



HAL
open science

Modélisation des paramètres du cathétérisme cardiaque droit dans l'hypertension artérielle pulmonaire

Stéphane Gillon

► **To cite this version:**

Stéphane Gillon. Modélisation des paramètres du cathétérisme cardiaque droit dans l'hypertension artérielle pulmonaire. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02962662

HAL Id: dumas-02962662

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02962662v1>

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.

UNIVERSITE DE NICE – SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE DE NICE

THESE D'EXERCICE EN VUE DE L'OBTENTION DU TITRE DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

**MODELISATION DES PARAMETRES DU CATHETERISME
CARDIAQUE DROIT DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE
PULMONAIRE**

SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30 JUIN 2020

à Nice

PAR STEPHANE GILLON

Né le 23/12/1992 à Nice (06)

INTERNE DES HOPITAUX DU CHU DE NICE

Président du Jury :

Pr FERRARI Emile – CHU Nice

Directrice de thèse :

Dr MOCERI Pamela – CHU de Nice et équipe EPIONE INRIA

Assesseurs :

Dr BERKANE Nathalie – CH Cannes

Dr SERMESANT Maxime – Equipe EPIONE INRIA

Dr SQUARA Fabien – CHU Nice

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 (50.02)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. DAR COURT 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 ICHAI Carole (48.01)	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M. LEFTHERIOTIS Georges (51.04)	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
M. MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)

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

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	Hépatogastro-entérologie (52.01)

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)

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

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-Vénérologie (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 (46.04)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

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

M. TROJANI Christophe Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
(50.02)

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 Ophtalmologie (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)

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

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 Ghislaine	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)

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

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 (55.03)	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Mme SEITZ-POLSKI Barbara	Immunologie (47.03)
M. SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M. TESTA Jean Prévention (46.01)	Épidémiologie Économie de la Santé et
Mme THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M. TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

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

PROFESSEURS AGRÉGÉS

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

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

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)

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

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

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. TOUBOUL Jacques
M. FENICHEL Patrick	M. TRAN Dinh Khiem

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

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 Mme

M. FRANKEN Philippe

Mme ROURE Marie-Claire

M. GASTAUD Marcel

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Pr FERRARI Emile : Votre enseignement mais surtout votre rigueur ont fait de moi un meilleur médecin. Merci de m'avoir guidé durant mon internat et de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury.

Dr MOCERI Pamela : De la cardiopédiatrie à la thèse et même bientôt mon mémoire, tu auras fait partie intégrante de ma formation et de mon internat. Tu as su allier gentillesse, bienveillance mais également exigence quand j'en avais besoin. Ta force de travail et ton dévouement sont des exemples à suivre. Merci pour tout.

Dr SQUARA Fabien : J'ai trouvé en toi un médecin passionné, volontaire, disponible. Merci pour ce que tu m'as appris et ton humour salvateur. Tu es à la hauteur de tes ambitions et je te souhaite le meilleur pour la suite.

Dr BERKANE Nathalie : Tu as eu la lourde tâche de reprendre le service de Cannes et tu l'as fait avec brio. Merci pour la confiance que tu m'as accordée. J'ai adoré travailler à tes côtés et j'espère que cela se reproduira par la suite.

Dr SERMESANT Maxime : Ce travail aurait été impossible sans la participation de l'INRIA. Votre participation à mon jury de thèse est ainsi l'aboutissement d'un projet. Merci.

A Mme Yingyu Yang :

Ta collaboration a été centrale et majeure dans l'aboutissement de ce travail qui est aussi le tien. Nous ne nous connaissions pas et pourtant l'ensemble de nos échanges a toujours été d'une grande gentillesse, d'une grande amabilité et d'un naturel à toute épreuve. Travailler avec toi fût un réel plaisir. Merci pour tout. Je te souhaite le meilleur pour la suite.

A ma famille :

A mes parents : De cet enfant timide et pas franchement brillant à l'école, vous avez fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Vous m'avez toujours soutenu et encouragé. Je suis fier d'être votre fils et de notre complicité. C'est une chance et j'en suis conscient. Maman, merci pour tous ces bons petits plats qui auront accompagné mes études. Papa, toutes ces photocopies n'auront pas été vaines, merci de m'avoir fait découvrir la richesse des terroirs français. Je vous aime.

A Juju & Got : Les crameurs brûleurs, les nids d'aigle... Ces moments resteront gravés à tout jamais. Tu as trouvé en Gauthier un homme généreux, gentil et dévoué. Votre famille est magnifique. A tous les moments passés et ceux à venir.

A Margot & Roxane : Vous êtes encore si petites et je vous aime déjà tellement. Vivement les week-ends chez Tonton & Tata dans quelques années à faire des bêtises.

A Papoune : Un jour tu m'as dit : « le plus beau cadeau que l'on puisse offrir à ses enfants, c'est un diplôme ». Je suis sûr que tu me regardes de là-haut et que tu es fier de moi. Tu me manques.

A Mamoune : Hier soir un bisou sur le nez et un « coup » de lunette m'auraient fait le plus grand bien. Tu me manques.

A Baba : Je t'imagine me dire « je suis fière de toi mon petit fils » avec ton accent si souvent imité et pourtant inimitable. Tchouf tchouf. Tu me manques.

A Maréva :

Sept ans et que de chemin parcouru. De notre couple explosif naît un amour sincère et véritable. Dans un peu moins d'un an il se concrétisera et j'en suis très heureux. J'ai la chance d'avoir trouvé une fille comme toi : brillante, passionnée, simple, volontaire, travailleuse. Rien ne te prédestinait à être ici et pourtant par la force de ton caractère et de ta volonté tu as passé tous les obstacles. Pour tout cela je t'admire. Merci de m'avoir accompagné tout au long de mes études et d'avoir été présente dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci pour ton expertise en grammaire qui m'aura bien été utile pour ce manuscrit !

Câlin pingouin.

Je t'aime.

A Véronique, Xavier, Lyli, Célian et Guillaume : J'ai découvert des personnes gentilles, attentionnées, simples et vraies. Vous m'avez toujours accueilli à bras ouverts et je suis heureux d'avoir trouvé chez vous un second foyer. En espérant passer encore de nombreux moments en votre compagnie

A Jean Marc, Nathalie, Victor et Julia : Je n'ai que trop peu passé votre palier mais tous les moments avec vous furent délicieux. A bientôt.

A Alain et Ghis : Votre présence est pour moi une évidence, vous faites partie intégrante de ma famille. Alain, je suis le plus heureux des filleuls, merci d'avoir dit oui ce jour-là. Avec ta biche, vous formez un couple iconique. J'espère pouvoir assister encore à de nombreux « show ». Je n'attendrais pas qu'on me sonne trois fois pour vous le dire : je vous aime.

A Yvane, Jean et David : Vous avez toujours été d'une gentillesse inégalable malgré toutes les épreuves que vous avez dû franchir. Je souhaite de tout cœur qu'il ne vous reste plus que le meilleur. David, je n'oublierai pas tous ces moments de complicité durant notre enfance. J'espère qu'ils seront encore nombreux.

A Thierry et Carole : Ma deuxième famille, je suis content que ces petits pois n'aient pas détruit une relation naissante. Je vous souhaite le meilleur.

A mes amis :

A Alexane : Dans la cohue de ce lycée j'ai eu la chance de te rencontrer. Depuis les années ont passé et pourtant rien n'a changé. Je suis heureux de t'avoir à mes côtés. Merci pour tout.

A mon Rodière & Lulu : Tu as surmonté des épreuves que je n'aurai pas pu traverser. Tu peux être fier du chemin que tu as parcouru depuis notre rencontre. Depuis tu as trouvé en Lucile l'équilibre dont tu avais besoin. Aux moments passés et ceux à venir.

A Thomas (ou bien Norbert le dromadaire) : A toutes ces soirées les plus improbables les unes que les autres. J'espère qu'il y en aura encore beaucoup d'autre.

A Loris : Ces longues études nous ont séparé. Elles se terminent, j'espère que l'on se retrouvera.

Clo et Antho : Meilleure coupine, on aura fait toutes nos études ensemble. Tu te souviens de cette photo de stage en P2 ? Je suis heureux que tu aies pu enfin trouver l'amour avec Anthony, vous êtes beaux ensemble.

A Hélène & Mathieu : Maman pain de mie, tu nous manques beaucoup ici. Avec Mathieu, je vous souhaite le meilleur pour la suite.

A Marion et Loïs : Malgré toutes les embûches tu as tenu bon et tu es aujourd'hui kiné, bravo. Loïs, courage pour cette fin d'année.

A mon Geno : La gentillesse incarnée. J'espère que tu me pardonneras un jour ce triplé de Lewandowki. Je suis heureux de t'avoir rencontré. Je compte sur toi, je vais avoir besoin d'un bon rhumato.

A Mayon : Si au collège on m'avait dit qu'on se retrouverait 10ans plus tard autour d'un verre à Paris... J'espère que l'on se reverra très vite.

A mes co-internes et aux anciens :

A mon Sartre : Tu m'auras donné toutes les clés pour survivre en cardiologie. De co-interne à ami tout est allé très vite dans ce semestre de purin. Plein de bonheur avec Faufau.

A la Poule : Pour le meilleur semestre de mon internat, pour les moments passés en dehors de l'hôpital, pour la Dark Poule, et pour ces trans où tu ne te souvenais plus des patients.

A Momo : Oh mani ! Merci pour tous ces bons moments, avant l'internat comme pendant. A très vite.

A Aude : Parfois râleuse, c'est malgré tout un plaisir de travailler avec toi.

A Benjamin : Pour ce semestre passé ensemble.

A Etienne : A ce semestre à Cannes où tu m'auras bien fait rire avec tes histoires de cœur.

A Maria : Un semestre de purin, un DIU et Tzanck, on aura passé un bon bout de notre internat ensemble. Tous ces moments en ta compagnie furent un plaisir. Je te souhaite le meilleur avec ton mari et ta troupe de petites patates.

A Clara : A la plus logorrhéique de mes co-internes. J'espère que l'on travaillera ensemble par la suite.

A Lolita : Toujours présente pour aider, toujours disponible, toujours de bonne humeur. C'est un plaisir de travailler avec toi.

A Julio : A toutes ces pauses caf^e sur la terrasse et à ces moments en dehors de l'hôpital. Je te souhaite le meilleur avec Juliana.

A Julie : A ma Kraemer avec un E après le A de Kraemer ! Bon courage pour la suite.

A Baptiste : Une belle découverte en dehors de l'hôpital. J'espère que l'on travaillera un jour ensemble. Bon courage pour cet internat exclusivement au CHU.

A Marie : Je te souhaite de t'épanouir en cardiologie.

A Nathan et Florian : Vous débutez dans une superbe spécialité, bon courage pour la suite.

A Quentin : Pour ce semestre à perfectionner notre bronzage Cannois.

Au CHU de Nice et aux anciens :

Au Dr Olivier Chiche : Ce premier semestre au CHU avec toi fut un réel bonheur. Tu as toujours su être à l'écoute, être disponible et tu m'as appris plus de choses que personne d'autre. Tu as des qualités humaines et médicales hors normes. Tu m'as servi de modèle. Pour tout cela merci. A nos fins de journée du Vendredi.

Au Dr Dan Schouver : Travailler avec toi fut toujours agréable. Merci pour tout ce que tu m'as appris. A ton petit baluchon de garde.

Au Dr Camille Wehrlin : Merci pour ce semestre passé ensemble. Je vous souhaite le meilleur avec Julien et Ulysse.

Au Dr Redjimi Nassim : Pour ton rire inimitable et les moments passés avec toi.

Au Dr Delphine Baudouy : Ta rigueur de travail est un exemple. Merci pour ce semestre passé avec toi où tu as su être toujours disponible. Merci encore pour toutes les ETO que tu m'as laissé te pirater.

Au Dr David Bertora : Merci pour ce que vous m'avez appris et pour ces moments passés avec vous en salle d'échographie.

Au Dr Michel Thiry : Merci pour votre bonne humeur communicative et ces moments passés avec vous.

Au Dr Guillaume Théodore : Merci pour toutes ces explications sur les électros en particulier pendant mon semestre au I2.

Au Dr Scarlatti Didier : Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité et tes petits cours dans ton bureau.

Au CH Cannes :

Au Dr Thierry Tibi : Nous n'avons travaillé que de manière courte ensemble et pourtant cela m'a suffi à découvrir l'homme que vous êtes : un homme passionné, dévoué à son métier et à ses patients. Merci pour ce que vous m'avez appris. J'espère que tout se passe pour le mieux dans votre nouvelle vie.

Au Dr L.Bali : J'ai trouvé chez toi un carabin, un médecin comme on en fait plus, adepte du compagnonnage d'autre fois. Mais plus que cela, j'ai trouvé un ami, un homme vrai, à l'écoute. Merci pour les moments passés avec toi, pour tout ce que tu m'as appris et, je l'espère, que tu m'apprendras. S'il te plaît mec, ne change pas. Pitié. Fais ça.

Au Dr Edouard Lammens : Pour cette bonne humeur en toute circonstance, même à 5h du matin, même après un accident de voiture... Merci pour ces visites où tu arrives après ta coro. J'ai adoré travailler avec toi.

Au Dr Gilles Zemour : Même si tu ne supportes pas le bon club, merci pour les moments passés avec toi au bloc.

Au Dr Laurent Liprandi : Merci pour ta disponibilité, ta gentillesse et la passion avec laquelle tu exerces ton métier.

Au Dr Anne Talbodec : Pour ces journées en stress et en ETO, merci.

Au Dr Gauthier Garret : Merci pour ta gentillesse, ton dévouement et surtout de prendre l'orage pour tout le monde sur les gardes.

Au Dr Mikael Bres et au Dr Gregory Farrugia : Pour ces bons moments passés avec vous.

A l'équipe paramédicale, aux infirmières, aides soignantes, manip radio :

J'ai rencontré une véritable équipe, solidaire, disponible et volontaire. J'ai adoré travailler avec vous, votre bonne humeur est communicative. A toutes ces longues discussions en salle de pause, j'espère qu'elles seront encore nombreuses. Nina et Cindy, vous avez intérêt à m'attendre !

A l'équipe de réanimation Cannoise

Dr Bertrand, Dr Chambon, Dr Fosse, Dr Clément, Dr de Jacger, Dr Truc, sans oublier le reste de l'équipe : Ce semestre avec vous, bien que tronqué, a été une réelle plus-value à ma formation. Vos qualités médicales et pédagogiques sont des exemples à suivre. Vous m'avez ouvert l'esprit vers un autre monde, inculqué une vue plus globale du patient. J'espère travailler encore avec vous par la suite.

Au CH Antibes

Le premier semestre d'un internat qui est passé très vite. A toute l'équipe, merci pour ce que vous m'avez appris et apporté. Au Dr Tomi et au Dr Bitton en particulier, merci pour votre formation. J'ai pu arriver au CHU préparé et avec les connaissances nécessaires à ma survie grâce à vous.

A l'Institut Arnault Tzanck

A toute l'équipe de réanimation et de chirurgie cardiaque, merci de m'avoir fait découvrir un nouveau monde. Ce semestre a été un peu particulier mais vous m'avez toujours très bien accueilli, en toutes circonstances. Je remercie en particulier le Dr Elbeze et le Dr Mihoubi pour le temps passé en échographie.

