrie.

A Greg, mon premier contact à Nice : tout le monde avait ton numéro de téléphone parce que tu étais, et tu es toujours, le plus gentil !

A Mika, merci pour tes avis en cardiologie et en gestion de la copropriété.

A Gauthier, pour ta gentillesse lors des gardes.

#### **A mes cointernes de promo**

A Benjamin (Sartre), je ne te cache pas que tu as été mon point de repère tout au long de ces années d'internat. J'ai toujours écouté tes conseils et admiré ton humanité avec les patients. Merci pour toutes les fois où tu m'as faite rire aux larmes.

A Benjamin (Essayagh), pour tous ces trajets en voiture vers Nîmes ou Aix, avec les quizz musicaux, en essayant de doubler la voiture de Gauthier grâce au télépéage mais ça n'a pas marché (pas du tout à cause de ma conduite irréprochable).

### **Aux plus jeunes**

A Aude, tu m'as énormément appris pendant ces derniers mois, que ce soit en cardiopédiatrie comme en thèse &co (sans parler des potins). J'ai pu apprécier ton courage et ta compétence.

A Alex, toujours disponible pour des avis rythmologiques mais surtout informatiques (sauf quand tu te transforme en Dark Poule).

A Momo, merci pour tous tes bon plans, tes conseils, ta gentillesse... l'interne préféré de toute l'équipe de Tzanck il ne faut pas l'oublier !

A Étienne, tu as toujours été disponible pour m'aider et je t'en suis reconnaissante. Je suis heureuse de travailler avec toi.

A Stéphane, comme tu l'as dit, nous avons fait un bon bout d'internat ensemble. Merci !

A Clara, ton soutien a été fondamental pendant mon premier semestre au CHU comme tu le sais et j'apprécie toujours parler et échanger avec toi. Merci infiniment.

A Lolita, ta bonne humeur et ton calme sont source d'inspiration et je tiens toujours en considération tes avis.

A Manu, toujours décidée, nous avons partagé des remplacements un peu partout au CHU et j'ai apprécié ton sens pratique.

A Jules, pour ta détermination que j'ai pu constater ces derniers mois.

A Julie, pour ton courage et ta volonté de t'affirmer avec douceur. Sauf si on oublie le E.

A Alex Rodière, ton travail est admirable. Merci beaucoup.

A Baptiste, qui détient le record de survie ininterrompue au CHU... Courage pour la suite !

A Marie, pour ta bonne humeur et ton travail sérieux.

A Nathan, je suis sûre que tu es fort, ça se voit lors de tes powerpoint au staff.

A Florian, donc mon futur premier interne ! J'en suis très heureuse.

A Fanny, merci pour avoir partagé le A avec moi, je n'aurais pas pu rêver d'une meilleure cointerne. Je t'admire parce que je vois que tu as vraiment à cœur les patients.

### **Aux amis niçois**

A Benjamin, pour ta bonne humeur, ta douceur et ton courage incroyable. Ne lâche rien. A Marie, merci pour toutes tes attentions et pour avoir toujours tout organisé ! Tu es une superwoman.

A Anissa, pour tes blagues, mais aussi parce que tu as à cœur notre petit groupe.

A Alex, pour avoir partagé tous ces épisodes de GoT et pour ton enthousiasme dans le travail.

A Julie, toujours douce et attentive aux autres, merci. Nous arriverons à organiser un dîner, promis ! Et merci à Thibaud, pour ton attention aux enfants.

A Sylvia, ma voisine que je croisais toujours par hasard et devenue ensuite ma copine, merci pour toutes les tchatches et ta disponibilité. Et merci à Bruno qui nous a maintes fois aidés.

A Marco e Lucia, perché condividiamo quest'amore combattuto per la nostra madrepatria. Chissà dove saremo tra qualche anno...?

A Vale, che bello è stato ritrovarsi! Silentini per sempre!

### **A ma famille**

Mamma, non hai mai voluto che il fatto di essere mamma ti differenziasse in alcun modo (né in positivo, né in negativo) dai tuoi colleghi. Forse avevi ragione. Ma adesso so quanto merito avevi in più. Quanta fatica, mamma.

Papà, tra pochi giorni potrò finalmente iscrivermi all'Ordine dei Medici. Magari non quello che volevi tu, ma spero che sarai comunque fiero di me.

Kiks, sono fiera di vederti ormai grande, con una famiglia e un lavoro. Megs, sono stata contenta di scambiare le nostre opinioni, anche se in contesti litigiosi o difficili: so che hai un animo retto. Fratelli miei, ogni volta che facciamo qualcosa insieme è una grande gioia per me. Grazie Megghi per tutto il tuo aiuto e benvenuta in famiglia!

Grazie ai miei nonni e ai miei zii per il loro sostegno che sento sempre con me, anche da oltralpe.

A mes beaux-parents François et Dominique, merci pour votre soutien en toutes circonstances et en particulier pour l'impression du mémoire et la relecture de la thèse, mais surtout dans nos échanges qui sont toujours très enrichissants.

A mes belles-sœurs et beaux-frères, ainsi qu'à vos enfants, pour la richesse que vous avez apporté dans ma vie. A mes belles grand-mères, merci pour le soutien et l'intérêt que vous portez pour mes études.

A Silvano et Giovanni. Combien de fois pendant mon internat je me suis entendue dire : « Je ne sais pas comment tu fais avec deux enfants ». La vérité, c'est que je ne sais pas comment j'aurais fait *sans* vous. *Haec ornamenta mea*.

A mon mari Pierre-Henri, l'amour de ma vie. Tu me connais mieux que moi-même et jamais je n'aurai pu arriver jusqu'ici sans toi. Ces années n'ont pas toujours été faciles, mais tu as été ma *safe place*, mon chez moi. Je suis tellement fière de toi et de tout ce que tu as accompli. Avec toi, je grandis et notre couple grandit aussi. Je t'aime et je t'aimerai toujours.

## TABLE DES MATIÈRES

---

<b>Abréviations</b>	16
<b>Introduction</b>	17
1. Généralités sur l'hypertension pulmonaire	17
1.1 Définition de l'hypertension pulmonaire	17
1.2 Classification clinique de l'hypertension pulmonaire	18
1.3 Épidémiologie	18
1.4 Démarche diagnostique	19
1.5 Pronostic dans l'hypertension pulmonaire	21
1.6 Traitement dans l'hypertension pulmonaire	22
2. Évaluation hémodynamique et échographique dans l'hypertension pulmonaire	24
2.1 Évaluation hémodynamique dans l'hypertension pulmonaire	24
2.2 Évaluation échocardiographique dans l'hypertension pulmonaire	27
3. Le <i>stroke volume</i> ou volume d'éjection systolique	29
<b>Objectifs</b>	32
<b>Matériels et méthodes</b>	33
1. Population	33
1.1 Critères d'inclusion des patients	33
1.2 Données cliniques et biologiques	33
1.3 Échocardiographie	33
1.4 Cathétérisme droit	34
2. Analyse statistique	35
<b>Résultats</b>	36
1. Caractéristiques de la population générale	36
2. Données hémodynamiques et échographiques	38
3. Corrélation entre le <i>stroke volume</i> indexé hémodynamique et le <i>stroke volume</i> indexé échographique	39
4. Valeur pronostique du SVi hémodynamique	41
<b>Discussion</b>	46
1. Comparaison de deux méthodes pour le calcul du <i>stroke volume</i> indexé	46
2. Valeur pronostique du <i>stroke volume</i> indexé et d'autres paramètres	47
3. Limites	48
<b>Conclusion</b>	50
<b>Résumé</b>	51
<b>Abstract</b>	52
<b>Bibliographie</b>	53
<b>Serment d'Hippocrate</b>	60



## ABRÉVIATIONS

---

AP	Artère pulmonaire
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CCVD	Chambre de chasse du ventricule droit
DC	Débit cardiaque
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FAC	<i>Fractional area change</i>
FEVD	Fraction d'éjection ventriculaire droite
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
GTP	Gradient trans-pulmonaire
IC	Index cardiaque
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IT	Insuffisance tricuspidienn
ITV	Intégral temps-vitesse
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HTP	Hypertension pulmonaire
OD	Oreillette droite
PAPd	Pression artérielle pulmonaire diastolique
PAPm	Pression artérielle pulmonaire moyenne
PAPs	Pression artérielle pulmonaire systolique
Pcap	Pression capillaire pulmonaire
POD	Pression de l'oreillette droite
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
RVP	Résistances vasculaires pulmonaires
SV	<i>Stroke volume</i>
SVi	<i>Stroke volume</i> indexé
SVO <sub>2</sub>	Saturation veineuse centrale en oxygène
TAPSE	<i>Tricuspid annular plane systolic excursion</i>
TDM	Tomodensitométrie
TM6M	Test de marche de 6 minutes
UW	Unité Wood
VD	Ventricule droit
VG	Ventricule gauche
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

## INTRODUCTION

---

### 1. Généralités sur l'hypertension pulmonaire

#### 1.1 Définition de l'hypertension pulmonaire

L'hypertension pulmonaire (HTP) est une pathologie caractérisée par l'augmentation des pressions vasculaires pulmonaires et donc de la post-charge ventriculaire droite. Initialement, le ventricule droit (VD) s'hypertrophie pour maintenir un volume d'éjection normale. Ensuite, la dilatation ventriculaire droite compensatrice est suivie par une défaillance cardiaque droite de plus en plus avancée pouvant aboutir au décès.

La définition de l'HTP est hémodynamique. Depuis 2019, l'HTP est définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm)  $>20\text{mmHg}$ (1). Il faut tenir compte du fait qu'une augmentation de la PAPm peut être secondaire à plusieurs causes, notamment :

- une augmentation du débit cardiaque
- un shunt gauche-droite
- une augmentation de la pression capillaire (Pcap)
- une hyperviscosité
- une atteinte des vaisseaux pulmonaires

Si l'HTP est secondaire à une augmentation des Pcap  $>15\text{mmHg}$ , donc dans la majorité des cas à une pathologie du cœur gauche, elle est dite post-capillaire. En cas de véritable atteinte des vaisseaux pulmonaires, l'HTP est pré-capillaire. Pour s'affranchir de l'effet du débit cardiaque, les résistances vasculaires pulmonaires, définies comme  $RVP = (PAPm - Pcap) / \text{débit cardiaque (DC)}$ , sont incluses dans la définition de l'HTP pré-capillaire. L'HTP pré-capillaire est donc définie par une PAPm  $> 20\text{ mmHg}$  ET Pcap  $\leq 15\text{ mmHg}$  ET RVP  $\geq 3\text{ UW}$ . L'HTP post-capillaire est définie par une PAPm  $> 20\text{ mmHg}$  ET Pcap  $>15\text{ mmHg}$  ET RVP  $< \text{UW}$ . Enfin, l'HTP est considérée comme mixte lorsqu'elle est caractérisée par une PAPm  $> 20\text{ mmHg}$  ET Pcap  $>15\text{ mmHg}$  ET RVP  $\geq 3\text{ UW}$ . Ces définitions sont résumées dans le tableau 1.

Le seuil diagnostique a été récemment baissé de 25 à 20 mmHg. En effet, différentes études ont montré que la PAPm normale au repos est de  $14.0 \pm 3.3\text{ mmHg}$ , donc une PAPm  $>20\text{ mmHg}$  est supérieure à  $+2\text{SD}$  (97,5<sup>ème</sup> percentile)(2). Les patients avec une atteinte vasculaire pulmonaire mais une PAPm comprise entre 21 et 24mmHg sont à risque de progression. Il a été montré que, chez des patients atteints d'une sclérodémie systémique, 42% des patients avec une PAPm entre 21 et 24mmHg ont développé par la suite une HTP avec PAPm  $>25\text{ mmHg}$  et le pronostic était

défavorable(3). Dans une autre étude, les groupes avec HTP « borderline », entre 21 et 24 mmHg, et avec HTP franche, >25mmHg, étaient plus à risque de décès par rapport à un groupe normal bas avec une PAPm  $\leq$ 15 mmHg(4).

Le but de cette baisse du seuil n'est pas forcément de traiter plus de patients, mais de les surveiller plus attentivement, surtout en cas de maladie systémique, de suspicion d'HTP post embolique et de maladie pulmonaire chronique.

**Tableau 1.** Définition de l'hypertension pulmonaire. Adapté de(1). PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ; Pcap : pression capillaire ; RVP : résistances vasculaires pulmonaires.

Nomenclature	Paramètres hémodynamiques	Groupes cliniques
<b>HTP pré-capillaire</b>	PAPm > 20 mmHg Pcap $\leq$ 15 mmHg RVP $\geq$ 3 UW	1,3,4,5
<b>HTP post-capillaire isolée</b>	PAPm > 20 mmHg Pcap >15 mmHg RVP < 3UW	2,5
<b>HTP mixte (pré et post-capillaire)</b>	PAPm > 20 mmHg Pcap >15 mmHg RVP $\geq$ 3 UW	2,5

## 1.2 Classification clinique de l'hypertension pulmonaire

L'HTP est classifiée en 5 groupes cliniques, comme indiqué dans le tableau 2(1).

### 1.3 Épidémiologie

La prévalence globale de l'HTP est peu connue. Pour le groupe 1, la prévalence est estimée à 15/million, dont 5,9 idiopathique(5-7). En Europe, la prévalence est de 15-60/million, tandis que l'incidence est de 5-10/million/an(5). 50% des cas sont des HTAP idiopathiques, héritaires et induites par des médicaments et des toxiques. L'âge moyen au diagnostic est de 50-65 ans. En ce qui concerne le groupe 2, une HTP est retrouvée chez 60% des patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, 70% des patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, 100% des cas de valvulopathie mitrale sévère et 65% des patients avec un rétrécissement aortique(8,9). Une HTP du groupe 3 complique fréquemment les pneumopathies interstitielles et les

bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO)(10,11). L'incidence de l'HTP thromboembolique chronique (groupe 4) est de 0,5 à 2% après un épisode d'embolie pulmonaire (12) et on retrouve des antécédents d'embolie pulmonaire chez 74,8% des patients de ce groupe(13).

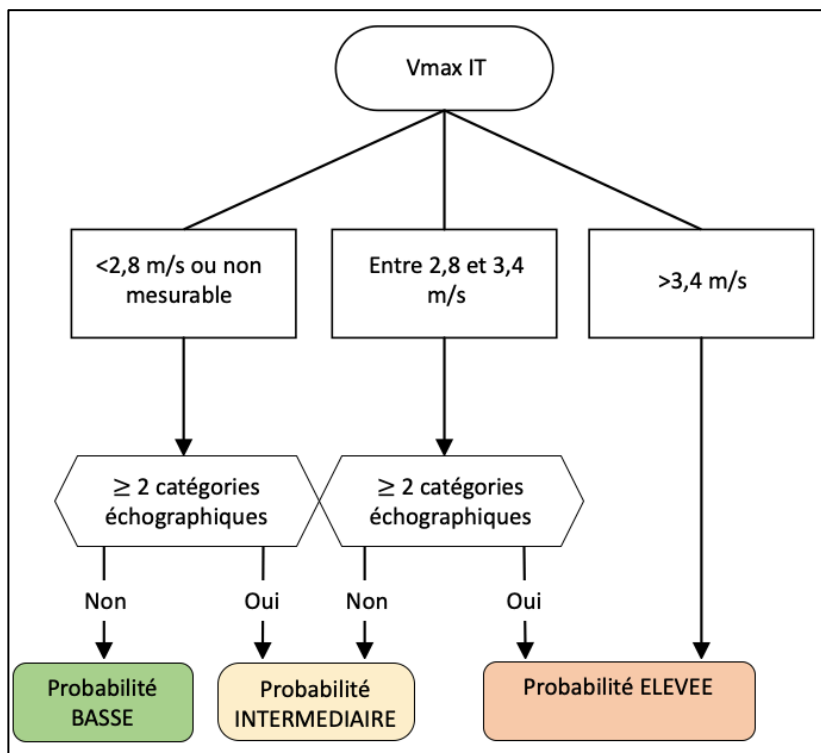
**Tableau 2.** Classification clinique de l'hypertension pulmonaire.

