



HAL
open science

Apports de l'échocardiographie pour le suivi et la stratification du risque des patients porteurs d'hypertension artérielle pulmonaire

Charles Fauvel

► **To cite this version:**

Charles Fauvel. Apports de l'échocardiographie pour le suivi et la stratification du risque des patients porteurs d'hypertension artérielle pulmonaire. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02976960

HAL Id: dumas-02976960

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02976960>

Submitted on 23 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.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2020

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'État)

Par

Charles FAUVEL,

Né le 24/09/1992, au Havre (76)

Présentée et soutenue publiquement le 05 octobre 2020

**« APPORTS DE L'ECHOCARDIOGRAPHIE POUR LE SUIVI ET
LA STRATIFICATION DU RISQUE DES PATIENTS PORTEURS
D'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE »**

Présidente du Jury : Pr Hélène Eltchaninoff

Directeur de thèse : Pr Fabrice Bauer

Membres du Jury : Pr Marc Humbert

Membre du Jury : Dr Olivier Raitière

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

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

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

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

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

Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>urnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques

Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive

Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire

M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB santé	Législation pharmaceutique et économie de la
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie

Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
--------------------------	---------------

M. Maxime **GRAND**

Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI**

Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

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

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

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

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

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

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

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

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

REMERCIEMENTS

A la présidente du Jury,

Mme le Professeur Hélène Eltchaninoff,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse ! Je n'oublie pas que déjà externe dans le service, vous étiez venu me voir pour me pousser à faire de la cardiologie et pour me proposer votre aide pour préparer le concours de l'internat ! Depuis cette date, vous avez toujours été derrière moi et bienveillante, enthousiaste face aux projets que je vous proposais (au sein du service ou via le CCF) et je vous en remercie. Le début de l'année 2020 s'est même concrétisé par la publication de notre review translationnelle sur la durabilité du TAVI dans laquelle je suis 1^{er} auteur ! Vous êtes en grande partie responsable de la passion que j'ai pu nourrir pour la cardiologie et la recherche ! J'ai déjà hâte des années à venir au sein de la cardiologie Rouennaise où, j'en suis sûr, d'autres projets verront le jour !

Aux membres du Jury,

A Mr le Professeur Marc Humbert,

Vous avez tout de suite accepté de participer à mon jury de thèse et je vous en remercie profondément ! Votre carrière force le respect et j'ai été impressionné par vos connaissances pneumologique (mais pas que !) et votre pédagogie lors des réunions de services ! Merci aussi de m'avoir accueilli en interCHU au sein de votre équipe qui est un véritable exemple pour moi de professionnalisme, réussite et de rayonnement à travers le monde, et cela toujours dans la bonne humeur. J'y ai tant appris ! Je me réjouis des projets collaboratifs que nous avons pu débiter et j'espère que cette collaboration se poursuivra dans les années à venir ! L'hypertension pulmonaire est un sujet passionnant et il reste tant à faire !

Au Mr le Dr Olivier Raitière,

« Alors tu vois ici c'est le rocking de la pointe du VG, comme un rocking-chair, c'est un signe d'asynchronisme cardiaque échographique ! » : externe en D4, c'est ce que j'avais retenu en étant venu te voir au laboratoire d'écho du CHU ! Depuis cette 1^{ère} rencontre, tu n'as pas cessé de m'en apprendre des choses et tu es aussi responsable de ma passion pour l'échographie et l'insuffisance cardiaque ! Tes connaissances en cardiologie m'ont toujours impressionnées tout comme ta capacité à expliquer simplement les choses « compliqués ». Je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse ! Je n'oublie pas nos séances de relectures d'écho (toujours en musique et avec plusieurs litres de café !), les astreintes en cardio avec toi au bout du téléphone (où on a l'impression que rien ne peut nous arriver !), les pad-thai le midi au DU HTAP (notre cantine) ... Enfin, merci de m'avoir filé le virus des statistiques, grâce à toi j'ai pu passer quelques soirées sur R (et t'étais toujours là à la rescousse !) et je compte bien continuer 😊 !

A Mr le Professeur Fabrice Bauer,

Merci d'être mon directeur de thèse ! Merci d'avoir cru en moi et de continuer à croire en moi ! Merci de m'avoir permis de réaliser mes premiers travaux de recherche, mes premières communications orales et publications depuis le début de mon internat ! Ta bonne humeur permanente et ton enthousiasme à toute épreuve sont un véritable moteur pour avancer ! Tes connaissances en cardiologie et plus particulièrement en échographie cardiaque, insuffisance cardiaque et hémodynamiques m'impressionnent tout comme tes capacités pédagogiques ! J'ai énormément appris à tes côtés pendant

mon semestre en HDJ/Echographie cardiaque. Le virus de l'hypertension pulmonaire, c'est aussi grâce à toi (« J'ai un sujet de mémoire de DES pour toi, ça va être super et ça porte sur l'hypertension pulmonaire ! ») et lui non plus ne me quitte plus ! Les années à venir sont pleines de belles promesses et j'ai hâte de poursuivre dans ce sens !

A l'ensemble des médecins du service de Cardiologie du CHU de Rouen,

Au Professeur Eric Durand,

Tu as toujours été bienveillant à mon égard et je t'en remercie (et cela dès l'externat lorsque nous arpentions le secteur Laubry lors des visites !). Merci pour ta pédagogie, pour ton encadrement lors des SIRC et pour les séances de bibliographies au sein du service ! Je n'oublie pas que tu m'as aussi poussé dans la recherche dès mon arrivée dans le service en 2017 avec une publication dans le JACC HF quand même ! Je sais que tu aurais voulu que je fasse de la coronarographie mais honnêtement je ne pense pas que j'aurai été doué pour ça !

Au Professeur Frédéric Anselme,

Vos connaissances en électrophysiologie sont impressionnantes ! Merci d'avoir pris le temps tous les mardi matin de nous enseigner la rythmologie ! Appréhendées et redoutées, les « séances ECG » sont maintenant presque regrettées !

Au Docteur Christophe Tron,

Merci pour ce semestre à vos côtés en USIC, votre bienveillance (l'appel de 23h en garde est toujours très réconfortant !) et vos anecdotes uniques (« Un jour j'ai demandé à un externe du service s'il était déjà passé dans le service, il m'a répondu : 'oui, j'étais hospitalisé en en 352 pour une myocardite !' »).

Au Docteur Arnaud Savouré,

Merci pour ta gentillesse et ta bienveillance lors de mon arrivée au CHU, alors seulement 2^{ème} semestre et qui a perduré tous le long de mon internat ! Merci pour ces 3 mois à tes côtés en USC où ton sens de la rigueur, de la pédagogie et tes connaissances en cardiologie ont toujours (et son toujours) un exemple à suivre ! Merci enfin pour tout ce que tu m'as appris en électrophysiologie à travers quelques présentations dans le service notamment !

Au Docteur Bénédicte Godin,

Nous n'avons jamais travaillé ensemble directement mais tu as toujours été là lorsque j'avais une question et t'avoir comme sénior d'astreinte a toujours été quelque chose de rassurant !

Au Docteur Najime Bouhzam,

Ton professionnalisme et ta rigueur sont un exemple à suivre. Merci pour ce semestre en USIC.

Au Docteur Nicolas Bettinger,

Tu as été mon interne en garde, puis CCA quand je suis repassé dans le service et enfin PH maintenant ! Ta rigueur dans le travail a toujours été un exemple. Je te remercie pour ce que tu m'as appris au KT à plusieurs reprises notamment en garde !

Au Docteur Adrian Mirolo,

A qui aucun flutter ou trouble de conduction ne résiste : « Ok tu lui fais l'ETO, si pas de thrombus on l'ablate », « Y a pas un PM qui traîne aux soins pour moi ?! » ! Merci pour tout ce que tu m'as appris

en rythmologie ainsi que pour ta bonne humeur communicative, souvent autour d'une tasse de café en salle 5 ! Amoureux des gardes aux urgences, tes débriefings sont toujours magiques !

Au Docteur Thibaut Hemery,

A qui il est arrivé tellement de chose I.N.C.R.O.Y.A.B.L.E : « J'ai monté la sonde de sti en jugulaire avec repérage écho de l'externe, tu te rends comptes ? » ! Tu étais en USIC quand je suis arrivée en 2nd semestre et tu as toujours été là pour me rassurer quand j'en avais besoin mais aussi lors de ma toute 1^{ère} sonde de sti et je t'en remercie !

Aux anciens médecins du service que je n'oublie pas,

Au Docteur Guillaume Avinée,

Spécialiste des « mid-range », et amoureux de la coronaire tu es maintenant loin de Rouen mais je sais que tu t'éclates dans ta nouvelle ville ! Je te remercie pour ta joie de vivre communicative à toute épreuve et pour tous ce que tu m'as appris (notamment en coronarographie : « crush, minicrush, pot, kissing », et j'en passe !).

Au Docteur Anne-Sophie Da Silva,

Travailler à tes côtés a toujours été un grand plaisir ! Merci pour tout ce que tu m'as appris en échographie et en insuffisance cardiaque tout au long de mon internat !

Au Docteur Clément Alarçon,

Que j'ai eu la chance d'avoir comme chef en chirurgie cardiaque et qui m'a aussi donné le gout de l'échographie cardiaque ! Ta gentillesse et ton calme ont rendu ce semestre encore plus agréable ! Faites-nous signe quand vous serez de passage en Normandie avec Julie, Alice (et son parrain bien sûr !), pour aller boire un coup au Vixen !

Au Docteur Guillaume Viart,

Tu es un véritable exemple pour moi ! Tes connaissances en Cardiologie (toutes branches confondus) sont impressionnantes ! Je te remercie aussi pour ton sens inégalé de la pédagogie et tout ce que tu m'as transmis, notamment en rythmologie.

Au Docteur Houzefa Chopra,

Tu as été mon premier CCA à mon arrivée au CHU et on s'est tout de suite bien entendu ! Merci pour avoir été le premier à me faire faire mes premières ETO en réanimation !

Au Docteur Mélina Papillon,

Tu formais avec Grégoire une équipe de choc à Elbeuf !! Quel bonheur ce fut de travailler 10 mois (oui 6 + 4 de FFI !) à tes côtés ! J'ai fait mes 1^{ères} gardes avec toi comme sénior au téléphone et j'ai pris rapidement confiance en moi grâce à tes précieux conseils : « ne crois jamais ce que te dis l'urgentiste et reprend tout ! », « il part avec son compte rendu, petit nœud rose autour du cou ! », « Ordonnance de biologie de l'insuffisant cardiaque c'est J3, J7, J21 ! », « une bonne garde débute toujours par un estomac plein, vessie vide et ampoule rectale vide ! ».

Au Docteur Grégoire Cauchois,

Que dire de plus que merci à toi aussi pour mes 10 mois à Elbeuf ! Je me souviens que c'est avec toi que j'ai réalisé mes 1^{ères} échographies : « vas-y commence je reviens dans 5 minutes ». 25 minutes plus

tard, tu revenais et j'étais fier de te montrer que j'avais réussi à avoir une pseudo 4-cavités et un profil transmitral ! Comme pour Mélina, merci pour tes conseils et ta bienveillance !

PS : Mélina et Grégoire, il serait temps de trouver une date pour notre repas avec Julie là ... !

A mes anciens co-internes de cardiologie devenus sénior,

A Julie B. Une véritable rencontre et une très bonne cardiologue en devenir ! Ta bonne humeur est inégalée et je me souviens encore de ces SIRC avec toi où tu faisais rire la salle entière ! Je me réjouis à l'idée de continuer à travailler à tes côtés en imagerie et insuffisance cardiaque !

A Matthieu G. On aura passé 3 semestres ensemble (Laubry à mon arrivée au CHU, Chirurgie cardiaque et le meilleur pour la fin :USIC) et qu'est ce qu'on aura rigolé ! Merci pour ta gentillesse et bienveillance ! Se retrouver autour d'un café est toujours un grand plaisir !

A Karl (Karlito). On a passé aussi pas mal de temps ensemble pendant l'internat : 4 mois de FFI, 6 mois en écho, 6 mois à Laubry. Tu m'impressionnes par tes connaissances en rythmologie ! Tes « bon mots », toujours bien placés, étaient là pour détendre l'atmosphère !

A Charles F (mon homonyme). Ta sérénité et ton calme sont un exemple. J'ai beaucoup apprécié travailler à tes côtés !

A Pierre G. Nous n'avons jamais travaillé en tant que co-interne dans la même unité mais on se retrouvait lors des réunions recherche avec Fabrice et c'était toujours un plaisir !

A Florence V. Tu étais un exemple pour moi lorsque j'étais externe puis un de tes co-interne et toujours un modèle de gentillesse ! Merci pour ta bienveillance lors de nos semestres ensemble au CHU ! Te retrouver en dehors du travail est toujours un plaisir, que ce soit à Rouen ou maintenant vers Le Havre !

A Camille C. Tu étais mon interne en chirurgie cardiaque en D4 et tu as aussi suscité ma vocation pour la cardiologie ! Arrivée au CHU, tu formais une équipe de choc avec TH aux soins ! Je te remercie pour tout ce que tu m'as appris !

A Amandine H. Ta rigueur dans le travail est un exemple à suivre !

A Pierre DL, pour les soirées du SIRC à tes côtés !

A Sofiène G, que j'ai eu comme interne en D4 et qui aussi a suscité ma vocation, merci !

A la promo d'interne Rouennais de Cardiologie 2016,

A Thomas L, le plus calme et serein d'entre nous. On aura parcouru l'externat ensemble puis l'internat, merci pour tout ! Nul doute que tu feras un excellent coronarographe et je serai ravi de continuer à travailler à tes côtés !

A Jean, (alias JR, la banque Rapaud), le plus Rouennais des Parisiens maintenant. « Tranquillou-pépère », c'est de toi mais ça te correspond parfaitement ! Tu m'auras fait beaucoup rire pendant ces 4

ans et je suis heureux que nos chemins se soient croisés et que l'on continue à travailler ensemble ! PS : quand le chalet sera de nouveau opérationnel, tu sais où me trouver !

A Valentin, le plus Rouennais des Clermontois (mais aussi le plus sportif d'entre nous !). Une des plus belles rencontres de l'internat, j'ai adoré travailler à tes côtés ! Maintenant que tu pars à Montpellier, tu vas me manquer mais ça nous fera une occasion de descendre te voir avec Alix !

A Corentin, tes connaissances en rythmologie nous surpassent tous et tu m'impressionnes !

A Caroline,

A la promotion des « jeunes » avec qui j'ai partagé tant de bons moments (j'espère qu'ils seront encore nombreux !),

A Thomas B et Raphael. Vous savez très bien tous les deux à quel point vous comptez pour moi maintenant ! L'avenir est déjà rempli de projet tous ensemble et ça c'est cool ! J'ai beaucoup de chance d'avoir croisé votre route !

A Maxime D. Tu fais les choses avec passions et j'ai de la chance d'avoir été ton co-interne. Merci pour ta bonne humeur tes répliques cinglantes que j'adore ! Se retrouver en dehors du travail est toujours un plaisir !

A Thibaut V. « Alors nous à Limoges... ». Merci pour tous ses fous rires en ta présence. Travailler à tes côtés est un plaisir !

A Adrien S (alias dédédé). Je n'oublie pas ce SIRC mythique où l'on a travaillé ensemble « Mr D !!! ». Travailler à tes côtés et se retrouver pour une bière au Vixen est toujours agréable !

A Arthur F. Tes connaissances en foot surpassent largement les miennes.

Et aux plus jeunes,

Lisa, Théo, Juliette, Quentin, Guillaume, Romain, Dryss, Guillaume, Emily, Olivier, Maxime et Camilia, au plaisir de vous connaître plus !

A l'équipe de Cardiologie du CHI d'Elbeuf,

Au Dr Brahim Baala : merci pour votre accueil à Elbeuf où j'ai passé un début d'internat formidable et très formateur ! Votre service est un exemple ! Au Dr Amina Guetlin : vous m'avez donné le goût pour l'insuffisance cardiaque et je vous en remercie ! Au Dr Jean Pierre Peugnet : pour ces visites mémorables à vos côtés où l'on discutait de tous sauf de Cardiologie !

Au Dr Fédérica Fellini : merci pour ta gentillesse au quotidien et pour tout ce que tu m'as appris en début d'internat ! A quand le prochain congrès d'Euroécho pour se recroiser dans une capitale Européenne ?

A l'équipe de Chirurgie Cardiaque du CHU de Rouen,

Au Dr Gay et ton sens de la pédagogie, au Dr Nafet pour vos connaissances en échographie cardiaque, au Dr Bouchart pour votre gentillesse pendant mon semestre en chirurgie cardiaque, au Pr Doguet, au Dr Le Guillou, au Pr Litzler.

A toute l'équipe de Réanimation du CHi d'Elbeuf, avec qui j'ai eu la chance de traverser la 1^{ère} vague du COVID ! Au Dr O.Delastre, votre service est un exemple ! Au Dr JB.Michot, le plus grand fan de twitter parmi les réanimateurs normands, merci pour ce semestre à tes côtés ! Au Dr JL.Chauvet, pour tout ce que tu m'as appris en hémodynamique et échographie cardiaque, ton sens de la pédagogie est un véritable exemple pour moi ! Au Dr D.Jusserand avec qui les gardes n'étaient jamais synonyme de repos ! Et enfin à Elise (Dr Godeau !) pour ta gentillesse et tout ce que tu m'as appris lors de ces 7 mois en réanimations que je n'oublierai pas !

A l'équipe de Pneumologie du CHU Kremlin Bicêtre, Paris. Merci à tous pour votre accueil ! C'est un honneur pour moi d'avoir pu travailler à vos côtés et je peux me vanter maintenant de savoir ce qu'est une POC, le mépolizumab, la posologie de l'Exacyl dans l'hémoptysie, lire un scanner thoracique etc... Mention spéciale au Dr (Pr) Laurent Savale (le plus Cardiologue des Pneumologues non ?) : tu m'as impressionné par tes connaissances (cliniques et fondamentales) à la fois sur la pneumologie mais aussi en dehors et notamment en hémodynamique ! J'ai eu plaisir à travailler et collaborer avec toi et j'espère pouvoir continuer dans les années à venir !

Au Dr Jérémie Pichon : merci pour l'accueil ! En plus d'avoir beaucoup appris à tes côtés (je ramène mes connaissances en hémodynamique, doppler rénal et hépatique précieusement avec moi à Rouen !), cela s'est toujours déroulé dans la bonne humeur (et parfois la « douceur »), dans le service ou autour d'une bière chez Rafi !

A tout le personnel paramédical avec qui j'ai pu travailler. Notamment Julie, Laurent, Stéphanie, Franck, Catherine, Béatrice, Fred, Karine et j'en passe...

A l'équipe du CCF. Vous êtes une équipe incroyable et je suis fier d'en faire partie ! Une véritable amitié est née pour certain qui j'en suis sûr va durer encore longtemps !

A Guillaume, merci d'être le moteur de cette équipe ! Ta capacité à fédérer m'impressionne et ton enthousiasme débordant est communicatif ! Merci pour ta confiance ! Je suis heureux de te compter parmi mes amis !

A Théo, force vive du CCF ! Tu m'impressionnes par tes capacités hors norme et ton niveau scientifique ! Je n'oublierai jamais ce travail collaboratif qui nous a amené à publier parmi les plus grands ! Merci aussi pour tous les projets dans lesquels tu m'invites, j'espère et je sais qu'il y en aura d'autres ! On a tous hâte de te revoir et de passer des soirées comme on l'a déjà fait à ton retour des US ! A Delphine, tu réponds toujours présente ! Merci pour ta gentillesse et bienveillance.

A mes co-internes de réanimation à Elbeuf, Sylvain (« le bon sylvain »), Ilies (« Lili »), Adrien M (« L'égérie »), Adrien De O (le 1^{er} fan inavoué d'écho hub) et Capucine (merci pour ton renfort !).

A mes co internes d'USIP, Raphael Salvayrééééé, et Vincent alias Vince : merci pour ce semestre à vos côtés, pour votre accueil et tout ce que vous m'avez appris !

A ma famille,

A mes parents, qui ont toujours été mes plus grands soutiens depuis tout petit et qui ont toujours cru en moi malgré les épreuves, je vous aime.

A Anne et Julia, mes 2 « petites » sœurs jumelles qui ont maintenant bien grandi, merci pour tout,
A mes grands-parents,
A mes oncles et tantes, cousins et cousines,
A Amandine,
A Stéphane,
A ma belle-famille, Alain, Sophie, Agathe et Manon, merci pour tout !