TABLE DES ABREVIATIONS

ADAR	Ada-boosting decision tree regression
BPCO	Broncho pneumopathie chronique obstructive
BNP	Brain natriuretic peptide
Càd	C'est à dire
CCD	Cathétérisme cardiaque droit
CCVG	Chambre de chasse ventriculaire gauche
CHU	Centre hospitalier et universitaire
$D_{\text{Inlet VD}}$	Diamètre de la chambre d'admission ventriculaire droit
DTDVG	Diamètre télédiastolique du ventriculaire gauche
DTSVG	Diamètre télésystolique du ventricule gauche
EFR	Exploration fonctionnelle respiratoire
EPIONE	E-Patient : Images, données & mOdèles pour la médeciNe numériquE
ESC	European Society of Cardiology
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
FEVD	Fraction d'éjection ventriculaire droit
GMPc	Guanosine Monophosphate Cyclique
GCs	Guanilate Cyclase Soluble
GTP	Gradient trans pulmonaire
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HTP	Hypertension pulmonaire
Ic	Index cardiaque
INRIA	Institut national de recherche en intelligence artificielle
IPDE5	Inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5
IT	Insuffisance tricuspide
ITV	Intégrale temps vitesse
KNN	K-nearest neighbor regression
LR	Lasso regression
MmHg	Millimètre de mercure
NO	Oxyde d'azote

NYHA	New York heart association
OD	Oreillette droite
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
Pcap	Pression capillaire
PAPm	Pression artérielle pulmonaire moyenne
PAPs	Pression artérielle pulmonaire systolique
PLR	Partial least square regression
PVDs	Pression ventriculaire droite systolique
POD	Pression dans l'oreillette droite
Qc	Débit cardiaque
RMSE	Root Mean Square error – Ecart Quadratique Moyen
RR	Ridge regression
RVP	Résistance vasculaire pulmonaire
R ²	Coefficient de détermination
TAPSE	Tricuspid Anular Plane Systolic Excursion
TDM	Tomodensitométrie
TM	Temps mouvement
TM6	Test de marche de 6 min
VCI	Veine cave inférieure
VD	Ventricule droit
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VTDVD	Volume télédiastolique ventriculaire droit

SOMMAIRE

Résumé

I) Introduction – Généralités

1) L'hypertension pulmonaire

- a. Définition
- b. Classification
- c. Epidémiologie
- d. Traitements et suivi

2) Explorations

- a. Echocardiographie
- b. Cathétérisme

3) Méthode de prédiction

- a. Modélisation mathématique
- b. Méthodes de régression

4) Objectif

II) Matériels et méthode

- 1) Design et population étudiée
- 2) Echocardiographie
- 3) Cathétérisme
- 4) Autres données recueillies
- 5) Modèles mathématiques
- 6) Analyse statistique

III) Résultats

- 1) Caractéristiques de la population étudiée
- 2) Données échocardiographie
- 3) Données de cathétérisme
- 4) Modélisation

IV) Discussion

V) Conclusion

Bibliographie

RESUME

Introduction : L'hypertension pulmonaire (HTP) est une maladie aux étiologies multiples. Dans sa forme idiopathique, iatrogène ou associée aux connectivites le pronostic est sombre, d'autant plus que le diagnostic est fait tardivement. L'examen de référence pour le diagnostic, utile également au suivi des patients porteurs d'une hypertension pulmonaire, est le cathétérisme cardiaque droit. Bien qu'apportant de nombreuses informations, il reste un examen invasif avec la morbidité inhérente à ce type d'examen ainsi qu'un coût lié à celui-ci mais également à l'hospitalisation.

Objectif de notre étude : Evaluer un modèle mathématique personnalisé permettant la prédiction des données de cathétérisme cardiaque droit à partir de données échographiques chez des patients adressés pour la recherche ou la caractérisation d'une hypertension pulmonaire.

Méthodes : Nous avons inclus des patients suspects ou porteurs d'une HTP sans shunt intra-cardiaque suivis au CHU de Nice. Nous avons comparé les données de référence du cathétérisme cardiaque droit aux données issues des données cliniques/échographiques incluses dans le modèle développé à l'INRIA en utilisant deux méthodes: une modélisation 0D du système cardiovasculaire ainsi qu'une méthode basée sur l'apprentissage automatique et les modèles de régression.

Résultats : Au total, 123 patients ont été screenés; 28 ont été exclus pour manque de données ou en raison d'un shunt intracardiaque. Au total, 95 patients ont été retenus pour notre analyse statistique finale. Une bonne corrélation, à la fois pour la modélisation 0D et pour la méthode basée sur l'apprentissage, ressort de notre étude. Ces deux modèles ont permis de retrouver des différences moyennes faibles comparativement aux données réelles, respectivement + 1,08 mmHg et – 1,06 U.W pour les PAPm et les RVP dans le cadre du modèle 0D et – 0,29 mmHg et – 0,13 U.W pour le modèle issu de l'apprentissage à l'aide de la technique LASSO. Néanmoins, l'écart type reste important en raison d'un échantillon, certes important pour une maladie rare (64% des patients étaient porteurs d'une HTAP), mais faible pour de telles méthodes. De plus, certaines données étaient manquantes.

Conclusion : Notre protocole avait pour objectif d'évaluer la faisabilité de la prédiction d'un cathétérisme cardiaque droit à partir de modèles mathématiques. En dépit d'une corrélation satisfaisante, un écart-type trop important nous empêche d'appliquer d'emblée ces méthodes. Des études à plus large échelle sont nécessaires afin d'améliorer la précision de ces modèles et pouvoir envisager l'utilisation de ces outils en complément voire remplacement du cathétérisme cardiaque droit.

I) Introduction – Généralités :

L'hypertension pulmonaire (HTP) est une maladie pouvant résulter de multiples conditions cliniques ⁽¹⁾. Pour cette raison, une classification, récemment révisée ⁽²⁾, a été réalisée. Le groupe 1, appelée HTAP, représente une maladie orpheline grave, dont le pronostic à long terme est péjoratif ^(3, 6). Le groupe 2 représente les cardiopathies gauches ⁽⁴⁾, le groupe 3 celle des pathologies pulmonaires et/ou hypoxémiantes ⁽⁵⁾, le groupe 4 les maladies obstructives artérielles pulmonaires et enfin le groupe 5 les mécanismes multifactoriels ou incertains. Ces groupes sont détaillés dans le sous-chapitre suivant.

La présentation clinique est aspécifique et reliée à la dysfonction ventriculaire droite secondaire, ainsi qu'à l'hypoxie. Dyspnée, toux, asthénie mais également angor et syncope sont des signes cliniques fréquemment retrouvés. Ces symptômes étant aspécifiques, un dépistage précoce est essentiel. En effet, la mortalité est élevée, y compris en présence d'un traitement. Pour exemple : la mortalité à un an dans le cas d'une HTAP idiopathique, héréditaire ou associée aux anorexigènes varie de 9 à 14% ^(8, 9) et jusqu'à 30% dans le cadre d'une HTAP associée à une sclérodémie ⁽¹⁰⁾. De plus, actuellement, 85% des patients porteurs d'une HTAP idiopathique sont diagnostiqués au stade NYHA (New York Heart association) III-IV ⁽¹¹⁾ et la mortalité au cours du suivi est corrélée à ce stade au moment du diagnostic ^(9, 12). Pour finir, une étude de cohorte a été menée chez des patients atteints de sclérodémie en réalisant deux groupes : le premier avait un suivi clinique classique, le second bénéficiait d'un programme de détection précoce ⁽¹³⁾. Dans le second groupe, le diagnostic d'HTAP se faisait de manière plus précoce, avec des classes NYHA plus faibles, de meilleurs paramètres hémodynamiques (résistances vasculaires pulmonaires (RVP) inférieures) et une survie augmentée ⁽¹³⁾.

Le dépistage et donc le diagnostic précoce devient donc un enjeu pronostic majeur. Celui-ci nécessite un examen simple, disponible, non invasif et acceptable pour le patient. C'est le cas de l'échographie trans-thoracique (ETT) qui a une place de choix dans le dépistage et le suivi des patients porteurs d'hypertension pulmonaire. Elle possède une place centrale dans les dernières recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) datant de 2015 ⁽¹⁾ (figure 1).

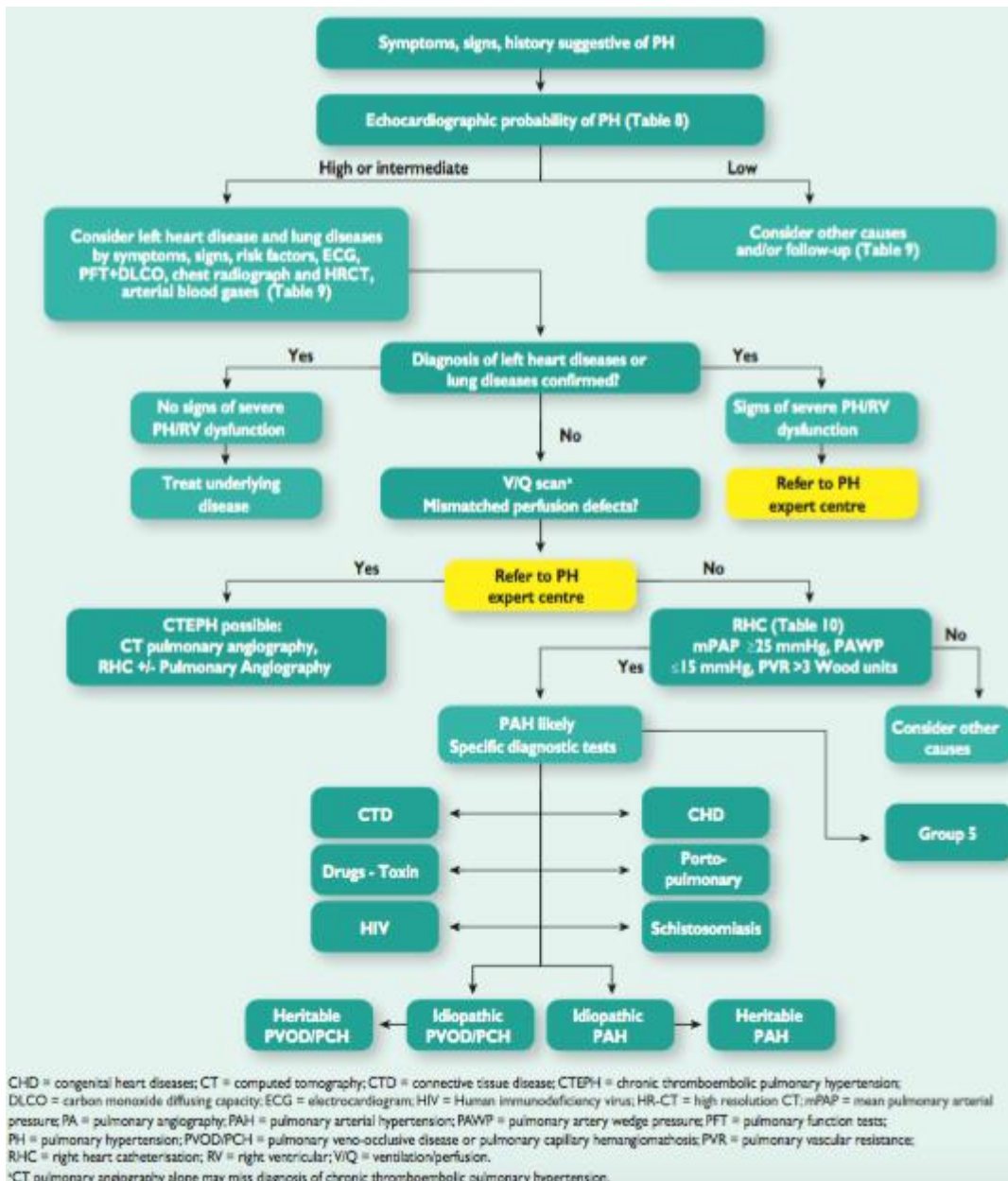


Figure 1 : Algorithme diagnostique de l’HTP selon les recommandations ESC 2015. L’ETT est centrale dans l’orientation de prise en charge.

L’ETT, dans le cadre du dépistage de l’HTP, se base principalement sur la vélocité du flux d’insuffisance tricuspide (IT) (figure 2) à laquelle est adjointe d’autres signes (figure 3) afin de déterminer une probabilité et décider de la conduite à tenir ⁽¹⁾.

Vélocité du flux d'IT	Présence d'autres signes d'HTP	Probabilité échographique d'HTP
≤ 2,8m/s ou non mesurable	Non	Faible
≤ 2,8m/s ou non mesurable	Oui	Intermédiaire
2,9 à 3,4 m/s	Non	
2,9 à 3,4 m/s	Oui	Elevée
> 3,4 m/s	Non nécessaire	

Figure 2 : Probabilité échocardiographique d'HTP chez un patient symptomatique selon les recommandations 2015 de l'ESC. On retrouve ici la vélocité du flux d'IT comme facteur principal.

Ventricules	Artères pulmonaires	Veine cave inférieure et oreillette droite
Ratio diamètre basal ventricule droit / diamètre basal ventricule gauche > 1	Raccourcissement du temps d'accélération pulmonaire < 105ms ou notch mésosystolique	Veine cave inférieure > 21mm avec collapsus inspiratoire < 50%
Septum paradoxal	Vélocité protosystolique du flux d'insuffisance pulmonaire > 2,2m/s	Surface de l'oreillette droite > 18 cm ²
Indice d'excentricité > 1,1	Diamètre du tronc de l'artère pulmonaire > 25mm	

Figure 3 : Paramètres additifs à la vélocité du flux d'IT afin de déterminer la probabilité d'HTP en échocardiographie selon les recommandations 2015 de l'ESC.

Actuellement, le dépistage de l'hypertension pulmonaire est donc principalement basé sur la vélocité du flux d'insuffisance tricuspide. Néanmoins, dans une population à risque, atteinte de sclérodémie, avec un diagnostic confirmé d'HTAP : 7,1% n'avait pas de flux d'IT exploitable et 35,7% avait une vélocité du flux d'IT inférieure à 2,8m/s ⁽¹⁷⁾.

L'utilisation d'un seul paramètre, bien que simple et pondéré par d'autres paramètres, peut être à l'origine de nombreux faux positifs ou négatifs en fonction du seuil de vélocité du flux d'IT. Ainsi, l'utilisation d'un modèle incluant de nombreux facteurs et cherchant à prédire

les données de cathétérisme cardiaque droit permettrait d'améliorer le dépistage des patients porteurs d'HTP. De plus, le cathétérisme cardiaque droit avec mesure invasive des pressions pulmonaires, débit cardiaque et résistances vasculaires pulmonaires est actuellement le Gold Standard dans le diagnostic de l'hypertension pulmonaire. Sa modélisation permettrait également de réduire la réalisation de cette examen invasif dans le suivi des patients atteints d'HTP.

1) L'hypertension pulmonaire :

a. Définition :

L'hypertension pulmonaire se définit comme une élévation des pressions pulmonaires moyennes (PAPm) au-delà de 20 mmHg au repos au cours d'un cathétérisme cardiaque droit (CCD) ^(2, 18, 19). Cette définition est récente et remonte au congrès mondial qui s'est déroulé à Nice (France) en 2018 ^(2, 7). Historiquement, la première définition remonte au premier symposium mondial de l'hypertension pulmonaire en 1973. Le seuil de définition de l'hypertension artérielle pulmonaire avait alors été fixé, arbitrairement, à 25mmHg ⁽²⁰⁾ et gardé à ce seuil jusqu'en 2018 ⁽²⁶⁾. En effet, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) avait préalablement déterminée que la PAPm ne pouvait pas dépasser 15mmHg au repos chez le sujet sain ⁽²¹⁾. Ce seuil, empirique, de 25mmHg permettait de distinguer les HTP sévères des élévations modérées secondaires aux pathologies pulmonaires et permettait d'éviter un sur-diagnostic. Depuis, les données de cathétérisme chez les sujets sains ont permis de définir des valeurs dites normales. La pression pulmonaire moyenne normale de repos est de 14mmHg (\pm 3mmHg). Avec deux déviations standards supplémentaires, nous arrivons à une valeur supérieure de 20mmHg ⁽²²⁾. De plus, des études récentes ^(23, 24, 25) ont montré que les patients ayant une PAPm comprise entre 21 et 24mmHg présentaient un risque accru de voir leur valeur de PAPm s'élever au-delà de 25mmHg et leur résistance vasculaire pulmonaire (RVP) au-delà de trois unités Wood (U.W). Ceci correspondant à l'ancienne définition de l'HTP pré-capillaire et au seuil thérapeutique. Dans ces études, la mortalité des patients est également augmentée. Tout ceci corroborant à une diminution du seuil de PAPm à 20mmHg. Enfin, une élévation seule des PAPm ne permet pas de caractériser une HTP. Afin de distinguer les différentes formes, les mesures des RVP et de la pression capillaire (Pcap) sont essentielles ⁽²⁾.

b. Classification :

La classification des sous-groupes d'HTP ^(1, 2, 7) s'appuie sur des ensembles cliniques, physiopathologiques, hémodynamiques et thérapeutiques. Une distinction importante est réalisée entre les HTP pré et post-capillaires en fonction de la Pcap ^(2, 7). Elle est résumée dans le tableau 1 ci-dessous.