<p>1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1.1 Idiopathique</li> <li>1.2 Héritable</li> <li>1.3 Induite par des médicaments, des toxiques</li> <li>1.4 Associée à une : <ul style="list-style-type: none"> <li>1.4.1 Connectivite</li> <li>1.4.2 Infection à VIH</li> <li>1.4.3 Hypertension portale</li> <li>1.4.4 Cardiopathie congénitale</li> <li>1.4.5 Schistosomiase</li> </ul> </li> <li>1.5 Répondeurs à long terme aux inhibiteurs calciques</li> <li>1.6 Avec atteinte veineuse (maladie veino-occlusive) ou capillaire (hémangiomatose capillaire) marquée</li> <li>1.7 Persistante du nouveau-né</li> </ul>
<p>2. Hypertension pulmonaire causée par les cardiopathies gauches</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2.1 Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite</li> <li>2.2 Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée</li> <li>2.3 Valvulopathies</li> <li>2.4 Cardiopathies congénitales à répercussion post-capillaire</li> </ul>
<p>3. Hypertension pulmonaire causée par les maladies pulmonaires et/ou l'hypoxie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3.1 Maladie pulmonaire obstructive</li> <li>3.2 Maladie pulmonaire restrictive</li> <li>3.3 Autre maladie pulmonaire avec atteinte mixte obstructive et restrictive</li> <li>3.4 Hypoxie sans maladie pulmonaire</li> <li>3.5 Anomalies du développement pulmonaire</li> </ul>
<p>4. Hypertension pulmonaire par obstruction artérielle pulmonaire</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>4.1 Hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique</li> <li>4.2 Autres obstructions artérielles pulmonaires</li> </ul>
<p>5. Hypertension pulmonaire de mécanisme peu clair et/ou multifactoriel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5.1 Maladies hématologiques</li> <li>5.2 Maladies systémiques et métaboliques</li> <li>5.3 Autres</li> <li>5.4 Cardiopathies congénitales complexes</li> </ul>

#### 1.4 Démarche diagnostique

En cas de suspicion d'HTP, après l'examen clinique, plusieurs examens sont recommandés par la Société Européenne de Cardiologie(14). L'échocardiographie doit définir la probabilité d'HTP en estimant la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) par la vélocité maximale de l'insuffisance tricuspide(15,16). Les autres signes échographiques à rechercher sont, au niveau des ventricules, une dilatation ventriculaire droite avec un rapport ventricule droit/ventricule gauche >1 et un septum

**Figure 1.** Algorithme pour le dépistage de l'hypertension pulmonaire en échocardiographie.



paradoxal; au niveau de l'artère pulmonaire, un raccourcissement du temps d'accélération pulmonaire ou une encoche systolique au niveau du flux pulmonaire, une dilatation de l'artère pulmonaire > 25 mm et une vélocité protodiastolique du flux d'insuffisance pulmonaire > 2,2 m/s; au niveau auriculaire, une dilatation de la veine cave inférieure ou encore une dilatation de l'oreillette droite (OD) (Figure 1).

La suspicion clinique et échographique sera ensuite confirmée par cathétérisme droit, qui est indispensable pour les groupes 1 et 4. Des oxymétries étagées seront réalisées si la saturation en O<sub>2</sub> dans l'artère pulmonaire est > 75% et en cas de doute sur un shunt gauche-droite. Le débit cardiaque est mesuré par thermodilution ou par la méthode de Fick (17). Un test de vasoréactivité est indiqué dans les cas d'HTP idiopathique, héritable ou induite par des médicaments ou des toxiques; la réponse est considérée comme positive en cas de diminution de la PAPm  $\geq 10$  mmHg ET une PAPm  $\leq 40$  mmHg sans changement de débit cardiaque. Ensuite d'autres examens seront réalisés afin d'affiner le diagnostic étiologique :

- La tomodensitométrie (TDM) thoracique a montré son utilité au niveau diagnostique et pronostique(18). Un diamètre de l'artère pulmonaire  $\geq 29$  mm et un rapport artère pulmonaire/aorte ascendante  $\geq 1$  peuvent suggérer une HTP. Un rapport artère segmentaire / bronche >1 dans 3 ou 4 lobes a une haute spécificité pour HTP(19,20). La TDM permet également de porter un diagnostic de maladie parenchymateuse pulmonaire et maladie veino-occlusive. Des images en verre dépoli sont présentes chez 1/3 des patients HTP(18).
- La scintigraphie de ventilation/perfusion a une meilleure sensibilité par rapport à l'angio-TDM thoracique pour le diagnostic de groupe 4(21).
- L'angioTDM thoracique est réalisée dans le cadre du bilan d'opérabilité dans les cas d'HTP groupe 4 (22), de même que l'angiographie pulmonaire(23).

- Le gold standard pour caractériser les volumes ventriculaires droits est l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque (24–26).
- Une échographie abdominale recherche des signes d'hypertension portale.
- Un bilan génétique, notamment la recherche d'une mutation BMPR2, est proposé en cas d'HTP idiopathique ou familiale. Si cette mutation est négative, ou s'il existe des antécédents personnels ou familiaux de télangiectasie hémorragique, les mutations BMPR2 et ENG sont également recherchées.

### 1.5 Pronostic dans l'hypertension pulmonaire

Dans l'HTP, en l'absence de traitement, le pronostic est sombre. Le suivi du patient avec évaluation de la sévérité de la pathologie à chaque consultation est donc essentiel. Dans une étude le sexe masculin et l'âge au diagnostic ont montré une valeur pronostique négative(27), mais cela n'a pas été confirmé par d'autres études. L'étiologie a un impact sur le pronostic : l'HTP secondaire aux cardiopathies congénitales a un meilleur pronostic par rapport à l'HTP idiopathique(28). La mortalité liée à l'HTP a diminué pendant les 20 dernières années, grâce à une sensibilisation du corps médical, un diagnostic plus précoce, une stratification du risque et surtout grâce à l'apparition de plusieurs traitements spécifiques. Un registre japonais très récent(29) a mis en évidence une amélioration pronostique sensible, en particulier pour le groupe idiopathique et héritable, cible des traitements modernes. En revanche, le pronostic reste peu favorable dans l'HTAP liée à la sclérodémie(30), le groupe 3 et l'HTAP porto-pulmonaire(31). L'endartériectomie et l'angioplastie pulmonaire ont permis d'améliorer la survie des patients du groupe 4.

La mortalité est également corrélée à la sévérité de la pathologie estimée par la classe WHO(32–35) et également aux capacités à l'effort estimées par le TM6M : la survie est meilleure quand la distance parcourue est >440m(36). De nombreux marqueurs biologiques ont été évalués mais seuls le BNP et le NT-proBNP sont utilisés pour leur valeur pronostique au diagnostic et pendant le suivi(37).

L'étude échographique comprend la surface de l'oreillette droite (OD) et du VD, la quantification de l'insuffisance tricuspidienn (IT), l'index d'excentricité, les paramètres de contractilité VD (strain VD, Tei, TAPSE)(38–45). La valeur de la PAPs n'est pas pronostique(33,34,46). Les facteurs pronostiques à l'IRM cardiaque sont une augmentation du volume VD, une diminution du volume du ventricule gauche (VG), une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire droite (FEVD) et une diminution du volume d'éjection ou *stroke volume* (SV)(24,26,47,48). Le cathétérisme droit précise la pression de l'OD (POD), le DC et l'index cardiaque (IC) et la saturation veineuse en O<sub>2</sub>. La valeur de PAPm est diagnostique mais non pronostique (27,33,34,46,49). Au-delà du diagnostic, l'indication du bilan hémodynamique reste discutée. En effet, un bilan hémodynamique régulier n'a

pas fait les preuves de son utilité, mais il est nécessaire quand une décision thérapeutique en découle. Nous détaillerons plus tard les particularités du bilan hémodynamique et échographique dans l'HTP. La stratification du risque se fait donc en s'appuyant sur plusieurs paramètres, le but étant que le patient soit à bas risque pendant le suivi (Tableau 3).

**Tableau 3.** Stratification du risque dans l'HTP(14).

Déterminants du pronostic <sup>a</sup> (mortalité estimée à 1 an)	Risque faible < 5 %	Risque intermédiaire 5-10 %	Risque élevé > 10 %
Signes cliniques de défaillance cardiaque droite	Absents	Absents	Présents
Progression des symptômes	Non	Lente	Rapide
Syncope	Non	Syncopes occasionnelles <sup>b</sup>	Syncopes répétées <sup>c</sup>
Classe fonctionnelle de l'OMS	I, II	III	IV
6MWD	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Épreuve d'effort cardiopulmonaire	Pic de VO <sub>2</sub> > 15 ml/min/kg (> 65 % de la valeur prédite) Pente VE/VCO <sub>2</sub> < 36	Pic de VO <sub>2</sub> 11-15 ml/min/kg (35-65 % de la valeur prédite) Pente VE/VCO <sub>2</sub> 36-44,9	Pic de VO <sub>2</sub> < 11 ml/min/kg (< 35 % de la valeur prédite) Pente VE/VCO <sub>2</sub> ≥ 45
Taux plasmatiques de NT-proBNP	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1 400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1 400 ng/l
Imagerie (échocardiographie, IRMc)	Surface de l'OD < 18 cm <sup>2</sup> Pas d'épanchement péricardique	Surface de l'OD 18-26 cm <sup>2</sup> Pas d'épanchement péricardique ou épanchement minime	Surface de l'OD > 26 cm <sup>2</sup> Épanchement péricardique
Hémodynamique	RAP < 8 mmHg IC ≥ 2,5 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> > 65 %	RAP 8-14 mmHg IC 2,0-2,4 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60-65 %	RAP > 4mmHg CI ≥ 2,0 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> < 60 %

## 1.6 Traitement de l'hypertension pulmonaire

Le traitement se déroule en trois phases(50). En premier lieu des mesures générales sont mises en route, parmi lesquelles le début d'un traitement symptomatique (diurétiques, oxygénothérapie) et le patient est adressé vers un centre de référence. Un traitement spécifique est débuté ensuite et, si la réponse est insuffisante, plusieurs traitements sont associés ou une greffe est envisagée. Nous détaillons par la suite les différentes classes de traitement spécifique.

- 1) Les **inhibiteurs calciques** à forte dose (nifédipine 120-140mg, diltiazem 240-720mg, amlodipine 20mg) sont réservés aux patients avec un test de vasoréactivité positif.
- 2) Les **antagonistes du récepteur de l'endothéline** bloquent l'action de cette dernière, dont l'activation anormale dans l'HTP est à l'origine d'une vasoconstriction et prolifération cellulaire(51,52). De cette classe font partie l'ambrisentan, le bosentan et le macitentan.
- 3) Les **inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5** (sildénafil, tadalafil, vardenafil) et les **stimulateurs de la guanylate cyclase** (riociguat) agissent sur la même cascade pour inhiber la

dégradation du monoxyde d'azote, qui a un effet vasodilatateur et antiprolifératif. Le riociguat en particulier a montré son efficacité aussi bien dans le groupe 1 que dans le groupe 4.

- 4) Les **analogues de la prostacycline** (beraprost, époprosténol, iloprost, tréprostinil) et les **agonistes du récepteur de la prostacycline** (sélexipag) favorisent l'action de vasodilatation, inhibition plaquettaire et antiproliférative. Le pathway de la prostacycline est inhibé dans l'HTAP(53).

Chez les patients avec une HTAP sévère, une trithérapie d'emblée a montré un bénéfice(54). Très récemment, dans l'étude AMBITION, la bithérapie d'emblée par tadalafil et ambrisentan a fait ses preuves pour les patients en classe NYHA II et III(55). Pour l'HTP post-embolique, l'endartériectomie est en effet le traitement de premier choix, qui permet la normalisation clinique et hémodynamique pour la majorité des patients(56–58). Pour les patients inopérables ou avec une HTP récidivante, il reste une place pour les traitements spécifiques(59–61), en particulier le riociguat qui a montré son efficacité sur le test de marche de 6 minutes et les RVP(62). Des résultats encourageants proviennent aussi de l'angioplastie pulmonaire(63–65), réalisée dans des centres expérimentés. Pour minimiser les risques d'œdème de reperfusion, l'angioplastie est réalisée sur 1 ou 2 segments à la fois et chaque patient bénéficie, en moyenne, de 4,8 séances. L'atrioseptostomie au ballon(66,67) reste un traitement de dernier recours en cas de défaillance droite ou syncope malgré un traitement médical optimal. L'échec de la thérapie maximale doit inciter à une inscription précoce sur la liste de transplantation. La survie en cas de greffe, qui est bi-pulmonaire dans la majorité des cas, est de 52-75% à 5 ans, 45-66% à 10 ans.



## 2. Évaluation hémodynamique et échographique dans l'hypertension pulmonaire

### 2.1 Évaluation hémodynamique dans l'hypertension pulmonaire

Le cathétérisme cardiaque droit représente l'examen de référence du diagnostic de l'HTP, de la détermination de ses paramètres hémodynamiques et donc du traitement qui en découle(68).

Dans un centre expérimenté, le taux de complication reste faible, de l'ordre de 1,1%, principalement en rapport avec la voie d'abord et la survenue d'arythmie, dont 0,055% est fatale(69). Outre les complications liées à l'abord vasculaire, la survenue d'arythmie, d'hypotension et l'exposition à la fluoroscopie, le cathétérisme cardiaque a un coût en termes de temps et de ressources économiques. En effet, il nécessite une hospitalisation avec une équipe médicale et paramédicale formée, une évaluation invasive des paramètres hémodynamiques et le repos au lit en cas d'abord fémoral. De plus, comme cela a été montré précédemment, cet examen doit être réalisé au moment du diagnostic mais également de manière répétée au cours du suivi.

Différentes mesures sont réalisées à l'aide d'un cathéter micro-manomètre :

- La Pcap en mmHg
- Le débit cardiaque en L/min (indexé en L/min/m<sup>2</sup>)
- Les RVP en unités Wood (UW)
- Le gradient trans-pulmonaire (GTP) en mmHg
- La POD en mmHg
- La PAPm en mmHg

#### *La pression capillaire :*

La mesure de la Pcap permet de distinguer les formes pré-capillaires ( $\leq 15$ mmHg) des formes post-capillaires ou mixtes ( $> 15$ mmHg). Le cathéter est monté jusqu'au réseau artériel pulmonaire pour obtenir en télédiastole la pression pulmonaire d'occlusion, qui est un reflet de la Pcap. En cas de doute sur la mesure il est possible de mesurer la saturation, qui doit être  $\geq 90\%$  ou égale à la saturation pulsée systémique  $\pm 5\%$ .

#### *Mesure du débit cardiaque :*

La mesure du débit cardiaque peut se faire par la méthode dite de thermodilution (recommandée par l'ESC) ou par la méthode de Fick. La technique de thermodilution consiste en l'injection de 10 millilitres de sérum salé froid via le cathéter dans l'OD ; la variation de température est ensuite mesurée dans l'AP. Le débit cardiaque, qui est indirectement proportionnel à la modification de température du sang,

est ensuite calculé(70). La méthode de Fick détermine le débit cardiaque *via* le rapport entre la consommation en oxygène et la différence artériovoineuse du contenu sanguin en oxygène. Cette méthode demande donc la mesure de la  $VO_2$ , ce qui est moins souvent fait en pratique. Il est possible, mais beaucoup moins précis, d'utiliser la valeur de  $VO_2$  indiquée par des nomogrammes en fonction de la taille et du poids du patient (méthode de Fick indirecte). Le débit cardiaque est indexé à la surface corporelle (appelé index cardiaque). Les valeurs normales sont comprises entre 2,4 et 4 L/min/m<sup>2</sup>. Il est ensuite possible de calculer le SVi à partir de ces mesures.