A mes amis (pas encore cité au-dessus !),

A Maxime, mon pote depuis toujours, malgré la distance qui nous sépare maintenant, nous retrouver en Bretagne (nord ou sud) ou en Normandie avec Capucine à tes côtés est toujours un plaisir,
A Marie, pour ton amitié qui m'est précieuse depuis nos années collèges, les souvenirs sont innombrables,
A Sarah, pour ton amitié depuis toutes ses années (dessin avec V.Carlier !!). Merci de m'avoir accueilli à Paris à bras ouvert ! Ton soutien dans la dernière ligne droite a été capital !
A Alexandre, avec qui l'on peut discuter de tout tant ta culture générale est grande. Des bancs de la fac au terrain de squash ou derrière un grand prix de F1, une profonde amitié s'est construite au fil des années,
A Laure, sans qui les étés à Erquy n'auraient pas été les mêmes (« ça casse la pierre ! »)
A Guillaume F pour ton amitié depuis les premiers jours de la P1. Je n'oublie pas dans quelle galère on était tous les deux et comment on s'en est sorti (des moyens mnémotechniques mémorables !), nos fous rires dans l'amphi 600 puis les soirées de l'externat,
A Gwen,
A Romain H, maintenant que tu as traversé le Rhin ou passé de « l'autre côté de l'eau », tu manques,
A Fabien, le plus Rouennais des Montpelliérain maintenant, qui me manque avec la distance,
A Juliette L et sa banane Lacoste, et Séverine et son « petit fromage » : parcourir les pistes de Ski des Saisies ou arpenter les chemins du TMB avec vous a été un véritable plaisir !

A ma femme, Alix,

7 ans que tu as changé ma vie, 7 ans pendant lesquels tu m'as fait grandir et qui se sont concrétisés il y a 1 an par le plus beau des mariages.
Merci de me soutenir et de croire en moi au quotidien, d'être présente dans les moments difficiles, de supporter mes nombreux défauts !
Je ne serai pas devenu l'homme que je suis sans toi, ça c'est sûr !
J'ai hâte de parcourir encore tellement d'années à tes côtés, soudé comme on l'est depuis le début,
Je t'aime.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	14
TABLE DES MATIERES	21
LISTE DES ABREVIATIONS	23
INTRODUCTION	25
I. Hypertension pulmonaire et hypertension artérielle pulmonaire.	25
1. Définition.....	25
2. Classification clinique	26
3. Épidémiologie	28
4. Physiopathologie de l'HTAP.....	29
5. Aspects cliniques.....	40
6. Stratégie diagnostique	41
7. Stratégie thérapeutique dans l'HTAP.....	46
8. Suivi des patients.....	53
II. L'échocardiographie dans l'hypertension pulmonaire	55
1. Estimation des pressions et des résistances pulmonaires.....	55
2. Évaluer le retentissement de l'hypertension pulmonaire.....	59
3. L'échographie dans la stratification du risque.....	64
TRAVAIL ORIGINAL	67
MATERIELS ET METHODES	68
I. Cohortes d'entraînement et de validation	68
II. Recueil des données	68
1. Paramètres usuels de stratification du risque.....	69
2. Échocardiographie transthoracique	69
3. Cathétérisme cardiaque droit.....	70
4. Critère de jugement principal	70
III. Analyses statistiques	70
1. Descriptives et comparatives.....	71
2. Identification des seuils échographiques par méthode « traditionnelle » et par <i>machine learning</i>	71
3. Lien pronostique échographique et multiparamétriques	72
RESULTATS	73
I. Caractéristiques de la cohorte d'entraînement	73
1. Diagramme de flux.....	73
2. Analyse descriptive à l'inclusion.....	74
3. Évolution des paramètres à 1 an.....	78
II. Identification des seuils échographiques par <i>machine learning</i> : « arbres décisionnels »	78
III. Prédicteurs d'évènements	80
1. Approche échographique uni-paramétrique	80
2. Approche échographique combinée	82
3. Approche multiparamétrique de stratification du risque : la <i>French Method</i>	90
IV. Cohorte de validation	94
1. Caractéristiques de la cohorte.....	94
2. Application des seuils échographiques.....	94
3. Approche multiparamétrique de stratification du risque : la <i>French Method</i>	96
DISCUSSION	100

<i>CONCLUSION</i>	106
<i>ILLUSTRATION CENTRALE</i>	107
<i>REFERENCES</i>	107
<i>RESUME</i>	116

LISTE DES ABREVIATIONS

AMPc – Adénosine monophosphate cyclique
ATP – Adénosine triphosphate
BNP – Brain Natriuretic Peptide
COX – Cyclo-oxygénase
DTDVG – Diamètre télédiastolique ventriculaire gauche
DTI – Doppler tissulaire imaging
ETT – Echocardiographie transthoracique
FEVG – Fraction d'éjection ventriculaire gauche
FRS – Fraction de raccourcissement de surface
GCs – Guanylate cyclase soluble
GDP – Gradient de Pression Diastolique
GMPc – Guanosine monophosphate cyclique
GTP – Gradient de Pression Transpulmonaire
GTP – Guanosine triphosphate
HTAP – Hypertension Artérielle Pulmonaire
HTP – Hypertension Pulmonaire
IC – Index Cardiaque IMC – Indice de Masse Corporelle
IP – Insuffisance pulmonaire
IT – Insuffisance tricuspide
ITV – Intégral temps Vitesse
MVO – Maladie veino occlusive
NO – Monoxyde d'azote
NTproBNP – N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide
NYHA – New York Heart Association
OD – Oreillette droite
PAM – Pression Artérielle Moyenne
PAPd – Pression Artérielle Pulmonaire diastolique
PAPm – Pression Artérielle Pulmonaire moyenne
PAPO – Pression Artérielle Pulmonaire d'Occlusion
PAPs – Pression Artérielle Pulmonaire systolique
PDE5 – Phosphodiesterase 5
PGI2 – Prostaglandines I2
PKG – Protéines Kinases G GMPc dépendantes
POD – Pression dans l'oreillette droite
POG – Pression dans l'oreillette droite
PTDVG – Pression télédiastolique ventriculaire gauche
PVD - Pression Ventriculaire Droite
Qc – Débit cardiaque
RPT – Résistances Périphériques Totales
RVP – Résistance Vasculaire Pulmonaire
SOD – Surface de l'oreillette droite
STDVD – Surface télé-diastolique ventriculaire droite
STSVD – Surface télé-systolique ventriculaire droite

TAP – Temps d'accélération pulmonaire
TAPSE – Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TM – Temps Mouvement
UW – Unités Wood
VCI – Veine cave inférieure
VD – Ventricule droit
VES – Volume d'éjection systolique
VG – Ventricule gauche
Vmax IT – Vitesse Maximale du flux d'insuffisance tricuspide

INTRODUCTION

I. Hypertension pulmonaire et hypertension artérielle pulmonaire.

1. Définition

L'hypertension pulmonaire (HTP) est la conséquence d'un remodelage vasculaire pulmonaire qui entraîne une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) par augmentation des résistances vasculaires pulmonaires (RVP). Cette élévation de post charge ventriculaire droite (VD) aboutit à une insuffisance cardiaque droite réfractaire si aucun traitement n'est instauré. Elle ne doit pas être confondue avec l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) qui n'est qu'une entité au sein de l'HTP.

La définition de l'HTP est uniquement hémodynamique. Le seuil de PAPm qui définit l'HTP fait l'objet d'un débat au sein des sociétés savantes. Depuis le premier symposium mondial organisé à Genève en 1973, le seuil retenu pour parler d'HTP était la présence d'une PAPm \geq 25 mmHg mesurée par cathétérisme cardiaque droit au repos. (1) Sachant que la PAPm d'un sujet sain n'excède pas 20 mmHg, (2) les auteurs reconnaissent que le seuil de 25 est une limite empirique et arbitraire. Cependant, cette définition reste celle des dernières recommandations de 2015. (3)

Lors du dernier symposium mondial (Nice, 2018), ce seuil a été abaissé à 20 mmHg et pourrait être pris en compte dans les prochaines recommandations. (4) Ce changement de définition est basé sur 2 constats scientifiques :

- Kovacs et al en 2009, a démontré que la PAPm au repos chez un sujet sain était de 14.0 ± 3.3 mmHg. Ainsi, on peut considérer qu'au-delà de 2 déviations standard (20 mmHg) le seuil est anormal. (5)
- Les patients avec une PAPm entre 20 et 24 mmHg ont un pronostic plus péjoratif que ceux avec une PAPm $<$ 20 mmHg. (6,7)

L'élévation de la PAPm $>$ 20 mmHg ne saurait rendre compte à elle seule du processus physiopathologique de l'HTP. Puisque la PAPm peut aussi s'élever en cas d'augmentation du débit cardiaque (DC), d'élévation de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO), d'hyperviscosité sanguine ou de pathologie vasculaire pulmonaire, il est nécessaire d'ajouter à

cette définition un seuil de RVP anormal. (4) Ainsi, l'élévation des RVP au-delà de 3 unités Woods (UW) a été retenu et témoigne du remodelage vasculaire pulmonaire.

Enfin, on distingue les formes pré-capillaires (définies par une PAPO \leq 15 mmHg) des formes post-capillaires (PAPO $>$ 15 mmHg). Au sein des formes post-capillaires, on distingue les formes isolées (anciennement « pures » où l'élévation de la PAPm est la seule conséquence de l'élévation des pressions ventriculaires gauches, ainsi les RVP restent $<$ 3 UW) des formes combinées (ou « fixées », où il existe, en plus d'une élévation des pressions ventriculaire gauche, un remodelage vasculaire pulmonaire entraînant une élévation des RVP \geq 3 UW). Cette dernière forme est connue pour son pronostic péjoratif. (3,4,8) Les notions de gradient de pression diastolique ou de gradient trans-pulmonaire ont été abandonnées puisque donnant lieu à trop d'incertitude sur leur signification clinique et pronostique.

Même si cette définition a changé, aucune étude randomisée n'a encore démontré d'intérêt à traiter les patients avec une PAPm entre 20 et 24 mmHg. Cela nécessite quand même un suivi rapproché de ces patients.

En résumé, la définition de l'HTP en 2020 est la suivante :

Tableau 1. Définition hémodynamique de l'Hypertension Pulmonaire (D'après Simonneau et al, 2019 (4)).

Définitions	Caractéristiques hémodynamiques
HTP pré-capillaire	PAPm $>$ 20 mmHg PAPO \leq 15 mmHg PVR \geq 3 UW
HTP post-capillaire	PAPm $>$ 20 mmHg PAPO $>$ 15 mmHg
Post-capillaire isolée	PVR $<$ 3 UW
Post-capillaire combinée	PVR \geq 3 UW

2. Classification clinique

Puisque les causes mais aussi les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'HTP sont multiples, les sociétés savantes ont proposé, lors du 2nd symposium mondial en 1998 à Evian de classer les patients en 5 groupes (classification Dana Point). L'objectif de cette classification est de rassembler les patients partageant des similarités physiopathologiques, cliniques,

hémodynamiques et thérapeutiques. Même si elle a subi plusieurs ajustements au fil du temps, elle reste encore d'actualité (**tableau 2**). (4)

Tableau 2. Mise à jour de la classification de l'HTP (D'après Simonneau et al, 2019 (4)).

I. Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP)	III. Hypertension Pulmonaire due à une maladie pulmonaire et/ou l'hypoxémie
1.1. Idiopathique 1.2. Héritable 1.3. Induite par des médicaments ou toxiques (certaines ou possibles) * 1.4. Associée à : 1.4.1. Connectivites 1.4.2. VIH 1.4.3. Hypertension portale 1.4.4. Cardiopathie congénitale 1.4.5. Schistosomiase 1.5. HTAP répondeurs aux inhibiteurs calciques à long terme** 1.6. Impliquant veines et capillaires pulmonaires (MVO ou hémangiomas capillaires pulmonaires) *** 1.7. Persistante du nouveau-né	3.1. Trouble ventilatoire obstructif 3.2. Trouble ventilatoire restrictif 3.3. Trouble ventilatoire mixte 3.4. Hypoxémie sans pathologie pulmonaire 3.5. Pathologie pulmonaire développementale
II. Hypertension Pulmonaire due à une cardiopathie gauche	IV. Hypertension pulmonaire due à une obstruction artérielle pulmonaire
2.1. Insuffisance cardiaque à FEVG préservée 2.2. Insuffisance cardiaque à FEVG altérée 2.3. Cardiopathie valvulaire 2.4. Obstruction intra cardiaque secondaire à un cardiopathie congénitale ou acquise	4.1. Thromboembolique chronique 4.2. Autres obstructions artérielles pulmonaires
	V. Hypertension pulmonaire d'origine non déterminée et/ou de mécanismes multifactoriels
	5.1. Pathologie hématologique 5.2. Désordre métabolique systémique 5.3. Autres 5.4. Cardiopathie congénitale complexe

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche. MVO : Maladie Veino Occlusive.

*voir **tableau 3**, **voir **tableau 4**, *** voir **tableau 5**.

Tableau 3. Mise à jour de la classification des médicaments et toxiques associées à l'HTAP (D'après Simonneau et al, 2019 (4)).

Association certaine	Association possible
Aminorex	Cocaïne
Fenfluramine	Phenylpropanolamine
Dexfenfluramine	L-tryptophane
Benfluorex	St John's wort
Méthamphétamines	Amphétamines
Desatinib	Interféron alpha et beta
Huile de Colza toxique	Agents alkylants
	Bosutinib
	Antiviral d'action direct anti VHC
	Leflunomide
	Indirubin (herbes chinoises)

Tableau 4. Définitions des patients répondeurs aux inhibiteurs calciques en aigue et à long terme. (D’après Simonneau et al, 2019(4)).

Vaso-réactivité pulmonaire aigue	Diminution de la PAPm ≥ 10 mmHg pour atteindre une valeur absolue ≤ 40 mmHg avec une augmentation ou stabilisation de l’index cardiaque
Réponse à long terme	Classe fonctionnelle NYHA I-II Et persistance de l’amélioration hémodynamique (identique ou supérieure à la phase aiguë) après 1 an au moins de traitement par inhibiteur calcique

Tableau 5. Signes évocateurs de Maladie Veino occlusive ou Hémangiomasose capillaire pulmonaire. (D’après Simonneau et al, 2019 (4)).

Épreuves fonctionnelles respiratoires	Diminution du DLCO (<50%) Hypoxémie sévère
Scanner thoracique	Lignes septales Adénopathies médiastinales Plages de verres dépolis centro-lobulaires
Réponse aux thérapeutiques de l’HTAP	Possible œdème pulmonaire
Mutation génétique	Mutation bi-allélique EIF2AK4
Exposition professionnelle	Solvant organique (trichloro-éthylène)

3. Épidémiologie

Les données concernant l’épidémiologie de l’HTP sont peu nombreuses, même s’il est établi que le groupe 2 (HTP secondaire aux cardiopathies gauches) représente la 1^{ère} cause d’HTP dans le monde. (3,8,9)

Au contraire, l’épidémiologie de l’HTAP est mieux connue et on estime sa prévalence et son incidence à respectivement 15 à 60 cas par million d’habitants et 5 à 10 cas par million par an en Europe. (3) Il existe néanmoins de grandes disparités régionales. En Occident, l’HTAP idiopathique et l’HTAP associée aux connectivites représentent les deux principales formes d’HTAP (respectivement estimée à 30-50% et 15-30%) avec une progression de l’incidence de l’hypertension porto-pulmonaire et une diminution de celle de l’HTAP secondaires aux anorexigènes ou infection par le VIH. (10–13) En Chine, l’HTAP secondaire aux cardiopathies congénitales est majoritaire et la schistosomiase une forme fréquente au Brésil alors qu’inexistante en Europe. (10)

L’HTAP affecte plus souvent les femmes (62 à 80% selon les registres) que les hommes. (11,12,14,15)

Deux changements épidémiologiques majeurs ont eu lieu ces vingt dernières années. Premièrement, alors qu'on considérait que cette pathologie touchait plutôt les sujets jeunes (aux alentours de 35 ans) et sans comorbidités, (16,17) les données actuelles situent l'âge moyen au-delà de 50 ans avec l'importance croissante des comorbidités. (11,12,15,18) Secondairement, alors que dans les années 80, la médiane de survie à partir du diagnostic était estimée à 2.8 ans avec des taux de survie à 1, 3 et 5 ans de 68%, 48% et 34% respectivement, (16) l'arrivée sur le marché de thérapeutiques spécifiques (19) et la prise en charge moderne de l'HTAP (20) a permis une amélioration considérable du pronostic de ces patients (86% et 55% de survie à 1 et 3 ans respectivement dans le registre Français, (11) voire 97% et 83% sous bithérapie orale d'emblée (21)).

4. Physiopathologie de l'HTAP

4.1. Physiologie de la voie pulmonaire et de la fonction ventriculaire droite

4.1.1. Rôle de l'unité fonctionnelle cardiopulmonaire

Il existe un bon nombre de différence entre la physiologie de la circulation pulmonaire (petite circulation) et celle de la circulation systémique (grande circulation).

Pour commencer, alors que la circulation systémique est principalement « nourricière », la petite circulation est surtout « fonctionnelle ». Le régime de pression moyen qui y règne est aussi différent : de l'ordre de 85 mmHg pour la pression artérielle moyenne (PAM) de la circulation systémique (« haute pression ») versus 14 mmHg pour la PAPm et la circulation pulmonaire (« basse pression »). Puisque le débit cardiaque (Q_c) étant identique entre le ventricule droit et gauche et que la PAM (à droite comme à gauche) est égale au produit des résistances vasculaires par le Q_c , cette différence de pression s'explique par des résistances vasculaires beaucoup plus faibles dans la circulation pulmonaire.

Les parois artérielles pulmonaires sont plus fines, comportent moins de cellules musculaires lisses permettant une plus grande compliance artérielle pulmonaire. Enfin, le tonus vasculaire y est régulé principalement de façon mécanique et non de façon neuro-hormonale comme la circulation systémique.

Ces propriétés permettent à la circulation pulmonaire d'assurer ses 2 principales fonctions :

- L'hématose : la pression basse permet de maintenir une barrière alvéolo-capillaire mince pour favoriser le transfert gazeux alvéolo-capillaire.
- Adapter le débit cardiaque afin de maintenir un niveau de pression artérielle systémique correcte. La faible post-charge du VD lui permet de s'adapter aux variations de débit imposées par le ventricule gauche (VG) : c'est « l'interdépendance VG-VD ».

De part ces différences, le VD diffère du VG. Tout d'abord sa géométrie particulière en forme de croissant rend complexe son analyse. On y distingue classiquement plusieurs portions :

- La chambre d'admission (ou inflow ou sinus)
- L'apex
- La voie d'éjection (ou outflow ou conus)

Le VD aussi est beaucoup plus trabéculé que le VG. Sans que l'on sache réellement le rôle qu'elles ont, on retrouve notamment la bandelette modératrice du VD (tendue entre la paroi latérale et le septum interventriculaire, bien visible en échographie), la bandelette septale (entre la valve tricuspide et l'apex) et la crista supraventricularis (entre la chambre de chasse et l'apex).

La systole VD possède 2 composantes : une longitudinale entre l'inflow et l'apex et une composante radiaire entre la paroi latérale et le septum interventriculaire (responsable de 30% du volume d'éjection systolique (VES)) associé à un péristaltisme : contraction du sinus puis du conus. La mécanique ventilatoire joue un rôle clé puisque l'inspiration diminue les contraintes pariétales et augmente la précharge ventriculaire droite augmentant le VES.

Enfin, puisqu'à l'équilibre, le Qc droit est égale au Qc gauche et sachant que :

- $Qc = VES \times \text{fréquence cardiaque}$
- $VES = \text{volume télédiastolique (VTD)} - \text{volume télésystolique (VTS)}$
- La fraction d'éjection ($FE = VES/VTD$) ventriculaire droite $<$ FEVG ($FEVD = 58 \pm 6.5\%$, $FEVG = 62 \pm 5\%$)

C'est bien que les volumes ventriculaires droit sont aussi plus grands à droite qu'à gauche (61 ± 13 ml/m² pour le VD versus 54 ± 10 ml/m² pour le VG en échographie (22)).

La paroi du VD est aussi beaucoup plus fine (< 5 mm) ce qui lui confère une plus grande compliance mais aussi une plus faible réserve contractile que le VG. En cela, le VD est très sensible à une augmentation de post charge. (23)

Ainsi, l'objectif du VD est d'assurer un Q_c optimal pour assurer un retour veineux pulmonaire normal et donc maintenir une PAM correcte. Ceci n'est possible qu'en cas de PAPm basse. Il existe donc un couplage physiologique entre la circulation pulmonaire d'un côté et le ventricule droit de l'autre : c'est ce qu'on appelle « l'unité fonctionnelle cardiopulmonaire ».

4.1.2. Pression artérielle pulmonaire

La PAPm dépend du Q_c , des RVP et de la pression en amont du lit vasculaire pulmonaire correspondant à la pression de l'oreillette gauche (POG). Par analogie avec la loi d'Ohm, on écrit :

$$PAPm = Q_c \times RVP + POG$$

Dans des conditions physiologiques, les valeurs normales de ces paramètres sont (5,24) :

- PAPm = 14 ± 3 mmHg
- $Q_c = 5$ L/min (Index cardiaque : 2.5-3.5 L/min/m²)
- RVP < 2 mmHg.min/L (Unité Wood, UW)
- POG = 0-5 mmHg

La circulation pulmonaire étant pulsatile, la PAPm dépend de PAP systolique (PAPs) dont la valeur est de 20.8 ± 4.4 mmHg et de la PAP diastolique (PAPd) dont la valeur est de 8.8 ± 3.0 mmHg.