Le groupe 1 correspond à l'HTAP qui est une entité particulière définie par une HTP pré capillaire (PAPm \geq 20mmHg ; Pcap \leq 15mmHg) associée à des RVP $>$ 3 U.W sans autre étiologie pré-capillaire pulmonaire ou thromboembolique. Elle représente un ensemble de conditions physiopathologiques à l'origine d'une micro-vasculopathie entraînant une oblitération progressive des micro-vaisseaux pulmonaires distaux. On y retrouve les étiologies : idiopathiques, iatrogènes, associées aux connectivites, au VIH, liées à l'hypertension portale, mais également les causes héréditaires, les cardiopathies congénitales, les répondeurs au long cours aux anti-calciques, les maladies veino-occlusives, l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né et enfin les schistosomiasis.

Le groupe 2 intéresse les cardiopathies gauches, qu'elles soient systoliques, diastoliques, valvulaires ou congénitales.

Le groupe 3 coïncide avec les pathologies pulmonaires et hypoxémiantes comme la BPCO, les pathologies interstitielles ou du sommeil, l'exposition chronique à l'altitude etc.

Le groupe 4 définit les HTP secondaires aux étiologies thrombo-emboliques et artérielles obstructives. On y retrouve donc les HTP post emboliques ou dues à un angiosarcome, une obstruction intra vasculaire tumorale, une sténose congénitale des artères pulmonaires ou encore des causes parasitaires (hydatidose).

Le groupe 5 recueille les causes multi-factorielles ou à la physiopathologie incertaine telle que la sarcoïdose, l'histiocytose, la maladie de Gaucher ou la maladie hémolytique chronique. Le tableau suivant (tableau 1) classifie des groupes d'HTP en fonction de leur résultat au cathétérisme :

Définition	Caractéristiques	Groupe clinique
HTP	PAPm > 20mmHg	Tous
HTP pré capillaire	PAPm > 20mmHg Pcap ≤ 15mmHg RVP ≥ 3 U.W	1. HTAP 3. HTP associée aux pathologies pulmonaires 4. HTP associée aux pathologies thrombo-emboliques 5. HTP multifactorielle ou d'étiologie indéterminée
HTP post capillaire isolée	PAPm > 20mmHg Pcap >15mmHg RVP < 3 U.W	2. HTP liée aux cardiopathies gauches 5. HTP multifactorielle ou d'étiologie indéterminée
HTP mixte	PAPm > 20mmHg Pcap >15mmHg RVP ≥ 3 U.W.	

Tableau 1 : Classification hémodynamique des sous-groupes d'HTP.

c. Epidémiologie :

L'incidence et la prévalence de l'hypertension pulmonaire varient en fonction du sous-groupe. Dans le cadre de l'HTAP (groupe 1), il s'agit d'une maladie orpheline (une maladie dont la prévalence est inférieure à 1/2000). En Europe, la prévalence de l'HTAP est estimée à 15-50 personnes par million d'habitants tandis que l'incidence est de 2 à 7 personnes par million d'habitants par an ^(15, 16). L'âge moyen au diagnostic est de 50 à 65 ans en fonction des registres.

Au sein du groupe 2, la prévalence augmente proportionnellement à la classe fonctionnelle. Jusqu'à 60% des patients porteurs d'une insuffisance cardiaque sévère sont porteurs d'une HTP post capillaire. De plus, la prévalence de l'HTP croît avec la sévérité des valvulopathies. Pour exemple, environ 65% des patients porteurs d'un rétrécissement aortique serré symptomatique présentent des pressions pulmonaires élevées ^(28, 29).

Une hypertension pulmonaire modérée est fréquemment retrouvée chez les patients porteurs d'une pathologie pulmonaire ou interstitielle. Les formes sévères représenteraient environ 13% des patients au décours d'un épisode de décompensation aiguë ^(29, 30, 31).

Enfin, une incidence de 0,9 personne par million d'habitants par an pour une prévalence de 3,2 personnes par million d'habitants sont retrouvées dans le groupe 4. Ceci correspond à 1 à 3% des patients avec un antécédent d'embolie pulmonaire ⁽³⁸⁾. Un antécédent de maladie thrombo-embolique veineuse est retrouvé dans 74,8% des cas. Les facteurs de risques retrouvés sont superposables aux facteurs de risque thrombotiques (thrombophilie, etc) ^(32, 33, 34).

d. Traitements et suivi :

La prise en charge de l'HTP diffère selon son étiologie ⁽³⁶⁾. Un traitement anticoagulant est à envisager dans les étiologies idiopathiques, héréditaires et iatrogènes et nécessaire dans les HTP post-emboliques ⁽¹⁾. Le traitement de l'insuffisance cardiaque est le socle pour le groupe 2 ^(1, 37) tandis que des traitements spécifiques existent pour les origines pré-capillaires. Les traitements spécifiques de l'HTP pré-capillaires représentent différentes classes qui sont explicitées dans la figure 4.

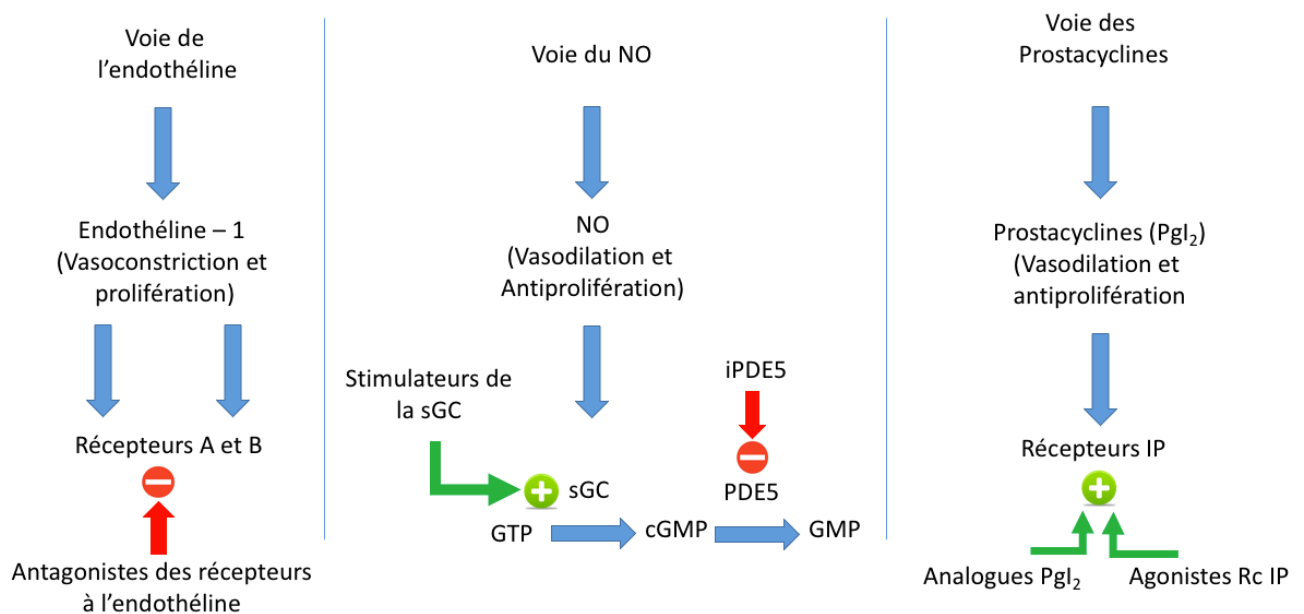


Figure 4 : Voies thérapeutiques de l'hypertension pulmonaire pré-capillaire.

Les patients positifs au test de réactivité représentent une prise en charge thérapeutique à part. Ils sont définis par une diminution de plus de 10mmHg des PAPm qui doivent passer sous le seuil de 40mmHg tout en gardant un débit cardiaque identique ou augmenté ⁽²⁾. Dans ce cas, la prise en charge consiste à l'utilisation de fortes doses d'anti-calcique en monothérapie.

A l'exception de cette classe particulière, trois grandes voies thérapeutiques médicamenteuses existent :

- La voie de l'endothéline avec l'utilisation d'antagonistes à ces récepteurs.
- La voie du monoxyde d'azote (NO) à travers la stimulation de la Guanylate Cyclase soluble (sGC) ou l'inhibition de la dégradation de son produit.
- La voie des Prostacyclines avec l'action d'analogues ou d'agonistes à ces récepteurs.

Ces traitements spécifiques, à travers différents mécanismes enzymatiques, vont agir sur la vasodilatation artérielle pulmonaire et sur le remodelage vasculaire afin de lutter contre l'élévation des résistances vasculaires pulmonaires ⁽³⁶⁾.

La voie de l'endothéline :

L'endothéline joue un rôle central dans la physiopathologie de l'HTAP avec une élévation de ses taux plasmatiques et tissulaires pulmonaires. Cette protéine va agir à travers 2 récepteurs sur la tonicité des cellules musculaires lisses capillaires ainsi que sur la prolifération endothéliale. Le développement d'antagonistes aux récepteurs de l'endothéline est ainsi une des premières voies aux traitements de l'HTAP (Bosentan, Ambrisentan, Macitentan...) ⁽¹²⁾.

La voie du NO :

Une seconde voie de prise en charge représente celle du monoxyde d'azote – Guanosine Monophosphate Cyclique (NO – GMPc). En effet, le GMPc à travers cette voie a une action antiproliférative et vasodilatatrice. La thérapeutique va donc consister à limiter sa dégradation en inhibant la phosphodiesterase de type 5 (IPDE5 : sildenafil, tadalafil, vardenafil) ⁽³⁹⁾ soit favoriser sa formation en stimulant la Guanylate Cyclase Soluble (GCs) : riociguat ⁽⁴⁰⁾.

La voie des prostacyclines :

Les prostacyclines sont majoritairement produites par les cellules endothéliales. Elles ont une action à la fois antiagrégant plaquettaire mais également cytoprotectrice et anti-proliférative. Chez les patients porteurs d'une HTAP, une dérégulation de ce système va être à l'origine d'une diminution des taux de prostacyclines au sein de la circulation pulmonaire. Des analogues des prostacyclines ont été développés (epoprostenol, iloprost, treprostinil, beraprost)⁽⁴¹⁾ ainsi que des agonistes de leurs récepteurs (selexipag)⁽⁴²⁾.

Le choix du traitement sera fait en fonction du risque de mortalité à 1 an évalué par différents paramètres tel que : la dyspnée, la présence de syncope, le taux de peptide natriurétique, la distance effectuée au test de marche, les paramètres de cathétérisme...^(1, 43). Ainsi, le risque peut être déterminé à travers ces paramètres par l'utilisation d'un tableau retrouvé dans les recommandations ESC 2015⁽¹⁾ ci-après (figure 5).

Une fois ce risque stratifié, le traitement médical peut être débuté. Actuellement, une bithérapie d'emblée est généralement recommandée dans le cadre des risques faibles ou intermédiaires en associant un IPDE5 avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline. En cas de progression de la maladie, d'une bithérapie insuffisante ou d'une forme d'emblée à risque élevée, une trithérapie, en ajoutant aux deux traitements précédents, une prostacycline par voie IV est possible^(35, 44). Ceci est résumé dans la figure 6.

Risque de décès à 1 an	Faible, < 5 %	Intermédiaire, 5-10 %	Élevé, > 10 %
Signes cliniques d'IVD	Non	Non	Oui
Progression des symptômes	Non	Lente	Rapide
Syncopes	Non	Occasionnelles	Répétées
CF NYHA	I-II	III	IV
TM6	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Épreuve d'effort	Pic VO ₂ > 15 ml/mn/kg (> 65 % prédite) Pente VE/VCO ₂ < 36	Pic VO ₂ 11-15 ml/mn/kg (35-65 % prédite) Pente VE/VCO ₂ 36-44,9	Pic VO ₂ < 11 ml/mn/kg (> 35 % prédite) Pente VE/VCO ₂ ≥ 45
BNP/NT-proBNP	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1 400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1 400 ng/l
Imagerie d'échographie ou d'IRM cardiaque	Surface OD < 18 cm ² Pas d'épanchement péricardique	Surface OD 18-26 cm ² Pas d'épanchement péricardique ou épanchement péricardique minimale	Surface OD > 26 cm ² Épanchement péricardique
Cathétérisme cardiaque droit	POD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 l/mn/m ² SvO ₂ > 65 %	POD 8-14 mmHg IC : 2,0-2,4 l/mn/m ² SvO ₂ > 60-65 %	POD > 14 mmHg IC < 2,0 l/mn/m ² SvO ₂ < 60 %

Figure 5 : Détermination du risque de mortalité à 1 an chez les patients porteurs d'une HTP pré capillaire selon les recommandations ESC 2015. L'utilisation de cette stratification en fonction du risque guide la prise en charge thérapeutique.

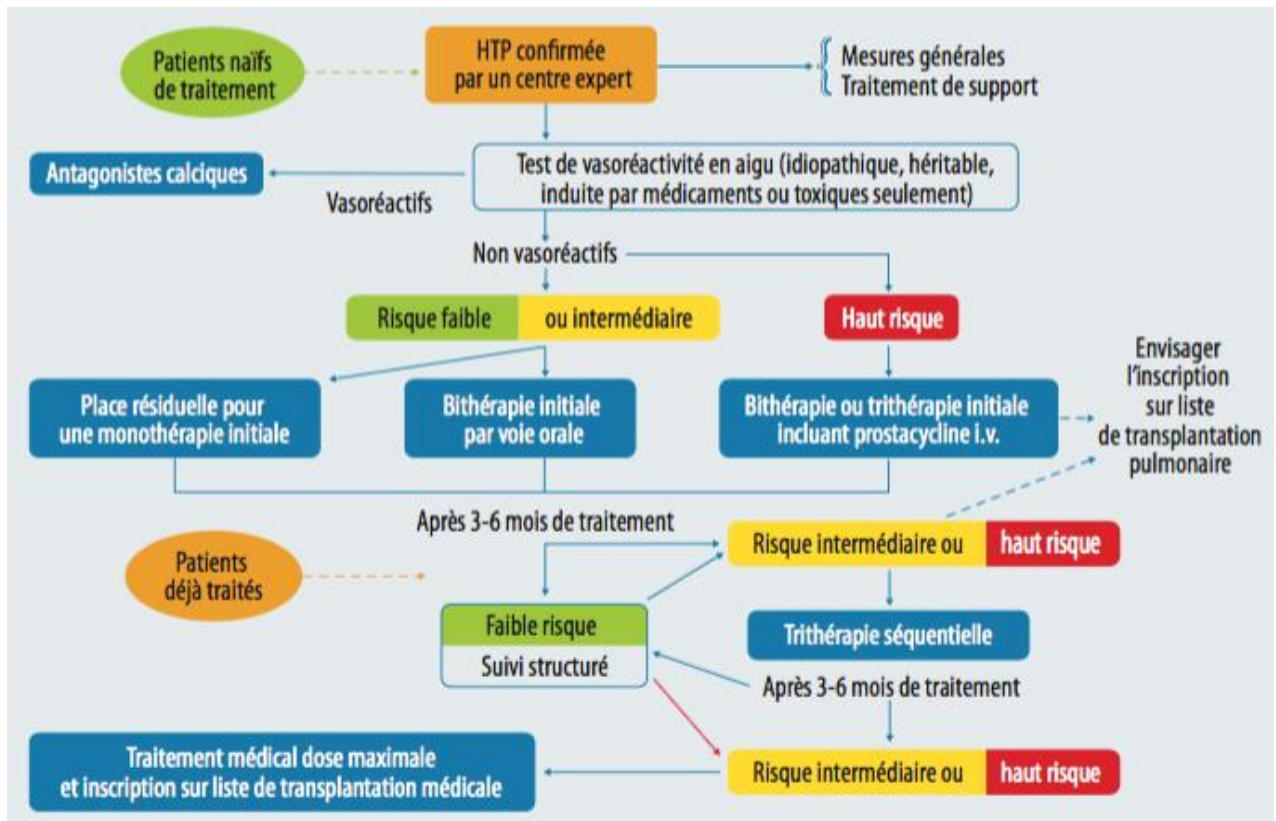


Figure 6 : Algorithme de traitement selon le symposium mondial de l’HTAP 2018 (Nice, France).