La concordance entre la thermodilution et la méthode de Fick a été débattue, notamment en présence d'une insuffisance tricuspide importante. Depuis les années 80, différentes études ont montré une sous-estimation du débit cardiaque par thermodilution en présence d'une IT(71,72). En 1999 Hoepfer et al ont montré au contraire une excellente concordance, même en présence d'un bas débit cardiaque et indépendamment de la sévérité de l'IT(17). Dans une étude plus récente, la méthode de Fick seule paraissait valable, mais la différence entre Fick et thermodilution ne dépendait pas de la présence d'une IT(73). Par ailleurs, le DC par thermodilution a une valeur prédictive supérieure à la méthode de Fick pour prédire la mortalité(74).

#### *Mesure des pressions dans les cavités droites (PAPm et POD) :*

Ces mesures de pression sont réalisées au sein des cavités concernées. L'obtention de la PAPm est nécessaire au diagnostic d'HTP. La POD est une mesure de la pression veineuse centrale, mais est influencée aussi par la compliance atriale, la fonctionnalité de la valve tricuspide, la compliance VD. L'élévation de la POD constitue un facteur de risque de mortalité dans des nombreuses cardiopathies(75). Le signe de Kussmaul(76), correspondant à l'augmentation inspiratoire de la POD secondaire à un défaut de compliance VD, est de mauvais pronostic pour patients en attente de greffe.

#### *Le gradient trans-pulmonaire :*

Le GTP est calculé par soustraction de la Pcap de la PAPd. Il a été retiré de la définition hémodynamique des différents groupes d'HTP au cours du dernier congrès mondial(1) mais faisait partie des recommandations de l'ESC 2015(14) afin d'aider à la distinction entre la forme post capillaire isolée ( $GTP < 7$  mmHg et  $RVP \leq 3$  mmHg) et la forme mixte ( $GTP \geq 7$  mmHg et  $RVP > 3$  mmHg).

#### *Les résistances vasculaires pulmonaires :*

Les RVP représentent le 75% de la post-charge VD totale et dépendent du diamètre des artères distales et des artérioles. Les RVP sont facilement calculées par la loi de Poiseuille :  $RVP = (PAPm - Pcap) / DC$ .

Le cathétérisme droit est actuellement utilisé non seulement pour le diagnostic mais aussi pour l'évaluation de la réponse thérapeutique et donc pour l'adaptation du traitement(77). Nous détaillons par la suite les différentes études consacrées à l'analyse de la valeur prédictive des paramètres hémodynamiques.

**Tableau 4.** Valeur prédictive des paramètres hémodynamiques dans différentes études(77).

Table 1  
Predictive significance of hemodynamic parameters measured at rest

Study	N*	mRAP	mPAP	Cardiac Output	Cardiac Index	PVR	SVI	Compliance
NIH registry <sup>11</sup>	194	✓ <sup>†</sup>	✓ <sup>†</sup>	NA	✓ <sup>†</sup>	NA	NA	NA
French PAH registry <sup>13</sup>	354	✓ <sup>‡</sup>	NS	✓ <sup>†</sup>	✓ <sup>‡</sup>	NS	NA	NA
REVEAL <sup>18</sup>	2,716	✓ <sup>†</sup>	✓ <sup>‡</sup>	NA	✓ <sup>‡</sup>	✓ <sup>†</sup>	NA	NA
French epoprostenol cohort <sup>2</sup>	178	✓ <sup>†</sup>	✓ <sup>‡</sup>	NA	NS	NA	NA	NA
US epoprostenol study <sup>19</sup>	162	✓ <sup>‡</sup>	NS	NA	NS	NS	NA	NA
PAH-CTD cohort <sup>20</sup>	429	✓ <sup>‡</sup>	✓ <sup>‡</sup>	NA	✓ <sup>‡</sup>	✓ <sup>‡</sup>	NA	NA
IPAH study <sup>22</sup>	104	✓ <sup>‡</sup>	NS	NA	✓ <sup>‡</sup>	✓ <sup>‡</sup>	NA	✓ <sup>‡</sup>
SSc-PAH <sup>21</sup>	76	NS	NS	NA	✓ <sup>†</sup>	✓ <sup>†</sup>	✓ <sup>†</sup>	✓ <sup>†</sup>

IPAH = idiopathic PAH; mPAP = mean pulmonary arterial pressure; NA = not assessed; NIH = National Institutes of Health; NS = not significant; PAH = pulmonary arterial hypertension; PAH-CTD = PAH associated with connective tissue disease; PVR = pulmonary vascular resistance; mRAP = mean right atrial pressure; SSc-PAH = PAH associated with systemic sclerosis; SVI = stroke volume index.

✓ = significant.

\*Not all patients had data for all variables.

<sup>†</sup>Univariate and multivariate.

<sup>‡</sup>Univariate only.

Adapted from *J Am Coll Cardiol*,<sup>2,22</sup> *Ann Intern Med*,<sup>11</sup> *Circulation*,<sup>13,18,19</sup> and *Am J Respir Crit Care Med*.<sup>20,21</sup>

- Dans le registre NIH, des années 80(32), la POD (OR 1,99 CI 1,47-2,69), la PAPm (OR 1,16 CI 1,05-1,28), et l'IC (OR 1,67 CI 1.22-2,17) à l'état basal sont corrélés à la survie.
- Dans le registre français(78), POD et IC sont corrélés à la survie, mais pas la PAPm.
- Dans le registre américain REVEAL(27), dédié au groupe 1, une POD >20mmHg (HR 1,79 CI 1,0-3,1) et des RVP >32mmHg (HR 4,08 CI 2,0-8,3) étaient facteurs prédictifs de mortalité.
- Dans la cohorte française qui a validé l'utilisation de l'époprostenol(33), à l'état basal, une POD >12mmHg était associée à une surmortalité. Après 3 mois de traitement, la POD, la PAPm, une augmentation de l'IC <0,5L/min/m<sup>2</sup>, une diminution des RVP <30% étaient également de mauvais pronostic. Dans cette étude, une PAPm basse à l'état basal et après thérapie était plutôt de mauvais pronostic, témoignant d'une dysfonction ventriculaire droite sévère.
- Dans l'étude américaine sur l'époprostenol(44), à l'état basal la POD était associée à survie. Au suivi, les changements en IC et POD étaient prédictifs de survie.
- Une étude sur l'HTAP liée aux connectivites(79) a aussi confirmé, en analyse univariée, le pouvoir prédictif de POD, IC, PAPm, RVP.
- Une cohorte de patients avec une HTAP liée à la sclérodémie(80) a montré que RVP et SVI ont une valeur pronostique.

La saturation veineuse en oxygène (SvO<sub>2</sub>), très souvent utilisée en réanimation comme indice indirect de débit cardiaque, a également été étudiée dans l'HTP. Par exemple, une étude a montré une corrélation entre SvO<sub>2</sub> et BNP chez des patients traités par époprosténol ; la SvO<sub>2</sub> été aussi associée au pronostic(81). En effet, les recommandations de l'ESC préconisent la mesure de la POD, de l'IC par thermodilution et aussi de la SvO<sub>2</sub> en raison de leur valeur pronostique(14).

Les paramètres cliniques, en particulier la classe NYHA et le TM6M, ne sont pas bien corrélés aux paramètres hémodynamiques. En effet, NYHA et TM6M sont un reflet de la capacité du VD à augmenter le débit en réponse à une augmentation de la demande en O<sub>2</sub>, alors que les mesures hémodynamiques sont faites en condition de repos.

## 2.2 Évaluation échocardiographique dans l'hypertension pulmonaire

Comme nous l'avons vu, l'échocardiographie permet d'évaluer les conséquences de l'HTP sur les cavités droites en termes de volume, fonction, mécanisme adaptatif et de mesurer de façon indirecte les pressions pulmonaires. L'échocardiographie reste donc un examen indispensable à but diagnostique, pronostique et dans l'évaluation de la réponse au traitement. En effet, les signes échographiques peuvent précéder la dégradation clinique(82). Plusieurs paramètres échographiques ont démontré leur valeur prédictive. Le TAPSE par exemple, ainsi que le delta TAPSE, sont fortement associés à la mortalité et à la réponse thérapeutique(83,84). Le TAPSE est également bien corrélé avec la FEVD mesurée à l'IRM. L'onde S peut prédire une amélioration de la FEVD(85). Plus récemment le strain ventriculaire droit a aussi fait ses preuves dans cette pathologie(45,86). Toutefois, la géométrie du VD est difficilement étudiable en échographie bidimensionnelle et le *gold standard* pour la mesure de la FEVD reste l'IRM. En revanche, les valeurs retrouvées en échographie tridimensionnelle sont comparables avec celles obtenues par IRM. Il faut rappeler que la FEVD, la *fractional area change* (FAC) et le TAPSE sont tous dépendants des conditions de charge et par conséquent ne sont pas de vraies mesures de contractilité intrinsèque(87).

Une IT moyenne ou sévère est associée à un mauvais pronostic dans de nombreuses cardiopathies, surtout gauches(88). Dans l'HTAP, elle est associée à une diminution des capacités à l'effort et à la dysfonction VD(89). L'IT est également responsable d'un remodelage ventriculaire, avec une augmentation de la sphéricité, une dilatation de l'anneau tricuspide, et un *tethering* de la valve tricuspide, ce qui entraîne un cercle vicieux(90–92). La baisse des pressions pulmonaires suite au traitement permet un remodelage inverse, une diminution de l'IT et une amélioration clinique(90). Dans une étude récente, le pronostic à long terme était meilleur dans le groupe de patients sans IT

moyenne à sévère(93). L'IT peut aussi fausser des paramètres de fonction systolique tels que le TAPSE, la FEVD, la FAC en tant que voie de décharge pour un VD défaillant(94).

Une augmentation du ratio entre la durée de la systole et de la diastole (SD ratio) est de mauvais pronostic dans l'HTP associée à une cardiopathie congénitale(95). Dans une autre étude, le SD ratio ajusté est prédictif du risque de décès ou greffe tout le long du suivi(96). Une plus grande diminution du ratio a été observée chez les patients recevant une thérapie combinée, conséquence plus du raccourcissement de la systole que de l'allongement de la diastole. Tei a démontré que la systole prolongée est secondaire à une plus longue phase isovolumique, contrebalancée par un temps d'éjection plus court(97). Le ratio SD est une simplification de l'index de Tei.

L'élargissement de l'OD est fréquemment retrouvé chez les patients à plus haut risque. Il dérive d'une insuffisance tricuspide fonctionnelle ou d'une dysfonction diastolique du VD, les deux étant souvent présentes dans l'insuffisance VD(39).

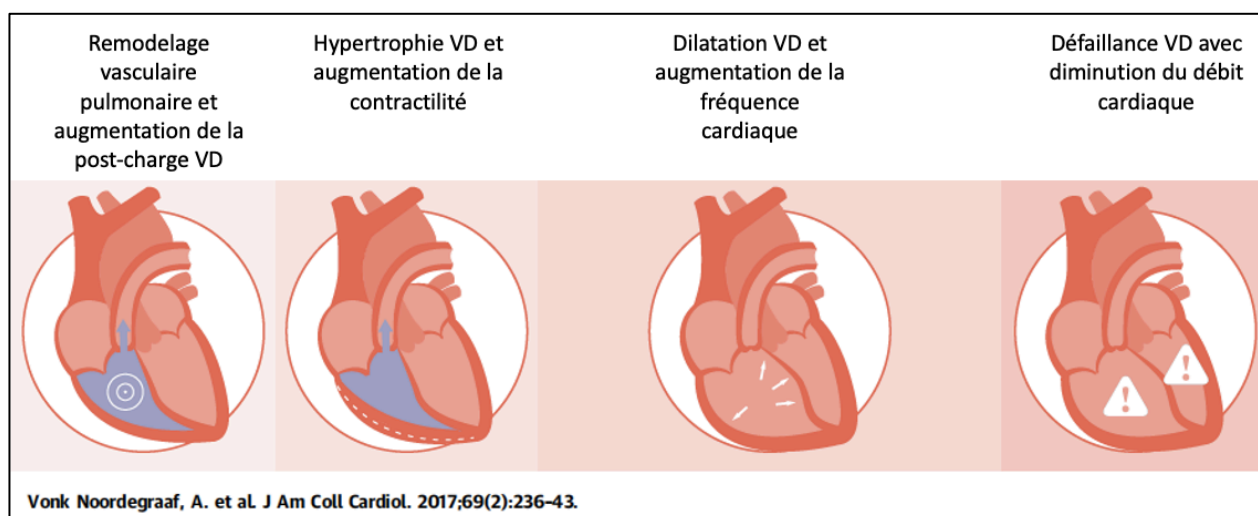
La présence d'un épanchement péricardique a été souvent observée chez les patients les plus graves et constitue, avec l'augmentation de volume de l'OD, un facteur de risque de mortalité et de transplantation(39,98). Déjà en 1989 la présence d'un épanchement péricardique était la seule variable parmi plusieurs paramètres échographiques et hémodynamiques à être corrélée avec la mortalité(99). Dans une étude de 1999, Hinderliter et al ont retrouvé un épanchement péricardique chez 54% des patients et l'abondance de l'épanchement était associée aux paramètres hémodynamiques et échographiques de défaillance VD, ainsi qu'à un mauvais pronostic à un an(100). L'épanchement péricardique dans l'HTP résulte probablement d'un obstacle au retour veineux et lymphatique, suite à l'augmentation de la POD dans la phase la plus avancée de la maladie.

### 3. Le *stroke volume* ou volume d'éjection systolique

Le *stroke volume* représente le volume éjecté par un ventricule à chaque battement. Il est habituellement indexé à la surface corporelle. En cathétérisme cardiaque, il est calculé en divisant l'index cardiaque par la fréquence cardiaque. En échographie, il est calculé grâce à une équation de continuité. À l'intérieur d'un conduit, le débit ( $Q$ ) est le produit de la vitesse moyenne spatiale ( $V$ ) par la surface ( $S$ ) :  $Q = \bar{V}S$ . En appliquant cette équation, le débit cardiaque est calculé ainsi :  $Q = \pi R^2 \int V(t) dt$ . Le rayon ( $R$ ) de la surface est calculé à partir de la mesure de la chambre de chasse. La connaissance par le Doppler pulsé de l'évolution de la  $V_{max}$  et son intégration en fonction du temps (ITV) rend aisé le calcul du volume d'éjection systolique (VES) :  $VES = \pi R^2 \times ITV$ . Selon les dernières recommandations des sociétés savantes en échocardiographie, le volume d'éjection normal moyen va de 66 à 73 ml chez les hommes et de 49 à 55 ml chez les femmes. Les mesures indexées à la surface corporelle sont de 33ml/m<sup>2</sup> chez les hommes et de 29 ml/m<sup>2</sup> chez les femmes(16). En IRM les valeurs sont globalement plus élevées, 54 ml/m<sup>2</sup> chez les hommes et 48 ml/m<sup>2</sup> chez les femmes(101).

Le volume d'éjection est un paramètre particulièrement intéressant dans l'HTP. En effet, devant une augmentation de sa post-charge, le VD est capable d'augmenter sa contractilité de 4 à 5 fois, maintenant un volume d'éjection approprié(102). Mais la réponse inotrope est ensuite inhibée et le volume d'éjection diminue(103). Le VD se dilate et le débit cardiaque est maintenu uniquement grâce à une augmentation de la fréquence cardiaque. La défaillance VD surviendra donc à un stade avancé de la maladie, quand en réalité la contractilité est déjà atteinte (Figure 2). L'étude du *stroke volume* est donc intéressante parce que sa diminution survient à un stade plus précoce de la maladie par rapport à la diminution du débit cardiaque.