Le principal objectif est de maintenir la PAPm la plus basse possible. Cela est rendu possible grâce aux RVP basses qui protègent le lit capillaire pulmonaire, préservent le VES du VD ainsi que toute augmentation de la pression ventriculaire droite (PVD) et de la pression dans l'oreillette droite (POD) qui gêneraient le retour veineux systémique.

4.1.3. Régulation de la pression artérielle pulmonaire

La circulation pulmonaire possède plusieurs niveaux de régulation qui visent à contrôler spécifiquement le niveau des RVP. Ces phénomènes peuvent être mécaniques dits « passifs » ou vasomoteurs dits « actifs ».

Les phénomènes passifs sont :

- Le recrutement : les territoires vasculaires pulmonaires situés aux apex sont naturellement moins perfusés que les territoires des segments basaux (du fait de la

gravité) et la PAP qui y règne est plus faible. On définit habituellement trois zones pulmonaires en fonction de la différence de pression entre la pression alvéolaire pulmonaire (P_A), la PAP et la pression veineuse (P_v) qui leur sont liés, appelées zone de West (**figure 1**). (25) A l'état de base, en position debout, au sein de la zone 3 (la plus déclive), on aura une $PAP > P_v > P_A$: la zone est bien perfusée. Plus on se rapproche de la zone 1 et moins la différence de pression est importante rendant ainsi la perfusion quasi nulle. En cas d'augmentation du Q_c (et donc d'augmentation de la PAP), on observe une réouverture de ces territoires non ou mal perfusés, ce qui augmente le volume vasculaire pulmonaire totale, permettant le maintien d'un régime de basse pression. C'est ce phénomène qui est appelé recrutement (**figure 2**).

- La distension : le caractère élastique de la paroi des artères pulmonaires permet, en cas d'augmentation du Q_c , de se distendre et d'augmenter le volume vasculaire pulmonaire total et donc de maintenir un régime de basse pression (**figure 2**).

Figure 1. Zones pulmonaires selon West (d'après Pansino A,).

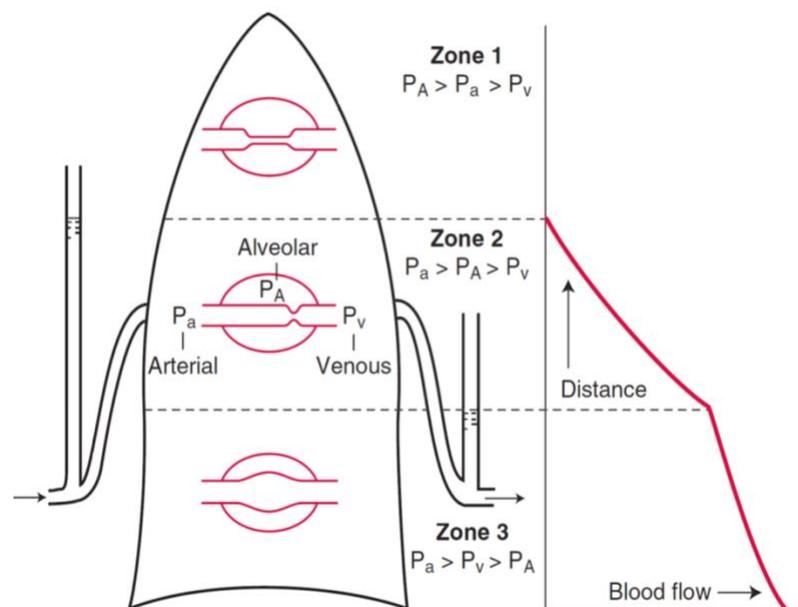
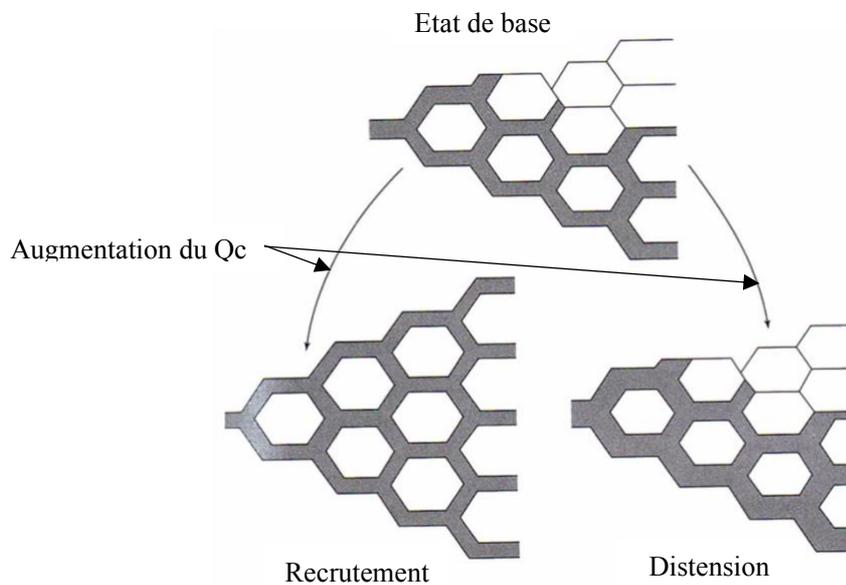


Figure 2. Schéma du phénomène de recrutement et de distension (d'après Pulmonary Physiology, 9^{ème} édition, M.G.Levitzky)



Les phénomènes actifs sont :

- La vasoconstriction hypoxique : en cas d'hypoxémie (pour des pressions alvéolaires en $O_2 < 70$ mmHg), se produit une vasoconstriction locale permettant de maintenir un rapport ventilation/perfusion optimal et donc de limiter l'hypoxémie liée à l'effet shunt. (26,27)
- L'action endocrine ou paracrine de substances vasoactives. Celles-ci sont très nombreuses mais les plus importantes sont (28) :
 - o Vasodilatatrices : monoxyde d'azote (NO), prostacycline I₂ (PGI₂), bradykinine.
 - o Vasoconstricteurs : endothéline, adrénaline, noradrénaline, histamine, angiotensine, thromboxane A₂, les leucotriènes et la sérotonine.

4.1.4. Rôle de l'endothélium pulmonaire

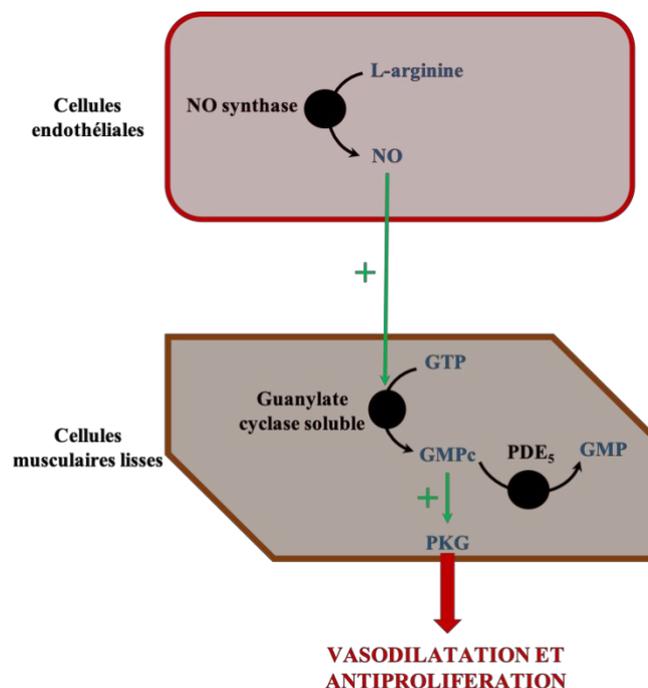
L'endothélium pulmonaire joue un rôle majeur dans le maintien d'une PAP basse de par ses propriétés (28,29) :

- Métaboliques : inactivation de vasoconstricteurs (comme l'endothéline), synthèse de vasodilatateurs (NO, PGI₂) notamment en réponse aux contraintes de cisaillement (via des mécanorécepteurs)
- Anti-thrombotiques : lutte contre l'agrégation plaquettaire et l'activation locale des facteurs de coagulation.

Le monoxyde d'azote ou NO est un des principaux médiateurs impliqués dans la vasomotricité pulmonaire de par son action vasodilatatrice. (30,31) D'autres propriétés lui sont connues comme son action bronchodilatatrice, de neurotransmetteur, anticoagulante, antiproliférative et antimicrobienne. (30)

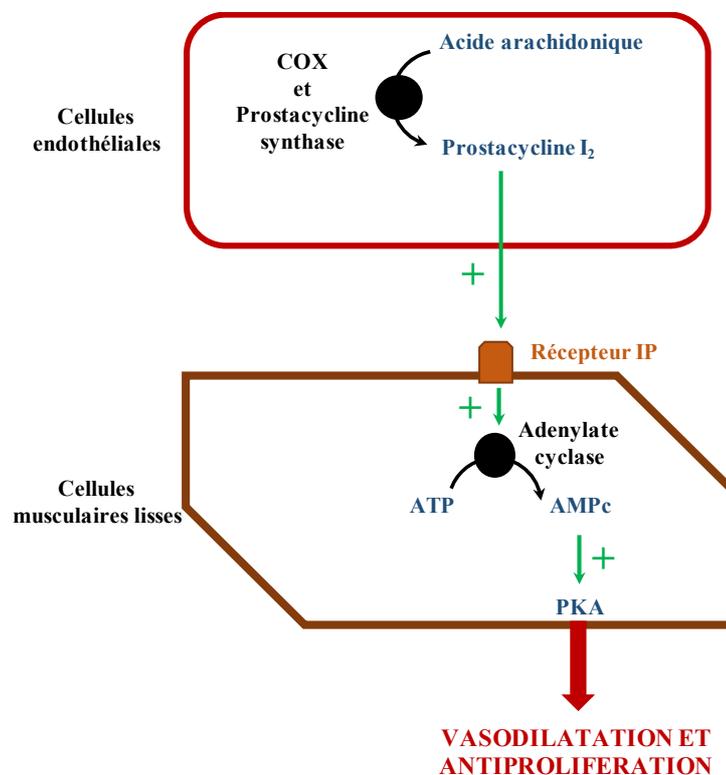
Sa synthèse a lieu entre autres, au niveau des cellules endothéliales pulmonaires grâce à une enzyme, la NO synthase qui possède 3 isoformes : 2 sont exprimées par les neurones et cellules endothéliales et sont calcium-dépendantes alors qu'une 3^{ème}, calcium-indépendante, est exprimée par les macrophages en réponse à une inflammation. (32) Par action de cette enzyme sur la L-arginine, le NO est produit puis diffuse rapidement dans les cellules musculaires lisses artérielles pulmonaires. Il y active un autre enzyme, la guanylate cyclase soluble (GCs), qui permet la dégradation de la guanosine triphosphate (GTP) en guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Le GMPc agit comme un second messenger au sein de la cellule musculaire lisse en y activant des protéines kinases GMPc-dépendantes (PKG). Cela entraîne une cascade de phosphorylations ayant pour conséquence l'inhibition de kinases de la myosine puis l'excrétion cellulaire de calcium qui aboutit à une relaxation des cellules musculaires lisses et donc une vasodilatation artérielle pulmonaire. (31,33) La dégradation du GMPc se fait par action des phosphodiésterases de type 5 (PDE5). (34) (**figure 3**)

Figure 3. Voie du NO et GMPc



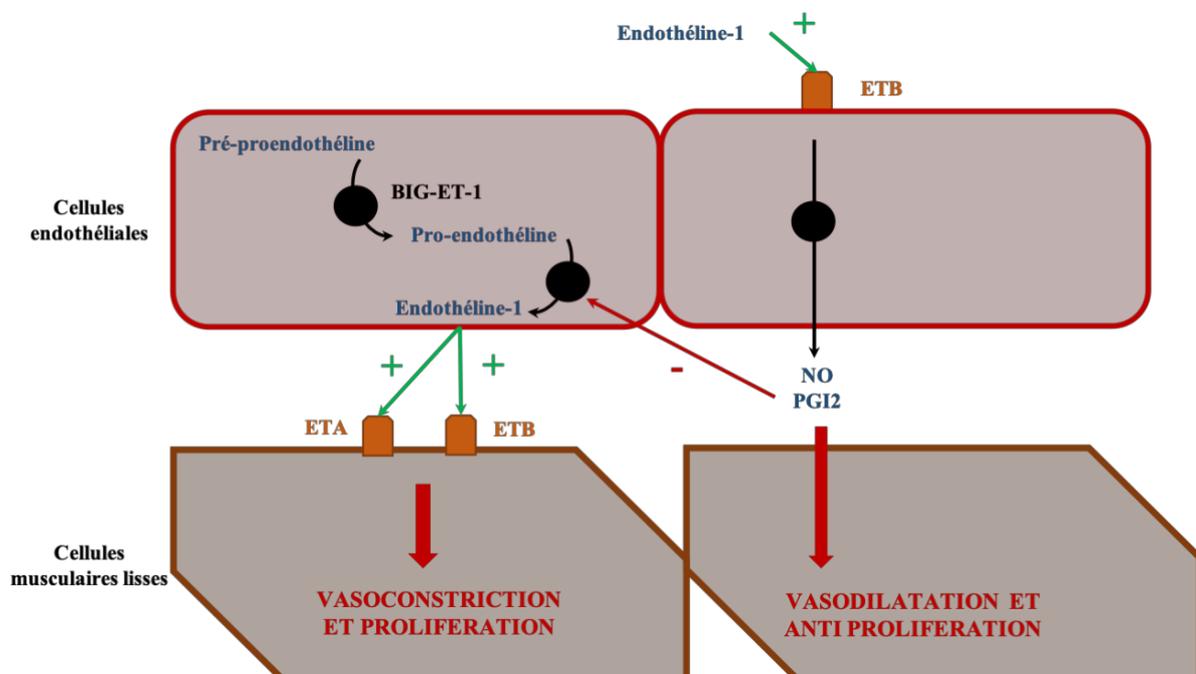
La prostacycline I₂ ou PGI₂ appartenant à la famille des eicosanoïdes (comprenant les prostaglandines, thromboxanes et leukotriènes) est une autre substance vasoactive. Elle est principalement produite par les cellules endothéliales via l'action successive de 2 enzymes : la cyclo-oxygénase (COX) puis la prostacycline synthase depuis son précurseur, l'acide arachidonique. Elle se fixe ensuite sur les récepteurs IP à la surface des cellules musculaires lisses artérielles pulmonaires pour activer une autre enzyme, l'adénylate cyclase, responsable de la dégradation de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate cyclique (AMPc). L'AMPc joue le rôle de second messenger en activant des protéines kinases AMPc-dépendantes (protéine kinase A), responsables d'une cascade de phosphorylations aboutissant également à relaxation des cellules musculaires lisses et donc une vasodilatation artérielle pulmonaire. (35) L'AMPc est dégradée par des phosphodiesterases de type 4. (36) (**figure 4**)

Figure 4. Voie de la prostacycline I₂



Enfin, l'endothéline, aussi synthétisée au niveau de l'endothélium pulmonaire mais qui contrairement aux 2 voies décrites précédemment, est un puissant peptide vasoconstricteur. (37–39) Sa synthèse est régulée par de nombreux médiateurs (stimulants, comme les facteurs pro-inflammatoires TNF, TGF- β ou l'hypoxie ; inhibiteurs, comme le NO ou la prostacycline) qui modulent la transcription de son gène. Elle existe sous 3 formes (ET-1, ET-2, ET-3) et l'ET-1 est la forme la plus étudiée. Elle exerce une action paracrine sur les cellules musculaires lisses de la media des artères pulmonaires via ses 2 récepteurs ET-RA et ET-RB, (40,41) responsables de l'activation de nombreuses voies de signalisation intracellulaires (protéines kinases C, MAP kinases, etc...). Elle exerce un effet vasoconstricteur et prolifératif sur l'endothélium et sur les cellules musculaires lisses artérielles pulmonaires, ainsi qu'au niveau des fibroblastes ayant pour conséquences un remodelage vasculaire pulmonaire mais aussi un effet pro-inflammatoire ayant pour conséquence un relargage cytokinique et une augmentation de la perméabilité vasculaire pulmonaire. (42) Le récepteur ET-RB, permet un rétrocontrôle négatif de cette voie en stimulant la NO synthase. (43) (**figure 5**)

Figure 5. Voie de l'endothéline 1.



4.2. Pathogénie de l'HTAP

Comme mentionné précédemment, la PAP dépend du débit cardiaque, des RVP et de la POG. Ainsi, l'augmentation de l'une ou l'autre de ces 3 composantes aura pour conséquence une augmentation de la PAP.

Néanmoins, pour parler d'HTAP, la nouvelle définition hémodynamique intègre la notion d'élévation des RVP, véritable témoin de la micro-vasculopathie qui s'opère dans cette pathologie. (4,19) L'élévation des pressions pulmonaires n'est finalement qu'une conséquence des mécanismes physiopathologiques intriqués.

On reconnaît habituellement qu'il existe 3 facteurs impliqués dans l'augmentation des RVP (19) :

- Vasoconstriction artérielle pulmonaire
- Dysfonction endothéliale et remodelage vasculaire pulmonaire
- Thrombose in situ

L'ensemble est entretenu par un état pro-inflammatoire.

4.2.1. Dysfonction endothéliale

L'endothélium joue un rôle clé dans la vasomotricité artérielle pulmonaire. Dans l'HTAP, sous l'effet de facteurs divers (inflammation, thrombose, exposition à des toxiques, shear stress...), cet endothélium va perdre ses capacités habituelles de vasodilatation (ex : réduction de l'activité du NO et de la prostacycline), anti-thrombotique et anti-mitotique. (27). Au contraire il va gagner d'autres propriétés inverses et néfastes : vasoconstriction, action pro-inflammatoire, pro-thrombogène et pro-mitogène avec une augmentation de l'activité de l'endothéline et de la thromboxane A2.

C'est un des mécanismes d'augmentation des RVP qui majore les pressions pulmonaire, favorisant les contraintes de cisaillement. A terme, ce mécanisme auto-entretenu, favorise l'inflammation locale.

4.2.2. Remodelage vasculaire

En cas d'HTAP, les artères pulmonaires de petits calibres (< 500 µm) subissent un épaissement de leurs parois aboutissant à une obstruction progressive de la lumière vasculaire et donc des RVP. (44)

Les principales lésions observées anatomopathologiquement sont :

- Perte du nombre d'artères pré-capillaires
- Hyperplasie et fibrose intimale concentrique dit en « bulbe d'oignon »
- Hypertrophie de la media par prolifération des cellules musculaires lisses
- Apparition de lésions complexes « plexiformes », surtout si d'HTAP idiopathiques. (45)
- Microthromboses

Les facteurs entrant en jeu dans le remodelage vasculaire sont très nombreux. Ce sont essentiellement des stimuli mécaniques (shear stress), hypoxiques, des facteurs de croissance (VEGF), des cellules et cytokines pro-inflammatoires (interleukines-6), anti-apoptotiques, pro-mitotiques et pro-thrombogènes et des facteurs génétiques. (44)

4.2.3. Génétique

Il existe une composante génétique indéniable dans l'HTAP et le gène le plus étudié et le plus fréquemment muté est celui codant pour le récepteur BMPR2. (46)

Celui-ci fait partie de la famille des TGF-beta, qui sont facteurs de croissance et de différenciation cellulaires. Les mutations de ce gène font partie des mécanismes de dérégulation intervenant dans le remodelage vasculaire. Il existe dans l'HTAP héritable une perte de fonction de ce récepteur et dans l'HTAP idiopathique une diminution du nombre de récepteurs, entraînant à moindre mesure une baisse de sa fonction.

D'autres mutations ont peu à peu été identifiées comme le gène EIF2AK4 dans la MVO (47) ou plus récemment le gène TBX4. (48)

4.3. Conséquences sur « l'unité fonctionnelle cardiopulmonaire »

La fonction ventriculaire droite est d'importance capitale dans l'HTAP puisqu'intimement liée au pronostic de la maladie. (3,49)

La notion « d'unité fonctionnelle cardiopulmonaire » est fondamentale, composée par le VD et l'arbre artériel pulmonaire. Chacun possède des caractéristiques intrinsèques propres.