Prise en charge chirurgicale et endovasculaire :

Dans le cadre d’une HTP pré-capillaire d’origine thrombo-embolique, la prise en charge diffère car elle est dans certains cas accessible à une intervention chirurgicale ou endovasculaire. L’endartériectomie pulmonaire représente une place de choix des HTP thrombo-emboliques chroniques avec une mortalité hospitalière de 4,7%⁽⁵³⁾. Cette intervention permet une amélioration des symptômes voire une normalisation des paramètres hémodynamiques^(53,54). En cas de contre-indication opératoire, une angioplastie pulmonaire au ballon peut être proposée. Elle permet une diminution des PAPm⁽⁵⁵⁾ ainsi qu’une amélioration des paramètres ventriculaires droits⁽⁵⁶⁾.

Le suivi doit se faire à raison d’une consultation tous les 3 à 6 mois en fonction de l’état clinique du patient voire de manière plus rapprochée. Un bilan biologique, un ECG ainsi qu’un

test fonctionnel tel que le test de marche de 6 min (TM6) devront être effectués. Un suivi échocardiographique et gazométrique est également recommandé. De même, un cathétérisme cardiaque droit est à discuter tous les 6 mois en particulier en cas de modification thérapeutique (figure 7).

	Etat basal	Tous les 3 à 6mois	Tous les 6 à 12 mois	3 à 6 mois après modification thérapeutique	Aggravation clinique
Examen clinique et classe fonctionnelle	+	+	+	+	+
ECG	+	+	+	+	+
TM6 et échelle de Borg	+	+	+	+	+
Test d'effort	+		+		+
Echographie	+		+	+	+
Bilan biologique basique	+	+	+	+	+
Bilan biologique extensif	+		+		+
Gazométrie	+		+	+	+
CCD	+		+	+	+

Figure 7 : Recommandation de suivi des patients porteurs d'HTP pré-capillaire selon les recommandations ESC 2015.

2) Explorations :

La fonction ventriculaire droite est dépendante de la contractilité intrinsèque des myocytes, de l'inotropisme, ainsi que de la précharge et de la post-charge. Contrairement au ventricule gauche, le ventricule droit est principalement charge-dépendant et répond ainsi mieux à une augmentation de volume que de pression ⁽⁴⁵⁾.

Dans le cadre de l'HTP, l'élévation des pressions pulmonaires va être à l'origine d'une élévation de la post charge. La dilatation ventriculaire droite compensatrice va être suivie par une dysfonction systolique et diastolique entraînant une insuffisance cardiaque droite de plus en plus avancée pouvant conduire au décès ^(46, 52).

a. Echocardiographie :

L'échocardiographie va s'intéresser aux conséquences de l'HTP sur les cavités droites en termes de volume, fonction, mécanisme adaptatif et à une évaluation indirecte des pressions pulmonaires.

1. Evaluation des diamètres et volume ventriculaire droit :

La dilatation ventriculaire droite est un des premiers phénomènes adaptatifs chez les patients porteurs d'une HTP. Son suivi en échocardiographie en fait donc un paramètre incontournable. Différents diamètres sont évaluables en échocardiographie depuis la coupe parasternale grand axe, petit axe et 4 cavités. Dans le cadre de l'HTP, la mesure la plus courante est la mesure du diamètre de la chambre d'admission en coupe 4 cavités. On parle de dilatation au-delà de 41mm. Le rapport des diamètres d'admissions entre le ventricule droit et gauche est aussi un paramètre important. Ce rapport doit être inférieur à 0,7 ⁽⁴⁷⁾.

A l'aide des nouvelles sondes matricielles, une acquisition en volume 3D puis une reconstruction permet à la fois une étude des volumes ventriculaires droits mais également une approche plus précise de sa fonction ⁽⁴⁸⁾.

2. Fonction systolique globale et longitudinale :

De par sa forme en croissant, l'évaluation de la fonction ventriculaire droite en échocardiographie 2D est complexe. Une première approche est l'utilisation des indices de performances à l'anneau. Une approche globale à travers la fraction de raccourcissement mais également une quantification en 3D sont à présent possibles. Le TAPSE (Tricuspid Anular Plane Systolic Excursion) est un indice de fonction longitudinale obtenu à partir d'un tir TM à l'anneau tricuspide en coupe apicale en mesurant l'excursion de l'anneau entre la télédiastole et la télésystole. Une altération du TAPSE inférieure à 18mm est pathologique (figure 8) et corrélée à la mortalité chez les patients porteurs d'une HTAP ⁽⁶²⁾.

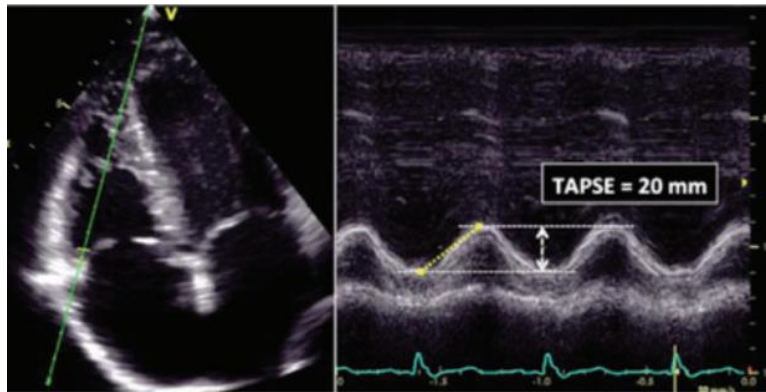


Figure 8 : Mesure du TAPSE en TM.

Le pic de l'onde S à l'anneau tricuspide en doppler tissulaire est une seconde méthode d'évaluation de la fonction longitudinale (figure 9). Une valeur inférieure à 9,5cm/s est un marqueur de dysfonction du VD.

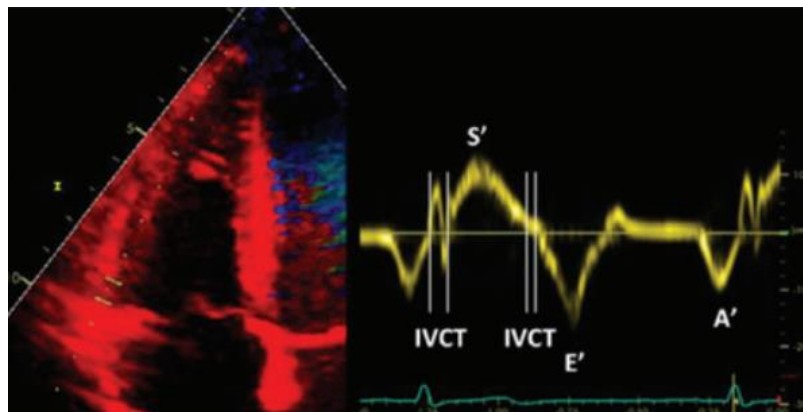


Figure 9 : Mesure de l'onde S à l'anneau tricuspide en doppler tissulaire.

La fraction de raccourcissement consiste à effectuer un contour de l'endocarde ventriculaire droit en télédiastole et en télésystole à partir d'une coupe apicale 4 cavités centrée sur le ventricule droit. Le rapport de surface entre ces deux moments du cycle cardiaque nous donne la fraction de raccourcissement. On parle de dysfonction du VD pour des valeurs inférieures à 35% ⁽⁴⁸⁾. De la même manière, après une acquisition en volume 3D centrée sur le ventricule droit et extraction à l'aide d'un logiciel dédié, il est possible de déterminer les volumes télé-systoliques et diastoliques du VD et ainsi sa fraction d'éjection. Une FEVD_{3D} normale se situe au-delà de 45%. L'évaluation de la fonction ventriculaire droite est essentielle. En effet, l'apparition d'une dysfonction VD par la méthode de la fraction de raccourcissement est directement corrélée à la mortalité ⁽⁶⁰⁾.

3. Evaluation des pressions pulmonaires droites :

L'évaluation des pressions pulmonaires intéresse à la fois le dépistage et le suivi des patients atteints d'HTP. De plus, la pression auriculaire droite, si elle est élevée, est directement corrélée à la mortalité au cours du diagnostic d'HTAP ⁽⁵⁸⁾ tout comme la sévérité de la fuite pulmonaire ⁽⁶¹⁾. La pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) est le paramètre le plus utilisé. Elle est estimée à partir du flux d'insuffisance tricuspide ⁽⁵²⁾. En effet, au cours de la systole ventriculaire droite, en l'absence de sténose pulmonaire, la pression ventriculaire droite systolique (PVDs) est égale à la PAPs. A l'aide de l'équation simplifiée de Bernouilli ($G_{max} = 4 \times V_{max}^2$), il nous est possible de déterminer le gradient entre le ventricule droit et l'oreillette droite (Gradient VD-OD). A partir d'une estimation semi quantitative (tableau 2) de la pression dans l'oreillette droite (POD) ⁽⁵⁹⁾, on arrive à la formule :

$PAPs = 4 V_{maxIT}^2 + POD$
--

	0-5 mmHg	5-10mmHg		10-20mmHg
Diamètre VCI (mm)	≤ 21	≤ 21	> 21	> 21
Collapsus inspiratoire	> 50%	< 50%	> 50%	< 50%

Tableau 2 : Estimation semi quantitative de la POD ⁽⁵⁹⁾.

b. Cathétérisme :

La cathétérisme cardiaque droit représente l'examen de référence du diagnostic de l'HTP et de la détermination de ses paramètres hémodynamiques ⁽⁵⁷⁾. En effet, la définition et la classification des différents groupes d'HTP s'appuient sur des paramètres purement hémodynamiques issus du cathétérisme cardiaque droit (CCD) ⁽²⁾. Le CCD représente la pierre angulaire dans la définition de l'HTP d'un patient donné et donc du traitement qui en découle.

L'examen se déroule en salle de cathétérisme en décubitus dorsal ⁽⁶³⁾. Toute veine systémique de bon calibre peut être utilisée afin de réaliser un CCD. Les voies d'abord les plus utilisées sont la veine fémorale et la jugulaire interne. Certains centres préfèrent la veine céphalique, basilique ou humérale ⁽⁵⁷⁾. Ces abords vasculaires présentent de nombreux désavantages à l'origine de complications : exposition à la fluoroscopie, difficulté de cathétérisme de l'artère pulmonaire, complications vasculaires (faux anévrisme, hématome, fistule artério veineuse, saignement rétro péritonéale) et pneumothorax (voie jugulaire interne). Mais également la nécessité d'hospitalisation, ou encore de repos au lit après un abord fémoral. Néanmoins, 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% fatale ⁽⁶⁴⁾. Différents paramètres sont mesurés au cours de cet examen à l'aide d'un cathéter micro-manomètre :

- La pression capillaire (Pcap) en mmHg
- Le débit cardiaque en L/min (indéxé en L/min/m²)
- Les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) en unités Wood (U.W)
- Le gradient trans-pulmonaire (GTP) en mmHg
- La pression dans l'oreillette droite (POD) en mmHg
- La PAPm en mmHg

La pression capillaire :

Tout d'abord, afin d'effectuer une mesure fiable des pressions, le zéro doit être fait de manière minutieuse. Pour cela le capteur de pression doit être positionné au niveau de la ligne médio-thoracique, situé à équidistance entre le bord antérieur du sternum et le plan de la table,

qui correspond au niveau de l'oreillette gauche ⁽⁶⁵⁾. Le cathéter est ensuite monté via un abord veineux jusqu'à l'oreillette droite où le ballonnet est gonflé puis amené jusqu'au réseau artériel pulmonaire pour obtenir la pression pulmonaire d'occlusion (PAPO) reflet de la Pcap ^(18, 63). L'inflation du ballon à répétition au niveau des artères pulmonaires peut être à l'origine de plaies vasculaires pulmonaires gravissimes ⁽⁶⁷⁾. La mesure de la Pcap permet de distinguer les formes pré-capillaires ($\leq 15\text{mmHg}$) des formes post-capillaires ou mixtes ($> 15\text{mmHg}$) ⁽²⁾.

Mesure du débit cardiaque :

La mesure du débit cardiaque peut se faire par la méthode dite de thermo-dilution à l'aide d'un cathéter de Swan-Ganz. Cette technique consiste en l'injection de 10 millilitres de sérum salé froid via le cathéter à travers l'artère pulmonaire. Le débit cardiaque, calculé par ordinateur, est indirectement proportionnel à la modification de température du sang ⁽⁶⁸⁾. La méthode de thermo-dilution est la méthode préférentielle à utiliser selon les recommandations de l'ESC ^(1, 66). La méthode de Fick détermine le débit cardiaque via le rapport entre la consommation en oxygène et la différence artério-veineuse du contenu sanguin en oxygène.

Le débit cardiaque, afin de pouvoir être comparé entre les individus, doit être indexé à la surface corporelle (appelé index cardiaque). Les valeurs normales sont comprises entre 2,4 et 4 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ ⁽⁶⁹⁾. Enfin, une diminution de l'index cardiaque en deçà de 2 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ est associée à une élévation de la mortalité ⁽⁷⁰⁾.

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

Ces mesures de pression sont réalisées via la mise en place du cathéter équipé d'un capteur de pression au sein des cavités concernées. La mesure est ensuite moyennée afin d'obtenir les données voulues. L'obtention de la PAPm a un intérêt double : tout d'abord elle est nécessaire au diagnostic d'HTP ⁽²⁾ mais elle entre également en compte dans le pronostic. En effet, plus les PAPm au moment du diagnostic sont élevées plus le pronostic des patients est altéré, et ceci dès 55mmHg. La POD a également un rôle sur la survie en particulier si elle est inférieure à 10mmHg ^(70, 71).

Le gradient trans-pulmonaire :

Le GTP est issu de la soustraction de la pression artérielle pulmonaire diastolique (PAPd) par la Pcap (GTP = PAPd – Pcap). Il a été retiré de la définition hémodynamique des différents groupes d’HTP au cours du dernier congrès mondial ⁽²⁾ mais faisait partie des recommandations de l’ESC 2015 ⁽¹⁾ afin d’aider à la distinction entre :

- La forme post capillaire isolée pour laquelle le GTP est < 7 mmHg et les RVP ≤ 3 mmHg ⁽⁷²⁾.
- La forme mixte avec un GTP ≥ 7 mmHg et des RVP < 3 mmHg ^(73, 74).

Il est toutefois important de noter que peu importe le gradient trans-pulmonaire, si l’hypertension pulmonaire est post-capillaire, le traitement spécifique de l’hypertension pulmonaire n’est pas indiqué.

Les résistances vasculaires pulmonaires :

Le calcul des RVP est issu de la loi de l’écoulement de Poiseuille. Celle-ci démontre que l’écoulement d’un fluide visqueux à travers un tube de section circulaire se fait de manière à ce que la différence de pression entre les deux extrémités du tube est égale au produit du débit du fluide par la résistance du tube.

$\Delta P = \text{Débit} \times \text{Résistance}$ <p>soit</p> $\mathbf{PAPm - Pcap = Qc \times RVP}$

Pour terminer, outre les complications liées à l’abord vasculaire, la survenue d’arythmie, d’hypotension et l’exposition à la fluoroscopie, le CCD nécessite un coût à la fois temporel mais également financier. 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. Actuellement, au CHU de Nice le forfait journalier hospitalier s’élève à 1200€ ⁽⁷⁵⁾, à cela doit être ajouté l’acte d’une valeur de 240€ ⁽⁷⁶⁾. 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.

3) Méthodes de prédiction :

a. Modélisation mathématique :

La modélisation mathématique du cœur, de la circulation systémique et pulmonaire, permet d'appréhender la physiologie et la physiopathologie de ces éléments ⁽⁷⁷⁾. Ainsi, son utilisation peut permettre d'améliorer la compréhension des pathologies ^(78, 79), d'anticiper son évolution et l'action des traitements ⁽⁸⁰⁾. La difficulté de l'utilisation d'un tel modèle réside dans l'interaction des différentes chambres cardiaques entre elles au cours des étapes du cycle cardiaque ^(81, 82, 83). En effet, une modification de charge, forme ou taille d'une cavité affecte les autres. Ces interactions sont prises en compte par exemple au sein du modèle CircAdapt® ^(77, 78), qui modélise le système cardiovasculaire en trois dimensions (3D) sous la forme de cavités branchées en série et dont les ventricules interagissent via une modélisation du septum interventriculaire ⁽⁸⁴⁾. En situation physiologique, on obtient des courbes pression-volume superposables à celles obtenues en cathétérisme ⁽⁷⁹⁾. Enfin, en situation pathologique, le modèle retranscrit la dilatation et la dysfonction VD résultante progressive ⁽⁸⁵⁾.