**Figure 2.** Corrélation entre SVi échographique et SVi hémodynamique.



En 2006 Holverda et al ont étudié la réponse à l'effort chez des patients avec HTP versus un groupe de témoins(104). Le SVi n'augmente pas à l'effort chez ces patients et le débit cardiaque est augmenté seulement en augmentant la fréquence cardiaque, alors que chez les sujets sains il existe une réponse inotrope en plus de celle chronotrope. Ces observations concordent avec une étude antérieure où le volume d'éjection mesuré par tomодensitométrie diminuait à l'effort chez les patients HTP(105). La valeur pronostique du SVi calculé par IRM ou par méthode de Fick a été étudiée par van Wolferen et al(24). Dans cette étude, concernant 64 patients avec HTP, un SVi bas ( $\leq 25 \text{ ml/m}^2$ ) et une diminution du SVi après 1 an de traitement étaient prédictifs de mortalité. Les mêmes auteurs ont observé qu'un changement de  $10 \text{ ml/m}^2$  à 1 an de suivi était à considérer comme cliniquement significatif et bien concordant avec le changement dans le TM6M(106). Provencher et al ont montré que le stroke volume et la réponse chronotrope déterminent la distance parcourue au TM6M(107).

Un registre réalisé entre 2006 et 2016 a cherché à mettre en évidence des variables hémodynamiques pronostiques après début du traitement(108). Aucun paramètre hémodynamique n'était prédictif à l'état basal, alors que les critères cliniques (âge, sexe masculin, étiologie idiopathique, NYHA, TM6M) gardaient leur valeur prédictive. Ceci est probablement secondaire aux changements thérapeutiques récents (thérapie initiale plus agressive avec bi- ou trithérapie d'emblée). Après instauration du traitement, un SVi bas et une POD élevée avaient une valeur pronostique. En plus, un SVi bas était toujours prédictif de pronostic négatif même en présence d'autres paramètres positifs (NYHA I ou II, IC  $> 2,5 \text{ L/min}$ , TM6M  $> 440 \text{ m}$ ). Le seuil de SVi était de  $38 \text{ ml/m}^2$ , correspondant à la limite basse de la normale(101). Ce paramètre est un meilleur indicateur de la fonction ventriculaire droite que l'IC. En effet l'augmentation de la surcharge entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque ce qui augmente l'IC sans améliorer la performance contractile VD(109). Malgré cela, dans une revue de Galiè et al qui inclut 23 études contrôlées et randomisées(110), nous observons que l'IC a été choisi comme critère de jugement dans 12 études, dont 9 rapportent une amélioration de l'IC après traitement, et seulement une étude rapporte comme critère le stroke volume isolé(111). Il est intéressant de noter que dans 9 études sur 12, l'IC n'a pas changé après traitement : ce qui est en accord avec le fait que le traitement, quand il est administré avant la défaillance droite, va entraîner une baisse des résistances pulmonaires, une amélioration de la contractilité VD et donc finalement une réponse chronotrope négative. Le débit cardiaque reste le même mais la contribution de la réponse chronotrope est beaucoup moins importante quand le traitement est efficace.

Nous retrouvons le même résultat dans une étude sur les facteurs hémodynamiques prédictifs de survie dans l'HTAP liée à la sclérodermie(80). Le pronostic dans ce cas est particulièrement défavorable, possiblement à cause d'une dysfonction myocardique plus importante(112). Dans cette étude, IC, RVP et PAPm n'étaient pas prédictifs une fois ajustés sur la NYHA. En revanche, pour un SVi  $< 30 \text{ ml/m}^2$ , le risque de décès était multiplié par 2. Dans une autre étude qui compare HTAP

idiopathique et HTAP liée à la sclérodémie, pour POD et IC comparables, les patients avec sclérodémie avaient un SVi plus bas témoignant d'une atteinte plus importante à la contractilité VD(113).



## OBJECTIFS

---

Le suivi des patients avec HTP nécessite actuellement une prise en charge diagnostique et pronostique invasive par cathétérisme droit. Le *stroke volume* indexé, calculé à partir des mesures hémodynamiques, a montré sa valeur prédictive. Il est possible de calculer ce paramètre également en échographie par équation de continuité.

Les objectifs de cette étude sont les suivants :

- Confirmer dans notre cohorte de patients le rôle pronostique des paramètres hémodynamiques que sont l'index cardiaque et le *stroke volume* indexé
- Associer les valeurs de paramètres échographiques simples aux paramètres de cathétérisme cardiaque droit : index cardiaque et *stroke volume* indexé
- Évaluer la valeur pronostique de paramètres échocardiographiques simples dans notre cohorte de patients avec hypertension pulmonaire

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

---

### 1. Population

Nous avons inclus pour cette étude les données anonymisées de patients suivis au sein du centre de compétence pour la prise en charge de l'hypertension pulmonaire du CHU de Nice. Tous les patients avaient une HTP précapillaire ou mixte. Les patients ayant bénéficié d'une échocardiographie spécialisée ainsi que d'un cathétérisme cardiaque droit ont été sélectionnés. A l'intérieur de ce groupe, nous avons ensuite sélectionné uniquement les patients avec une ETT et un cathétérisme droit réalisés à moins de 30 jours d'intervalle. Le suivi des patients a été réalisé via le registre informatisé des patients ou par contact téléphonique. Les patients avaient au moment de l'échographie cardiaque été prévenus de l'utilisation potentielle des données anonymisées de leur examen à des fins de recherche clinique (information orale et affiche « Cardiogen » et « Respifil » filières maladies rares en salle d'attente).

#### 1.1 Critères d'inclusion des patients

- Tout patient suivi pour HTP avérée ou suspectée au sein du CHU de Nice

Critères d'exclusion :

- HTP post-capillaire
- Données manquantes pour l'échographie et/ou le cathétérisme
- Présence d'un shunt intra cardiaque

#### 1.2 Données cliniques et biologiques

Les données suivantes, issues du dossier médical informatisé, ont été recueillies : âge, sexe, groupe d'HTP, traitement spécifique, date des examens, poids, taille, surface corporelle, taux de BNP, classe fonctionnelle NYHA, TM6M, âge au premier examen. La date de décès ou de greffe était également notée.

#### 1.3 Échocardiographie

L'échocardiographie 2D a été réalisée sur un appareil Philips EPIQ 7 par deux opérateurs expérimentés dans l'acquisition des mesures du ventricule droit. Toutes les mesures ont été réalisées selon les recommandations de l'American Society of Echocardiography (ASE)(15) et de l'EACVI(16). Les paramètres mesurés en échocardiographie étaient :

- Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) (%)
- Intégrale temps vitesse (ITV) sous pulmonaire (cm)
- Diamètre de la chambre de chasse ventriculaire droite (CCVD) (mm)
- Fréquence cardiaque (bpm)
- Diamètre télé-diastolique du ventricule gauche (DTDVG) (mm)
- POD (mmHg)
- Pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) (mmHg)
- Diamètre d'admission VD en 4 cavités (DTDVD) (mm)
- TAPSE (mm)
- Onde S tricuspide (cm/s)
- Surface OD (cm<sup>2</sup>)
- Présence d'un épanchement péricardique
- Présence d'une IT moyenne à sévère

#### **1.4 Cathétérisme cardiaque droit**

Le cathétérisme cardiaque droit a été réalisé par les cardiologues interventionnels du CHU de Nice formés à la technique. Les données recueillies sont l'IC (en L/min/m<sup>2</sup>) et le SVi (en ml/m<sup>2</sup>) obtenu en divisant l'IC par la fréquence cardiaque. La méthode pour la mesure de l'IC était la thermodilution.

## 2. Analyse statistique

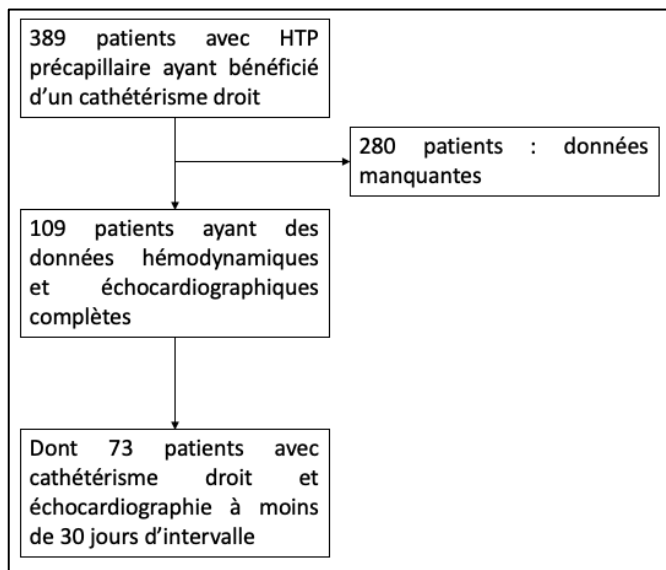
Les valeurs ont été représentées par la moyenne  $\pm$  écart-type si le paramètre suit la loi normal sinon par la médiane [IC95%]. La corrélation entre la méthode hémodynamique et celle échographique pour le calcul du SVi a été évaluée avec une méthode de régression linéaire, en particulier par le coefficient « r » de Pearson. Le coefficient de Pearson varie de manière continue de  $-1$  à  $1$  et présuppose que la relation qui existerait entre les deux variables soit de nature linéaire. Le signe traduit le sens de la relation linéaire et plus le coefficient se rapproche des extrêmes ( $-1$  et  $1$ ) plus la corrélation est forte. Enfin, il est accompagné d'un test statistique évaluant la probabilité que la valeur de r observée soit différente de 0. Une fois l'évaluation de la corrélation linéaire terminée, l'agrément entre les deux méthodes a été analysé en utilisant la méthode graphique de Bland-Altman, qui apprécie l'écart de valeurs obtenues à l'aide des deux techniques. Cette méthode consiste en la représentation de la différence des valeurs obtenues *via* les deux techniques par la moyenne des valeurs obtenues. Cette représentation fait également intervenir une limite de concordance supérieure et inférieure à 1,96 déviations standards de la moyenne. Nous avons également associé les paramètres en calculant une régression statistique de Passing Bablock entre paramètre échographique et paramètre hémodynamique, qui nous a permis d'obtenir une droite dont la formule est la suivante :  $y = ax + b$ .

L'analyse de survie a été réalisée grâce à une analyse de COX d'abord univariée puis multivariée qui a inclus comme paramètre la prise d'un traitement spécifique de l'HTAP, la classe NYHA, la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes et a testé tous les paramètres dont le p est  $< 0,1$  en analyse univariée. Le modèle de COX a intégré les variables non fixes dans le temps et chaque mesure répétée a été considérée comme nouvelle ligne d'analyse par le modèle. Les patients perdus de vue ont été censurés lors du suivi après leur dernière consultation mais ont été inclus dans l'analyse. Par la suite des courbes ROC ont été construites pour chaque paramètre pronostic en univarié afin de déterminer l'aire sous la courbe du paramètre et le seuil optimal. Les seuils obtenus par ces courbes ROC ont permis la création des courbes de Kaplan-Meier.

## RÉSULTATS

### 1. Caractéristiques de la population générale

Figure 3. Flow chart de l'étude.



De juillet 2008 à novembre 2018, 389 patients avec HTP précapillaire ou mixte ont bénéficié d'un cathétérisme droit au CHU de Nice. Les données échographiques et hémodynamiques concernant le *stroke volume* indexé étaient disponibles pour 109 patients. Pour 73 de ces 109 patients, au moins un cathétérisme droit et une ETT avaient été réalisés à moins de 30 jours d'intervalle (Figure 3). Les patients ont été suivis jusqu'à mai 2020. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le Tableau 5. L'âge médian

au diagnostic était de 66 ans (51-75 ans) et 57% de la population étaient de sexe féminin. La majorité des patients avait une HTP du groupe 1 (61%) et présentait une dyspnée classe NYHA 2 ou 3 (73,8%). La distance moyenne parcourue au TM6M était de  $361 \pm 120$  mètres. Le premier traitement choisi était le plus souvent un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (54 patients sur 92) ou un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (51 patients sur 92). Parmi les patients du groupe 4, deux ont bénéficié d'une endartériectomie pulmonaire et six d'une angioplastie pulmonaire. Durant un suivi médian de 3,3 ans (1,9-5,4 ans), 32 patients sont décédés et deux patients ont été transplantés.

**Tableau 5.** Caractéristiques des patients de notre étude. TM6M : test de marche de 6 minutes ; ICa<sup>2+</sup> : inhibiteur calcique ; ARE : antagoniste du récepteur de l'endothéline ; iPDE5 : inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 ; APC : agoniste de la prostacycline ; ARPC : agoniste du récepteur de la prostacycline.

Paramètre	Valeur
Âge au diagnostic (ans)	66 (51-75)
Sexe féminin, n(%)	62 (57%)
Poids (Kg)	70 (60-81)
Taille (cm)	167 (160-173)
Surface corporelle (m <sup>2</sup> )	1,8 ± 0,2
Décès, n (%)	32 (29%)
Transplantation pulmonaire (n)	2 (1,8%)
<b>Groupe HTP</b>	
1	70 (64%)
3	18 (17%)
4	20 (18%)
5	1 (1%)
BNP (ng/L)	293 ± 457
<b>NYHA (n=84)</b>	
1	9
2	28
3	34
4	13
TM6M (m)	361 ± 120
<b>Traitement initial (n=92)</b>	
ICa <sup>2+</sup>	3
ARE	54
iPDE5 ou riociguat	51
APC ou ARPC	1

## 2. Données hémodynamiques et échographiques

**Tableau 6.** Valeurs échographiques et hémodynamiques. IC : index cardiaque ; SVi : *stroke volume* indexé ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; DTDVG : diamètre télédiastolique du ventricule gauche ; DTDVD : diamètre télédiastolique du ventricule droit ; TAPSE : *tricuspid annular plane systolic excursion* ; POD : pression oreillette droite ; OD : oreillette droite ; ITV : intégral temps vitesse.

Paramètre	Valeur
IC (L/min/m <sup>2</sup> )	2,7 ± 0,8
SVi au cathétérisme droit (ml/m <sup>2</sup> )	36,0 ± 12,1
FEVG (%)	65,0 ± 6,9
DTDVG (mm)	41,4 ± 6,8
DTDVD (mm)	46,3 ± 7,8
TAPSE (mm)	19,9 ± 5,6
Onde S' (cm/s)	11,6 ± 3,0
Gradient VD-OD (mmHg)	61,4 ± 22,6
POD en échocardiographie (mmHg)	10,5 ± 4,8
Surface OD (cm <sup>2</sup> )	25,1 ± 9,0
CCVD (mm)	26,4 ± 4,3
ITV sous pulmonaire (cm)	15,1 ± 5,0
SVi en échocardiographie (ml/m <sup>2</sup> )	45,8 ± 18,9
Épanchement péricardique	15/109
IT	
Moyenne	10/109
Sévère	1/109

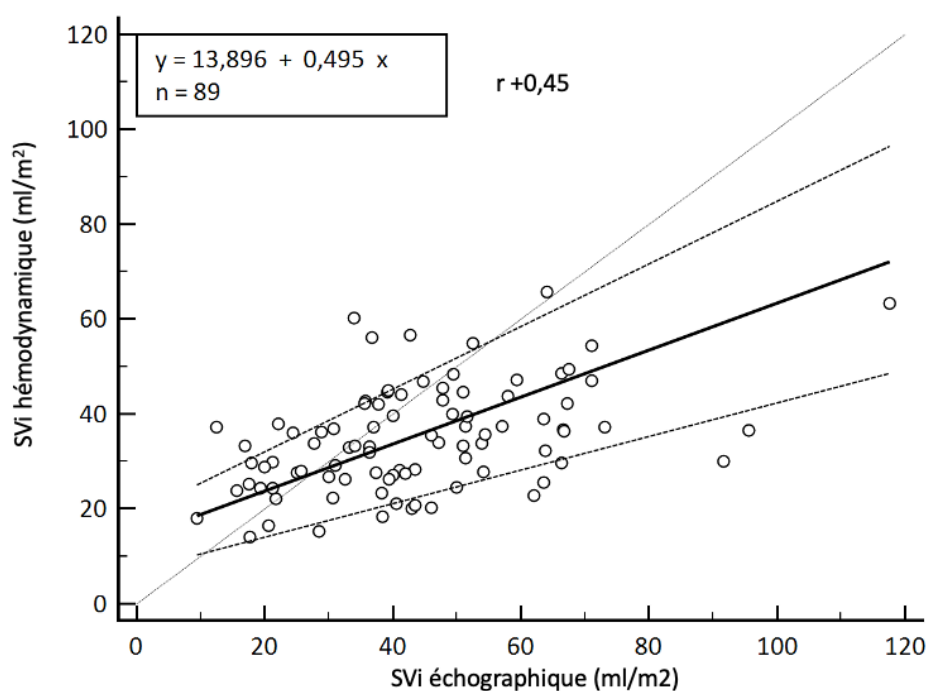
L'index cardiaque moyen était à la limite basse de la normale, à 2,7 ± 0,8 L/min/m<sup>2</sup>. Le *stroke volume* indexé calculé à partir de l'IC était de 36,0 ± 12,1 ml/m<sup>2</sup>. Quand il était calculé à partir des données échographiques, le *stroke volume* indexé était de 45,8 ± 18,9 ml/m<sup>2</sup>. La fonction ventriculaire gauche était en moyenne de 65,0 ± 6,9 mm. Le diamètre moyen télédiastolique ventriculaire gauche s'avérait dans la norme tandis que le diamètre moyen de la chambre d'admission ventriculaire droit révélait en moyenne une dilatation avec une valeur à 46,3 ± 7,8 mm. Les pressions

pulmonaires systoliques étaient élevées, avec un gradient moyen entre le VD et l'OD de 61,4 ± 22,6 mmHg, avec des paramètres à l'anneau relativement conservés. L'IT était évaluée comme moyenne dans dix cas et sévère en un seul cas. Quinze patients avaient un épanchement péricardique. Les données retrouvées au cathétérisme droit et en ETT sont résumées dans le Tableau 6.