Le VD est caractérisé par sa contractilité (Ees) et sa rigidité myocardique. L'artère pulmonaire est caractérisée par ses RVP, la compliance et l'élastance artérielle (Ea). L'interaction entre les 2 aboutit à un fonctionnement global produisant un VES et un Qc d'un

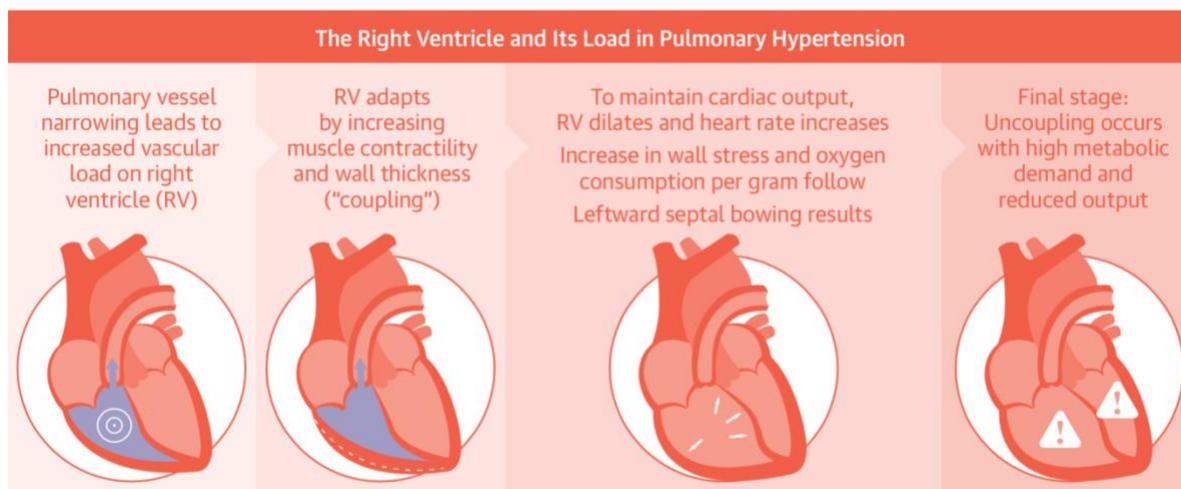
côté, une PAP de l'autre. L'énergie transférée du VD à l'artère pulmonaire est dénommé « couplage » et est évaluée via le ratio Ees/Ea. (50)

En cas d'HTAP, il existe une élévation des RVP et donc de la post charge ventriculaire droite. A la phase initiale de la maladie et dans le but de maintenir un couplage (et donc un Qc) efficace, le VD augmente sa contractilité myocardique d'un facteur 4 à 5 en s'hypertrophiant (« remodelage concentrique »).

Si la maladie continue de progresser, ce phénomène est dépassé : Ees diminue et donc le VES progressivement. Pour préserver un VES correcte, le ventricule droit se dilate (« remodelage excentrique ») au dépend des cavités gauches via le septum interventriculaire et la fréquence cardiaque augmente. Puisque $Ea = RVP \times \text{fréquence cardiaque}$, alors l'élastance artérielle augmente et le rapport Ees/Ea décroît, on parle alors de découplage. (51) (**figures 6 et 7**)

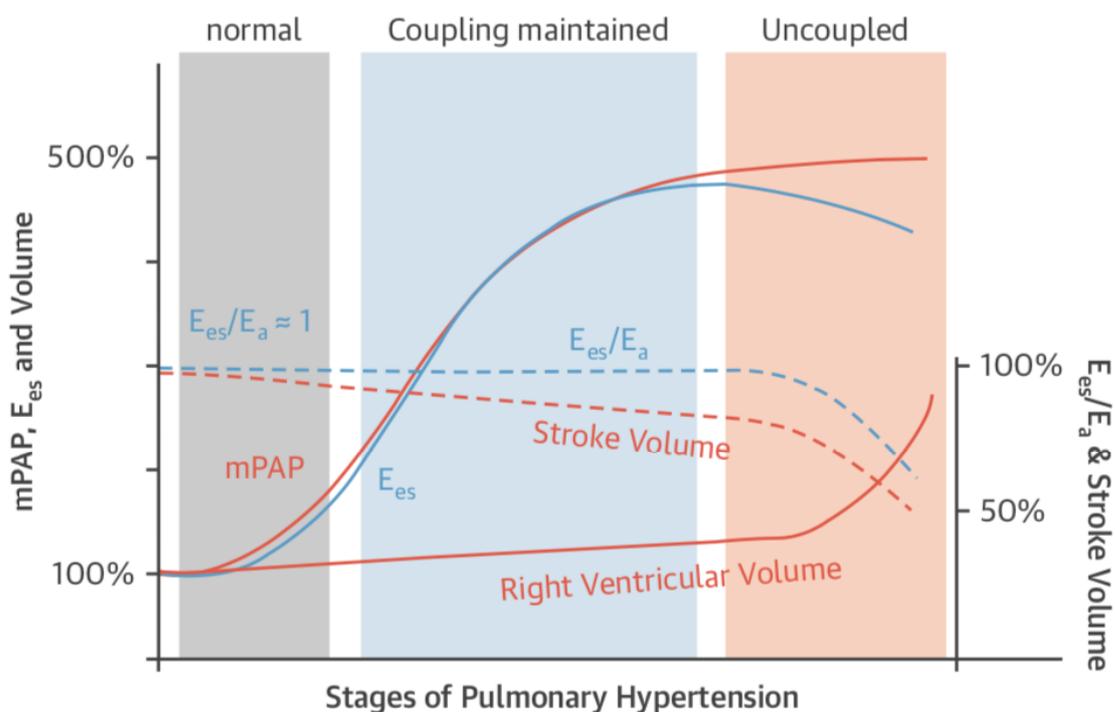
La fonction diastolique est aussi affectée puisque l'hypertrophie augmente la rigidité myocardique entraînant un trouble de compliançe du VD altérant ainsi sa précharge.

Figure 6. Évolution des principaux paramètres hémodynamiques en fonction de l'évolution de l'HTAP, Vonk Noordegraaf et al, JACC 2017



Vonk Noordegraaf, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2017;69(2):236-43.

Figure 7. Adaptation progressive du ventricule droit face à une élévation de la post charge dans l'HTAP, Vonk Noordegraad et al, JACC 2017



5. Aspects cliniques

Les signes fonctionnels d'HTP sont peu spécifiques, liés à la dysfonction VD et au découplage de l'unité fonctionnelle VD – artère pulmonaire : asthénie, dyspnée, lipothymie/syncope, douleur thoracique angineuse, toux sèche. La présence d'une hémoptysie, qui témoigne de la rupture d'une artère bronchique hypertrophiée, est souvent un tournant évolutif grave de la maladie. La compression par les artères pulmonaires de structures adjacentes pourra se révéler par un angor, une voix rauque ou un wheezing.

L'examen physique peut être tout à fait normal, notamment au début de la pathologie. L'inspection et palpation devront rechercher des signes d'insuffisance cardiaque droite (tachycardie, turgescence jugulaire, reflux hépato jugulaire, œdèmes des membres inférieurs, hépatomégalie). L'auscultation pourra retrouver un éclat du B2 au foyer pulmonaire, un souffle systolique d'insuffisance tricuspide ou diastolique d'insuffisance pulmonaire. Le clinicien doit être attentif à rechercher des signes en lien avec l'étiologie de l'HTP (induration hépatique et signes d'insuffisance hépatocellulaire en cas d'hypertension porto-pulmonaire, télangiectasies et ulcérations digitales en cas de sclérodémie etc...).

L'électrocardiogramme peut être normal mais peut aussi retrouver une tachycardie sinusale, une hypertrophie atriale et/ou ventriculaire droite, un bloc de branche droit, une déviation axiale droite. Les tachycardies supra-ventriculaires sont aussi très fréquentes (flutter ou fibrillation atriale).

6. Stratégie diagnostique

6.1. Dépister l'HTP

L'échocardiographie transthoracique (ETT) est l'examen clé pour le dépistage de l'HTP mais en aucun cas n'en fait le diagnostic. (52)

En pratique, on rencontre essentiellement trois situations qui mène à ce dépistage :

- Bilan de dyspnée amenant à la réalisation d'une ETT
- Dépistage d'une HTP chez des patients à risque (ex : sclérodermie, VIH, cirrhose)
- Découverte d'argument pour une HTP à l'occasion d'un épisode de décompensation cardiaque.

Ce dépistage repose en sur la mesure de la vitesse maximal du flux d'insuffisance tricuspide (V_{maxIT} , voir section II, 1, 1.1) qui, en plus d'autres signes dits « indirects » permettent d'estimer une probabilité d'HTP (**tableaux 6 et 7**).

Sauf en cas de probabilité faible, la suite de la prise en charge consiste à réaliser un cathétérisme cardiaque droit pour confirmer l'HTP.

Tableau n°6. Probabilité échocardiographique d'HTP chez un patient symptomatique.
D'après Galiè et al(3), Frost et al (52)

Vmax de l'IT, m.s-1	Présence d'autres signes échocardiographiques d'HTP	Probabilité échocardiographique d'HTP
≤ 2.8 ou non mesurable	Non	Faible
≤ 2.8 ou non mesurable	Oui	Intermédiaire
2.9 - 3.4	Non	
2.9 - 3.4	Oui	Elevée
> 3.4	Non nécessaire	

Tableau n°7. Signes échocardiographiques indirects suggérant une HTP en plus du flux de de la Vmax de l'IT. D'après Galiè et al(3), Frost et al (52)

Ventricules	Artère Pulmonaire	Veine cave inférieure et oreillette droite
VD/VG ratio > 1.0	Temps d'accélération pulmonaire < 105 ms et/ou notch méso-systolique	Veine cave inférieure > 21mm non compliant (collapsus inspiratoire < 50% au sniff test ou < 20% en inspiration normale)
Aplatissement de la courbure septal (« D shape »), index d'excentricité du VG > 1.1 en systole ou diastole	Vitesse protodiastolique d'insuffisance pulmonaire > 2.2 m/s Diamètre de l'artère pulmonaire > 25 mm	Surface de l'oreillette droite > 18 cm ²

6.2. Faire le diagnostic d'HTP : le cathétérisme cardiaque droit

La définition de l'HTP reposant sur la mesure de la PAPm et des RVP, le cathétérisme cardiaque droit est un examen indispensable pour en faire le diagnostic. Il est recommandé de le réaliser en centre d'expertise. (3)

Il se déroule en salle de cathétérisme cardiaque avec toutes les précautions d'asepsie nécessaires. Le patient est placé en décubitus dorsal, capteur de pression au niveau axillaire pour éviter toute erreur de mesure (surestimation si capteur trop bas et réciproquement). Après une anesthésie locale, le clinicien effectue, sous repérage échographique, une ponction veineuse centrale (par ordre de préférence : brachiale, jugulaire ou fémorale) et introduit un cathéter dit de Swan-Ganz (**figure 8**) jusque dans l'oreillette droite.

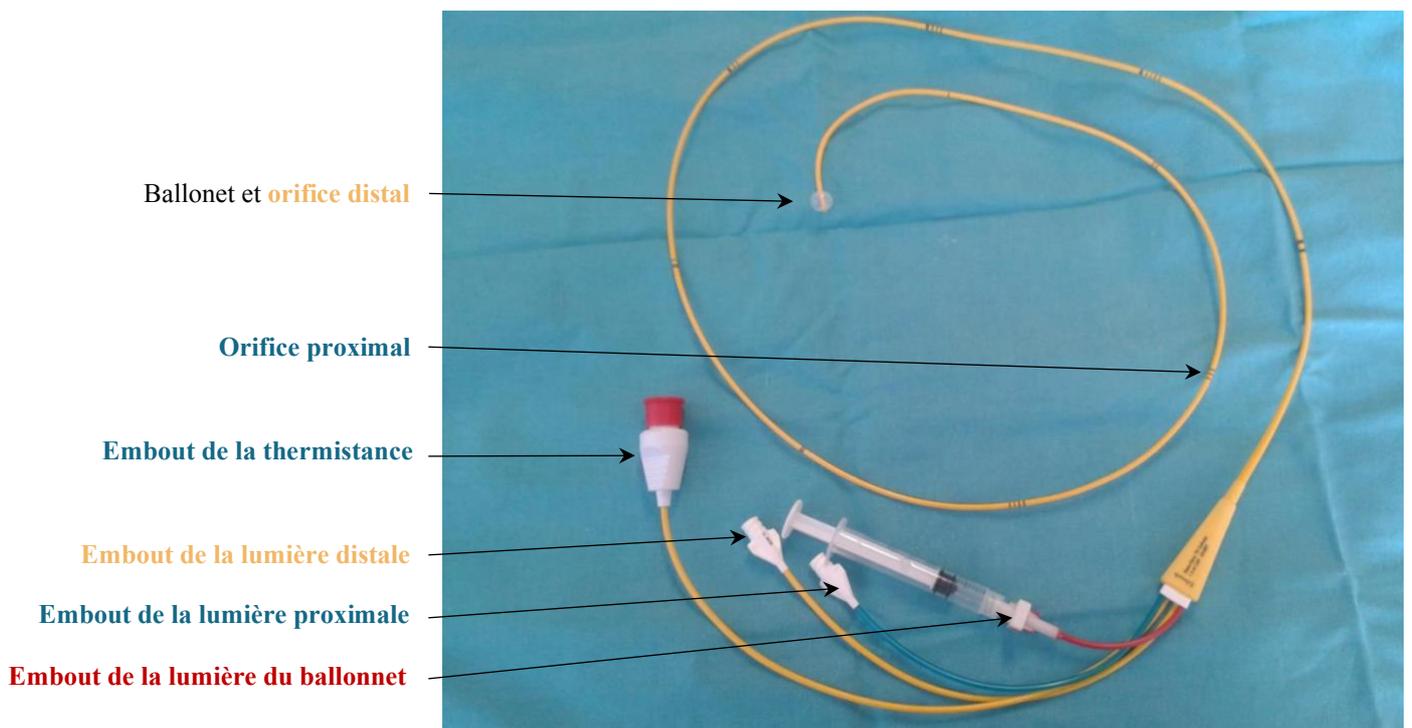


Figure 8. Cathéter de Swan et Ganz.

Les pressions suivantes (en mmHg) sont successivement mesurées : pression de l'oreillette droite moyenne (POD), pression ventriculaire droite (PVD, systolic, diastolique et moyenne), pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs), diastolique (PAPd), PAPm, PAPO (après gonflement du ballonnet dans l'artère pulmonaire).

La PAPO est le reflet de la pression dans l'oreillette gauche ou télédiastolique ventriculaire gauche (PTDVG). Celle-ci doit être mesurée en télé-expiratoire et en cas de doute, un cathétérisme cardiaque gauche pour une mesure directe de la PTDVG est recommandé.

Le Qc est mesuré par méthode de thermodilution ou par la méthode de Fick. Un gaz du sang veineux permettant la mesure de la ScVO₂ (%) est aussi fait dans le même temps.

A partir de ces mesures, les RVP (Unité Wood) sont calculées via la formule suivante :

$$RVP = (PAPm - PAPO)/Qc.$$

Enfin, selon la situation clinique, d'autres mesures peuvent être réalisées :

- Test de vasoréactivité pulmonaire aigue au NO (**tableau 4**) qui a pour but d'identifier les patients pouvant être traités par inhibiteurs calciques (< 10% des HTAP idiopathiques et anorexigènes).

- Épreuve de remplissage : perfusion sur le cathéter veineux central de 500 mL de sérum salé isotonique en débit libre pour démasquer une part post-capillaire à l'HTP. Il est indiqué si la PAPO est entre 13-15 mmHg avec un risque intermédiaire ou élevé d'insuffisance cardiaque à FEVG préservée. (8) Cet test positif si la PAPO > 18 mmHg en cas d'expansion volémique.
- Mesure du gradient porto-pulmonaire si une hypertension porto pulmonaire est suspectée : gradient entre la pression des veines sus hépatiques libres et la pression des veines sus hépatiques bloquées (reflet de la pression porte). Il est anormal si supérieur à 5 mmHg.
- Cathétérisme cardiaque droit à l'effort : l'HTP à l'exercice est définie par une PAPm > 30 mmHg et des RPT (résistance pulmonaire totales, PAPm/Qc) > 3 UW (53). Cette notion reste du domaine de la recherche clinique.
- Saturation veineuse étagée si une cardiopathie congénitale type CIA est suspectée.

Comme dans tout examen invasif, des complications, qui restent cependant rares sont possibles. Dans une étude portant sur 7218 cathétérismes, les principales complications (1.1% dont < 0.1% de décès) étaient par ordre de fréquence décroissant : complications au point d'accès (hématome, pneumothorax), troubles du rythme supraventriculaires, réactions vagales. (54)

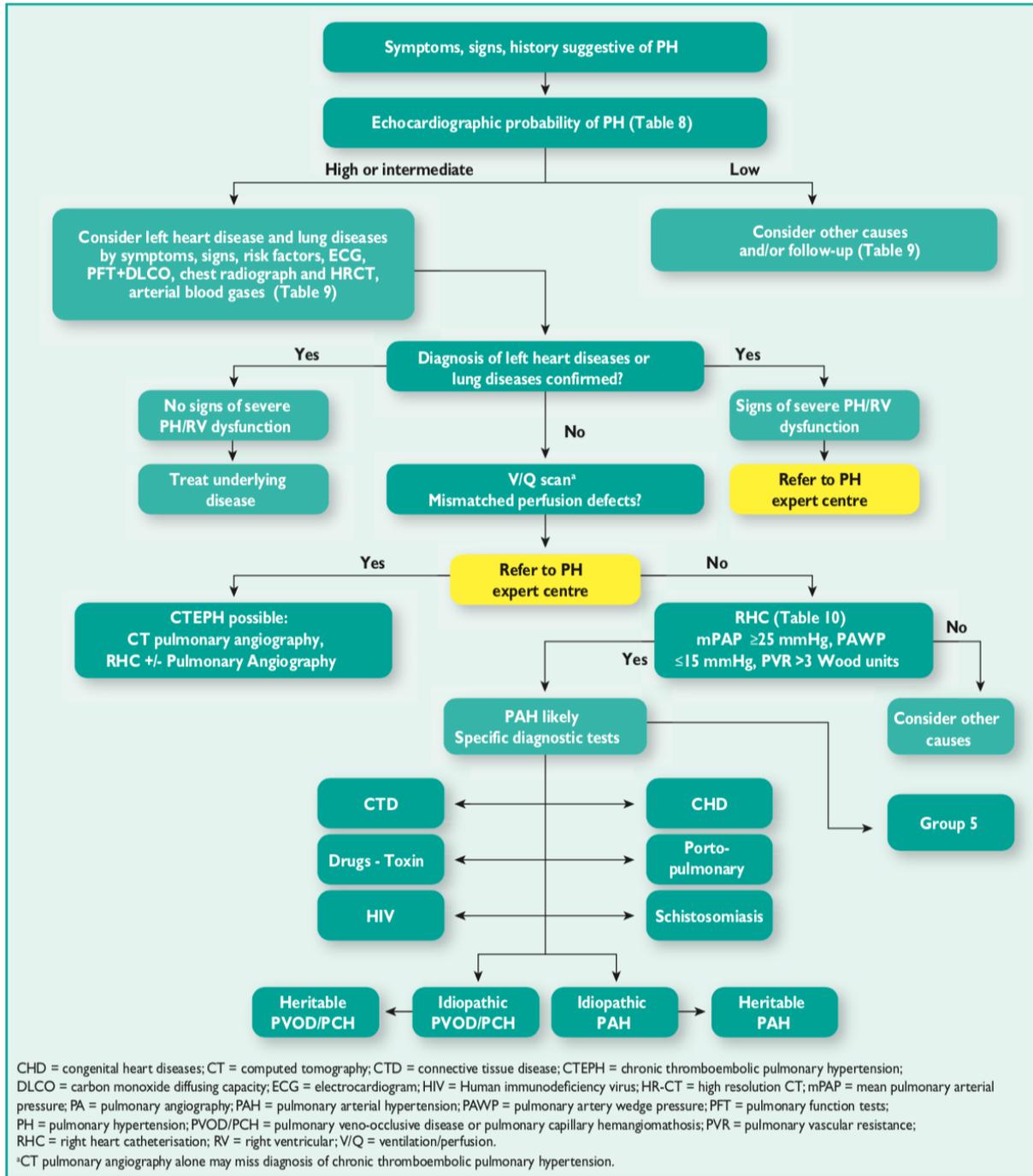
6.3. Algorithme de diagnostic étiologique

La prise en charge de l'HTP doit être réalisée dans un centre expert : le réseau Français est organisé en 25 centres de compétence rattachés à 1 centre de référence Parisien (Hôpital Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94270, Le Kremlin Bicêtre, France).

Déterminer le groupe d'HTP auquel appartient chaque patient est une étape primordiale puisque la prise en charge en découle directement.

Les recommandations de 2015 proposent un algorithme de diagnostic étiologique qui permet à la fois de hiérarchiser les différents examens complémentaires comme le cathétérisme cardiaque mais précise aussi le timing pour référer le patient en centre expert (3) (**figure 9**).

Figure 9. Algorithme de diagnostic étiologique (D'après Galiè et al, 2016, (3))



7. Stratégie thérapeutique dans l'HTAP

Une fois le diagnostic d'HTAP fait, un traitement vasodilatateur pulmonaire doit être débuté au plus vite. La stratégie détaillée ci-dessous ne s'applique pas aux autres types d'HTP.

7.1. Médicaments agissant sur la voie du NO

7.1.1. Mécanismes d'action

Comme évoqué précédemment, l'HTAP est à l'origine d'une diminution de synthèse de NO via la NO synthase (**figure 3**).

Ainsi 2 voies d'action thérapeutiques ont été développées pour augmenter cette production :

- Stimuler la GCs
- Inhiber la dégradation du GMPc en GMP en inhibant la PDE5

7.1.2. Molécules, posologie et voie d'administration

Trois molécules ont été développées, toutes prises par voie orale.

- 2 inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (IPDE5) : le Sildénafil (jusqu'à 20 mg par jour en 3 prises) et le Tadalafil (jusqu'à 40 mg par jour en une prise)
- 1 stimulateur de la GCs : le Riociguat (jusqu'à 2,5 mg par jour en 3 prises) qui a l'AMM uniquement dans l'HTP post embolique chronique.