Il est donc possible de modéliser le système cardiovasculaire. Néanmoins, la modélisation 3D est expérimentale, complexe et bien que retranscrivant tous les paramètres de l'organe, est non utilisable en situation courante et non personnalisable pour chaque patient, en particulier à partir de données échocardiographiques. Le grand nombre de paramètres nécessaires à son utilisation rend son applicabilité pour un patient donné limitée ⁽⁸⁶⁾.

L'intérêt d'un modèle zéro dimension (0D) est de conserver de nombreuses propriétés de l'organe tout en s'affranchissant des données anatomiques et volumétriques. Il s'agit donc d'un modèle dérivé du modèle 3D mais dont les données spatiales ont été retirées. Les données sont donc intégrées comme de simples valeurs ⁽⁸⁷⁾. Cette simplification facilite la calibration et la personnalisation du modèle. Elle permet également de réduire le nombre de paramètres nécessaires à sa conception ⁽⁸⁶⁾. Ainsi, l'utilisation d'un modèle 0D nous permettrait d'intégrer des données simples issues de l'échocardiographie afin d'obtenir les paramètres virtuels d'un CCD.

b. Méthodes de régression :

Les modèles de régression consistent à générer un modèle mathématique simple permettant de prédire une variable à partir d'une série de paramètres aléatoires. Schématiquement, la somme des paramètres auxquels sont adjoints un coefficient, et si besoin un facteur correctif, doit se rapprocher le plus possible de la valeur réelle. On cherche ainsi à établir une relation linéaire entre une variable (expliquée) et une ou plusieurs autres variables (explicatives). Le principal avantage est d'éviter les facteurs confondants en analysant l'association de l'ensemble des variables entre elles ⁽⁸⁸⁾.

L'apprentissage automatique est une approche mathématique statistique issue de l'intelligence artificielle permettant à un modèle de prédire une valeur en utilisant des expériences antérieures ⁽⁸⁹⁾. Ce type de méthode utilise une série d'observations disponibles pour la conception et l'apprentissage du modèle pour ensuite entrer dans la phase d'utilisation. Les méthodes de régression peuvent entrer dans ce cadre et avoir une application médicale ⁽⁹⁰⁾. Scikit Learn® est une bibliothèque libre destinée à l'apprentissage automatique comprenant différentes méthodes de prédiction, dont des méthodes de régression, qui pourraient être appliquées à la prédiction des données de CCD.

4) Objectif :

L'HTP est une maladie pouvant résulter de différentes conditions cliniques. Son dépistage précoce représente un enjeu pronostique majeur pour le patient. Dans ce cadre, l'échographie a un rôle central à jouer, à la fois dans le dépistage mais également dans le suivi du patient. Néanmoins, le cathétérisme cardiaque droit, bien qu'invasif, représente l'examen de référence du diagnostic d'HTP et de caractérisation de ses paramètres hémodynamiques. Sa modélisation à partir de données échocardiographiques permettrait de limiter le recours à la mesure invasive des paramètres hémodynamiques, de diminuer la morbi-mortalité inhérente à cet acte, de diminuer les coûts mais aussi d'améliorer le dépistage et donc le pronostic des patients.

L'objectif de cette étude est donc d'évaluer **la faisabilité de la conception de modèles mathématiques à partir de données échocardiographiques simples, pour prédire les données de cathétérisme cardiaque droit chez des patients suspects ou porteurs d'hypertension pulmonaire.**

II) Matériels et méthode :

1) Design et population étudiée :

Nous avons inclus pour cette étude les données anonymisées de patients suivis au sein du centre de compétence pour la prise en charge des hypertensions pulmonaires sévères de l'adulte et de l'enfant du CHU de Nice. Les patients ayant bénéficié d'une échocardiographie spécialisée 2D et 3D ainsi que d'un cathétérisme cardiaque droit ont été sélectionnés. Ceux présentant : un délais échocardiographie – cathétérisme trop long (> 3 mois), une modification de la symptomatologie ou de la thérapeutique entre les deux examens, une arythmie entravant la bonne interprétation des données, un shunt intra-cardiaque, ont été exclus. Certaines données échocardiographiques ont été collectées à partir des données de l'étude HTP-3S (rôle du 3D pronostic dans l'hypertension pulmonaire) réalisée dans le service. Les patients ont donc bénéficié d'une échocardiographie 2D et 3D au sein du CHU de Nice et d'un cathétérisme cardiaque droit. 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 » filière maladies rares en salle d'attente).

Critères d'inclusion des patients :

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

Critères d'exclusion :

- Délai échographie – cathétérisme > 3 mois
- Absence de donnée pour l'échographie et/ou le cathétérisme
- Présence d'un shunt intra cardiaque
- Modification de symptomatologie ou de thérapeutique entre les deux examens
- Arythmie supra-ventriculaire ou ventriculaire empêchant l'exploitation des données

2) Données cliniques et biologiques :

Les données sont issues du dossier médical informatisé du patient.

Les données suivantes ont été recueillies :

- Âge
- Sexe
- Groupe d'HTP
- La présence et le type de traitement spécifique de l'HTAP
- La date des examens
- La tension artérielle au moment de l'examen
- Fréquence cardiaque au moment de l'examen
- La taille
- Le poids
- La surface corporelle
- Le taux de BNP
- La classe fonctionnelle NYHA

3) Echocardiographie :

L'échocardiographie 2D et 3D a été réalisée sur un appareil Philips EPIQ 7 par deux opérateurs expérimentés dans l'acquisition des mesures du ventricule droit. L'acquisition en 3D volume total a été réalisée à partir d'une coupe apicale 4 cavités centrée sur le ventricule droit à l'aide d'une sonde matricielle X5-1 Philips. La cadence-volume était optimisée afin d'obtenir la meilleure qualité pour l'analyse secondaire à l'aide du logiciel. Le logiciel Tom Tec – 4D RV Function 2.0 a permis une reconstruction des volumes ventriculaires droits au cours du cycle et de la fraction d'éjection VD à partir d'un contouring de l'endocarde dans les différents plans (figure 10). Toutes les mesures ont été réalisées selon les recommandations de l'American Society of Echocardiography (ASE) suivies par l'ESC ^(91, 92).

Les paramètres mesurés en échocardiographie sont :

- Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) (%)
- Intégrale temps vitesse (ITV) sous aortique (cm)
- Diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche (CCVG) (mm)
- Fréquence cardiaque (bpm)
- Diamètre télé-diastolique du ventricule gauche (DTDVG) (mm)
- Diamètre télé-systolique du ventricule gauche (DTSVG) (mm)
- Evaluation qualitative des pressions de remplissage ventriculaire gauche
- POD (mmHg)
- Pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) (mmHg)
- Diamètre inlet VD en 4 cavités (mm)
- TAPSE (mm)
- Onde S tricuspide (cm/s)
- ITV pulmonaire (cm)
- Temps d'accélération pulmonaire (TAP) (ms)
- Fraction d'éjection ventriculaire droite (FEVD) 3D (%)
- VTDVD (mL)

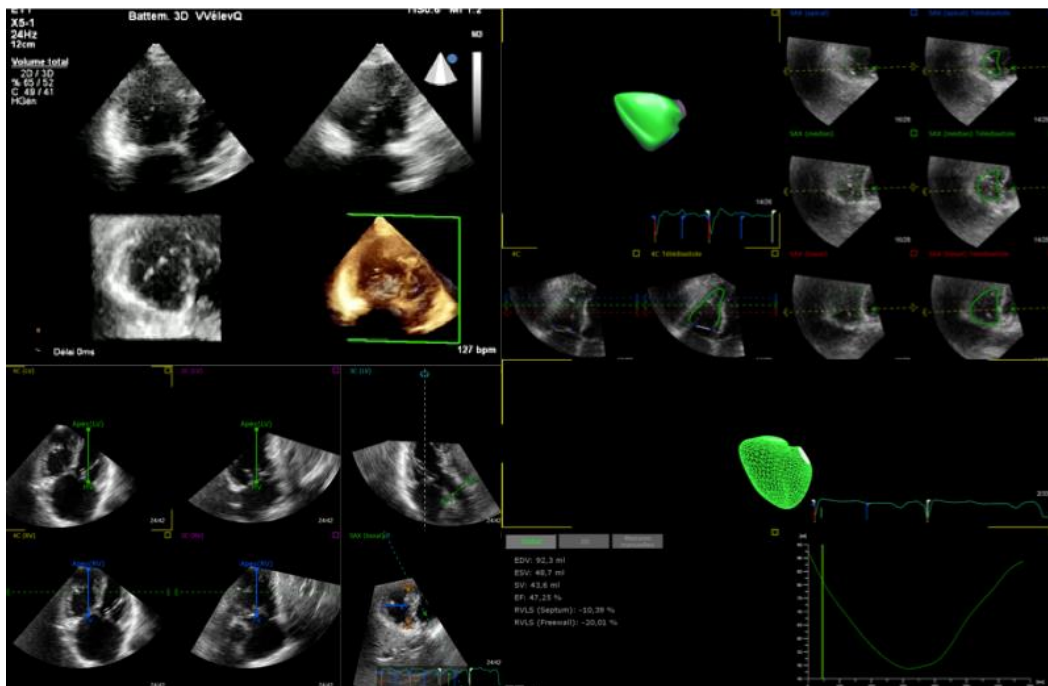


Figure 10 : Analyse 3D VD à l'aide du logiciel TomTec

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 de cathétérisme ont été recueillies de manière rétrospective. Le délai le plus court entre cathétérisme et échographie a été privilégié pour chaque patient en veillant à l'absence de modification thérapeutique ou clinique entre les deux examens. Comme explicité précédemment dans la partie « introduction », il a consisté en la montée d'une sonde Swan-Ganz au sein des cavités cardiaques droites puis du réseau artériel pulmonaire avec mesure des pressions pulmonaires et du débit cardiaque par thermodilution selon les recommandations ESC ^(1, 66). Les résistances vasculaires pulmonaires ont été extrapolées à partir de ces résultats selon la loi de l'écoulement de Poiseuille décrite ci-dessus. Les données recueillies sont :

- PAPm (mmHg)
- Pcap (mmHg)
- POD (mmHg)
- RVP (U.W)
- Débit cardiaque (Qc en L/mmin)
- Index cardiaque (Ic en L/min/m²)

5) Modélisation de la circulation :

Afin de rechercher un modèle mathématique fiable, deux méthodes de prédiction ont été employées : la constitution d'un modèle 0D de l'ensemble du système cardiovasculaire et l'utilisation de modèles de régression. Cette recherche a été possible grâce à l'équipe EPIONE de l'INRIA Sophia Antipolis, équipe dédiée à la recherche en intelligence artificielle dans le domaine de la santé et la collaboration du Dr Maxime SERMESANT et Mme Yingyu YANG.

a. Modélisation 0D du système cardiovasculaire :

L'axe de travail dans le cadre de la modélisation du système cardiovasculaire s'est basé sur un modèle en 0D. Il a été constitué selon un montage en série des cavités cardiaques et des vaisseaux. Bien que facilitateur, ce type de modèle ne permet pas d'utiliser toutes les données issues de l'échocardiographie et cette étude a ainsi pour objectif d'évaluer la faisabilité d'un tel modèle. En cas de résultat concluant, une seconde approche avec des modèles plus poussés pourraient être envisagée.

L'utilisation du modèle s'est basée sur une distribution Gaussienne des paramètres recherchés comme c'est le cas pour les variables médicales. Le modèle 0D a d'abord été constitué en déterminant des paramètres par défaut puis incrémenté à l'aide de variables issues de notre recueil de données avec acceptation d'une erreur de mesure explicitée ci-dessous :

- FEVG : $\pm 5\%$
- FEVD 3D $\pm 5\%$
- PAPs : $\pm 1,5\text{mmHg}$
- VTDVD : $\pm 10\text{mL}$
- VTDVG : $\pm 10\text{mL}$

Une phase de personnalisation du modèle avec ajustement et validation des données de cathétérisme et d'échocardiographie a été réalisée, suivie de la phase de test.

b. Modèles de prédiction basés sur l'apprentissage :

Cinq méthodes de régression ont été éprouvées à l'aide de la bibliothèque libre Python « Scikit Learn » destinée à l'apprentissage automatique.

Les modèles de régressions testés sont :

- Lasso regression (LR) : le modèle Lasso est une méthode linéaire permettant l'estimation de coefficients de corrélations. Ce modèle est utile car il privilégie les solutions dans lesquels le nombre de variable ayant un coefficient nul est maximal. Ceci permet de réduire le nombre de caractéristique dont dépend la solution cherchée.

- Ridge regression (RR) : cette méthode de régression permet d'effectuer une contrainte sur les coefficients afin de maîtriser l'amplitude de leurs valeurs lors de la conception du modèle. Les plages de valeurs sont réduites pour que les variables ayant une variance forte aient une influence limitée sur le résultat final.
- K-nearest neighbor regression (KNN) : KNN permet l'estimation de variables continues en les pondérant en fonction de leur distance Euclidienne au paramètre recherché. Ainsi plus une variable sera proche de celle recherchée plus son coefficient sera fort.
- Partial least square regression (PLR) : Il s'agit d'une méthode de régression statistique adaptée en cas de multi-colinéarité entre les variables utilisées où une régression standard échouerait.
- Ada-boosting decision tree regression (ADAR) : ce modèle de prédiction permet de regrouper plusieurs classificateurs faibles en un classificateur fort

L'ensemble des données disponibles ont été utilisées dans les modèles de régression à l'exception des données catégorielles (NYHA, groupe HTP, etc), les entrées ayant plus de 40% de données manquantes et celles relevant du cathétérisme cardiaque droit. Une méthode de détermination « simple », à partir d'équations connues, faisant intervenir seulement un ou deux éléments, a également été testée. Ceci pour comparer nos modèles.

Les formules testées sont :

- **PAPm (mmHg) = 0,61 x PAPs + 2 (mmHg)** ⁽⁹³⁾
- **RVP (UW) = 37,96 x (Vmax_{IT} / ITV_{sous pulm}) – 0,131 (UW)** ⁽⁹⁴⁾

6) Analyse statistique :

L'utilisation d'une méthode de régression linéaire fournit différents renseignements : en premier lieu de coefficient « r » de Pearson, le coefficient de détermination R^2 , ainsi que le RMSE (Root Mean Square error – Ecart Quadratique Moyen). Ces données sont détaillées ci-dessous ⁽⁹⁵⁾ :

Le coefficient de Pearson : La corrélation entre deux variables quantitatives aléatoires peut être estimée par le calcul d'un coefficient de corrélation linéaire. Celui 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. Ceci est explicitée dans le tableau 3. Enfin, il est accompagné d'un test statistique évaluant la probabilité que la valeur de R observée soit différentes de 0.

Corrélation	Négative	Positive
Faible	- 0,5 à 0,0	0,0 à 0,5
Forte	-1 à -0,5	0,5 à 1

Tableau 3 : Estimation du degré de dépendance linéaire entre deux variables aléatoires selon le coefficient de corrélation R de Pearson

Le coefficient de détermination R^2 est un indicateur permettant de juger de la qualité d'une régression linéaire. Il permet de mesurer l'adéquation entre le modèle et les données observées, c'est à dire la capacité de l'équation de régression à déterminer la distribution des points. Plus la valeur de R^2 est élevée plus le nuage de point se resserre autour de la droite de régression.

Le RMSE correspond à la racine carrée de la moyenne arithmétique des carrés des écarts entre prévisions du modèle et observations. Ainsi, entre deux estimateurs, le meilleur est celui présentant le RMSE le plus faible.

Une fois l'évaluation de la corrélation linéaire terminée, il est également nécessaire d'évaluer la concordance entre les deux méthodes. C'est le cas du principe de *Bland et Altman* qui apprécie l'écart de valeurs obtenues à l'aide des deux techniques. Traditionnellement, 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 $\pm 1,96$ déviations standards de la moyenne (95).

III) Résultats :

1) Caractéristiques de la population générale :

Au total 123 patients suivis au CHU de Nice ont été screenés. Vingt-huit patients ont été exclus pour manque de données ou pour l'existence d'un shunt intracardiaque. Les 95 patients résultants ont pu bénéficier de l'analyse à travers la modélisation 0D et celui sur le modèle de prédiction basé sur l'apprentissage.