### 3. Corrélation entre le stroke volume indexé hémodynamique et le stroke volume indexé échographique

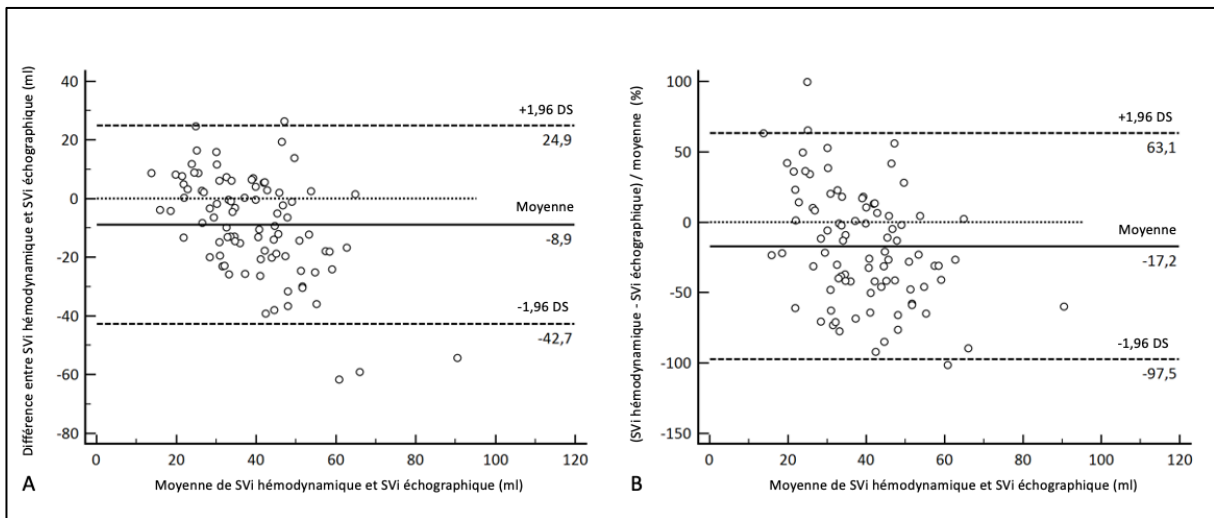
La corrélation entre les méthodes hémodynamique et échographique de calcul du stroke volume était faible avec un coefficient  $r$  de +0,45 (Figure 4). En utilisant la méthode échographique, les valeurs de SVi retrouvées étaient en moyenne de 8,9 ml (17,2%) supérieures aux valeurs retrouvées en cathétérisme droit. On explique cette différence par une probable surestimation de la CCVD dont la mesure se fait perpendiculairement au faisceau d'ultrasons et non dans les sens de ces derniers comme c'est le cas pour la CCVG. Toute erreur sur la CCVD est ensuite portée au carré, d'où la surestimation dans le calcul du débit cardiaque par équation de continuité. L'intervalle d'agrément était large : la limite supérieure était de 24,9 ml et celle inférieure de 42,7 ml (Figure 5), ce qui correspond à une marge supérieure à +63,1% et à une marge inférieure à -97,5%. Par rapport aux valeurs moyennes absolues de SVi, les différences retrouvées étaient trop importantes pour qu'on puisse conclure à un agrément entre les deux méthodes. Nous en avons conclu que les deux méthodes n'étaient pas comparables. Nous avons observé le même résultat dans le test de corrélation entre le SVi échographique et l'IC. En effet, le SVi échographique et l'IC hémodynamique n'étaient pas bien corrélés, avec des valeurs qui étaient assez dispersées autour de la ligne droite et un coefficient  $r$  qui s'approchait de 0 (Figure 6).

**Figure 4.** Droite de régression entre SVi échographique et SVi.

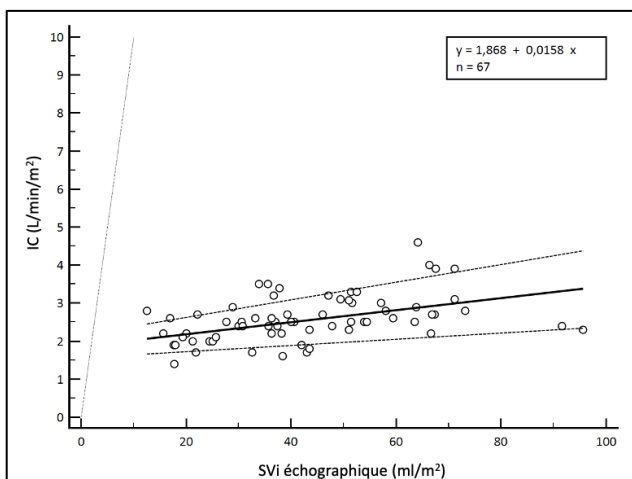




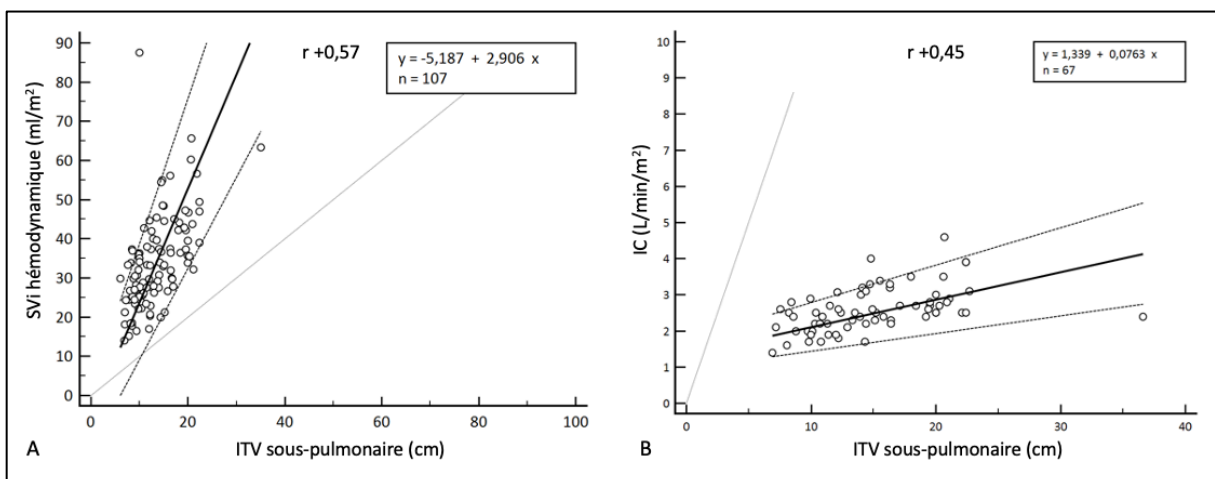
**Figure 5.** Graphique de Bland-Altman pour l'analyse de l'agrément entre la méthode échographique et la méthode hémodynamique.



**Figure 6.** Droite de régression entre SVI échographique et IC.



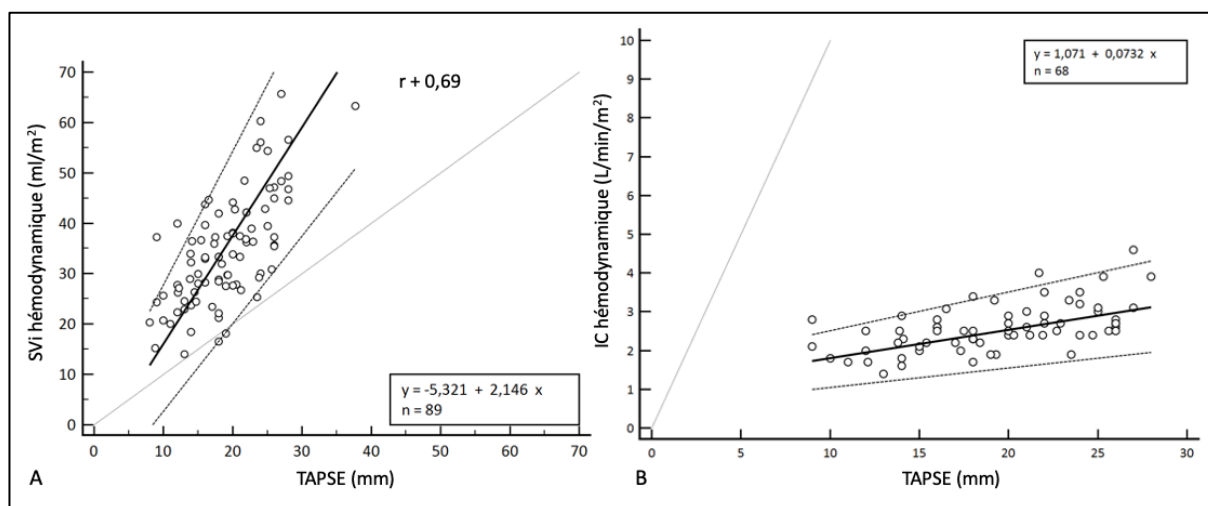
**Figure 7.** A : droite de régression entre ITV sous-pulmonaire et SVi hémodynamique. B : droite de régression entre ITV sous-pulmonaire et IC.



Pour s'affranchir de la potentielle source d'erreur due à la mesure de la CCVD, nous avons analysé la corrélation entre l'ITV sous-pulmonaire et le SVi hémodynamique. Celle-ci était plus forte, comme le montre la Figure 7A, avec un coefficient  $r$  à  $+0,57$  et un intervalle de confiance étroit (0,41-0,70). En revanche la corrélation était plus faible, mais toujours significative, entre ITV sous-pulmonaire et IC, avec un  $r$  à  $+0,46$  (0,30-0,60) (Figure 7B).

Nous avons ensuite vérifié si le SVi hémodynamique était corrélé à un paramètre de fonction systolique VD échographique comme le TAPSE. Il existait en effet entre les deux paramètres une corrélation linéaire avec un coefficient  $r$   $+0,69$  (0,56-0,79) (Figure 8). De façon similaire à ce qui a été observé plus haut, cette corrélation disparaissait quand nous prenions en considération l'IC et non le SVi hémodynamique. Le SVi hémodynamique pourrait donc être un meilleur indice de fonction systolique VD par rapport à l'IC. En effet, comme discuté plus haut, le maintien d'un IC correct est le fruit d'un mécanisme inotrope mais aussi chronotrope positif.

**Figure 8.** A : droite de régression entre TAPSE et SVi hémodynamique. B : droite de régression entre TAPSE et IC.



#### 4. Valeur pronostique du SVi hémodynamique

Plusieurs paramètres étaient associés à la probabilité de décès ou de transplantation. Comme nous pouvons le voir dans le Tableau 7 et dans la Figure 9, le SVi échographique n'était pas corrélé au risque de mortalité ou transplantation, alors que le SVi hémodynamique l'était. Les autres paramètres qui avaient une valeur pronostique en analyse univariée étaient : NYHA 3 ou 4, TM6M, BNP, IC, FEVG, DTDVD, CCVD, gradient OD-VD, POD, surface OD, TAPSE, ITV sous-pulmonaire. La présence d'un épanchement péricardique n'était pas corrélée au pronostic dans notre étude.

Tableau 7 Analyse de survie univariée.

Paramètre	HR	CI 95%	Analyse univariée (p)	Analyse multivariée (p)
Âge au premier examen	1,02	0,99-1,04	0,0676	NS
NYHA 2	1,42	0,53-3,79	0,4987	NS
NYHA 3	3,03	1,18-7,77	0,0213 *	NS
NYHA 4	10,04	3,87-26,06	<0,0001 *	0,0082
TM6M	0,99	0,99-1,00	<0,0001 *	0,0014
BNP	1,00	1,00-1,00	<0,0001 *	0,0023
IC	0,57	0,40-0,82	0,0022 *	0,0229
SVi hémodynamique	0,96	0,94-0,98	0,0003 *	0,0226
FEVG	1,05	1,01-1,08	0,0049 *	NS
DTDVD	1,05	1,01-1,08	0,0091 *	NS
CCVD	1,06	1,00-1,13	0,0457 *	NS
ITV sous-pulmonaire	0,88	0,83-0,94	0,0001 *	0,0094
SVi échographique	1,01	0,99-1,02	0,2467	NS
Gradient OD-VD	1,03	1,02-1,04	<0,0001 *	NS
Onde S'	0,99	0,91-1,09	0,8936	NS
POD	1,12	1,07-1,18	<0,0001 *	NS
Surface OD	1,07	1,05-1,10	<0,0001 *	NS
TAPSE	0,92	0,87-0,96	0,0004 *	0,0237
Épanchement péricardique	0,56	0,12-2,54	0,04509 *	NS

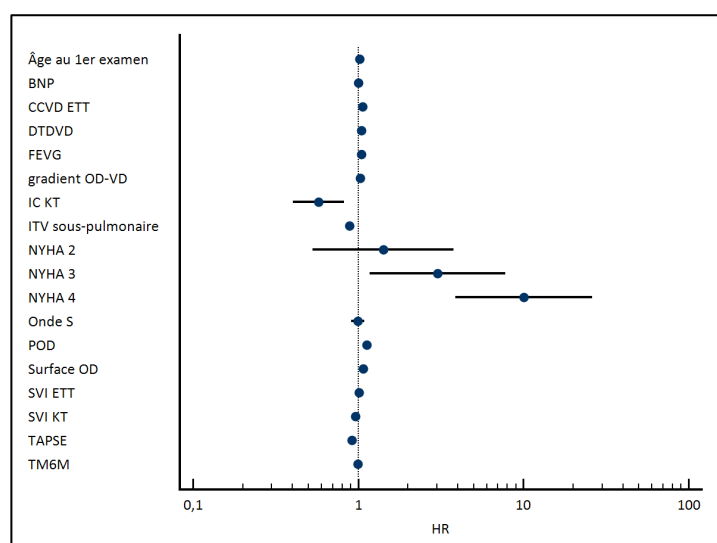


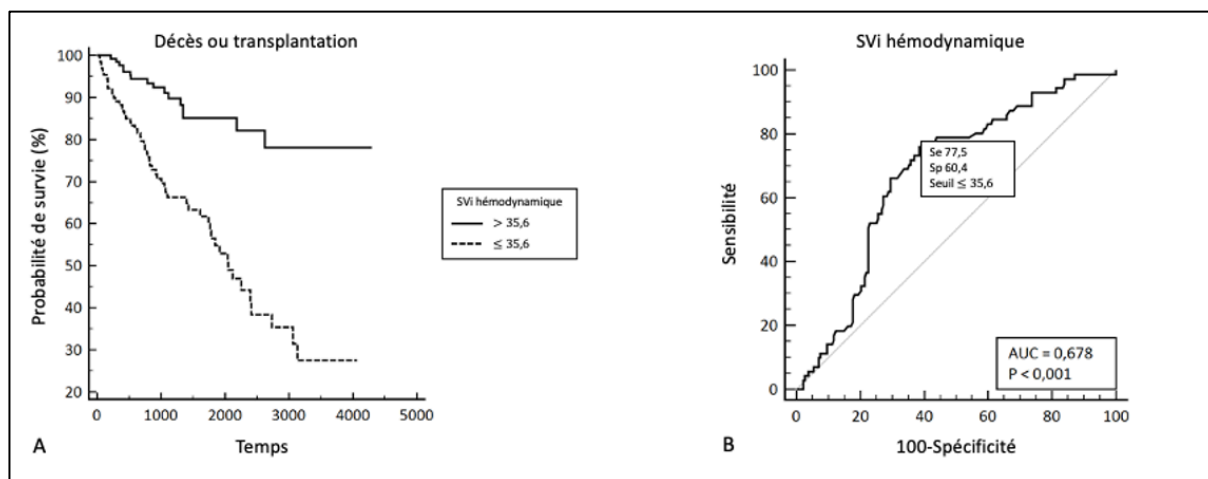
Figure 9. Comparaison de la valeur pronostique des différents paramètres.