7.1.3. Les preuves par les essais cliniques

Les études SUPER-1 (2005, (55)) et PHIRST (2009, (56)) ont respectivement mis en évidence un bénéfice significatif sur le critère de jugement principal (amélioration du test de marche des 6 minutes) du Sildénafil et Tadalafil versus placebo. Sur le même critère de jugement principal, en 2013, l'étude PATENT (57) a prouvé l'efficacité du Riociguat, que ce soit chez des patients vierges de traitements ou déjà sous Bosentan ou prostacyclines.

Par la suite, plusieurs essais cliniques évaluant une stratégie séquentielle ont aussi montré un intérêt de ces traitements, que ce soit l'étude PACES (58) (Sildénafil en plus de l'Epoprostenol) ou PATENT. (57)

Plus récemment, l'étude AMBITION (59) évaluant une stratégie combinée (Ambrisentan et Tadalafil d'emblée) ainsi que 2 registres Français (21,60) dont 1 évaluant l'effet d'une trithérapie d'emblée ont aussi contribué à démontrer l'effet bénéfique de cette classe thérapeutique sur la réduction des RVP mais aussi de l'effet synergique de l'ensemble des classes thérapeutiques.

7.2. Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline

7.2.1. Mécanismes d'actions

L'objectif de ces traitements est de bloquer la voie de l'endothéline-1 pour en diminuer sa production et ses effets délétères, via les récepteurs ETA et ETB (**figure 5**). Selon la molécule utilisée, l'effet se portera soit sur les 2 récepteurs (Bosentan et Macitentan) soit sur un seul récepteur (ETA pour l'Ambrisentan).

7.2.2. Molécules, posologie et voie d'administration

En France, 2 molécules sont disponibles (le Macitentan n'étant pas commercialisé) :

- Le Bosentan, à la dose cible de 125 mg 2 fois par jour, per os.
- L'Ambrisentan à la dose cible de 5 à 10 mg par jour en une prise, per os.

Leur métabolisme est principalement hépatique par élimination biliaire avec une demi-vie variable (environ 5 heures pour le Bosentan et 14 à 16h pour l'Ambrisentan). Une surveillance mensuelle du bilan hépatique est donc nécessaire en cas de prescription.

7.2.3. Les preuves par les essais cliniques

Plusieurs essais cliniques (BREATHE-1 pour le Bosentan, (61) ARIES-1 pour l'Ambrisentan, (62) et SERAPHIN (63)) ont successivement démontré l'intérêt de ces molécules sur l'amélioration du test de marche des 6 minutes (critère de jugement principal) avec un effet comparable entre les 3 molécules. L'effet hémodynamique des molécules est similaire avec une diminution des RVP à 3-6 mois de l'ordre de 25%. Cependant, aucune étude n'a comparé les 3 molécules entre elles dans un même essai.

L'effet d'un traitement séquentiel a aussi été démontré via l'étude SERAPHIN (63) (Macitentan en plus du Sildénafile) sur un critère de jugement principal composite (décès, atrio-septostomie, transplantation pulmonaire, initiation d'un traitement par prostacycline) ainsi que l'étude BOLOGNA (64) (Bosentan en plus du Sildénafile).

L'étude AMIBITION (59), de stratégie combinée d'emblée (Ambrisentan et Tadalafil) a démontrée l'effet synergique de ces traitements sur un critère de jugement principal incluant décès, hospitalisation pour décompensation d'HTAP, progression de la maladie par rapport à une monothérapie.

L'étude COMPASS-2 (65) (Bosentan en plus du Sildénafile), négative sur un critère composite (décès toute cause, hospitalisation pour décompensation d'HTAP, septostomie atriale, transplantation pulmonaire, aggravation de la maladie) est venue semer le trouble. Toutefois, de nombreuses limites comme un nombre d'évènement trop faible pour détecter une différence sur le critère de jugement principal, une population plus âgée avec de nombreuses comorbidités et un temps d'inclusion particulièrement long (7,5 ans) viennent nuancer ce résultat.

7.3. Traitements ciblant la voie des prostacyclines

7.3.1. Mécanisme d'action

Ces molécules vont cibler les voies de signalisation déjà évoquées précédemment (**figure 4**) via le récepteur IP présent à la surface des cellules musculaires lisses, activant l'adénylate cyclase et aboutissant à une vasodilatation artérielle pulmonaire. (35)

7.3.2. Molécules disponibles

Plusieurs types de molécules sont disponibles sur le marché (35) :

- Une prostacycline de synthèse : l'Epoprosténol, 1^{ère} molécule mise sur le marché. Elle s'administre par voie IV via un cathéter central tunnelisé.
- Les analogues des prostacyclines : Iloprost (inhalé ou IV), Treprostinil (inhalé, IV ou via un cathéter sous cutanée en France) et le Beraprost (uniquement approuvé aux USA par la FDA).

- Les agonistes des récepteurs IP : Selexipag (par voie orale).

La posologie est exprimée en ng/kg/min, et ces traitements sont débutés à faibles doses puis titrés progressivement en fonction de la tolérance des patients. Il n'existe pas de dose optimale prédictible et on observe de grandes variations entre les patients. Les effets secondaires sont nombreux (douleurs des extrémités, flush, douleur de la mâchoire, céphalées, nausées, vomissements ...). Ils ne doivent pas pour autant faire arrêter ce traitement mais plutôt ralentir sa phase de titration.

7.3.2. Les preuves par les essais cliniques

Les études de Rubin et al en 1990 (66) suivi des études de Barst et al (67) en 1996, Badesch et al en 2000 (68) puis Simmoneau et al en 2002 (69) ont démontré l'intérêt clinique (amélioration du test de marche) mais aussi hémodynamique de l'Epoprosténol et plus récemment l'étude GRIPHON (70) pour le Selexipag.

Là encore, la stratégie de traitement séquentiel a fait ses preuves comme avec les études PACES (Sildénafil en plus de l'Epoprosténol, (58)) et TRIUMPH (Treprostinil en plus du Bosentan ou Sildénafil (71)).

L'étude pilote de Sitbon et al, montre des résultats spectaculaires d'amélioration clinique et hémodynamique en cas de trithérapie d'emblée (100% de survie à 3 ans), (60) résultats aussi retrouvés dans une cohorte Italienne plus récemment. (72)

7.4. Les inhibiteurs calciques

En cas de test de vaso-réactivité positif, il existe une indication à l'utilisation d'inhibiteurs calciques à forte dose. (3)

En effet, chez certains patients, la composante vasoconstrictrice est au centre de la physiopathologie, beaucoup plus que la problématique inflammatoire, thrombotique et de remodelage vasculaire. (73) Ces patients ont avec un excellent pronostic à long terme. (74,75)

Le Tildiem (240 à 720 mg/jour), l'Isophtine (60 à 240 mg/jour) ou l'Amlodipine (10 à 20 mg/jour) sont les molécules essentiellement utilisées.

7.5. La place de l'anticoagulation

Même si l'HTAP entraîne une augmentation de la production de thromboxane A2 et une baisse du taux de PGI₂ ayant pour conséquence une augmentation de l'agrégation plaquettaire, on aurait pu penser que l'aspirine (qui inhibe la cyclo-oxygénase) serait bénéfique, (76) néanmoins l'essai clinique ASA-STAT a infirmé cette hypothèse. (77)

Concernant les anticoagulants, un essai thérapeutique non randomisée, ouvert (75) mais aussi le registre Européen COMPERA (78) ont montré un bénéfice sur la survie des anticoagulants en cas d'HTAP idiopathique ; ce qui n'est pas le cas concernant l'HTAP secondaire aux sclérodermies. (79,80)

Ainsi, la place laissée à l'anticoagulation dans les recommandations est claire : celle-ci doit être considérée (IIb, C) chez les patients avec une HTAP idiopathique, héritable ou anorexigène, (3) renforcée par une méta-analyse récente. (81)

7.6. Autres thérapeutiques disponibles

Ils sont essentiellement de 3 types. Tout d'abord, les traitements diurétiques, recommandés en classe I,C en cas de signes cliniques de rétention hydro-sodée que ce soit les diurétiques de l'anse, thiazidiques ou épargneurs de potassium pour améliorer la fonction ventriculaire droite et l'interdépendance VD/VG. (3) Secondairement, l'oxygénothérapie au long cours est indiquée si la PaO₂ de repos < 60 mmHg lors d'une gazométrie artérielle, le rationnel étant entre autres, de lutter contre la vasoconstriction hypoxique. (3) Enfin, la réhabilitation à l'effort est à considérer en cas de déconditionnement physique (IIa, B) sans qu'aucun essai contrôlé randomisé n'ait prouvé son intérêt. (3) L'étude FONCE-HTAP (NCT02579954) en cours, devra permettre de répondre à cette question.

7.7. La transplantation pulmonaire

En cas d'HTAP réfractaire, associée le plus souvent à une dysfonction ventriculaire droite et ce malgré un traitement médical optimal, il est nécessaire d'envisager au plus vite la possibilité d'une transplantation pulmonaire. (82)

Ainsi, référer au plus tôt les patients, lorsque cela est indiqué (**tableau 8**), permet à la fois une meilleure appréhension du geste et de ses conséquences par le patient, mais aussi au centre transplantateur d'évaluer les candidats potentiels et éventuellement optimiser le traitement pré-transplantation. Référer les patients dans un centre transplantateur ne veut pas dire nécessairement inscription sur une liste de transplantation mais permet au contraire d'anticiper celle-ci en cas de dégradation clinique. (82)

Tableau 8. Critères spécifiques devant conduire à référer ou inscrire un patient sur liste de transplantation pulmonaire en cas d'HTAP, d'Après Hoyer et al (82)

<p>Indications à référer à un centre transplantateur</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Échec du traitement médicamenteux - Risque intermédiaire (classification ESC/ERS, voir paragraphe 8) ou score REVEAL > 7 malgré un traitement médical optimal - Progression de la maladie, hospitalisation récente pour aggravation de l'HTAP - Nécessité de l'introduction d'une prostacycline - Patient à haut risque (ex : maladie veino occlusive, sclérodermie) - Apparition d'une insuffisance rénale ou hépatique chronique secondaire à l'HTAP - Hémoptysie récidivante
<p>Indication à inscrire le patient sur liste de transplantation</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Bilan pré-transplantation réalisé et patient préparé à une transplantation - Risque élevé (classification ESC/ERS, voir paragraphe 8) ou score REVEAL > 10 malgré un traitement médical optimal - Progression de l'hypoxémie (notamment en cas de MVO) - Progression de l'insuffisance rénale et/ou hépatique chronique (en amont du stade terminale) secondaire à l'HTAP - Hémoptysie mettant en jeu le pronostic vital à court terme

7.8. Algorithme thérapeutique actuel

La stratégie thérapeutique globale a évolué depuis le milieu des années 2000. On est progressivement passé d'une stratégie de traitement séquentiel (ajout d'une classe thérapeutique l'une après l'autre en cas de symptômes résiduels) à une stratégie de traitement combinée d'emblée à la lumière des résultats des essais thérapeutiques comme AMIBITION. (59) La trithérapie en première intention a aussi fait ses preuves notamment en cas d'HTAP d'emblée sévère (60) et son élargissement à l'ensemble des patients fait l'objet de réflexions.

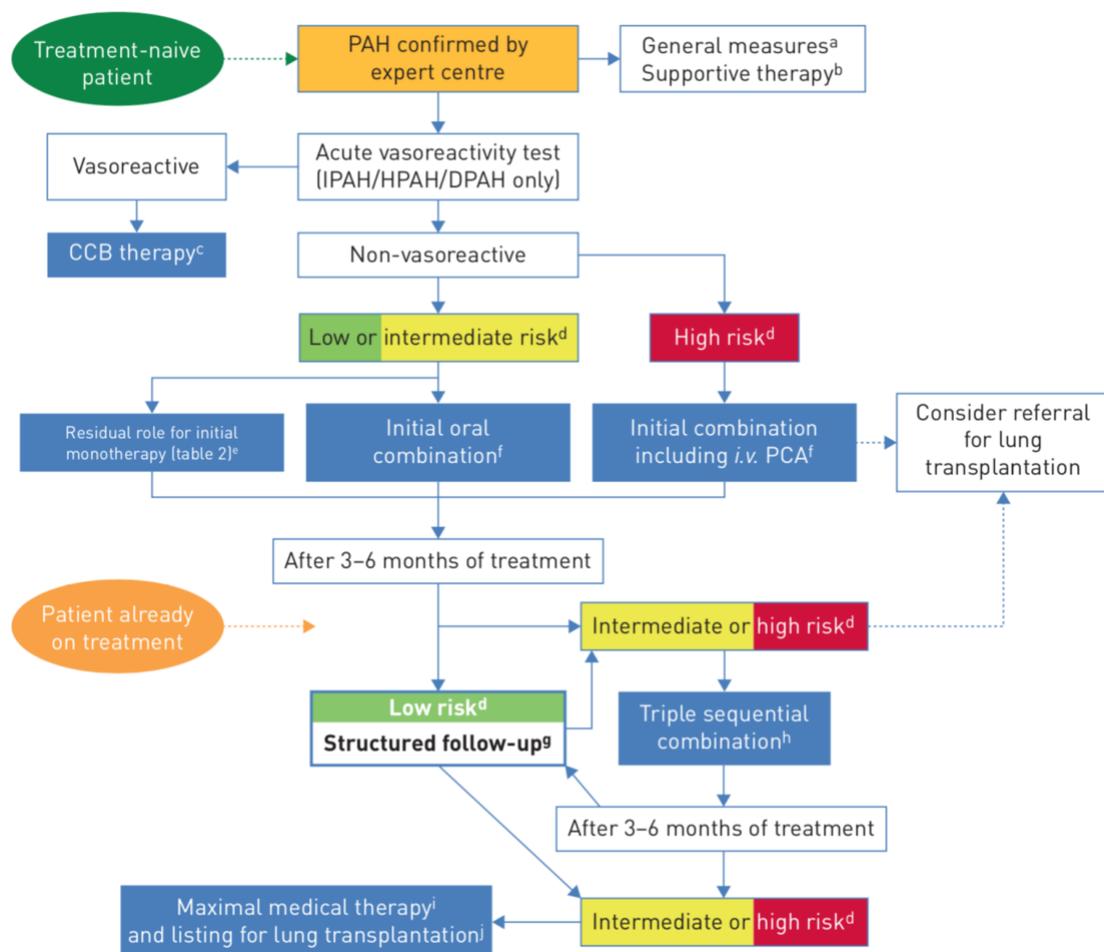
Un traitement par IPDE5 en monothérapie diminue en moyenne de 20% les RVP, par ARE en monothérapie de 25 à 30% alors qu'une stratégie combinée d'emblée (IPDE5 et ARE) les

diminue de 50% (AMIBITION). La trithérapie d'emblée fait encore mieux avec une diminution des RVP jusqu'à 70%.

La stratégie thérapeutique est résumée dans l'algorithme ci-dessous (**figure 10**), présenté lors du dernier symposium mondial d'HTP. (20) Il ne reste qu'une place limitée pour la monothérapie en première intention qui ne doit être réservée qu'aux patients répondeurs aux inhibiteurs calciques, ceux stabilisés depuis plus de 5 à 10 ans sous monothérapie, chez les patients de plus de 75 ans avec de multiples facteurs de risque cardiovasculaire et donc à risque d'insuffisance cardiaque à FEVG préservée, en cas de suspicion de maladie veino occlusive, d'HTAP secondaire au VIH ou porto-pulmonaire (puisque absent des essais thérapeutiques) ou encore ceux en classe fonctionnelle NYHA I sans dysfonction ventriculaire droite échographique et avec des RVP < 3-4 UW et une PAPm < 30 mmHg.

Dans le cas contraire, un traitement oral combiné d'emblée doit être entrepris. Enfin, en cas de patient à haut risque (section I, 7, 7.1) un traitement comprenant une prostacycline IV doit être débuté au plus vite.

Figure 10. Algorithme thérapeutique, d'après Galiè et al (20)



8. Suivi des patients

8.1. Stratification du risque

La stratification du risque et donc l'évaluation pronostique des patients est une pierre angulaire de la prise en charge de l'HTAP. (3)

A travers le temps, plusieurs scores ont été proposés et se sont succédé, incluant des paramètres cliniques, biologiques, hémodynamiques, échographiques, invasifs ou non. (3,16,83–89)

L'équation REVEAL pour "Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management" (88) et sa dernière version (REVEAL 2.0) (90) ont été dérivé d'une cohorte de 2716 patients HTAP et comportent 14 variables, chacune avec un « poids » différents permettant une très bonne discrimination du pronostic des patients (incident comme prévalent) tant sur la mortalité que sur l'aggravation clinique, (90–92) validé sur une cohorte externe. (93) Néanmoins, utilisé lors du suivi, il ne permet une prédiction du risque qu'à un an.

Les guidelines Européennes de 2015 recommandent une approche multiparamétrique (13 variables), incluant uniquement des paramètres modifiables connus pour leurs valeurs pronostiques. (3) Cette évaluation doit avoir lieu régulièrement, tous les 3-6 mois (I,C). Au terme, les patients sont répartis en 3 catégories en fonction risque de mortalité ou transplantation dans l'année : faible (<5%), intermédiaire (5-10%), élevée (>10%). Une analyse rétrospective du registre suédois SPAHR et du registre Européen COMPERA ont validé cette approche. (94,95) Néanmoins, les seuils proposés se basent uniquement sur des recommandations d'experts.

L'objectif thérapeutique pour le clinicien est de maintenir le patient dans le catégorie à bas risque (I,C) et l'ensemble de la stratégie thérapeutique repose là-dessus (**tableau 9, figure 10**) (3,20). Un patient à risque intermédiaire ou élevé doit faire envisager un renforcement thérapeutique (pouvant aller jusqu'à la transplantation) et une réévaluation précoce.

La présence fréquente de patients présentant à la fois des critères de bas risque, intermédiaire et élevé, limite cette évaluation. Dans ce cas, c'est le jugement clinique qui prime.

Tableau 9. Stratification du risque multiparamétrique selon les guidelines Européenne, Galiè et al. (3)

Determinants of prognosis ^a (estimated 1-year mortality)	Low risk <5%	Intermediate risk 5–10%	High risk >10%
Clinical signs of right heart failure	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope ^b	Repeated syncope ^c
WHO functional class	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165–440 m	<165 m
Cardiopulmonary exercise testing	Peak VO ₂ >15 ml/min/kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ slope <36	Peak VO ₂ 11–15 ml/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO ₂ slope 36–44.9	Peak VO ₂ <11 ml/min/kg (<35% pred.) VE/VCO ₂ slope ≥45
NT-proBNP plasma levels	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Imaging (echocardiography, CMR imaging)	RA area <18 cm ² No pericardial effusion	RA area 18–26 cm ² No or minimal, pericardial effusion	RA area >26 cm ² Pericardial effusion
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 l/min/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 l/min/m ² SvO ₂ <60%

8.2. La “French method”

Le registre suédois SPAHR (94) a démontré que bien plus que le statut à l’inclusion, c’est le statut du patient au suivi qui est lié au pronostic à long terme.

Dans ce contexte, Boucly et al, a démontré que les patients atteignant uniquement 4 critères de bas risque au suivi avaient un excellent pronostic à long terme définissant ce qu’il est coutume d’appeler maintenant la « French method ». L’obtention des 4 paramètres suivant au suivi : classe NYHA I-II, test de marche des 6 minutes > 440m, pression de l’oreillette droite < 8 mmHg et index cardiaque ≥ 2.5 L/min/m² était associé à une survie >90% à 5 ans.

La même équipe montre que l’obtention d’uniquement 3 paramètres non invasifs lors du suivi (classe NYHA I-II, test de marche des 6 minutes > 440 m, NT-pro-BNP < 300 ng/L ou BNP < 50 ng/L) permettait d’identifier des patients à bas risque, avec un excellent pronostic à 5 ans et pour lesquels il est possible de sursoir à une évaluation hémodynamique invasive.

II. L'échocardiographie dans l'hypertension pulmonaire

L'échocardiographie, essentiellement transthoracique, trouve sa place à trois niveaux dans l'HTP :

- Dépistage d'une HTP chez les patients à risque, asymptomatique (ex : sclérodermie)
- Dépistage d'une HTP lors d'un bilan de dyspnée
- Suivi et stratification du risque des patients porteurs d'une HTP

Bien que cet outil soit non invasif, facile d'accès, avec une excellente résolution temporo-spatiale, l'ETT trouve encore une place restreinte dans les recommandations et son intérêt pronostique reste mal défini.