La moyenne d'âge des patients était de 61 ± 17 ans, pesaient en moyenne $68,6 \text{ kg} \pm 16,5$ pour une taille de $166,3 \text{ cm} \pm 9,3$. Il y avait autant d'hommes (47 patients) que de femmes (48 patientes). Le groupe 1 était majoritairement représenté avec 61 patients (64%). Les caractéristiques sont résumées dans le tableau 4.

Caractéristiques	Patients	Caractéristiques	Patients
Âge (ans)	61 ± 17	Sexe (femmes)	48 (50,5 %)
Taille (cm)	$166,3 \pm 9,3$	Poids (kg)	$68,6 \pm 16,5$
Surface corporelle (m ²)	$1,7 \pm 0,23$	BNP (ng/L)	274 ± 503
Groupe HTP	1 : 61 (64%)	NYHA	2 : 36 (38%)
	3 : 21 (22%)		3 : 42 (44%)
	4 : 11 (12%)		4 : 17 (18%)
	5 : 2 (2%)		

Tableau 4 : Caractéristiques des patients au sein de notre étude.

2) Données échocardiographiques :

L'ensemble des patients ont bénéficié d'une échocardiographie 2D et 3D au CHU de Nice. La fonction ventriculaire gauche était en moyenne de $67,4\% \pm 8,9$. Les diamètres moyens télé-systoliques et diastoliques ventriculaires gauches s'avéraient dans la norme tandis que le diamètre moyen de la chambre d'admission ventriculaire droit révélait en moyenne une dilatation avec une valeur à $46,2 \text{ mm} \pm 6,3$. Les pressions pulmonaires systoliques étaient

élevées, en moyenne à $73,1\text{mmHg} \pm 23,2$ avec des paramètres à l'anneau relativement conservés. Les données échographiques sont résumées dans le tableau 5.

Données	Manquants	Patients	Données	Manquants	Patients
FEVG (%)	2	$67,4 \pm 8,8$	D _{Inlet} VD (mm)	21	$46,2 \pm 6,3$
DTDVG (mm)	18	$43,9 \pm 6,7$	VTDVD (mL)	8	$98,2 \pm 39$
DTSVG (mm)	42	$26,4 \pm 6,3$	POD (mmHg)	0	$10,6 \pm 4,5$
TAPSE (mm)	1	$20 \pm 5,6$	PAPs (mmHg)	1	$73,1 \pm 23,2$
S _{Tricuspide} (cm/s)	1	$11,3 \pm 3,1$	ITV _{sous pulm} (cm)	3	$14,5 \pm 4,5$
FEVD _{3D} (%)	8	$34,8 \pm 9,7$			

Tableau 5 : Données échocardiographiques 2D et 3D au sein de notre étude.

3) Données hémodynamiques invasives :

Les données de cathétérisme ont été exploitées de manière à créer des couples échographie – cathétérisme avec un délai le plus court possible sans modification thérapeutique ou clinique intercurrente. On peut ainsi noter que 44% des patients (42/95) ont bénéficié d'un cathétérisme dans les 48h qui ont suivi l'échocardiographie. Les valeurs confirment une population porteuse d'hypertension pulmonaire. En effet la pression pulmonaire moyenne était de $43,4 \pm 12,9$ mmHg pour des RVP en moyenne à $7,4 \text{ UW} \pm 4,0$. Les données sont détaillées dans le tableau 6.

Données	Patients	Données	Patients
PAPm (mmHg)	$43,4 \pm 12,9$	RVP (U.W)	$7,4 \pm 4,0$
Pcap (mmHg)	$11,4 \pm 3,9$	DC (L/min)	$4,7 \pm 1,4$
POD (mmHg)	$8,9 \pm 4,3$	IC (L/min/m ²)	$2,7 \pm 0,7$

Tableau 6 : Données hémodynamiques invasives au sein de notre étude.

4) Modélisation :

a. Modélisation 0D du système cardiovasculaire :

La recherche d'un modèle 0D du système cardiovasculaire a permis de trouver une formule associant différentes fonctions pour s'approcher le plus possible de l'entité cardiaque :

$$\min\{(\mathbf{O}(\theta) - \hat{\mathbf{O}})^T \Delta^{-1}(\mathbf{O}(\theta) - \hat{\mathbf{O}}) + \gamma(\theta - \mu)^T \Sigma^{-1}(\theta - \mu)\}$$

La formule se décompose en deux parties. La première moitié est la modélisation à proprement parler avec \mathbf{O} représentant le modèle et ses paramètres, θ les variables qui vont incrémenter le modèle et $\hat{\mathbf{O}}$ le modèle de référence. Notre objectif est donc de trouver un ensemble de paramètres θ qui à travers notre modèle \mathbf{O} se rapprochera le plus possible du modèle de référence $\hat{\mathbf{O}}$ (c'est à dire les valeurs de notre recueil de données). Le but est de parvenir à :

$$\mathbf{O}(\theta) \approx \hat{\mathbf{O}}$$

La seconde partie est correctrice et permet l'ajustement des valeurs à travers le facteur γ . En effet, afin de forcer notre modèle à exprimer des résultats en suivant une distribution gaussienne et éviter une solution unique, la seconde partie permet de faire varier le poids de la correction à travers la valeur du facteur γ . Plus celui-ci est important plus la correction est grande et inversement.

Ainsi, plusieurs valeurs de γ ont été éprouvées et comparées afin d'évaluer l'intérêt d'un facteur correctif et sa meilleure valeur. L'évaluation de notre modèle indique qu'un γ raisonnable améliore la précision de la prédiction et permet un ajustement plus précis des caractéristiques. Dans le cas de la PAPm, un $\gamma = 0,5$ permet une bonne corrélation avec les valeurs réelles ($r = 0,65$; $p < 0,0001$). Un $\gamma = 1$, dans le cas des RVP, possède les meilleurs paramètres d'évaluations mais à un niveau de corrélation plus faible ($r = 0,40$; $p < 0,001$). Les résultats sont détaillés dans le tableau 7.

Données	Evaluation	$\gamma = 0,1$	$\gamma = 0,5$	$\gamma = 1$	$\gamma = 2$
PAPm	RMSE	11,08	10,61	10,83	11,44
	R ²	0,26	0,32	0,30	0,21
RVP	RMSE	6,17	5,72	4,84	5,00
	R ²	-1,36	-1,04	-0,45	-0,55

Tableau 7 : Evaluation des données issues du modèle 0D en fonction du facteur correctif γ . On remarque que le modèle ayant la plus grande précision dans le cadre des PAPm est celui avec un facteur correctif $\gamma = 0,5$ et pour les RVP celui avec $\gamma = 1$. En effet, ces modèles possèdent respectivement les RMSE les plus faibles et les R² les plus forts.

La corrélation, de même que la différence comparée aux valeurs réelles pour les PAPm sont représentées dans la figure 11 et 12. On peut ainsi remarquer une **bonne concordance des valeurs de PAPm avec un écart moyen à + 1,08mmHg**. Néanmoins celui-ci est très variable avec un intervalle à $\pm 20,68\text{mmHg}$ pour 1,96 déviations standards. Celles des RVP sont indiquées dans les figures 13 et 14. On peut observer une **légère surestimation des RVP** (figure 15) par notre méthode avec une différence moyenne à $- 1,06\text{mmHg}$ et un intervalle à $\pm 9,27$ UW pour 1,96 déviations standards. Cette surestimation des RVP peut s'expliquer par une fréquente sous-estimation des débits cardiaques en ETT comme le montre la figure 16.

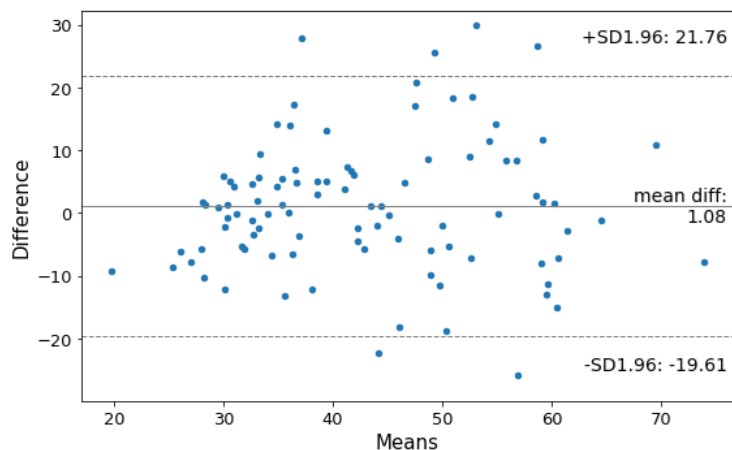
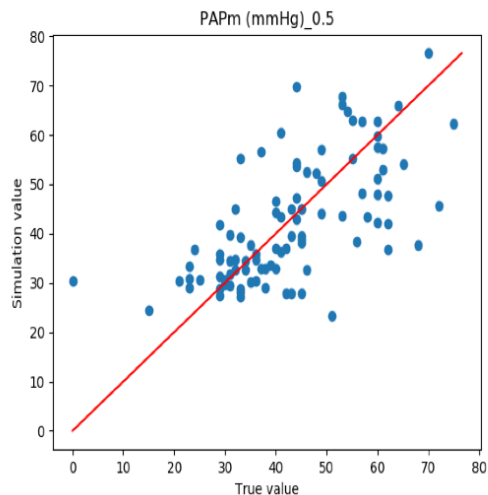


Figure 11 et 12 : Représentation des données de PAPm issues du modèle pour $\gamma = 0,5$. On remarque ici une bonne corrélation avec des points qui se distribuent autour de la droite de régression linéaire. Néanmoins la méthode Bland Altman montre une différence moyenne certes faible mais un intervalle de confiance large. Ceci rend son application en situation clinique réelle difficile.

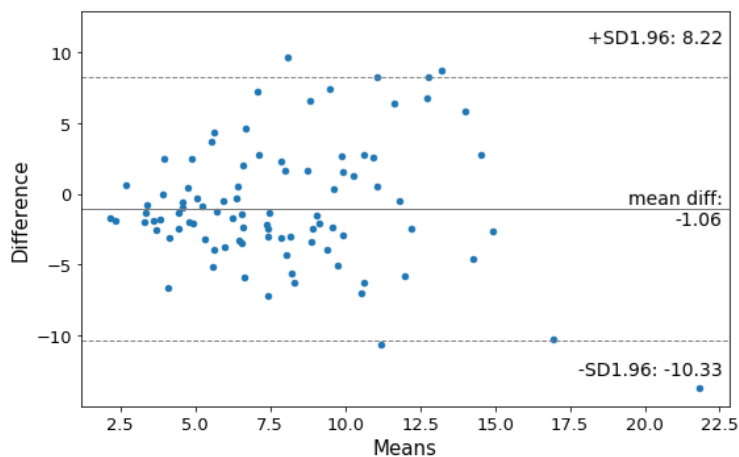
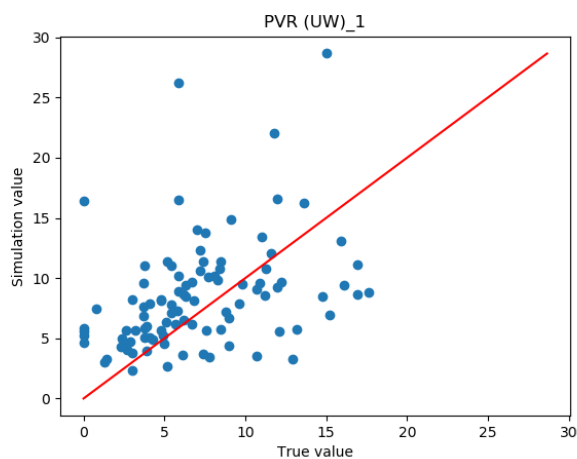


Figure 13 et 14 : Représentation des données de RVP issues du modèle pour $\gamma = 1$. Tout comme pour les PAPm, la distribution suit la droite de régression linéaire et la différence moyenne est faible. La limite de la méthode tient également à un intervalle de confiance large.

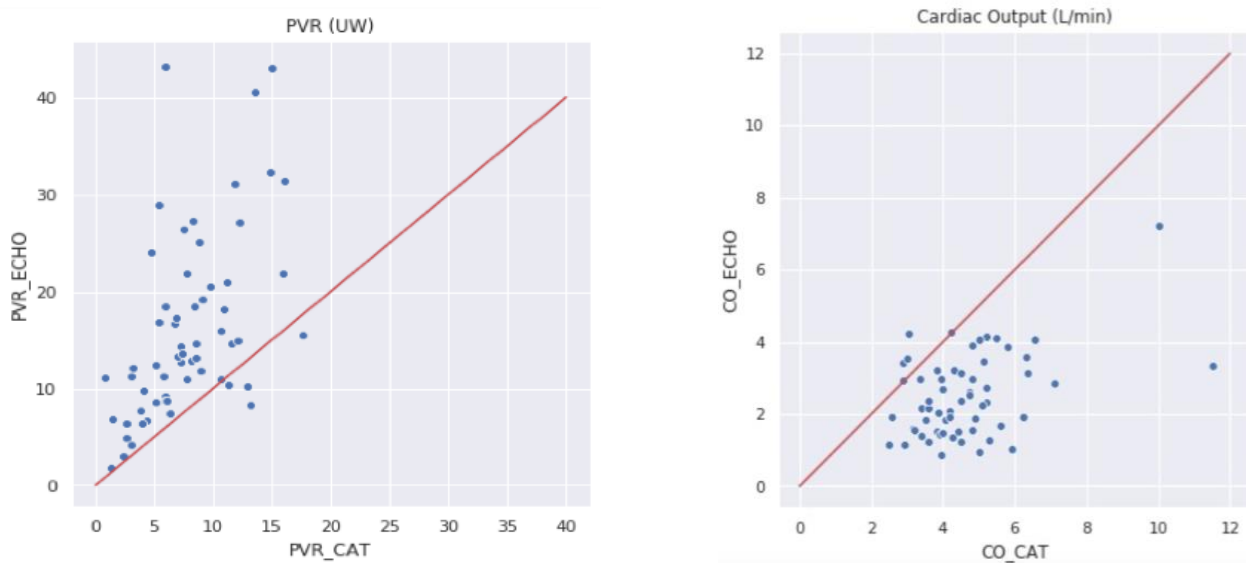


Figure 15 et 16 : Corrélation cathétérisme / échographie pour les RVP et le débit cardiaque. On remarque dans la figure 15 une surestimation des RVP via notre méthode issue des données échographiques. Ceci peut être expliquée par la sous-estimation du débit cardiaque en échographie comme le montre la figure 16 ; débit cardiaque et RVP étant interdépendants.

b. Modèles de prédiction basés sur l'apprentissage :

L'utilisation d'un modèle de prédiction basé sur l'apprentissage a nécessité plusieurs étapes. Tout d'abord, parmi les données recueillies, celles dont plus de 40% étaient manquantes ont été éliminées. Une première série de régressions a été réalisée afin d'évaluer les différentes méthodes. Cette première évaluation montre que les méthodes LASSO, Ridge Regression (RR) et Partial Least Square Regression (PLR) sont plus robustes dans l'évaluation de nos paramètres (figure 17 et 18). En particulier **la méthode LASSO possède les meilleurs paramètres d'évaluations.** Les différents coefficients de corrélation pour chaque variable dans le cadre cette méthode sont détaillés dans la figure 19 et 20. La méthode LASSO a tendance à préférer les solutions limitant le nombre de variables. C'est le cas ici, avec quatre paramètres prépondérants dans la prédiction des PAPm à l'aide de la méthode LASSO (TAPSE, PAPs, VTDVG et âge) et trois pour les RVP (TAPSE, PAPs, surface corporelle).

Une seconde analyse après exclusion des variables ayant un coefficient de corrélation faible (inférieur à 0,01 pour les PAPm et 0,2 pour les RVP) a été effectuée. En l'effet, privilégier les facteurs ayant le meilleur taux de corrélation et exclure ceux ayant le taux le plus faible améliore la méthode de prédiction. Ainsi, seules les quatre valeurs précédemment citées ont été conservées dans l'évaluation des PAPm et les trois pour les RVP. Les données d'évaluation des modèles de régression sont explicitées dans le tableau 8.