En analyse multivariée, deux paramètres cliniques, NYHA et TM6M, un paramètre biologique, le BNP, deux paramètres hémodynamiques, IC et SVi, et deux paramètres échographiques, le TAPSE et l'ITV sous-pulmonaire, gardent leur valeur

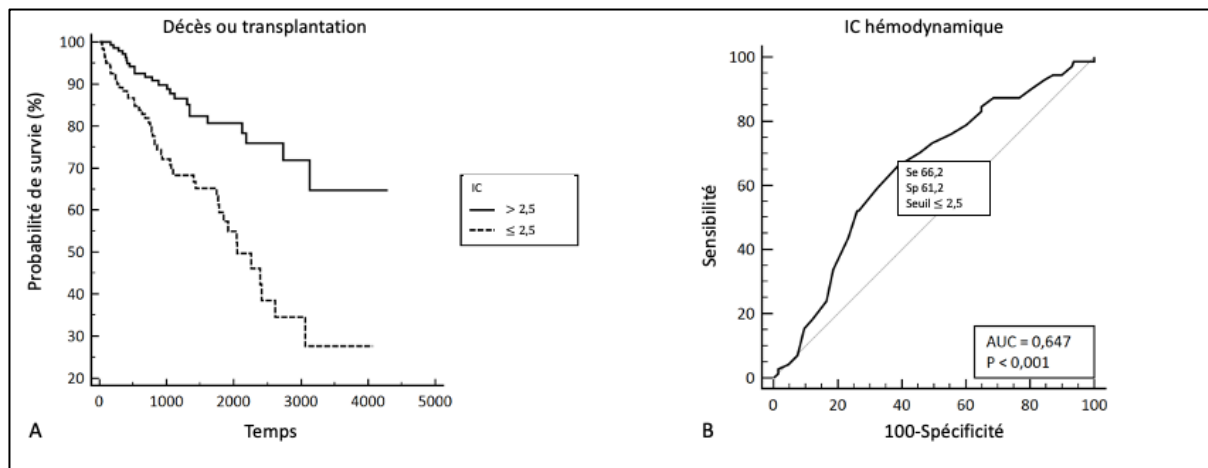
prédictive de façon indépendante. Nous avons analysé ces variables à l'aide de courbes de Kaplan-Meier et de courbes ROC.

Nous avons calculé la valeur seuil optimale pour le SVi avec une analyse ROC. Cette valeur seuil correspondait à 35,6 ml/m<sup>2</sup>. Quand les patients étaient divisés en deux groupes en fonction de cette valeur, qui était très proche de la valeur médiane, la différence de mortalité entre les deux groupes était significative (Figure 9A). En utilisant ce seuil pour construire une courbe ROC, nous avons retrouvé une sensibilité de 77,5% et une spécificité de 60,4% (Figure 9B).

**Figure 9.** A : courbe de survie en fonction du SVi hémodynamique. B : courbe ROC correspondant à un seuil de SVi de 35,6 ml/m<sup>2</sup>.

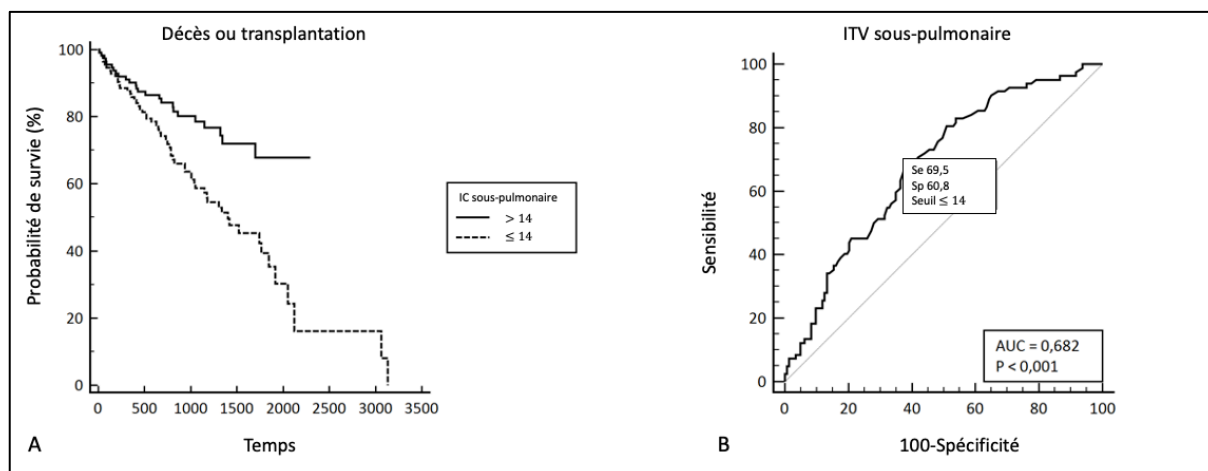


**Figure 10.** A : courbe de survie en fonction de l'IC hémodynamique. B : courbe ROC correspondant à un seuil d'IC de 2,5 L/min/m<sup>2</sup>.

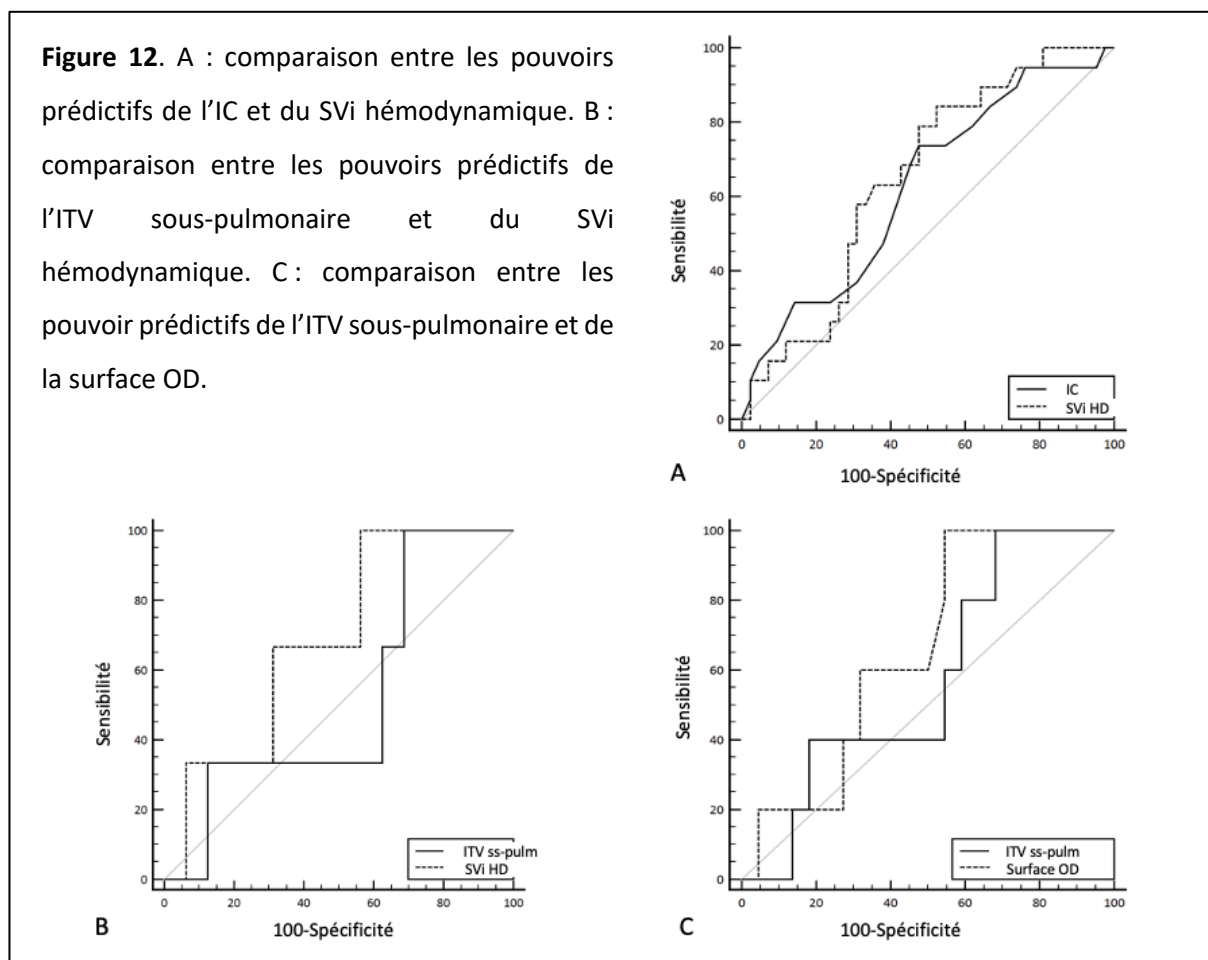


L'IC hémodynamique avait aussi une bonne valeur pronostique, même si son seuil était moins discriminant par rapport au SVi (Figure 10). Avec un seuil de 2,5 L/min/m<sup>2</sup>, la sensibilité était de 66,2% et la spécificité de 61,2%. En effet, il n'y avait pas de différence significative entre le pouvoir prédictif de l'IC et du SVi ( $p = 0,68$  entre les deux AUC, Figure 12A).

**Figure 11.** A : courbe de survie en fonction de l'ITV sous-pulmonaire. B : courbe ROC correspondant à un seuil d'ITV sous-pulmonaire de 14 cm.

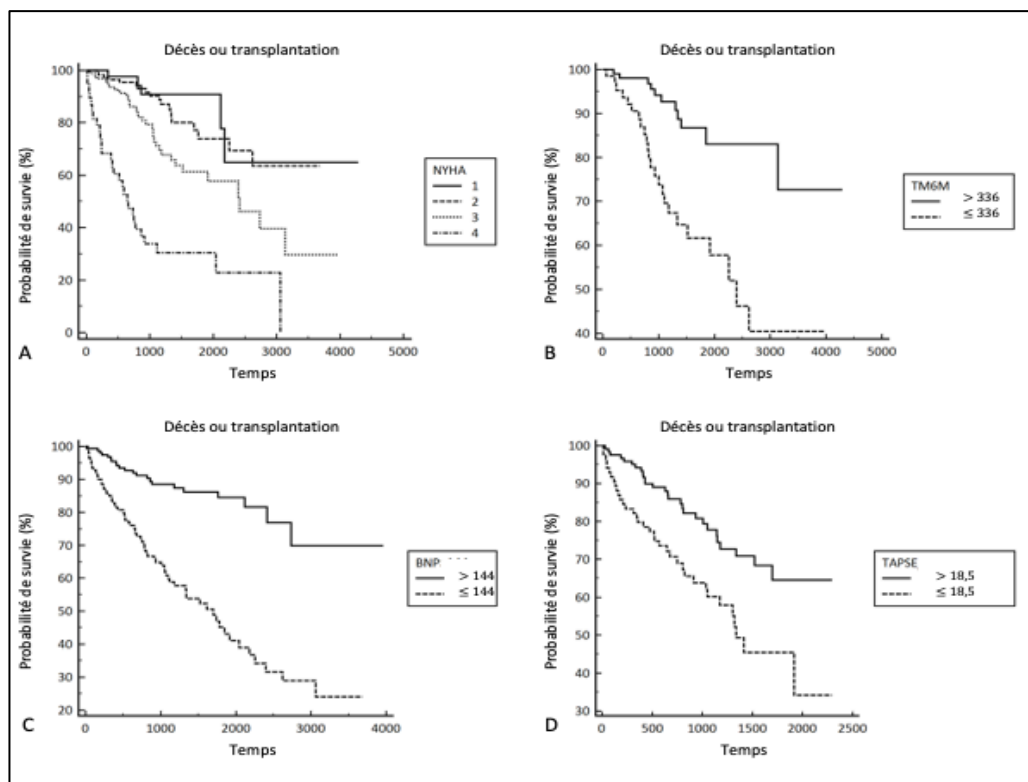


**Figure 12.** A : comparaison entre les pouvoirs prédictifs de l'IC et du SVi hémodynamique. B : comparaison entre les pouvoirs prédictifs de l'ITV sous-pulmonaire et du SVi hémodynamique. C : comparaison entre les pouvoirs prédictifs de l'ITV sous-pulmonaire et de la surface OD.



L'ITV sous-pulmonaire était plus sensible que l'IC, avec une sensibilité de 69,5% et une spécificité de 60,8% pour un seuil à 14 cm (Figure 11). Il n'y avait pas de différence significative entre les AUC de l'ITV sous-pulmonaire et du SVi hémodynamique ( $p = 0,28$ , Figure 12B). Par ailleurs, il n'y avait pas de différence significative entre les deux AUC de l'ITV sous-pulmonaire et de la surface OD (Figure 12C).

Pour comparaison, dans cette étude, le TM6M avec un seuil à 336m avait une sensibilité de 68,6% et une spécificité de 68,7% ; le TAPSE avec un seuil à 18,5 mm avait une sensibilité de 56,2% et une spécificité de 65,7% ; le BNP avec un seuil à 144 ng/L avait une sensibilité de 75% et une spécificité de 65% (Figures 13 et 14).