Néanmoins, le suivi échographique des patients atteints d'HTP, à fortiori d'HTAP, est primordial et repose sur une stratégie en 2 temps :

- Estimation des pressions et des résistances vasculaires pulmonaires
- Évaluation du retentissement cardiaque de l'HTP (sur le ventricule droit et gauche)

1. Estimation des pressions et des résistances pulmonaires

1.1. Estimer la PAPs

La méthode la plus utilisée est celle qui consiste à utiliser la vitesse maximale du flux d'insuffisance tricuspide (V_{maxIT} , m.s⁻¹) en Doppler continu permettant le calcul d'un gradient de pression systolique entre le VD et l'oreillette droite (OD) grâce à l'équation de Bernoulli simplifiée ($\Delta P = 4 \times V_{maxIT}^2$), et en considérant que la pression téléstolique VD est équivalente à la PAPs. Connue depuis les années 1980, c'est un des paramètres le plus robuste et le mieux corrélé au cathétérisme cardiaque. (96–101)

En cas de difficulté d'alignement, il est préférable de multiplier les incidences pour retrouver un flux complet (dit en « doigt de gant ») et d'utiliser la vitesse la plus élevée retrouvée, en télé-expiratoire.

On y ajoute l'estimation de la POD par mesure du diamètre et de la compliance de la veine cave inférieure (VCI) en expiration et inspiration (**tableau 10**). Cette dernière mesure se réalise en fenêtre sous costale, tir Doppler TM perpendiculaire à la VCI, 1 cm avant son abouchement dans l'OD.

Néanmoins, cette estimation est sujette à une trop grande incertitude. (102) Ainsi les guidelines actuelles recommandent d'utiliser la valeur de la V_{maxIT} et d'estimer une probabilité d'HTP en recherchant d'autres signes indirect (**tableaux 6 et 7**). (3) Le flux d'insuffisance tricuspide est retrouvé chez près de 80 à 90% des patients porteur d'HTP et dans 50% des cas chez les sujets sains.

Cette mesure n'est pas valable dans 2 situations :

- En cas d'insuffisance tricuspide laminaire, le gradient de pression entre l'OD et le VD s'annule : l'équation de Bernoulli n'est plus valable.
- En cas d'obstacle sur la voie d'éjection pulmonaire puisque l'utilisation de cette équation part du postulat que le gradient de pression VD – artère pulmonaire en systole est nul.

D'autres méthodes existent pour estimer la PAP systolique :

- A partir du flux d'insuffisance pulmonaire (IP, voir section II, 1, 1.2). L'estimation de la PAPd et de la PAPm permet de calculer la PAPs selon l'équation $PAPm = 1/3PAPs + 2/3 PAPd$
- A partir du flux de communication interventriculaire où la PAPs est estimée par la formule suivante : $PAPs = \text{Pression Artérielle systémique Systolique (mesurée au brassard)} - 4 \times V_{maxIT}^2$

Tableau n°10. Estimation de la pression dans l'OD en ETT par la mesure de la compliance de la VCI.

POD < 5 mmHg (3)	5 < POD < 10 mmHg (8)	POD > 10 mmHg (15)
≤ 21 mm, collapsus >50%	≤ 21 mm, collapsus <50% >21 mm, collapsus >50%	>21 mm, collapsus <50%

1.2. Estimer la PAPm

La principale méthode consiste à utiliser la vitesse protodiastolique du flux d'IP, mesurée en fenêtre parasternale petit axe en doppler continu. Elle permet de calculer un gradient de pression entre l'artère pulmonaire et le ventricule droit.

Comme pour la PAPs, le calcul repose sur l'équation de Bernouilli simplifiée :

$$PAPm = 4 \times V_{\text{ProtodiastoliqueIP}}^2 + POD.$$

Autrement, la PAPm peut être extrapolée à partir de la PAPs (calculé via le flux d'IT) en utilisant la formule de Chemla où $PAPm = 0,61 \times PAPs + 2 \text{ mmHg}$. Cette équation a été établie par cathétérisme puis validée en échocardiographie.

Elle peut aussi être estimée via le contourage du flux d'IT (calcul du gradient moyen) auquel est ajoutée une estimation de la POD.

Enfin, en connaissant la PAPm et la PAPd, la formule suivante peut être appliquée : $PAPm = 1/3PAPs + 2/3PAPd$.

1.3. Estimer la PAPd

A partir du même flux d'IP que celui utilisé pour l'estimation de la PAPm, la PAPd peut être estimée via la formule suivante :

$$PAPd = 4 \times V_{\text{TélédiastoliqueIP}}^2 + POD$$

Cette formule n'est pas valable dans 2 situations :

- En cas d'IP massive où la pente de décroissance est trop raide avec une vitesse du flux télédiastolique proche de zéro
- En cas d'adiastolie où la vitesse du flux s'annule en mésodiastole

1.4. Les paramètres indirects d'HTP

Il n'est pas toujours aisé d'obtenir les paramètres cités précédemment. D'autres paramètres permettent aussi de suspecter une élévation des pressions pulmonaires (**tableau 6**).

Le flux d'éjection pulmonaire, enregistré en doppler pulsé, 1 cm au-delà de la valve pulmonaire en parasternal petit axe est très informatif.

En temps normal, le flux est plutôt ogival, en dôme et symétrique avec un pic de vitesse en mésosystole.

En cas d'élévation des pressions pulmonaires, le gradient de pression entre l'artère pulmonaire et le ventricule droit s'annule rapidement. Ainsi le flux est volontiers bifide (notch) : un premier pic avec temps d'accélération pulmonaire (TAP) court suivi d'une décélération rapide puis une nouvelle contraction télésystolique du VD.

En pratique, on retient qu'un TAP < 100 ms ainsi qu'un notch mésosystolique est un signe indirect d'HTP.

La présence d'une dyskinésie septale de type aplatissement de la courbure septale donnant un aspect en forme de D du ventricule gauche (« D shape ») est aussi un marqueur de surcharge barométrique du VD. L'index d'excentricité du ventricule gauche > 1,5 (rapport diamètre antéro-postérieure / diamètre latéral) est une autre façon d'exprimer ce phénomène.

1.5. Estimation des résistances vasculaires pulmonaires

Elles peuvent être estimées en calculant le rapport entre la V_{maxIT} et l'intégrale temps-vitesse du flux sous pulmonaire ($ITV_{ss-pulm}$) mesurée en doppler pulsé (cm). Dans cette approche, la V_{maxIT} reflète la pression et le flux sous pulmonaire un débit. Ce rapport est bien corrélé aux RVP mesurées par cathétérisme. (103)

La valeur normale est < 0.15 et la présence d'une valeur > 0.2 suggère des RVP > 2 UW. (103)

Les RVP peuvent être ensuite calculées en multipliant ce rapport par 10 et en ajoutant un facteur de correction de 0.16 pour ne pas sous-estimer la mesure notamment en cas de valeurs élevées. (104).

$$RVP = 0.16 + (V_{maxIT}/ITV_{ss-pulm}) \times 0.10$$

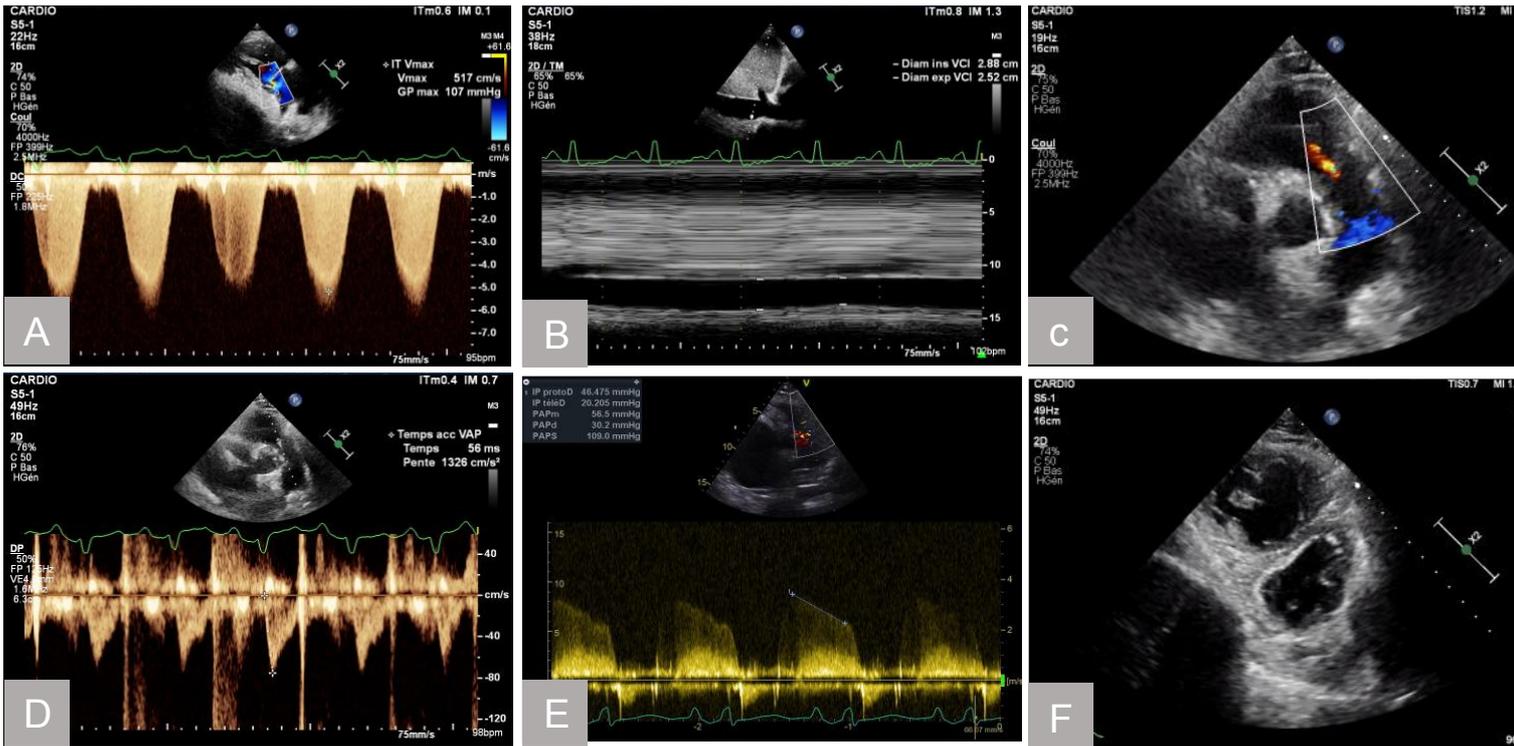


Figure 11. Estimation des pressions pulmonaires en échocardiographie.

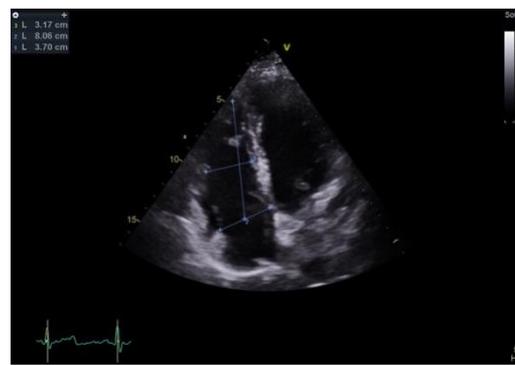
A. Flux d'insuffisance tricuspide, calcul de la V_{maxIT} permettant l'estimation des PAPs. B. Diamètre en inspiration et expiration de la veine cave inférieure en tir TM, fenêtre sous costal permettant l'estimation de la POD. C. Flux d'insuffisance pulmonaire en doppler couleur. D. Flux transpulmonaire en doppler pulsé : estimation du temps d'accélération pulmonaire, notch mésosystolique visible. E. Flux d'insuffisance pulmonaire en doppler continu : estimation de la PAPm et PAPd. F. Fenêtre parasternal petit axe : septum paradoxal avec aspect de « D shape » du ventricule gauche et dilatation ventriculaire droite.

2. Évaluer le retentissement de l'hypertension pulmonaire

Le retentissement sur le VD fait toute la gravité de la pathologie. (49) La forme complexe du ventricule droit (dit « en croissant ») en complexifie son analyse : une approche méthodique et multiparamétrique est donc nécessaire. (22,96). Il faut d'emblée différencier la coupe 4-cavités « classique » de celle « centrée VD » pour l'ensemble des mesures (22)



Coupe 4-cavités



Coupe 4-cavités « centrée VD »

2.1. Sur la morphologie des cavités droites

2.1.1. Remodelage ventriculaire droit

En cas d'élévation de la post charge, il existe un remodelage ventriculaire droit en 2 phases, qu'il est possible d'étudier en échographie (51) (**Figure 12**).

Une première, adaptative, visant à maintenir le couplage ventriculo-artériel par hypertrophie du VD : on parle de « remodelage concentrique ». L'hypertrophie est définie par une épaisseur ventriculaire droite > 5 mm, mesurée en télé-diastole, par voie sous costale en mode TM ou 2D et en excluant les trabéculations et la graisse épocardique. (22) Cette hypertrophie tend à diminuer les contraintes pariétales liées à l'élévation de la post charge (loi de Laplace).

Une fois ces mécanismes adaptatifs dépassés, il existe un découplage ventriculo-artériel. Le VD se dilate plus qu'il ne s'hypertrophie : on parle de « remodelage excentrique ». La dilatation se recherche dans de multiples incidences et se définit ainsi (22) :

- Diamètre VD en parasternal grand axe > 30 mm
- Diamètres VD en parasternal petit axe : proximal > 35 mm, distal > 27 mm
- Diamètres VD en 4-cavités « centrée VD » : basal > 41 mm, longitudinal > 83 mm, médian > 35 mm
- Surface VD en 4-cavités « centrée VD » : télédiastolique > 20 cm², télésystolique > 15 cm²
- Volume VD en échographie 3D : télédiastolique > 87 ml/m², télésytolique > 44 ml/m²

2.1.2. Sur l'oreillette droite

L'OD, comme l'OG pour le VG, joue un rôle dans le remplissage du VD. Par sa fonction dite « réservoir » en systole (valve tricuspide fermée), elle est un des reflets de la précharge VD. En cas d'HTAP, il existe une dysfonction diastolique du VD qui entraîne une élévation des pressions de remplissage du VD et donc une dilatation de l'OD.

La surface de l'OD se mesure en 4-cavités, en télé-diastole, en excluant la surface sous l'anneau tricuspide. On parle de dilatation au-delà de 18 cm². (22)

2.2. Sur la fonction ventriculaire droite

2.2.1. Fonction systolique

On distingue la fonction systolique longitudinale (déplacement de l'anneau tricuspide de la base vers l'apex VD) de la fonction radiaire VD (rapprochement de la paroi latérale vers le septum interventriculaire).

La fonction systolique longitudinale est évaluée en pratique par 2 indices (22) :

- TAPSE (Tricuspid annular plane systolic excursion) : mesure l'excursion systolique de la partie latérale de l'anneau tricuspide en 4-cavités (mode doppler TM). Altéré si < 17 mm, il a l'avantage d'être reproductible et simple à mesurer. Cependant, sa mesure est angle-dépendante et il ne représente qu'un seul segment de la contractilité complexe du VD.
- Onde S tricuspide : pic de vitesse de déplacement de la partie latérale de l'anneau tricuspide mesuré en 4-cavités, en doppler tissulaire (DTI). Altéré si < 9.5 cm/s, il a aussi l'avantage d'être simple à mesurer et reproductible. Néanmoins, il est aussi angle dépendant et ne représente qu'une portion de l'ensemble du VD.

La fonction systolique radiaire est évaluée en pratique par la fraction de raccourcissement ventriculaire droite (FRS, %). Elle est le ratio de la différence des surfaces télédiastolique et systolique divisée par la surface télédiastolique VD. Elle est normale aux environs de 49%, altérée en deçà de 35%.

D'autres indices de fonction systolique existent.

Le Strain (déformation) longitudinal du VD (global ou seulement de la paroi libre) se mesure en 4-cavités centrée VD. Altéré si $> -20\%$, il a l'avantage d'être angle-indépendant, reproductible et a prouvé son caractère pronostique dans diverses situations : HTP, amylose, dysplasie arythmogène du VD, cardiopathies congénitales etc ... Néanmoins, la variabilité des normes inter-constructeurs rend son utilisation difficile en étude multicentrique.

La fraction d'éjection VD (FEVD), qui rend compte de la fonction radiaire et longitudinale, peut aussi être mesurée par échographie 3D via un logiciel dédié et est altérée en deçà de 45%.

L'indice de Tei (ou indice de performance myocardique) intègre des informations sur la fonction systolo-diastolique. Il se mesure aussi bien via le doppler conventionnel (en utilisant le profil trans-tricuspidé et l'ITV sous pulmonaire) que via le doppler tissulaire. Il est anormal au-delà de 0.40 en doppler conventionnel et 0.55 en doppler tissulaire. Il a pour avantage d'être réalisable même sans IT et de s'affranchir de la géométrie complexe du ventricule droit. Il est cependant pré-charge dépendant et n'est pas fiable en cas d'élévation trop importante de la POD ou de rythme irrégulier. (96)

Le dP/dT (mmHg/s) est un indice de contractilité initialement mesuré de façon invasive, connu depuis les années 1960 (initialement pour le VG puis pour le VD) qui témoigne des « forces de fermeture » tricuspidé. Pour le VD il est mesuré comme le temps mis pour que le flux d'IT passe de 1 à 2 m/s ce qui représente une augmentation de pression dans le VD de 12 mmHg via l'équation de Bernouilli. Un $dP/dT < 400$ mmHg/s est considéré comme anormal. Ce paramètre est dépendant des conditions de charge, impossible à mesurer en cas d'IT trop importante et peu étudié dans l'HTAP. (96)

L'accélération myocardique isovolumique, définie par la vitesse maximale de la contraction isovolumique divisée par la durée du début de la contraction isovolumique jusqu'à son pic, mesurée en doppler tissulaire sur l'anneau tricuspidé. Il est anormal si < 2.2 m/s². Même s'il est relativement indépendant des conditions de charge, il reste angle-dépendant et a été peu étudié dans l'HTAP. (96)

2.2.2. Fonction diastolique

Assimilée à la pré-charge ventriculaire droite et donc à la POD, elle est classiquement évaluée via la taille de la veine cave inférieure en expiration et inspiration (**tableau 10**).

Néanmoins, il est possible de l'évaluer aussi via le profil trans-tricuspidé (Onde E et A en doppler pulsé), le DTI tricuspidé (onde e' essentiellement) et le flux des veines sus hépatiques (doppler pulsé, voie sous costale).

Par analogie avec le ventricule gauche, on distingue 3 profils trans-tricuspidé (96) :

- Trouble de la relaxation : $E/A < 0.8$
- Pseudo-normal : $0.8 < E/A < 2.1$ avec $E/e' > 6$
- Restrictif : $E/A > 2.1$ avec un temps de décélération de l'onde E > 120 ms

Bien que la dysfonction diastolique soit souvent présente antérieurement à une dysfonction systolique, ces paramètres restent peu utilisés en pratique courante car la corrélation avec les données hémodynamiques est moins bonne que pour le VG. (96)



Figure 12. Estimation de la fonction ventriculaire droite en échographie.

A. Mesure du TAPSE. B. Mesure de l'onde S tricuspide en DTI. C. Mesure de la surface télédiastolique du VD. D. Mesure de la surface télésystolique du VD, donnant la FRS. E. Mesure des diamètres ventriculaires droit. F. Mesure du strain VD.

2.3. Sur le ventricule gauche

Puisqu'il existe une interdépendance VD/VG en systole et diastole, grâce au septum interventriculaire, les troubles de la fonction ventriculaire droite retentissent sur le ventricule gauche.

La surcharge barométrique et souvent volumétrique qui existe dans l'HTAP se traduit par une dyskinésie septale. Celle-ci peut aller du simple ressaut septal jusqu'à un aplatissement de la courbe septale en diastole donnant une forme particulière de « D » au VG (« D shape ») à une inversion complète de la courbure septale responsable d'un septum paradoxal.

Cette interdépendance est habituellement évaluée via l'index d'excentricité du VG : ratio entre le diamètre antéro-postérieur et latéro-septal du VG, anormal si > 1.0 . Il témoigne aussi d'un trouble de la fonction diastolique VG par altération du remplissage.

En effet, on assiste à la présence fréquente d'un trouble de la relaxation ($E/A < 0.8$) souvent majoré par la compression de l'OG par l'OD.

Ainsi, même si la FEVG reste souvent supranormale, le débit cardiaque systémique peut être diminué à la fois de part ce trouble de la relaxation mais surtout s'il existe une dysfonction VD par diminution du volume d'éjection systolique.

2.4. Sur le péricarde

Un épanchement péricardique doit toujours être recherché, localisé (circonférentiel versus localisé) et quantifié (faible, moyenne ou grande abondance) car associé à un mauvais pronostic en cas d'HTAP. (105)

3. L'échographie dans la stratification du risque

3.1. Place de l'échographie dans les guidelines

Les précédentes guidelines ESC/ERS de 2009 (106) intégraient la mesure du TAPSE et la présence ou non d'un épanchement péricardique dans la stratification du risque puisque liés au pronostic des patients. (107)

Cette mesure a été abandonnée dans la stratification actuelle au profit de la taille de l'oreillette droite et de la présence ou non d'un épanchement péricardique (**tableau 9**). (3)

Les autres paramètres, même s'ils doivent être recueillis lors d'un examen méthodique, ne sont pas utilisés pour stratifier le risque des patients.

3.2. Paramètres pronostiques identifiés dans la littérature

Les études concernant l'échocardiographie dans l'HTAP ne manquent pas et on peut schématiquement les regrouper en 3 sous-groupes.