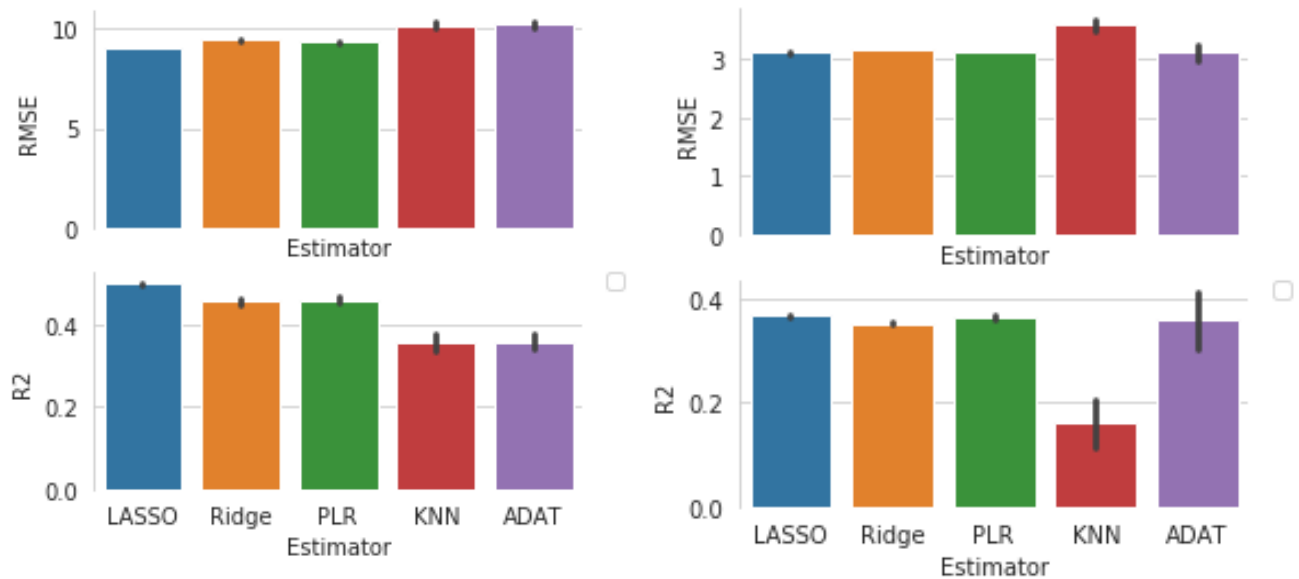


Figure 17 et 18 : Evaluation des modèles de régression à l'aide du RMSE et R^2 dans le cadre de l'estimation des PAPm (à gauche) et des RVP (à droite). On remarque que les méthodes Ridge Regression, PLR mais surtout LASSO possèdent les RMSE les plus faibles et les R^2 les plus forts.

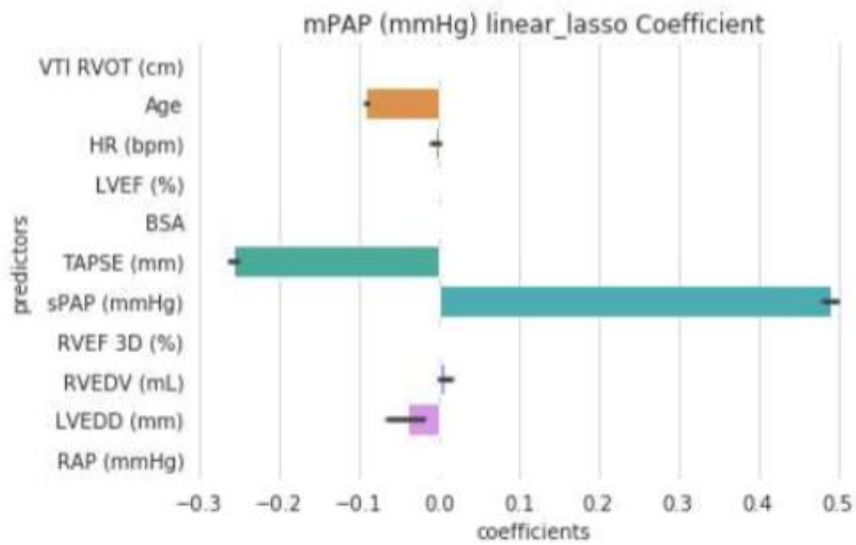


Figure 19 : Coefficient de corrélation linéaire pour chacune des entrées dans le cadre de la régression LASSO dans le cas des PAPm.

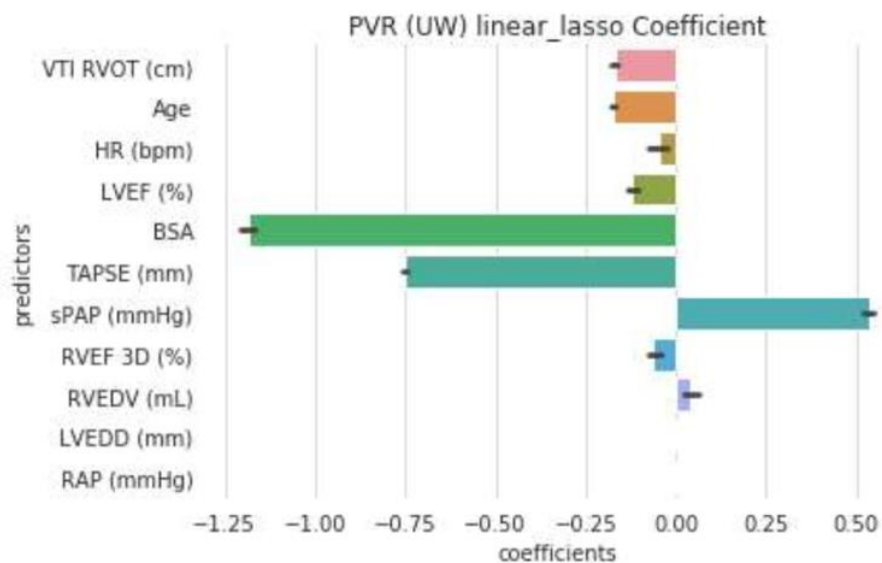


Figure 20 : Coefficient de corrélation linéaire pour chacune des entrées dans le cadre d'une régression LASSO dans le cas des RVP

		LASSO	RR	PLR	KNN	ADAT	SIMPLE
PAPm	RMSE	8,75	8,72	8,76	10,12	10,18	11,52
	R ²	0,52	0,53	0,52	0,35	0,36	0,20
	Variables utilisées	TAPSE PAPs Âge VTDVG			Les 11 variables		PAPs
RVP	RMSE	2,99	2,98	2,94	3,56	3,09	3,96
	R ²	0,41	0,41	0,42	0,16	0,35	0,04
	Variables utilisées	TAPSE PAPs Surface corporelle			Les 11 variables		

Tableau 8 : Evaluation des données issues des modèles de régression

Les modèles ayant les meilleures performances de prédiction sont donc : LASSO, Ridge Regression et Partial Least Square Regression. De plus, dans notre population, l'utilisation de la méthode « Simple » montre ses limites en raison de l'utilisation, et donc la dépendance, d'un seul paramètre de prédiction (RMSE plus élevé et R² plus faible). La méthode LASSO utilisant des coefficients de corrélation linéaire, des formules peuvent être extrapolées de ces résultats :

$$\text{PAPm} = 0,32 \text{ PAPs} - 0,65 \text{ TAPSE} - 0,12 \text{ Âge} - 0,12 \text{ DTDVG} + 45,83$$

$$\text{RVP} = 0,05 \text{ PAPs} - 0,33 \text{ TAPSE} - 4,94 \text{ SurfaceCorp} + 18,83$$

Les valeurs obtenues à l'aide de ces formules comparativement aux valeurs réelles issues du CCD sont représentées dans les figures 21 et 23 tout comme la méthode de Bland Altman (figure 22 et 24). On peut ainsi retrouver, tout comme pour la modélisation OD, une différence moyenne faible, respectivement - 0,29 et - 0,13, mais des intervalles de confiance élevés. Ceci rend l'utilisation d'une telle méthode difficile en situation clinique quotidienne avec nos résultats actuels. Enfin, on peut remarquer une légère surestimation des RVP à l'aide de notre formule, cela étant toujours dû à la sous-estimation du débit cardiaque en échographie.

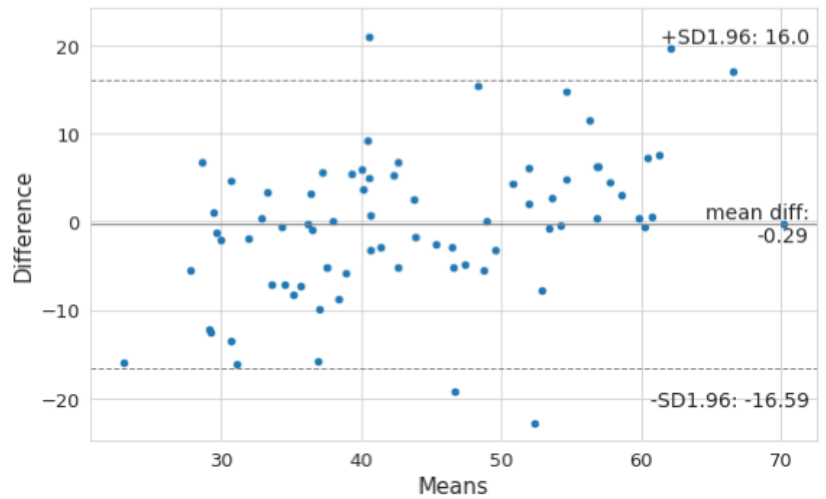
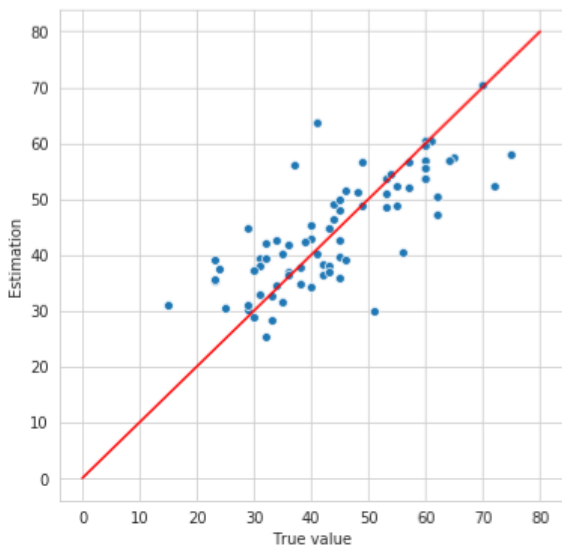


Figure 21 et 22 : Représentation des valeurs issues de la formule de prédiction des PAPm par la méthode LASSO et méthode Bland Altman. Bien que les points se distribuent autour de la droite, la méthode de Bland Altman montre la limite actuelle de l'utilisation de cette méthode en raison d'un intervalle de confiance important.

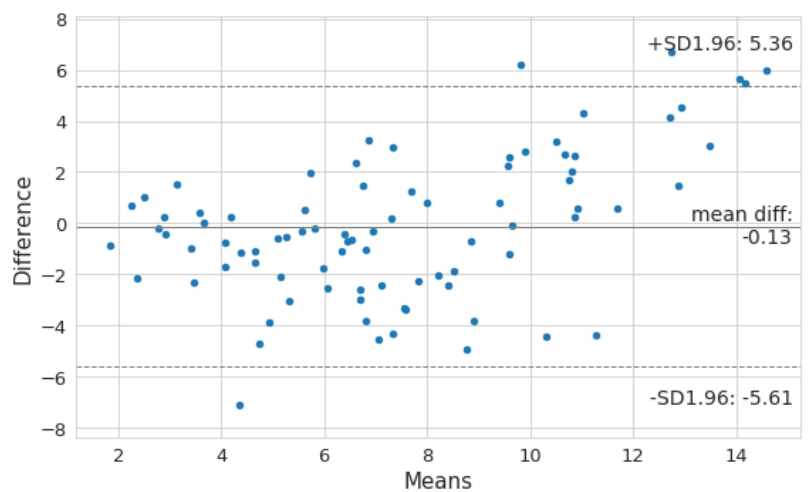
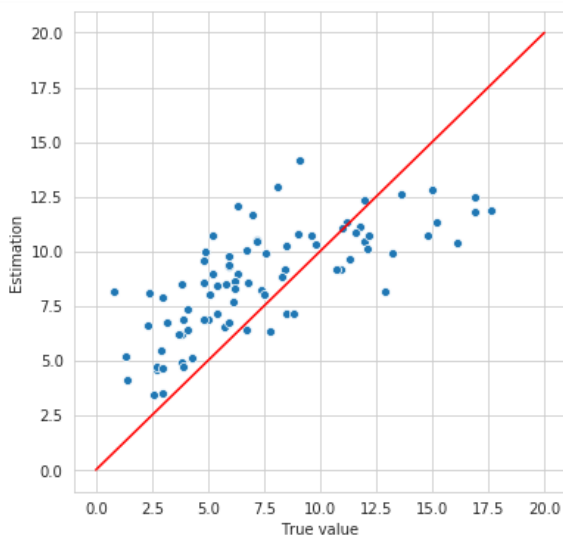


Figure 23 et 24 : Représentation des valeurs issues de la formule de prédiction des PAPm par la méthode LASSO et méthode Bland Altman.

IV) Discussion :

Notre étude s'est attachée à l'évaluation de la faisabilité de l'estimation des paramètres de cathétérisme cardiaque droit à partir de données échographiques. Pour cela, nous avons utilisé les données de cathétérisme et d'échocardiographie de patients suspects ou porteurs d'hypertension pulmonaire suivi au CHU de Nice. Les données recueillies au sein de notre population retrouvent des patients âgés en moyenne de 61ans (\pm 17ans), avec une parité entre homme et femme et une majorité de groupe 1 (64%). Les données de cathétérisme et d'échographie sont concordantes avec celles de la population étudiée (une population majoritairement porteuse d'HTAP) puisque les paramètres ventriculaires gauches étaient en moyennes normaux au contraire du diamètre moyen de la chambre d'admission ventriculaire droite qui était augmenté ou encore des valeurs moyennes des RVP et de la PAPm augmentées également. Cette estimation s'est faite à travers deux méthodes : une modélisation 0D ainsi que l'utilisation de modèles basés sur l'apprentissage. Ces deux modèles ont permis de retrouver des différences moyennes faibles comparativement aux données réelles, respectivement + 1,08 mmHg et - 1,06 U.W pour les PAPm et les RVP dans le cadre du modèle 0D et - 0,29 mmHg et - 0,13 U.W pour le modèle issu de l'apprentissage à l'aide de la technique LASSO. Cependant, la principale limite à leur utilisation en situation réelle est un intervalle de confiance trop large pour les deux techniques.

Le modèle parfait devrait être simple, rapide, flexible, personnalisable et prendre en compte l'ensemble des interactions du système cardiovasculaire. Il devrait également intégrer l'interdépendance ventriculaire, le système valvulaire, la cinétique du septum interventriculaire et l'enveloppe élastique contenant le cœur : le péricarde. De plus, les mécanismes physiologiques et physiopathologiques inhérents au fonctionnement de l'organe et à son évolution devraient y être inclus ^(81, 82, 83, 84). Un tel système, actuellement, rend sa création complexe et son fonctionnement lent, non utilisable en pratique en raison d'une personnalisation difficile ⁽⁸⁶⁾. Des modèles ont été conçus avec de bonnes performances quant à la modélisation du fonctionnement physiologique du cœur ou même en situation pathologique comme l'HTAP. Néanmoins, les modifications des paramètres faisaient intervenir des données hémodynamiques globales (pression pulmonaire, résistance, volume, etc...) et non pas des données individuelles facilement identifiées en consultation. Ces modèles sont donc expérimentaux, performants pour prédire l'évolution générale d'une pathologie ou l'action d'un médicament, mais pas celle du cas isolé d'un patient particulier ⁽⁸⁰⁾.