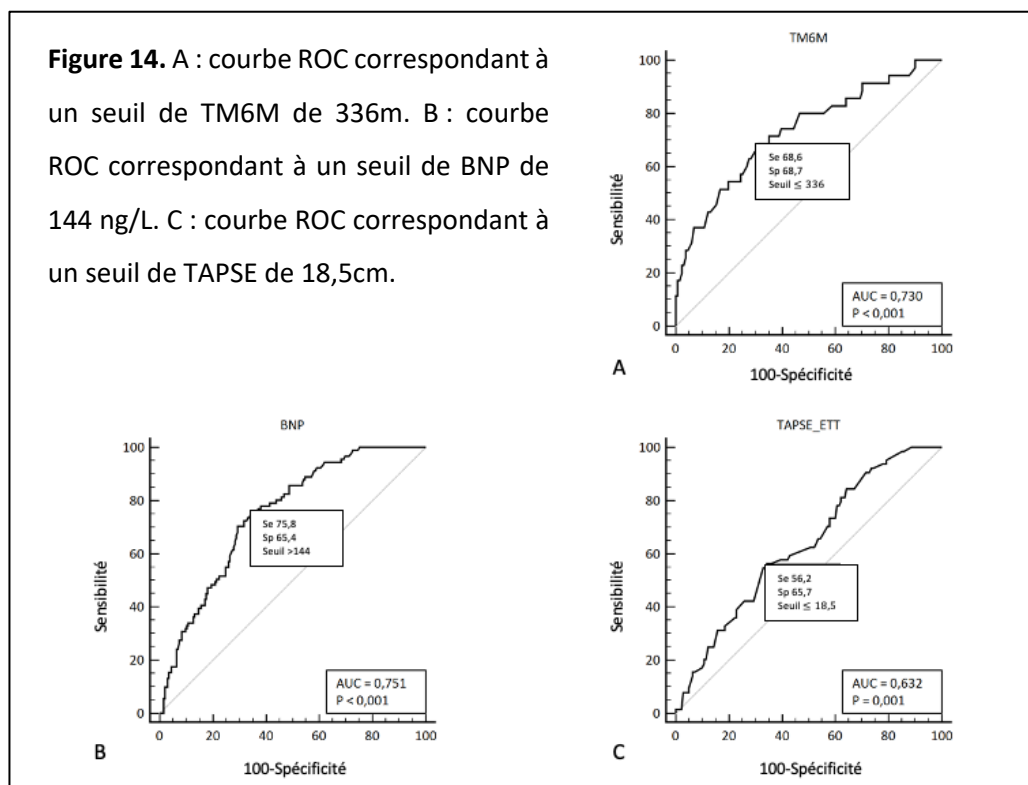
**Figure 13.**

A : courbe de survie en fonction de la classe NYHA.

B : courbe de survie en fonction du TM6M.

C : courbe de survie en fonction du BNP.

D : courbe de survie en fonction du TAPSE.



**Figure 14.** A : courbe ROC correspondant à un seuil de TM6M de 336m. B : courbe ROC correspondant à un seuil de BNP de 144 ng/L. C : courbe ROC correspondant à un seuil de TAPSE de 18,5cm.

## DISCUSSION

---

Dans notre étude, chez des patients avec HTP précapillaire :

- Le calcul échographique du SVi n'était pas comparable au calcul hémodynamique : les valeurs retrouvées en échographie étaient supérieures à celle retrouvées au cathétérisme droit, la corrélation était faible ( $r = +0,45$ ) et les marges d'agrément larges.
- Le SVi hémodynamique était bien corrélée avec des paramètres échographiques classiques comme le TAPSE.
- L'ITV sous-pulmonaire était mieux corrélée que le SVi échographique au SVi hémodynamique ( $r = +0,57$ ).
- En analyse multivariée, deux paramètres cliniques, NYHA et TM6M, un paramètre biologique, le BNP, deux paramètres hémodynamiques, IC et SVi, et deux paramètres échographiques, le TAPSE et l'ITV sous-pulmonaire, étaient corrélés au risque de décès et transplantation de façon indépendante.

### 1. Comparaison de deux méthodes pour le calcul du *stroke volume indexé*

Dans notre étude, le calcul échographique du SVi n'était pas comparable au calcul hémodynamique. En effet, les valeurs échographiques étaient en moyenne plus élevées que les valeurs hémodynamiques. Nous ne nous attendions pas à retrouver exactement les mêmes valeurs avec les deux méthodes : en effet, comme nous l'avons vu plus haut, en échographie le volume éjectionnel normal moyen, indexé à la surface corporelle, est de  $33\text{ml/m}^2$  chez les hommes et de  $29\text{ ml/m}^2$  chez les femmes (16), tandis qu'en IRM les valeurs sont globalement plus élevées,  $54\text{ ml/m}^2$  chez les hommes et  $48\text{ ml/m}^2$  chez les femmes(101). Au cathétérisme droit, nous avons retrouvé un SVi moyen de  $36,0 \pm 12,1\text{ ml/m}^2$  ; en ETT, les valeurs étaient plus élevées, avec une moyenne de  $45,8 \pm 18,9\text{ ml/m}^2$ . Donc le SVi chez nos patients était globalement plus élevé que la normale. Ceci peut s'expliquer du fait de la réponse inotrope positive initiale dans l'HTP, pendant laquelle le VD s'hypertrophie et peut donc assurer un volume éjectionnel normal, voire supérieur à la normale. Nous avons pu observer que la diminution du SVi en dessous de  $36\text{ ml/m}^2$  était associée à un mauvais pronostic, ce qui concorde bien avec l'histoire naturelle de la maladie : en effet, à une première phase de compensation où à

l'augmentation des RVP correspond une augmentation de la contractilité, puis suit la phase de dilatation du VD, diminution du SV et augmentation de la fréquence cardiaque.

Les valeurs retrouvées en échographie, outre le fait d'être plus élevées que la normale, n'étaient pas corrélées aux valeurs hémodynamiques. Le SVi échographique était en moyenne de 8,9 ml supérieur au SVi hémodynamique. Il existe possiblement une erreur dans la mesure des deux paramètres essentiels au calcul, la CCVD et l'ITV sous-pulmonaire. L'ITV sous-pulmonaire isolée étant mieux corrélée avec le SVi hémodynamique, l'erreur est probablement dans la mesure de la CCVD. Nous savons que toute erreur de mesure de la CCVD sera portée au carré dans l'équation de continuité : il est inévitable que la valeur de SVi en soit fortement impactée. En raison de la nature rétrospective de notre étude, les images et boucles d'échographie ont été analysés *a posteriori* ce qui peut constituer une source d'erreur. Nous n'avions pas à disposition les mesures de la CCVG et de l'ITV sous-aortique pour le calcul du SVi du VG (qui doit être le même que le SVi du VD en l'absence de shunt intracardiaque). En outre, la mesure de la CCVD n'est pas aussi aisée que celle de la CCVG parce qu'elle est réalisée perpendiculairement au faisceau d'ultrasons et non dans le sens de ceux-ci. De plus, il a été montré que la CCVD n'est pas circulaire mais se rapproche régulièrement d'une ellipse, ce qui rend le calcul de la surface à partir du grand diamètre faux. Il serait intéressant de faire une étude prospective et de mesurer le volume éjectionnel des deux ventricules et ensuite de le comparer au SVi calculé au cathétérisme droit. Bien réalisé, le calcul échographique aurait l'avantage de prendre déjà en compte la présence d'une insuffisance tricuspide importante, ce qui est le cas chez 10% de nos patients. En effet, en échographie nous mesurons seulement le flux antérograde pulmonaire à chaque contraction, alors que le calcul du débit cardiaque par thermodilution est potentiellement faussé par une régurgitation du ventricule à l'oreillette. Il est donc aussi possible que, dans notre étude, l'évaluation hémodynamique sous-estime les valeurs réelles, puisque la seule méthode utilisée était la thermodilution.

## **2. Valeur pronostique du *stroke volume* indexé et d'autres paramètres**

Nous n'avons pas pu mettre en évidence une corrélation avec le risque de décès et transplantation pour ce qui concerne le SVi échographique. En revanche, en analyse multivariée, le SVi hémodynamique avait une valeur pronostique. Van Wolferen et al avaient déjà observé que la valeur pronostique du SVi (dans leur cas mesuré par IRM ou calculé par la méthode de Fick) était meilleure que celle de l'IC(24). Ceci s'explique avec le fait que le débit cardiaque peut être maintenu par une augmentation de la fréquence cardiaque en l'absence d'une vraie amélioration de la contractilité VD. Malgré une réponse chronotrope adaptée, un VD sévèrement compromis finira par défaillir et par être à l'origine d'une décompensation cardiaque droite, aboutissant parfois au décès. La confirmation de



cela nous est donnée par le fait que la fréquence cardiaque en elle-même a une valeur pronostique dans l'HTP(114).

Il reste tout de même intéressant de constater une corrélation entre l'ITV sous-pulmonaire et le SVi hémodynamique. La mesure de l'ITV sous-pulmonaire pourrait devenir un indice de fonction systolique ventriculaire droite. Pour sa simplicité de réalisation, l'ITV sous-pulmonaire a été validée chez les enfants avec HTP(115). Dans un autre contexte, la mesure de l'ITV sous-aortique est déjà utilisée dans les réglages d'un appareil de resynchronisation pour optimiser les délais entre VD et VG : il est donc utilisé comme indice de fonction systolique.

Nous avons confirmé la bonne valeur prédictive d'un autre paramètre échographique facile à mesurer, le TAPSE. Il est intéressant de noter que le seuil discriminant les patients ayant un mauvais pronostic était assez élevé, à 18,5mm. En effet, comme c'est le cas pour le SVi, il est sans doute possible que dans la première phase l'augmentation de la contractilité soit à l'origine d'une augmentation du TAPSE. Cependant, des valeurs même peu inférieures à la norme doivent alerter sur une défaillance droite prochaine. La surface de l'OD était augmentée à  $25,1 \pm 9,0 \text{ cm}^2$  et était corrélée au risque de décès ou de transplantation. Notre résultat confirme celui obtenu dans plusieurs études(39). La valeur pronostique d'un épanchement péricardique est reconnue depuis plusieurs années(39,100), mais notre étude ne confirme pas ces résultats. Les études antérieures étaient centrées sur l'HTP de groupe 1, alors que notre étude a pris en considération tout type d'HTP pré-capillaire. Il est possible que l'épanchement péricardique soit de mauvais pronostic dans le groupe 1 mais pas dans les autres groupes.

### 3. Limites de l'étude

Il s'agit d'une étude de registre et nous avons donc recueilli les données des patients de façon rétrospective. Beaucoup de patients ont dû être exclus en raison de données manquantes au cathétérisme droit ou à l'échographie. Le calcul du SVi en échographie était très souvent fait en mesurant la CCVD *a posteriori*, ce qui a pu générer des erreurs de mesure.

Le débit cardiaque était mesuré exclusivement par thermodilution, ce qui pourrait conduire à une sous-estimation.

Nous n'avons pas analysé la valeur pronostique de l'étiologie de l'HTP, qui est souvent retrouvée dans la littérature, ni l'impact potentiel du traitement spécifique sur les paramètres cliniques, biologiques, hémodynamiques et échographiques.

Il serait donc intéressant de suivre les patients incidents de façon systématique avec un examen hémodynamique et une échocardiographie réalisés idéalement le même jour ; de calculer le débit cardiaque avec la thermodilution mais aussi avec la méthode de Fick, dans le but de les comparer

également ; de réaliser des mesures standardisées en échocardiographie comprenant la CCVD et l'ITV sous-pulmonaire, mais aussi la CCVG et l'ITV sous-aortique, pour obtenir le volume éjectionnel des deux ventricules ; et enfin d'évaluer l'effet des traitements mis en route. Le but étant de réduire le recours au cathétérisme droit, et ses complications, pendant le suivi des patients avec HTP.

## CONCLUSION

---

Dans notre étude, chez des patients avec HTP pré-capillaire, le calcul échographique du SVi n'était pas comparable au calcul hémodynamique, qui lui était associé au risque de décès et transplantation.

En revanche, l'ITV sous-pulmonaire était mieux corrélé au SVi hémodynamique que le SVi échographique et est associé de façon indépendante au risque de décès. Cet indice extrêmement simple pourrait devenir un outil d'évaluation pronostic et venir compléter l'évaluation de paramètres tels que la surface de l'OD et la présence d'un épanchement péricardique. Nos résultats suggèrent également que le SVi hémodynamique pourrait être un meilleur indice de fonction systolique ventriculaire droite par rapport à l'IC.

## RESUMÉ

---

**Contexte :** L'évaluation initiale des patients avec une hypertension pulmonaire prévoit la réalisation, entre autres, d'un cathétérisme cardiaque droit et d'une échocardiographie. Ces examens sont répétés tout au long du suivi. Le *stroke volume* (ou volume éjectionnel) indexé est habituellement calculé à partir de l'index cardiaque obtenu par cathétérisme droit et a une valeur pronostique dans cette pathologie. Notre objectif était de comparer le calcul du *stroke volume* indexé par voie échographique avec les valeurs obtenues en hémodynamique et ensuite d'estimer leur valeur pronostique.

**Matériels et méthodes :** Nous avons inclus les données de patients suivis au sein du centre de compétence pour la prise en charge de l'hypertension pulmonaire du CHU de Nice. Nous avons calculé le *stroke volume* indexé en cathétérisme droit et en échocardiographie. Nous avons comparé les deux méthodes et cherché une corrélation avec le risque de décès et transplantation.

**Résultats :** De juillet 2008 à novembre 2018, les données échographiques et hémodynamiques concernant le *stroke volume* indexé étaient disponibles pour 109 patients. Pour 73 de ces 109 patients, au moins un cathétérisme droit et une ETT avaient été réalisés à moins de 30 jours d'intervalle. La corrélation entre les méthodes hémodynamique et échographique pour le calcul du *stroke volume* indexé était faible avec un coefficient  $r$  de +0,45. Il n'y avait pas de corrélation entre le SVi échographique et le risque de décès et transplantation ( $p=0,2467$ ); en revanche, en analyse multivariée, le SVi hémodynamique avait une valeur pronostique ( $p=0,0226$ ).

**Conclusion :** les méthodes hémodynamique et échocardiographique pour le calcul du *stroke volume* indexé ne sont pas comparables. Le *stroke volume* indexé calculé au cathétérisme droit constitue un facteur de risque de décès et transplantation.

## ABSTRACT

---

**Introduction :** In patients with pulmonary hypertension, right cardiac catheterization and cardiac ultrasound are realized both at the diagnosis and repeatedly during follow-up. Indexed stroke volume is obtained from cardiac index by right cardiac catheterization and its prognostic value has already been proved. Our aim was to compare an echocardiographic method to obtain the indexed stroke volume to the hemodynamic method and to analyze their prognostic value.

**Material and method :** Data from the registry of pulmonary hypertension of CHU de Nice were taken into exam. Indexed stroke volume was obtained both by cardiac ultrasound and right heart catheterization. The two methods were compared. Correlation with mortality and transplantation was then analyzed.

**Results :** from July 2008 to November 2018, cardiac ultrasound and right heart catheterization data were available for 109 patients. For 73 of these 109 patients, the two exams were realized within a 30 days delay. Correlation between cardiac ultrasound and right heart catheterization regarding indexed stroke volume was weak with an r coefficient of +0,45. There was no correlation between echographic indexed stroke volume and risk of mortality or transplantation ( $p=0,2467$ ); on the contrary, in multivariate analysis, hemodynamic indexed stroke volume had a prognostic value ( $p=0,0226$ ).

**Conclusion :** we could not find any agreement between cardiac ultrasound and right cardiac catheterization in the measurement of indexed stroke volume. Indexed stroke volume, as obtained with right heart catheterization, was a risk factor for death and transplantation.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan;53(1):1801913.
2. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009 Oct 1;34(4):888–94.
3. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, Denton CP, Coghlan JG. Borderline Mean Pulmonary Artery Pressure in Patients With Systemic Sclerosis: Transpulmonary Gradient Predicts Risk of Developing Pulmonary Hypertension: Borderline Mean PAP and Risk of PH in SSc. *Arthritis Rheum*. 2013 Apr;65(4):1074–84.
4. Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F, Olschewski A, et al. Mild Elevation of Pulmonary Arterial Pressure as a Predictor of Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Feb 15;197(4):509–16.
5. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec;62(25):D51–9.
6. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France: Results from a National Registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 May;173(9):1023–30.
7. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007 Mar 14;30(1):104–9.
8. Badesch DB, Champion HC, Gomez Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun;54(1):S55–66.
9. Oudiz RJ. Pulmonary Hypertension Associated with Left-Sided Heart Disease. *Clin Chest Med*. 2007 Mar;28(1):233–41.
10. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec;62(25):D109–16.
11. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Swift A, Rajaram S, Davies C, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J*. 2013 Jun;41(6):1292–301.
12. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2257–64.
13. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): Results From an International Prospective Registry. *Circulation*. 2011 Nov;124(18):1973–81.
14. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67–119.
15. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Jul;23(7):685–713.
16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J – Cardiovasc*

Imaging. 2015 Mar;16(3):233–71.