Les premières, souvent plus anciennes, concernent l'identification de paramètres échographiques à caractère pronostiques lors du diagnostic de l'HTAP. Raymond et al ainsi que Eysmann et al montrent que la présence d'un épanchement péricardique au diagnostic est associée à une surmortalité. (108,109) D'autres études concernent l'intérêt pronostique du

TAPSE (107,110–112), de l'indice de Tei, (110,113,114), de la taille de l'oreillette droite (108,115,116), de l'index d'excentricité du VG (110,117), de la dilatation ventriculaire droite (118) ou encore de la taille de la VCI (110). Plus récemment, c'est l'imagerie de déformation myocardique (strain) par speckle tracking qui a démontré son intérêt pronostique. Que ce soit le strain de la paroi libre du VD (119,120), le strain longitudinal global VD (121–124) mais aussi le strain de l'oreillette droite (125), ainsi que celui du ventricule gauche (126), même chez des patients cliniquement à bas risque. (123)

Dans ces études, les seuils choisis pour parler d'anormalité sont, dans la majorité des cas, ceux des recommandations. (22,96)

Le second type concerne celles qui ont démontré qu'il existait des modifications dynamiques et significatives des paramètres échographiques sous l'influence des traitements vasodilatateurs artériels pulmonaires. Cela s'apparente donc à parler de remodelage inverse ventriculaire droit.

C'est le cas du Bosentan dans l'étude de Galiè et al, (127) de l'Iloprost, (128) des prostacyclines intraveineuses (101,124) et plus récemment, chez les patients sous trithérapie d'emblée avec une quasi normalisation de l'ensemble des paramètres morphologiques et de fonction ventriculaire droite lors du suivi. (72)

Même si elles démontrent toutes une amélioration parfois spectaculaire des paramètres échographiques, la présentation des résultats en « pourcentage d'amélioration » par rapport à une valeur initiale ainsi que l'absence de définition consensuelle du remodelage inverse rend l'utilisation de ces résultats difficilement extrapolable en pratique courante.

Enfin, les troisièmes, souvent plus récentes, relient l'amélioration des paramètres échographiques lors du suivi au pronostic des patients. Sano et al, (120) démontre sur 51 patients qu'ajouter l'amélioration de la STDVD et de la surface de l'OD en plus des paramètres hémodynamiques, permet d'affiner la stratification du pronostic des patients. Tonelli et al, montre (n=48) que sous prostacyclines, il existe une relation linéaire entre la survie sans évènement et l'amélioration de plusieurs paramètres échographiques comme la VmaxIT, l'ITV sous pulmonaire, le diamètre médian du VD, la STDVD. (129) Sur une cohorte plus conséquente de 162 patients, Wright et al montre que l'amélioration de la surface OD, du strain VD et de la taille de la VCI est associée à la survie. (124) Ce type d'étude a cependant pour inconvénient de ne pas proposer de seuil utilisable en pratique courante.

Mazurek et al (n=68) montre qu'un TAPSE ≥ 20 mm est significativement associé à la survie à 3 ans (HR=0.21, IC95% [0.08-0.60]) en analyse bivariée, alors que Hardegree et al (n=50)

montre qu'une amélioration du strain VD de plus de 5% au cours du suivi est indépendant associé à la survie à 4 ans (HR=0.13, IC95% [0.03-0.50], p=0.003). Plus récemment encore, Shelburne et al montre sur 48 patients (cas incidents et prévalents) qu'améliorer son TAPSE au cours du suivi est associé à la survie à 3 ans en analyse univariée (HR = 0.40, IC95%[0.21-0.77]). (130) Enfin, Badagliacca et al propose une définition arbitraire du remodelage inverse ventriculaire droit, uniquement basée sur des paramètres morphologiques (STDVD, surface de l'OD et index d'excentricité) et démontre son intérêt pronostique. (131)

TRAVAIL ORIGINAL

Le remodelage vasculaire pulmonaire de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) entraîne une élévation de la post charge ventriculaire droite (VD) qui conduit à une défaillance VD et au décès en l'absence de traitement spécifique. (3,19,50) Le pronostic de l'HTAP reste sombre et l'objectif principal des thérapies vasodilatatrices est de maintenir la résistance à l'éjection ventriculaire droite la plus basse possible. (3)

Ainsi, il est recommandé d'évaluer les patients tous les 3 à 6 mois, de stratifier leur risque de décès dans l'année par une approche multiparamétrique comprenant 13 variables (incluant le cathétérisme cardiaque), et dont les seuils sont connus pour leurs caractères pronostiques. (3) Les critères de « bas risque » (< 5% de mortalité ou transplantation annuelle) sont considérés comme des objectifs thérapeutiques à atteindre. (3,20) Boucly et al, (132) a récemment publié l'intérêt d'une stratification du risque « simplifiée », non invasive, à 3 paramètres, appelée *French method* : une classe fonctionnelle NYHA I-II, un test de marche des 6 minutes (TM6) > 440 m et un dosage du NT-proBNP < 300 ng/mL ou BNP < 50 ng/L sont des objectifs thérapeutiques à atteindre au cours du suivi car associés à une excellente survie sans décès ou transplantation.

La fonction VD est au cœur du pronostic de l'HTAP. Son évaluation par échographie transthoracique (ETT) est aisée mais reste quasi inexistante des recommandations (3) alors que plusieurs paramètres échographiques sont connus pour être liés au pronostic lorsqu'ils sont altérés. (105,107,116,119,122) Par comparaison avec le cathétérisme cardiaque droit, l'ETT est une technique non invasive, appropriée au suivi des HTAP plus âgées que l'on rencontre notamment dans les centres de compétences en HTAP. (15,18) La mesure temps-mouvement (TAPSE, (96)) et des vitesses tissulaires de l'anneau tricuspide (Onde S tricuspide en DTI, (96)) par échographie sont plus objectifs que la NYHA et le test de marche à 6 minutes des patients HTAP fortement comorbides maintenant fréquemment rencontrés. (133) L'utilisation de l'ETT est ainsi particulièrement adaptée au suivi des HTAP des centres de compétence, d'autant que même chez des patients cliniquement stables, la fonction VD se détériore. (134,135)

L'objectif de notre étude était d'étudier le rôle pronostique de l'échographie cardiaque chez des patients porteurs d'une HTAP.

MATERIELS ET METHODES

Tous les participants à l'étude ont fourni un consentement écrit, antérieurement à leur inclusion.

I. Cohortes d'entraînement et de validation.

Entre le 01/01/2002 et le 31/12/2019, nous avons inclus tous les cas incidents de patients porteurs d'une HTAP au Centre Hospitalier Universitaire de Rouen au terme d'un bilan exhaustif et d'une concertation pluridisciplinaire (« PH team ») selon les recommandations en vigueur. (3) Les critères d'exclusion étaient les syndromes d'Eisenmenger, les cardiopathies congénitales complexes corrigées, les hypertensions pulmonaires mixtes pré et post-capillaires, les groupes 2, 3, 4 et 5 de la classification de DANAPOINT. Nous avons également exclu, les patients décédés ou transplantés dans les 6 mois ou ceux avec une première réévaluation au-delà d'un an et demi suivant l'inclusion, lorsque l'échographie cardiaque était non faite ou ininterprétable. Ces patients constituant la cohorte d'entraînement ont été inscrits dans le registre National Français HTAP (Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France).

Après inclusion, un traitement vasodilatateur pulmonaire était débuté selon les recommandations ESC/ERS comportant soit une monothérapie, une bithérapie voire une trithérapie séquentielle par inhibiteurs des phosphodiésterases-5, antagonistes des récepteurs de l'endothéline et prostacyclines. (3)

La cohorte de validation était constituée de l'ensemble des patients porteurs d'une HTAP inclus à l'hôpital Bicêtre (centre de référence Nationale pour l'HTAP), répondant à la même rigueur d'inclusion, sur la période du 01/01/2013 au 31/12/2018.

II. Recueil des données

Les paramètres échographiques et de stratification du risque à l'exception de la VO₂max, ont été recueillis pour chaque patient à l'état basal et tous les 3 à 6 mois après initiation des traitements vasodilatateurs pulmonaires conformément aux recommandations ESC/ERS de 2015. Pour cette étude, les données à l'inclusion et à 1 an ont été colligées.

1. Paramètres usuels de stratification du risque

Ces paramètres sont la présence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite, la progression des symptômes, la présence de syncope et/ou lipothymies, la classe fonctionnelle NYHA, le test de marche des 6 minutes (TM6), le taux de NT-proBNP ou de BNP, la taille de l'oreillette droite et la présence d'un épanchement péricardique en échocardiographie, la pression dans l'oreillette droite et l'index cardiaque au cathétérisme cardiaque droit.

2. Échocardiographie transthoracique

Toutes les ETT ont été réalisées au laboratoire d'échographie cardiaque par des cardiologues expérimentés, selon un protocole bien précis, sur un équipement standard (appareillage VIVID, General Electric Healthcare, Chicago, Illinois), en accord avec les recommandations Européennes et Américaines en vigueur. (22,96)

La surface télé-diastolique et télé-systolique du ventricule droit (STDVD et STSVD, cm²) ainsi que les diamètres télé-diastolique ventriculaires droits (basal, médian et longitudinal, mm) ont été mesurés sur la coupe apicale 4-cavités « centrée VD ». La fraction de raccourcissement de surface (FRS, %) a été calculée comme étant le rapport entre (STDVD-STSVD) et la STDVD. La surface de l'oreillette droite (SOD, cm²) a été mesurée sur la coupe apicale 4 cavités, en télé-systole, juste avant l'ouverture de la valve tricuspide, en excluant la zone située sous l'anneau de la valve tricuspide. En coupe apical 4-cavités, le TAPSE a été mesuré comme étant le déplacement antéro-postérieure de la partie latérale de l'anneau tricuspide grâce au mode temps-mouvement (TM), et le doppler tissulaire a quant à lui été utilisé pour mesurer le pic de vitesse systolique de l'anneau tricuspide (onde S tricuspide, cm/s). La vitesse maximale du flux d'insuffisance tricuspide (V_{max} IT, m/s) a été enregistrée grâce au doppler continu, en télé-expiration. La coupe sous-costale a permis de mesurer le diamètre de la veine cave inférieure (VCI, mm) en expiration et inspiration. Le temps d'accélération pulmonaire (TAP, ms) a été obtenu en coupe parasternale petit axe, grâce au doppler pulsé, 1 cm en amont de la valve pulmonaire. Le Strain Longitudinal Global, en %, qui représente la moyenne du strain longitudinal des 6 segments ventriculaires droits, a été mesuré sur la coupe apicale 4-cavités « centrée VD ». Enfin, en présence d'un épanchement péricardique celui-ci était quantifié.

La fonction systolique et diastolique ventriculaire gauche a aussi été étudiée conformément aux recommandations des sociétés savantes. (22,136)

3. Cathétérisme cardiaque droit

Le cathétérisme cardiaque droit était réalisé le même jour que l'ETT. Cet examen a été réalisé de façon protocolaire, par des cardiologues interventionnels, en salle de cathétérisme cardiaque selon des règles d'asepsie strictes.

La pression dans l'oreillette droite (POD), les pressions artérielles pulmonaires systolique, diastolique et moyenne (PAPs, PAPd, et PAPm) ainsi que la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) étaient successivement mesurées. Le débit cardiaque (Qc) a été mesuré par thermodilution puis indexé à la surface corporelle donnant l'index cardiaque (IC, L/min/m²). Les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) étaient calculées de la façon suivante : $(PAPm - PAPO) / Qc$.

4. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal composite était la survie sans décès (toute cause) ou transplantation pulmonaire à 3 ans de l'introduction des traitements vasodilatateurs.

III. Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R (version 4.0.0).

La perte de données, inhérente au caractère rétrospectif d'une partie de l'étude concernant les valeurs du TM6, du NTproBNP et de la classe NYHA, nous a obligés à recourir à un processus d'imputation multivarié (*mice* fonction, *mice* package dans R) avec 10 itérations donnant 10 jeux de patients conservant toutes les valeurs connues et simulant 10 fois chaque valeur manquante.

1. Descriptives et comparatives

Les variables continues ont été rapportées avec leur moyenne \pm déviation standard ou médiane et 1^{er} et 3^{ème} quartile en fonction de la distribution normale ou non des données. Les variables catégorielles ont été rapportées en nombre et pourcentages (%).

Le test du χ^2 ou exact de Fisher a été utilisé pour les variables catégorielles alors que le test de Student ou celui de Mann-Whitney/Wilcoxon a été utilisé pour les variables continues.

Le risque alpha de 1^{ère} espèce a été fixé à 5%.

2. Identification des seuils échographiques par méthode « traditionnelle » et par *machine learning*

Afin de relier le critère de jugement principal aux différents paramètres échographiques au sein de la cohorte d'entraînement, nous avons utilisés 2 méthodes statistiques distinctes.

La première méthode, « traditionnelle » a consisté à analyser si les seuils échographiques des recommandations (22,96) étaient associés au critère de jugement principal grâce au modèle des risques proportionnels de Cox univarié (à l'inclusion et à 1 an). Les paramètres testés étaient les suivant : TAPSE (anormal si < 17 mm), l'onde S tricuspide (anormale si < 9.5 cm/s), la STDVD (anormale si > 20 cm²), la surface de l'OD (anormale si > 18 cm²), la FRS (anormale si $< 35\%$) et enfin le strain longitudinal global du VD (anormal si $> -20\%$), la présence d'un épanchement péricardique.

La seconde méthode a été possible via une méthode de machine learning supervisée appelée « arbres décisionnels » (package *party* dans R, fonction *cree*). Dans ce modèle, la valeur de chacun des paramètres échographiques (à l'inclusion, à 1 an mais aussi la différence de mesure entre les deux évaluations) a été testée. Nous avons utilisé des arbres décisionnels qui appartiennent à la famille des arbres non paramétriques où chaque nœud est automatiquement déterminé par régression binaire. Le seuil retenu par ce modèle est celui qui partage au mieux la cohorte selon le critère de jugement principal. Toutes les variables ont été testées une par une puis toutes ensemble dans le même modèle puisque ces arbres décisionnels sont capables de réaliser un cloisonnement multivarié. Nous avons retenu comme variable celles dont l'arbre décisionnel donnait au moins un nœud avec un seuil particulier (arrondi à

l'entier le plus proche). Pour cette analyse, les patients censurés avant 3 ans de suivi n'étaient pas pris en compte.

3. Lien pronostique échographique et multiparamétriques

Premièrement, l'impact pronostique de chacun des paramètres identifiés précédemment a été évalué à l'aide d'une analyse de Cox univariée puis multivariée (afin d'identifier les paramètres indépendamment associés aux critères de jugement principal).

Dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée, un des objectifs thérapeutiques est l'obtention d'un remodelage inverse ventriculaire gauche (défini par une normalisation des volumes ventriculaires et de la FEVG > 50%), puisque qu'associé à une meilleure survie. (137,138) Par analogie, les paramètres échographiques qui prédisaient le critère de jugement principal en analyse univariée ont été combinés afin de proposer une définition du remodelage inverse ventriculaire droit.

Secondairement, le score de stratification du risque non-invasif de la *French Method* (132) a été calculé pour chaque patient de la cohorte d'entraînement, à l'inclusion et à 1 an. Ce score comprend 3 critères. Chaque critère valant 1 point, ce score va de 0 (patients à haut risque) à 3 (patients à faible risque).

Le paramètre échographique qui prédisait au mieux le critère de jugement principal dans le modèle de régression de Cox multivariée a été ajouté à ce score non invasif, créant un nouveau score à 4 entrées. Ce nouveau score a aussi été calculé dans la cohorte d'entraînement. La régression de Cox a également été utilisée pour évaluer si l'ajout de ce paramètre échographique ajoutait des informations pronostiques supplémentaires aux paramètres de la *French method* à 3 critères.

La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour l'analyse cumulative de la survie sans événement. Le test du log-rank a été utilisé pour évaluer les différences statistiques entre les courbes pour les paramètres échographiques pris individuellement, lors de l'approche combinée, et dans la *French Method* à 3 et 4 entrées.

A chaque étape, et lorsque cela était possible, les résultats trouvés dans la cohorte d'entraînement étaient appliqués à la cohorte de validation.

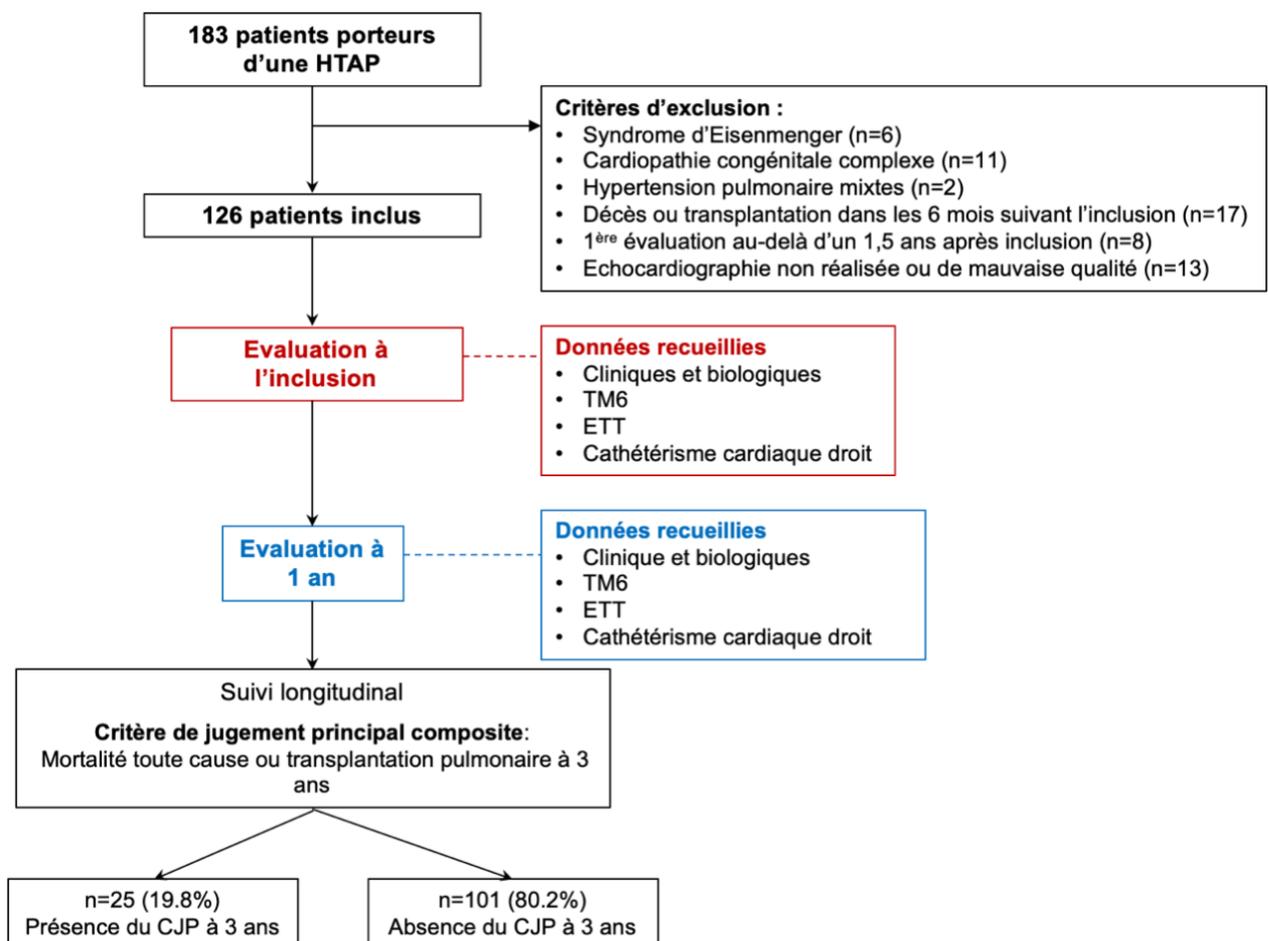
RESULTATS

I. Caractéristiques de la cohorte d'entraînement

1. Diagramme de flux

Sur les 183 patients porteurs d'une HTAP, 57 ont été exclus, portant le nombre de patients de la cohorte d'entraînement à 126. Aucun patient n'a été perdu de vue (**figure 13**). A 3 ans, 25 (19.8%) patients avaient atteint le critère de jugement principal dont 24 décès et 1 transplantation pulmonaire.

Figure 13. Diagramme de flux.



2. Analyse descriptive à l'inclusion

La cohorte d'entraînement était composée de 63% de femmes d'un âge moyen de 59±18 ans. L'HTAP secondaire aux connectivites, idiopathiques, secondaire à des cardiopathies congénitales et porto-pulmonaires étaient les 4 formes les plus fréquentes : respectivement 26%, 22%, 19% et 14% (**tableau 11**). Le délai médian entre l'inclusion et l'évaluation à 1 an était de 364 jours.

La médiane de la PAPm était de 42 mmHg, 7 mmHg pour la POD, 6.1 UW pour les RVP et 2.7 L/min/m² pour l'index cardiaque.