Dans le cas du modèle Circadapt^(77, 78), la modélisation en 3D permet d'obtenir des courbes pression-volume superposables à celles obtenues en cathétérisme en situation physiologique⁽⁷⁹⁾ comme en situation pathologique où le modèle retranscrit la dilatation et la dysfonction VD résultante progressive⁽⁸⁵⁾. Néanmoins, ce modèle utilise des paramètres difficilement utilisables en consultation tel que la contractilité, la compliance, la masse de chaque segment myocardique pour les ventricules mais également à l'étage atrial, les pourcentages de sténose de chaque valve etc. Ce modèle robuste d'une grande précision utilise donc des paramètres multiples, ce qui en fait en sa force mais également sa faiblesse en raison d'une applicabilité difficile.

La conception de notre modèle, bien qu'imparfait, est donc novatrice en ce sens. En effet, **notre modèle 0D a été personnalisé uniquement à l'aide de paramètres facilement isolés en consultation**. Perfectionner un tel modèle permettrait une estimation fiable des paramètres de cathétérisme cardiaque droit en consultation et la détection des patients relevant d'une évaluation invasive des paramètres hémodynamiques ou non. Ainsi, les coûts, l'utilisation du système de santé et la iatrogénie seraient réduits.

Le modèle basé sur l'apprentissage a fait intervenir des paramètres simples issus de l'échocardiographie. Cette approche avait déjà été étudiée afin d'estimer des paramètres tels que les pressions ou les résistances vasculaires pulmonaires. Cependant ces évaluations prenaient généralement en compte un seul paramètre à l'origine de performances faibles^(93, 94). Nos données gardent un intervalle de confiance large mais la performance de notre modèle reste supérieure à ceux déjà étudiés (comparativement à la méthode « simple »). Ceci probablement en rapport avec l'étude initiale de tous les paramètres échographiques à notre disposition et l'isolement de ceux ayant les meilleures corrélations avec les variables voulues. L'augmentation des facteurs impliqués dans la prédiction des variables diminuent le risque d'erreur en diminuant la dépendance à un seul facteur.

L'étude des paramètres hémodynamiques se base sur les mesures invasives issues du cathétérisme cardiaque droit. En effet, cet examen est le « Gold Standard » pour le diagnostic et l'évaluation des paramètres hémodynamiques^(1, 2, 57). L'estimation du débit cardiaque doit être préférentiellement réalisé par la méthode de thermodilution⁽⁶⁶⁾. Cette méthode, bien qu'étant actuellement la référence, présente de nombreuses limites. Tout d'abord elle présente une variabilité importante de 12 à 15%⁽⁹⁶⁾ et sa fiabilité est encore plus altérée en présence

d'une insuffisance tricuspide sévère ⁽⁹⁷⁾, évènement non rare en présence d'une HTAP sévère. Dans notre étude, nous avons noté une sous-estimation des débits cardiaques en échographie comparativement à la méthode invasive de référence. Cependant, en raison de l'imprécision de la méthode de référence ces conclusions peuvent être fausses. De plus, les résistances vasculaires pulmonaires étant calculées à partir de la loi de Poiseuille et donc du débit cardiaque, cette variabilité de mesure accroît l'incertitude de de tout modèle se servant des mesures hémodynamiques comme référence. D'autres méthodes, en particulier non invasives, se sont intéressées à l'évaluation du débit cardiaque ⁽⁹⁸⁾ sans modifier le statut de référence de la mesure invasive.

Les performances de nos deux modèles peuvent encore être améliorées. Tout d'abord bien que pratiquement 50% des patients aient bénéficié d'un couple échocardiographie – cathétérisme dans un délai de 48h, l'allongement de celui-ci peut évidemment constituer un biais majeur. Une seconde étude comprenant uniquement des examens réalisés le même jour pourrait accroître la précision des modèles. De plus, notre étude est mono-centrique et son extrapolation à l'ensemble des populations porteuses d'HTP n'est pas possible. Enfin, l'augmentation du nombre de patients étudiés accroîtrait nos performances.

Deux pistes seront à explorer :

- Tout d'abord, le modèle OD peut être amélioré en augmentant les paramètres entrant en jeu dans la modélisation. Cependant, comme montré dans les modèles basés sur l'apprentissage, des facteurs fortement corrélés à la prédiction des PAPm et des RVP comme le TAPSE ou la vitesse du flux d'insuffisance tricuspide sont difficilement intégrables dans un tel modèle. De plus des paramètres importants comme l'intégrale temps-vitesse sous aortique et pulmonaire restent inexploités.
- Enfin, pour les modèles de régression, une augmentation des couples patients-échocardiographie et la diminution des données manquantes pourront améliorer les paramètres de prédiction ⁽⁹⁹⁾. En effet, les paramètres échocardiographiques intéressant les cavités gauches étaient souvent manquants car peu explorés au cours des échocardiographies dans le cadre du bilan ou du suivi d'un patient porteur d'HTP. Ces paramètres pourraient malgré tout avoir un rôle important à la fois dans la modélisation du système cardiovasculaire ou dans l'utilisation d'un modèle basé sur l'apprentissage.

V) **Conclusion :**

Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude de modélisation d'un cathétérisme cardiaque droit à partir de données échocardiographiques. Nos résultats sont encourageants et démontrent la possibilité de réaliser un tel modèle que ce soit à partir de d'une modélisation à proprement parler ou de méthodes basées sur l'apprentissage automatique. La réalisation de tels modèles pourrait être essentielle dans le dépistage et le suivi de patient suspect ou porteur d'HTP. En effet, l'HTP est une maladie grave dont le diagnostic est difficile. De plus, le suivi, tout comme le diagnostic, nécessitent des cathétérismes cardiaques droits réguliers avec la morbidité inhérente à ce genre d'examen ainsi que les coûts liés à celui-ci mais également à ceux liés à l'hospitalisation. Notre étude n'avait pas la prétention de trouver un modèle optimal utilisable en vie réelle mais bien d'évaluer la faisabilité de conception. En ce sens, notre étude nous semble positive et favorable. De nombreux travaux sont encore à effectuer pour engendrer un modèle disponible et fiable en situation courante. En particulier, la poursuite des explorations à l'aide de plus grande population afin d'affiner nos premiers résultats.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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 the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119
2. Simonneau G, Montani D, Celermajer D, *et al.* Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801913
3. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL registry. *Chest* 2012;142:448-456
4. Vachieri JL, Adir Y, Barbera JA, *et al.* Pulmonary hypertension due to left heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:100–108
5. Seeger W, Adir Y, Barbera JA, *et al.* Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:109-116
6. Douschan P, Kovacs G, Avian A, *et al.* Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:509–516
7. Maron BA, Brittain EL, Choudhary G, *et al.* Redefining pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2018;6:168–170
8. 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;35:1079–1087
9. Humbert, M, Sitbon O, Chaouat A, *et al.* Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;122:156–163
10. Launay, D, Sitbon O, Hachulla E, *et al.* Survival in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann. Rheum Dis* 2013;72 :1940–1946
11. Ling, Y, Johnson MK, Kiely DG, *et al.* Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension : results from the pulmonary

- hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:790-6
12. Galie, N, Rubin LJ, Hoeper M, *et al.* Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study) : a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093–2100
 13. Humbert M, Yaici A, De Groot P, *et al.* Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis : clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011;63:3522-30
 14. Lau EMT, Humbert M, Celermajer DS. Early detection of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:143–155
 15. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, *et al.* An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104–109
 16. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, *et al.* Pulmonary arterial hypertension in France : results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023–1030
 17. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, *et al.* Evidence based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis : the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1340–1349
 18. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, *et al.* Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:42-50
 19. Maron BA, Brittain EL, Choudhary G, *et al.* Redefining pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2018;6:168–170
 20. Hatano S, Shuichi K, Strasser T, *et al.* Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting Geneva. World Health Organization 1975
 21. Chronic cor pulmonale, report of an expert committee. World Health Organ Tech Rep Ser 1961;213:35
 22. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, *et al.* Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects : a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:888–894
 23. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, *et al.* Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis : transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2013;65:1074–1084
 24. Coghlan JG, Wolf M, Distler O, *et al.* Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2018;51:1701197
 25. Douschan P, Kovacs G, Avian A, *et al.* Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:509–516

26. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MAG, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:55–66
27. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007;28:233–241
28. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2012;33:2451–2496
29. Seeger W, Adir Y, Barbera JA, Champion H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:109–116
30. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD : results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013;41:1292–1301
31. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema : a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26:586–593
32. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain : insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* 2012;40:596-603
33. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257–2264
34. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) : results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973–1981
35. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801889
36. Humbert M, Lau EM, Montani D, et al. Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014;130:2189-208
37. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC Authors/Task Force Members. *Eur Heart J* 2016;37:2119-2220
38. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism : a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017;49 :1601792
39. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary

- pulmonary hypertension : a randomized, placebo controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149–1153
40. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, *et al.* Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330–340
 41. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, *et al.* Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;112:485–491
 42. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, *et al.* Selexipag, an oral selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:874–880.
 43. Galie N, Channick RN, Frantz RP, *et al.* Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801889
 44. Galie N, Barbera JA, Frost AE, *et al.* Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015;373:834-844
 45. Rigolin VH, Robiolio PA, Wilson JS, *et al.* The forgotten chamber : the importance of the right ventricle. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995;35:18-28
 46. Badano LP, Ghingina C, Easaw J, *et al.* Right ventricle in pulmonary arterial hypertension : hemodynamics, structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodelling and treatment effects. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:27–37.
 47. Rudski GL, Lai WW, Afilalo J, *et al.* Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults : A report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
 48. Maffessanti F, Muraru D, Esposito R, *et al.* Age, body size and sex specific reference values for right ventricular volumes and ejection fraction by three-dimensional echocardiography : a multicenter echocardiographic study in 507 healthy volunteers. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:700-10
 49. Bossone E, D’Andrea A, D’Alto M, *et al.* Echocardiography in pulmonary arterial hypertension : from diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1–14
 50. Mauritz GJ, Kind T, Marcus JT, *et al.* Progressive changes in right ventricular geometric shortening and long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:935–43

51. Kjaergaard J, Snyder EM, Hassager C, *et al.* Impact of preload and afterload on global and regional right ventricular function and pressure : a quantitative echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:515–21.
52. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70:65-662
53. Mayer E, Jenkins D, Lindner J. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension : results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:702–710
54. Jenkins D, Mayer E, Screatton N, Madani M. State of the art chronic thrombo embolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev* 2012;21:32-39.
55. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;103:10–13
56. Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, *et al.* Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2014;43:1394–1402
57. D’Alto M, Dimopoulos K, Coghlan *et al.* Right heart catheterization for the diagnosis of pulmonary hypertension controversies and practical issues. *Heart Fail Clin* 2018;14:467-477
58. Austin C, Alassas K, Burger C, *et al.* Echocardiographic assessment of estimated right atrial pressure and size predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2015;147:198-208
59. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Non invasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol* 1990;66:493-496.
60. Ghio S, Klersy C, Magrini G, *et al.* Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2010;40:272-278.
61. Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente RL, *et al.* Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:1160-1164
62. Fora PR, Fisher MR, Mathai SC, *et al.* Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1034-1041

63. Rosenkranz S, Preston IR. Right heart catheterisation : best practice and pitfalls in pulmonary hypertension. *Eu Respir Rev* 2015;24:642-52
64. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, *et al.* Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2546-52
65. Kovacs G, Avian A, Pienn M, *et al.* Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:252–257
66. Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, *et al.* Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:42–50
67. Bossert T, Gummert JF, Bittner HB, *et al.* Swan-Ganz catheter induced severe complications in cardiac surgery : Right ventricular perforation, knotting, and rupture of a pulmonary artery. *J Card Surg.* 2006;21:292-95
68. Lavdaniti M. Invasive and non-invasive methods for cardiac output measurement. *Int J Caring Sciences* 2008;1:112–117.
69. Abtathian F, Jang I-K. Cardiac catheterization, coronary arteriography, and intravascular diagnostics. *MGH Cardiology Board Review* 2014;153–173
70. D’Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, *et al.* Survival in patients with primary pulmonary hypertension : results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343–349.
71. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, *et al.* Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;122:156–163
72. Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, *et al.* The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J* 2013;41:217–23.
73. Gerges M, Gerges C, Lang IM. How to define pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J* 2016;48:553–5.
74. Naeije R, Hemnes A. The difficult diagnosis of pulmonary vascular disease in heart failure. *Eur Respir J* 2016;48:308–10.
75. CHU de Nice. Tarifs des prestation journalières d’hospitalisation en médecine applicable au CHU de Nice (consulté le 18/01/2020) : https://cdn-www.chu-nice.fr/assets/site/A8_Tarifcation_Guide_des_tarifs_applicables.pdf

76. Classification commune des actes médicaux. Cotation des actes de cathétérisme cardiaque droit selon le registre CCAM – EQQF001 à 6 en France (consulté le 18/01/2020) : <https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/index.php>
77. Arts T, Delhaas T, Bovendeerd P, Verbeek X, Prinzen FW. Adaptation to mechanical load determines shape and properties of heart and circulation : the CircAdapt model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:1943–1954
78. Lumens J, Delhaas T. Cardiovascular modeling in pulmonary arterial hypertension : focus on mechanisms and treatment of right heart failure using the CircAdapt Model. *Cardiol* 2012;110:39-48
79. Luo C, Ware DL, Zwischenberger JB, Clark JW Jr. Using a human cardiopulmonary model to study and predict normal and diseased ventricular mechanics, septal interaction, and atrio-ventricular blood flow patterns. *Cardiovasc Eng* 2007;7:17–31
80. Ramachandran D, Luo C, Ma TS, Clarck JW Jr. Using a human cardiovascular respiratory model to characterize cardiac tamponade and pulsus paradoxus. *Theor Biol Model* 2009;6:15
81. Belenkie I, Smith ER, Tyberg JV. Ventricular interaction : from bench to bedside. *Ann Med* 2001;33:236–241.
82. Slinker BK, Glantz SA. End systolic and end diastolic ventricular interaction. *Am J Physiol* 1986;25:1062–1075
83. Baker AE, Dani R, Smith ER, Tyberg JV, Belenkie I. Quantitative assessment of independent contributions of pericardium and septum to direct ventricular interaction. *Am J Physiol* 1998;275:476–483
84. Lumens J, Delhaas T, Kirn B, Arts T. Three-wall segment (TriSeg) model describing mechanics and hemodynamics of ventricular interaction. *Ann Biomed Eng* 2009;37:2234–2255
85. Lumens J, Arts T, Broers B, *et al.* Right ventricular free wall pacing improves cardiac pump function in severe pulmonary arterial hypertension : a computer simulation analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:2196–2205
86. Caruel, M, Chabiniok, R, Moireau, P, Lecarpentier, Y, Chapelle D. Dimensional reductions of a cardiac model for elective validation and calibration. *Biomech Model Mechanobiol* 2014;13:897–914
87. Mollero R, Pennec X, Delingette H, Ayache N, Sermesant M. Population based priors in cardiac model personalisation for consistent parameter estimation in heterogeneous databases. *Int J for Numer Method Biomed Eng* 2018;35:3158

88. Sperandei S. Understanding logistic regression analysis. *Biochem Med* 2014;24:12-18
89. Bastanlar Y, Ozuysai M. Introduction to machine learning. *Methods Mol Biol* 2014;1107:105-28
90. Berkson J. Application of the logistic function to bio assay. *J Am Stat Association* 2012;39:357-365
91. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults : a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
92. Chamber Quantification Writing Group : American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee : European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification : a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440-1463
93. Chemla D, Castelain V, Humbert M, *et al*. New formula for predicting mean pulmonary artery pressure using systolic pulmonary artery pressure. *Chest* 2004;126:1313-1317
94. Rajagopalan N, Simon MA, Suoletto MS, Shah H, *et al*. A non-invasive estimation of pulmonary vascular resistance in pulmonary hypertension. *Echocardiography* 2008;26:489-94
95. Grenier B, Dubreuil M, Journois D. Comparaison de deux méthodes de mesure d'une même grandeur : méthode de Bland et Altman. *Ann Fr Anesth Réanim* 2000;19:128-135
96. Stetz CW, Miller RG, Kelly GE *et al*. Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:1001-4
97. McGoon MD, Kane GC. Pulmonary hypertension : diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2009;84:191-207
98. Puglsey J, Lemer AB. Cardiac output monitoring : is there a gold standard and how do the newer technologies compare ? *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;14:274-82
99. Dupont WD, Plummer WD. Power and sample size calculations for studies involving linear regression. *Control Clin Trials* 1998;19:589-601

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate :

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

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

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

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

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçu de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.