17. Hoeper MM, Maier R, Tongers J, Niedermeyer J, Hohlfeld JM, Hamm M, et al. Determination of Cardiac Output by the Fick Method, Thermodilution, and Acetylene Rebreathing in Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Aug;160(2):535–41.
18. Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R, Johns C, Elliot CA, Hill C, et al. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax*. 2015 Apr 1;70(4):382–7.
19. Shen Y, Wan C, Tian P, Wu Y, Li X, Yang T, et al. CT-Base Pulmonary Artery Measurement in the Detection of Pulmonary Hypertension: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Dec;93(27):e256.
20. Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, Siegel R, Haasler GR, Presberg KW. Utility of CT Scan Evaluation for Predicting Pulmonary Hypertension in Patients With Parenchymal Lung Disease. *Chest*. 1998 May;113(5):1250–6.
21. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-Perfusion Scintigraphy Is More Sensitive than Multidetector CTPA in Detecting Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease as a Treatable Cause of Pulmonary Hypertension. *J Nucl Med*. 2007 May 1;48(5):680–4.
22. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004 Apr 1;23(4):637–48.
23. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*. 2001 Nov 15;345(20):1465–72.
24. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KMJ, Bronzwaer JGF, Spreeuwenberg MD, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2007 Mar 29;28(10):1250–7.
25. Peacock AJ, Crawley S, McLure L, Blyth KG, Vizza CD, Poscia R, et al. Changes in Right Ventricular Function Measured by Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients Receiving Pulmonary Arterial Hypertension–Targeted Therapy: The EURO-MR Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014 Jan;7(1):107–14.
26. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, Mauritz G-J, Heymans MW, Bogaard H-J, et al. Progressive Right Ventricular Dysfunction in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Responding to Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Dec;58(24):2511–9.
27. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting Survival in Pulmonary Arterial Hypertension: Insights From the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):164–72.
28. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galie N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J*. 2014 Mar 1;35(11):716–24.
29. Sugiyama Y, Tahara N, Bekki M, Tahara A, Honda A, Ogata-Maeda S, et al. Long-term survival outcome for pre-capillary pulmonary hypertension at a Japanese single center. *Can J Physiol Pharmacol*. 2020 Mar 3;cjpp-2019-0663.
30. York M, Farber HW. Pulmonary hypertension: screening and evaluation in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Nov;23(6):536–44.
31. Lázaro Salvador M, Quezada Loaiza C, Rodríguez Padial L, Barberá J, López-Meseguer M, López-Reyes R, et al. Portopulmonary hypertension: prognosis and management in the current treatment era. Results from the REHAP Registry. *Intern Med J*. 2020 Jan 14;imj.14751.
32. D’Alonzo GE. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension: Results from a National Prospective Registry. *Ann Intern Med*. 1991 Sep 1;115(5):343.
33. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Aug;40(4):780–8.
34. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012 Mar 1;39(3):589–96.

35. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD. Functional Class Improvement and 3-Year Survival Outcomes in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension in the REVEAL Registry. *Chest*. 2013 Jul;144(1):160–8.
36. Farber HW, Miller DP, McGoon MD, Frost AE, Benton WW, Benza RL. Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Mar;34(3):362–8.
37. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2008 Mar 19;32(2):503–12.
38. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Hsiao J-F, Maalouf JF, et al. Right Ventricular Strain for Prediction of Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2011 Jun;139(6):1299–309.
39. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Apr;39(7):1214–9.
40. Bustamante-Labarta M, Perrone S, de la Fuente RL, Stutzbach P, de la Hoz RP, Torino A, et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002 Oct;15(10):1160–4.
41. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid Annular Displacement Predicts Survival in Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Nov;174(9):1034–41.
42. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J*. 2010 May 1;35(5):1079–87.
43. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Höffken G, Kleber FX, et al. Assessment of Survival in Patients With Primary Pulmonary Hypertension: Importance of Cardiopulmonary Exercise Testing. *Circulation*. 2002 Jul 16;106(3):319–24.
44. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in Primary Pulmonary Hypertension: The Impact of Epoprostenol Therapy. *Circulation*. 2002 Sep 17;106(12):1477–82.
45. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellikka PA, Oh JK, et al. Outcome Prediction by Quantitative Right Ventricular Function Assessment in 575 Subjects Evaluated for Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Sep;6(5):711–21.
46. McLaughlin VV. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2005 Feb 1;25(2):244–9.
47. Swift AJ, Rajaram S, Marshall H, Condliffe R, Capener D, Hill C, et al. Black blood MRI has diagnostic and prognostic value in the assessment of patients with pulmonary hypertension. *Eur Radiol*. 2012 Mar;22(3):695–702.
48. Swift AJ, Rajaram S, Campbell MJ, Hurdman J, Thomas S, Capener D, et al. Prognostic Value of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Measurements Corrected for Age and Sex in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014 Jan;7(1):100–6.
49. Sitbon O. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax*. 2005 Dec 1;60(12):1025–30.
50. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec;62(25):D60–72.
51. Galie N. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res*. 2004 Feb;61(2):227–37.
52. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of Endothelin-1 in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*. 1993 Jun 17;328(24):1732–9.
53. Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Med*. 2003 Apr;2(2):123–37.
54. Sitbon O, Jais X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, et al. Upfront triple combination



- therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J*. 2014 Jun 1;43(6):1691–7.
55. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):834–44.
56. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D’Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Mar;141(3):702–10.
57. Jenkins D, Mayer E, Srean N, Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev*. 2012 Mar 1;21(123):32–9.
58. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, et al. Pulmonary Endarterectomy: Recent Changes in a Single Institution’s Experience of More Than 2,700 Patients. *Ann Thorac Surg*. 2012 Jul;94(1):97–103.
59. Hughes RJ. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J*. 2006 Jul 1;28(1):138–43.
60. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, Harja E, Jakowitsch J, Klepetko W, et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost*. 2007 Mar;5(3):483–9.
61. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, El Fechtali E, Schmehl T, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007 Nov 1;30(5):922–7.
62. Ghofrani H-A, D’Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*. 2013 Jul 25;369(4):319–29.
63. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, et al. Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012 Dec;5(6):756–62.
64. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined Balloon Pulmonary Angioplasty for Inoperable Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012 Dec;5(6):748–55.
65. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, et al. Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty Markedly Improves Pulmonary Hemodynamics and Long-Term Prognosis in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J*. 2012;76(2):485–8.
66. Kurzyna M, Dąbrowski M, Bielecki D, Fijałkowska A, Pruszczyk P, Opolski G, et al. Atrial Septostomy in Treatment of End-Stage Right Heart Failure in Patients With Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2007 Apr;131(4):977–83.
67. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martínez-Guerra ML, Zeballos M, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Aug;32(2):297–304.
68. D’Alto M, Dimopoulos K, Coghlan JG, Kovacs G, Rosenkranz S, Naeije R. Right Heart Catheterization for the Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *Heart Fail Clin*. 2018 Jul;14(3):467–77.
69. Rosenkranz S, Preston IR. Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2015 Dec;24(138):642–52.
70. Fegler G. MEASUREMENT OF CARDIAC OUTPUT IN ANAESTHETIZED ANIMALS BY A THERMO-DILUTION METHOD. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci*. 1954 Aug 16;39(3):153–64.
71. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Bedotto JB, Hillis LD. Underestimation of cardiac output by thermodilution in patients with tricuspid regurgitation. *Am J Med*. 1989 Apr;86(4):417–20.
72. Martin B, Jan P, Jan H. Effect of the degree of tricuspid regurgitation on cardiac output measurements by thermodilution. *Intensive Care Med*. 2002 Aug;28(8):1117–21.
73. Khirfan G, Ahmed MK, Almaaitah S, Almoushraf A, Agmy GM, Dweik RA, et al. Comparison of Different Methods to Estimate Cardiac Index in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2019 Aug 20;140(8):705–7.

74. Opotowsky AR, Hess E, Maron BA, Brittain EL, Barón AE, Maddox TM, et al. Thermodilution vs Estimated Fick Cardiac Output Measurement in Clinical Practice: An Analysis of Mortality From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking (VA CART) Program and Vanderbilt University. *JAMA Cardiol.* 2017 Oct 1;2(10):1090.
75. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased Central Venous Pressure Is Associated With Impaired Renal Function and Mortality in a Broad Spectrum of Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Feb;53(7):582–8.
76. Meyer TE, Sareli P, Marcus RH, Pocock W, Berk MR, McGregor M. Mechanism underlying Kussmaul’s sign in chronic constrictive pericarditis. *Am J Cardiol.* 1989 Nov;64(16):1069–72.
77. Saggari R, Sitbon O. Hemodynamics in Pulmonary Arterial Hypertension: Current and Future Perspectives. *Am J Cardiol.* 2012 Sep;110(6):S9–15.
78. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in Patients With Idiopathic, Familial, and Anorexigen-Associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Management Era. *Circulation.* 2010 Jul 13;122(2):156–63.
79. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JSR, Vrapai F, et al. Connective Tissue Disease–associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Treatment Era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Jan 15;179(2):151–7.
80. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, Zaiman AL, Hummers LK, Boyce D, et al. Hemodynamic Predictors of Survival in Scleroderma-related Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Jul 15;182(2):252–60.
81. Chin KM, Channick RN, Kim NH, Rubin LJ. Central Venous Blood Oxygen Saturation Monitoring in Patients With Chronic Pulmonary Arterial Hypertension Treated With Continuous IV Epoprostenol. *Chest.* 2007 Sep;132(3):786–92.
82. van de Veerdonk MC, Marcus JT, Westerhof N, de Man FS, Boonstra A, Heymans MW, et al. Signs of Right Ventricular Deterioration in Clinically Stable Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest.* 2015 Apr;147(4):1063–71.
83. Shelburne NJ, Parikh KS, Chiswell K, Shaw LK, Sivak J, Arges K, et al. Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Function and Response to Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiol.* 2019 Oct;124(8):1298–304.
84. Mazurek JA, Vaidya A, Mathai SC, Roberts JD, Forfia PR. Follow-up tricuspid annular plane systolic excursion predicts survival in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2017 Jun;7(2):361–71.
85. Sato T, Tsujino I, Ohira H, Oyama-Manabe N, Ito YM, Takashina C, et al. Accuracy of echocardiographic indices for serial monitoring of right ventricular systolic function in patients with precapillary pulmonary hypertension. Chen X, editor. *PLOS ONE.* 2017 Nov 9;12(11):e0187806.
86. Hardegree EL, Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Kushwaha SS, et al. Role of Serial Quantitative Assessment of Right Ventricular Function by Strain in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiol.* 2013 Jan;111(1):143–8.
87. Newman JH, Brittain EL, Robbins IM, Hemnes AR. Effect of Acute Arteriolar Vasodilation on Capacitance and Resistance in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest.* 2015 Apr;147(4):1080–5.
88. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Feb;43(3):405–9.
89. Hinderliter AL, Willis PW, Long WA, Clarke WR, Ralph D, Caldwell EJ, et al. Frequency and severity of tricuspid regurgitation determined by Doppler echocardiography in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2003 Apr;91(8):1033–7.
90. Medvedofsky D, Aronson D, Gomberg-Maitland M, Thomeas V, Rich S, Spencer K, et al. Tricuspid regurgitation progression and regression in pulmonary arterial hypertension: implications for right ventricular and tricuspid valve apparatus geometry and patients outcome. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging.* 2017 Jan;18(1):86–94.
91. Mutlak D, Aronson D, Lessick J, Reisner SA, Dabbah S, Agmon Y. Functional Tricuspid Regurgitation in Patients With Pulmonary Hypertension. *Chest.* 2009 Jan;135(1):115–21.
92. Chen L, Larsen CM, Le RJ, Connolly HM, Pislaru SV, Murphy JG, et al. The prognostic significance

- of tricuspid valve regurgitation in pulmonary arterial hypertension. *Clin Respir J*. 2018 Apr;12(4):1572–80.
93. Mukai J, Tanaka H, Sano H, Yokota S, Suto M, Takada H, et al. Associations between functional tricuspid regurgitation and long-term outcomes for patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2020 Mar 31 [cited 2020 May 9]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10554-020-01824-6>
  94. Dandel M. Echocardiographic variables with prognostic value in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2019 Nov;294:59.
  95. Mocerri P, Dimopoulos K, Liodakis E, Germanakis I, Kempny A, Diller G-P, et al. Echocardiographic Predictors of Outcome in Eisenmenger Syndrome. *Circulation*. 2012 Sep 18;126(12):1461–8.
  96. McCabe C, Vranesic II, Verdes MC, Kempny A, Khan U, Price L, et al. Right ventricular systolic to diastolic duration ratio: A novel predictor of outcome in adult idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2019 Oct;293:218–22.
  97. 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*. 1996 Nov;9(6):838–47.
  98. Hinderliter AL, Willis PW, Barst RJ, Rich S, Rubin LJ, Badesch DB, et al. Effects of Long-term Infusion of Prostacyclin (Epoprostenol) on Echocardiographic Measures of Right Ventricular Structure and Function in Primary Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 1997 Mar 18;95(6):1479–86.
  99. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichel N, Hackney K, Douglas PS. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1989 Aug;80(2):353–60.
  100. Hinderliter AL, Willis PW, Long W, Clarke WR, Ralph D, Caldwell EJ, et al. Frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1999 Aug;84(4):481–4.
  101. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J*. 2006 Nov 13;27(23):2879–88.
  102. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jan;69(2):236–43.
  103. Sano M, Minamino T, Toko H, Miyauchi H, Orimo M, Qin Y, et al. p53-induced inhibition of Hif-1 causes cardiac dysfunction during pressure overload. *Nature*. 2007 Mar;446(7134):444–8.
  104. Holverda S, Gan CT-J, Marcus JT, Postmus PE, Boonstra A, Vonk-Noordegraaf A. Impaired Stroke Volume Response to Exercise in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Apr;47(8):1732–3.
  105. Nootens M, Wolfkiel CJ, Chomka EV, Rich S. Understanding right and left ventricular systolic function and interactions at rest and with exercise in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1995 Feb;75(5):374–7.
  106. van Wolferen SA, van de Veerdonk MC, Mauritz G-J, Jacobs W, Marcus JT, Marques KMJ, et al. Clinically Significant Change in Stroke Volume in Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2011 May;139(5):1003–9.
  107. Provencher S. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2006 Jan 1;27(1):114–20.
  108. Weatherald J, Boucly A, Chemla D, Savale L, Peng M, Jevnikar M, et al. Prognostic Value of Follow-Up Hemodynamic Variables After Initial Management in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2018 Feb 13;137(7):693–704.
  109. Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, Vachieri J-L, Naeije R, van de Borne P. Increased Sympathetic Nerve Activity in Pulmonary Artery Hypertension. *Circulation*. 2004 Sep 7;110(10):1308–12.
  110. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2008 Sep 27;30(4):394–403.

111. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A Comparison of Continuous Intravenous Epoprostenol (Prostacyclin) with Conventional Therapy for Primary Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med.* 1996 Feb;334(5):296–301.
112. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, Girgis RE, Houston-Harris T, Hummers L, et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep;54(9):3043–50.
113. Overbeek MJ, Lankhaar J-W, Westerhof N, Voskuyl AE, Boonstra A, Bronzwaer JGF, et al. Right ventricular contractility in systemic sclerosis-associated and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2008 Mar 5;31(6):1160–6.
114. Henkens IR, Van Wolferen SA, Gan CT-J, Boonstra A, Swenne CA, Twisk JW, et al. Relation of Resting Heart Rate to Prognosis in Patients With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiol.* 2009 May;103(10):1451–6.
115. Koestenberger M, Avian A, Grangl G, Burmas A, Kurath-Koller S, Hansmann G. Right ventricular outflow tract velocity time integral (RVOT VTI) and tricuspid regurgitation velocity/RVOT VTI ratio in pediatric pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2016 Jun;212:274–6.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.