Quatre-vingt-neuf patients (70%) étaient en classe fonctionnelle NYHA III-IV et 36 (29%) avaient des signes cliniques d'insuffisance ventriculaire droite à l'arrivée. La médiane du TM6 était de 324 m et celle du NT-proBNP de 1050 ng/mL.

L'évaluation ETT initiale montrait une augmentation des diamètres, de la STDVD mais aussi de la surface de l'OD, au-delà des seuils des recommandations.

La fonction longitudinale VD était préservée à l'inclusion (médiane TAPSE et onde S tricuspide de 17 mm et 10 cm/s respectivement). Au contraire, le strain longitudinal global du VD et la FRS étaient altérés (-13.8% et 35% respectivement).

Les pressions pulmonaires étaient élevées, en témoignent la médiane de la VmaxIT à 3.9 m/s et celle du TAP à 75 ms. La médiane de la FEVG était de 65% et le DTDVG médian de 46 mm (**tableau 12**).

Tableau 11. Caractéristiques de la cohorte d'entraînement à l'inclusion et à 1 an

	INCLUSION (n = 126)	EVALUATION A 1 AN (n = 126)	Valeur de p
DEMOGRAPHIE			
Homme, n (%)	47 (37)	/	
Age, an	59±18		
Indice de masse corporelle, kg/m ²	25.9 (22.1, 30.3)		
ETIOLOGIE DE L'HTAP, n (%)			
Héréditaire, n (%)	2 (2)		
Idiopathique, n (%)	27 (22)		
Drogues et toxiques, n (%)	7 (6)		
Cardiopathies congénitales, n (%)	23 (19)		
Connectives, n (%)	31 (26)		
Infection par le VIH, n (%)	11 (9)		
Porto-pulmonaire, n (%)	17 (14)		
MVO, n (%)	3 (2)		
FDRCV, n (%)			
Dyslipidémie, n (%)	20 (16)		
Obésité, n (%)	31 (25)		
Diabète, n (%)	20 (16)		
HTA, n (%)	55 (44)		
Tabagisme, n (%)	56 (44)		
CARACTERISTIQUES CLINIQUES			
Classe fonctionnelle NYHA, n (%)			< 0.01
1 ou 2	37 (30)	71 (58)	
3 ou 4	89 (70)	52 (43)	
Test de marche des 6 minutes, m	324 (189, 378)	351 (195, 405)	0.22
Signes cliniques d'IC droite, n (%)	36 (29)	26 (21)	0.14
Épisode d'IC aigue dans l'année, n (%)	21 (17)	15 (12)	0.27
Oxygénothérapie longue durée, n (%)	15 (12)	27 (21)	0.16
Rythme sinusal, n (%)	116 (92)	115 (91)	0.82
Fréquence cardiaque, /min	79 (70, 90)	76 (70, 90)	0.46
Pression artérielle moyenne, mmHg	91 (81, 101)	87 (77, 99)	0.12
BIOLOGIE			
NT-proBNP, ng/mL	1050 (325, 2651)	429.0 (135.5, 1415)	< 0.01
Créatininémie, µmol/L	76 (65, 98)	77 (62, 94)	0.96
EVALUATION HEMODYNAMIQUE			
POD, mmHg	7 (4, 10)	7 (3, 10)	0.72
PAP systolique mmHg	69 (52, 81)	58 (46, 76)	0.04
PAP diastolique, mmHg	26 (21, 32)	21 (17, 25)	< 0.01
PAP moyenne, mmHg	42 (33, 52)	36 (30, 44)	< 0.01
Débit cardiaque, L/min	5.2 (4.2, 6.4)	6.3 (4.8, 7.6)	< 0.01
Index cardiaque, L/min/m ²	2.7 (2.3, 3.4)	3.5 (2.9, 4.0)	< 0.01
PAPO, mmHg	9.0 (6.0, 13.0)	9.0 (5.0, 12.5)	0.98
RVP, Unité Wood	6.1 (4.2, 9.7)	4.4 (2.8, 6.3)	< 0.01

Les valeurs sont présentées ainsi en fonction du type de variable : n (%), moyenne \pm déviation standard ou médiane (Q1, Q3)

Abréviations : HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire, VIH : Virus d'immunodéficience humaine MVO : Maladie Veino Occlusive Pulmonaire, FDRCV : Facteurs de risque cardiovasculaires, HTA : Hypertension artérielle, NYHA : New York Heart association, IC : Insuffisance cardiaque, NT-proBNP : N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide, POD : pression dans l'oreillette droite, PAP : pression artérielle pulmonaire, PAPO : pression artérielle pulmonaire d'occlusion, RVP : résistances vasculaires pulmonaires.

Tableau 12. Caractéristiques échographiques de la cohorte d'entraînement, à l'inclusion et à 1 an

	EVALUATION INITIALE (n=126)	EVALUATION A UN AN (n=126)	Valeur de p
TAILLE DES CAVITES DROITES			
Diamètre basal du VD, mm	39 (34, 44)	36 (32, 43)	0.03
Diamètre longitudinal du VD, mm	80 (74, 86)	78 (71, 85)	0.34
Diamètre médian du VD, mm	40 (35, 45)	36 (32, 42)	< 0.01
STDVD, cm ²	29.1 (23.0, 35.0)	27.0 (20.5, 32.0)	0.05
Surface de l'OD, cm ²	22.0 (15.4, 29.9)	20.0 (16.0, 27.9)	0.36
FONCTION SYSTOLIQUE VD			
TAPSE, mm	17 (15, 20)	20 (17, 23)	< 0.01
Onde S tricuspide, cm/s	10.0 (8.0, 12.0)	11.0 (10.0, 13.0)	< 0.01
Strain longitudinal global, %	-13.8 (-17.2, -10.4)	-16.0 (-20.1, -13.2)	< 0.01
FRS, %	35 (27, 44)	37 (31, 44)	0.32
PRESSIONS PULMONAIRES			
Vmax de l'IT, m/s	3.9 (3.5, 4.2)	3.6 (3.2, 4.2)	0.02
TAP, ms	75 (60, 83)	85 (67, 100)	< 0.01
Diamètre de la VCI, mm	19 (13, 23)	18 (13, 21)	0.32
EPANCHEMENT PERICARDIQUE, n (%)	0 (0)	0 (0)	1.00
CAVITES GAUCHES			
FEVG, %	65 (59, 70)	64 (60, 69)	0.68
DTDVG, mm	46 (41, 50)	47 (42, 52)	0.11
Masse ventriculaire gauche, g/m ²	71 (56, 90)	78 (65, 97)	0.03
Surface de l'OG, cm ²	16.0 (13.9, 20.4)	18.0 (14.0, 22.1)	0.09
Volume de l'OG, mL/m ²	28.0 (18.6, 34.0)	29.2 (20.4, 34.9)	0.65
FONCTION DIASTOLIQUE VG			
Onde E mitral, cm/s	60 (42, 84)	74 (57, 90)	< 0.01
Onde A mitrale, cm/s	68 (53, 86)	75(56, 95)	0.10
Onde e' mitrale, cm/s	8.0 (6.0, 10.0)	9.0 (7.0, 11.0)	0.04
E/A mitral	0.8 (0.6, 1.0)	0.8 (0.7, 1.2)	0.05
E/e' mitral	7.5 (5.7, 11.1)	8.2 (6.5, 11.3)	0.30

Les valeurs sont présentées ainsi : n (%), moyenne ± DS ou médiane (Q1, Q3).

Abréviations: NYHA: New York Heart Association, TM6 : test de marche des 6 minutes, VD : ventricule droit, STDVD : surface télé-diastolique du ventricule droit, TAPSE : tricuspide annular plane systolic excursion, FRS : fraction de raccourcissement de surface, IT : insuffisance tricuspide, TAP : temps d'accélération pulmonaire, OD : surface de l'oreillette droite, VCI : veine cave inférieure, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, DTDVG : diamètre télé-diastolique ventriculaire gauche, VG : ventricule gauche, OG : oreillette gauche,

3. Évolution des paramètres à 1 an

À 1 an, on retrouvait une amélioration significative de la classe fonctionnelle NYHA, du taux de NT-pro-BNP, de la PAPm, de l'IC et des RVP ($p < 0.01$) (**tableau 11**).

L'évaluation échographique montrait une amélioration significative de la taille du ventricule droit sous traitement en témoigne l'amélioration des paramètres suivants : diamètre basal VD (-2.0 mm, $p = 0.03$), diamètre médian VD (-3.0 mm, $p < 0.01$), STDVD (-2.0 cm², $p = 0.05$).

Il existait aussi une amélioration de la fonction longitudinale VD : amélioration de l'onde S tricuspide (+1.0 cm/s, $p < 0.01$), du TAPSE (+2.0 mm, $p < 0.01$), du strain longitudinal VD (-2.6%, $p < 0.01$), ainsi qu'une amélioration significative des pressions pulmonaires (baisse de la VmaxIT de 0.1 m/s, $p = 0.02$). Il n'existait pas d'amélioration significative de la fonction radiaire VD (+2.0 %, $p = 0.32$) ni de la surface de l'OD ($p = 0.36$).

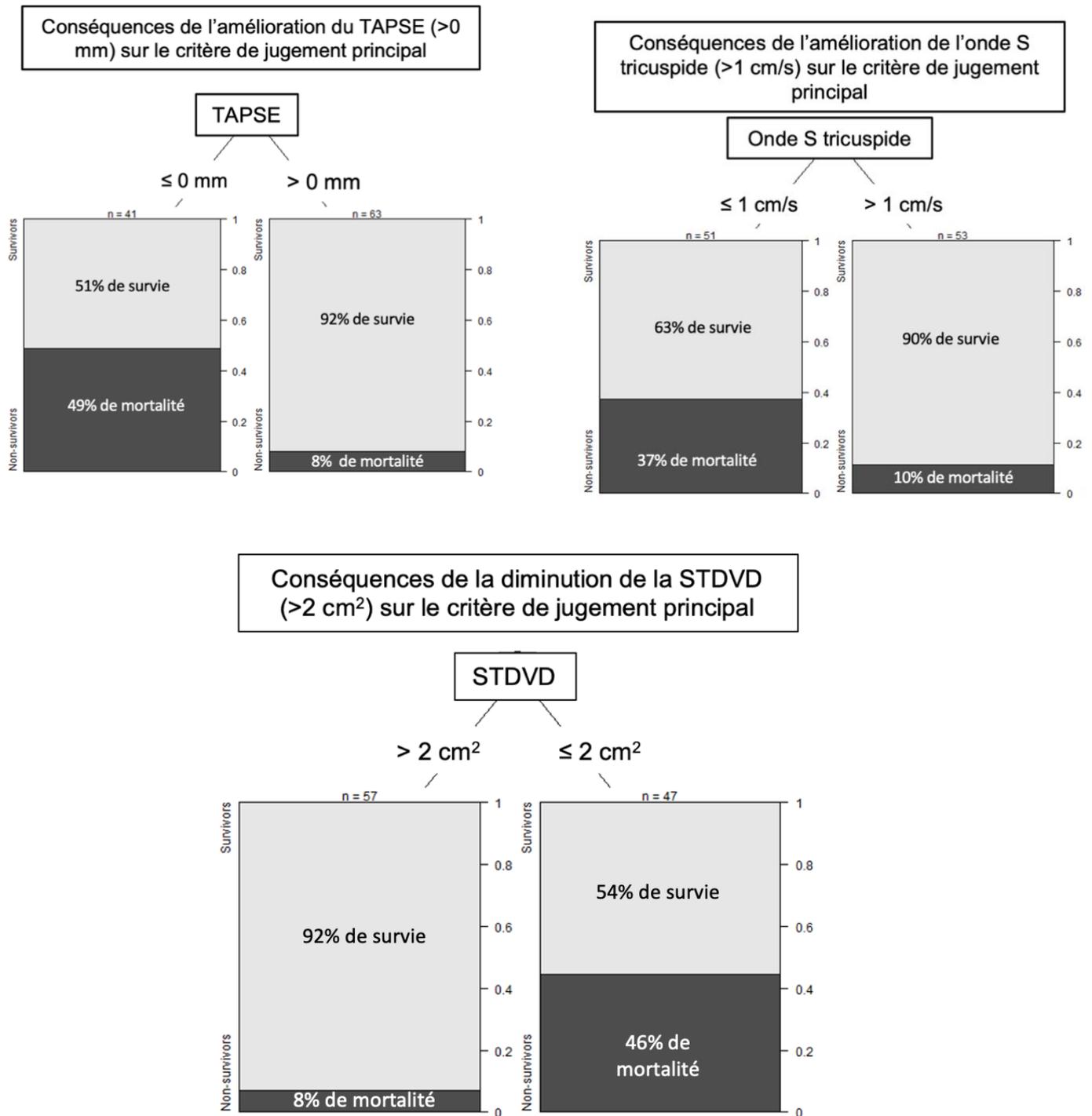
Concernant les cavités gauches, on notait une amélioration significative des paramètres diastoliques (onde E mitrale $p < 0.01$, onde e' mitrale $p < 0.04$) et de la masse ventriculaire gauche ($p = 0.03$), (**tableau 12**).

II. Identification des seuils échographiques par *machine learning* : « arbres décisionnels »

Les arbres décisionnels ont retenu 3 paramètres échographiques qui pouvaient prédire significativement le critère de jugement principal, basés sur 3 seuils différents (**figure 14**).

- **L'amélioration du TAPSE à 1 an : $p < 0.01$, seuil idéal : + 0 mm.**
- **L'amélioration de l'onde S tricuspide à 1 an : $p = 0.01$, seuil idéal : + 1 cm/s**
- **La diminution de la STDVD à 1 an : $p < 0.01$, seuil idéal : - 2 cm²**

Figure 14. Arbres décisionnels.



Tous les paramètres échographiques ont été intégrés dans un même modèle (analyse multivariée) de machine learning non supervisé. Seul l'amélioration du TAPSE à 1 an (avec le même seuil de + 0 mm) était prédictive du critère de jugement principal ($p < 0.001$).

III. Prédicteurs d'évènements.

1. Approche échographique uni-paramétrique

En utilisant les seuils des recommandations, à l'inclusion, aucun des paramètres échographiques (et son seuil respectif) n'était associé au critère de jugement principal ($p > 0.05$).

A 1 an, 2 paramètres échographiques étaient associés au critère de jugement principal en analyse univariée : **TAPSE ≥ 17 mm, onde S tricuspide ≥ 9.5 cm/s (tableau 13).**

L'amélioration du TAPSE > 0 mm, un TAPSE ≥ 17 mm, l'amélioration de l'onde S tricuspide > 1 cm/s, l'onde S tricuspide > 9.5 cm/s ainsi que la diminution de la STDVD > 2 cm² à 1 an étaient significativement associée au critère de jugement principal en analyse de régression de Cox univariée (**tableau 13**).

En analyse bivariée (ajustement à la valeur respective du paramètre à son inclusion), l'amélioration du TAPSE > 0 mm, de l'onde S tricuspide > 1 cm/s et la diminution de la STDVD > 2 cm² à 1 an restaient indépendamment associés avec le critère de jugement principal : HR=0.12, IC95% [0.04-0.31], $p < 0.01$, HR=0.22, IC95% [0.07-0.66], $p < 0.01$, HR=0.13, IC95% [0.04-0.44], $p < 0.01$, respectivement.

Les 5 paramètres identifiés comme étant associés au critère de jugement principal ont été rentrés dans un même modèle de Cox multivarié (ajustement des variables entre elles). Seul l'amélioration du TAPSE à 1 an restait indépendamment associée au critère de jugement principal ($p=0.04$) (**tableau 13**).

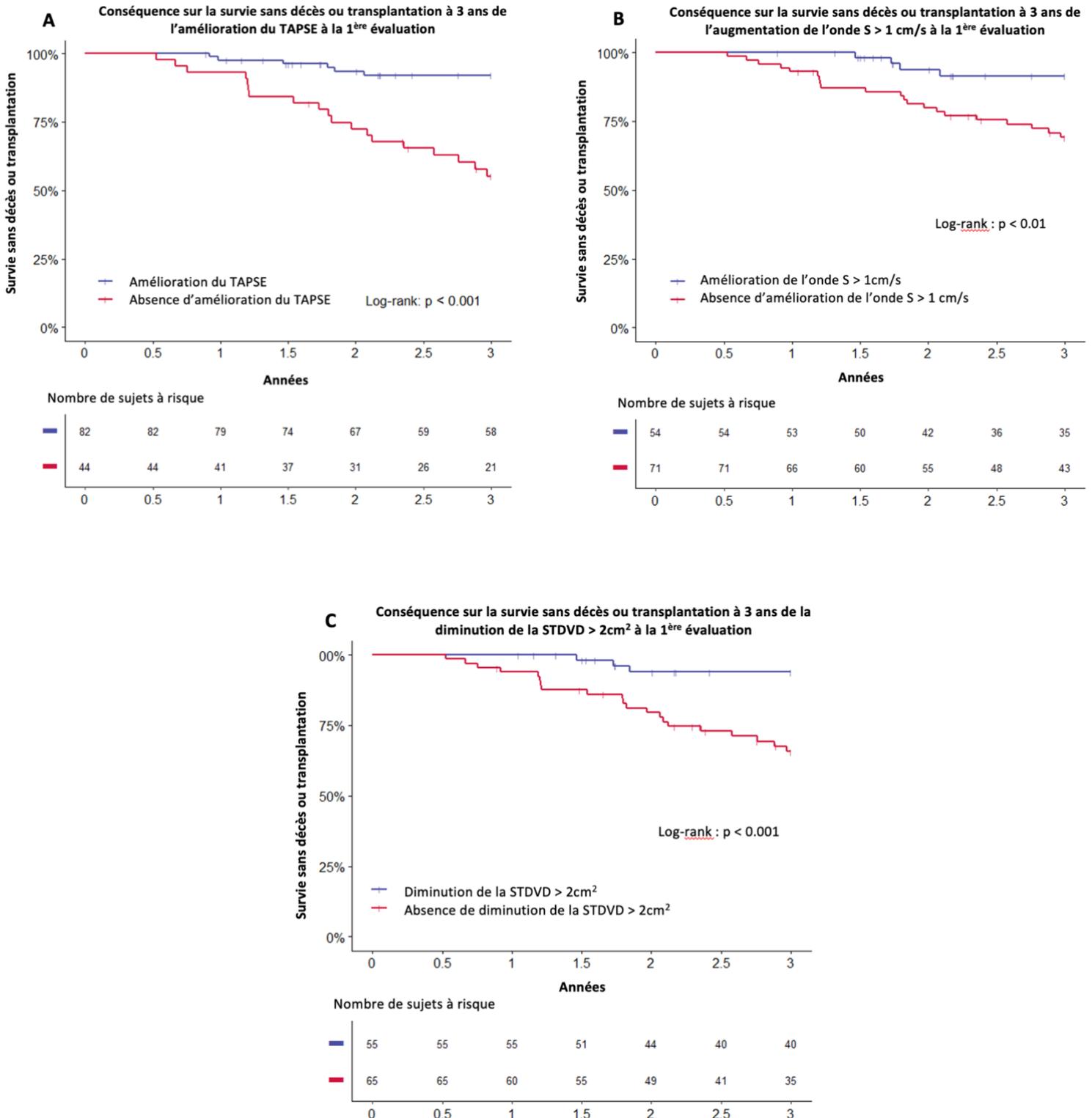
Tableau 13. Association des paramètres échographiques avec le critère de jugement principal en analyse uni et multivariée (modèle de Cox). (n=119)

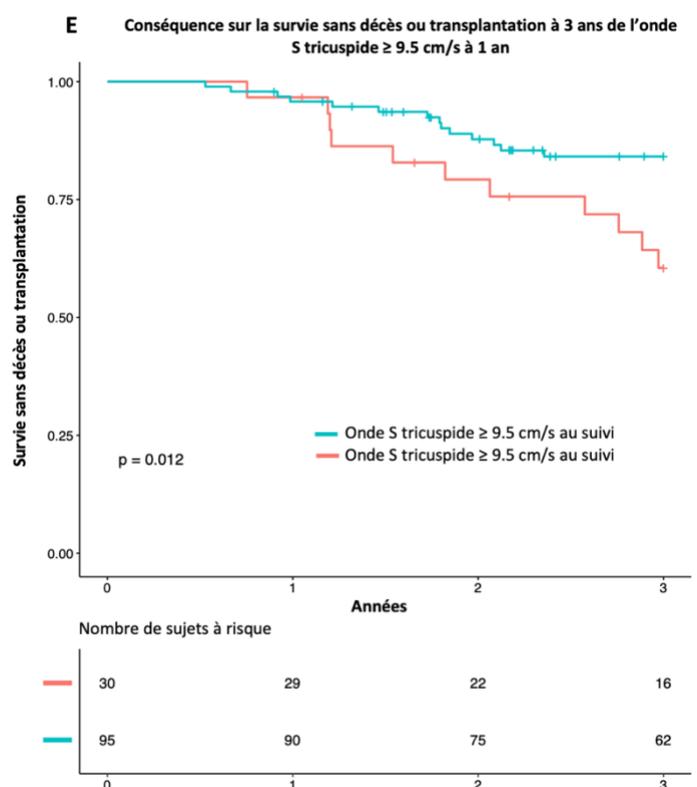
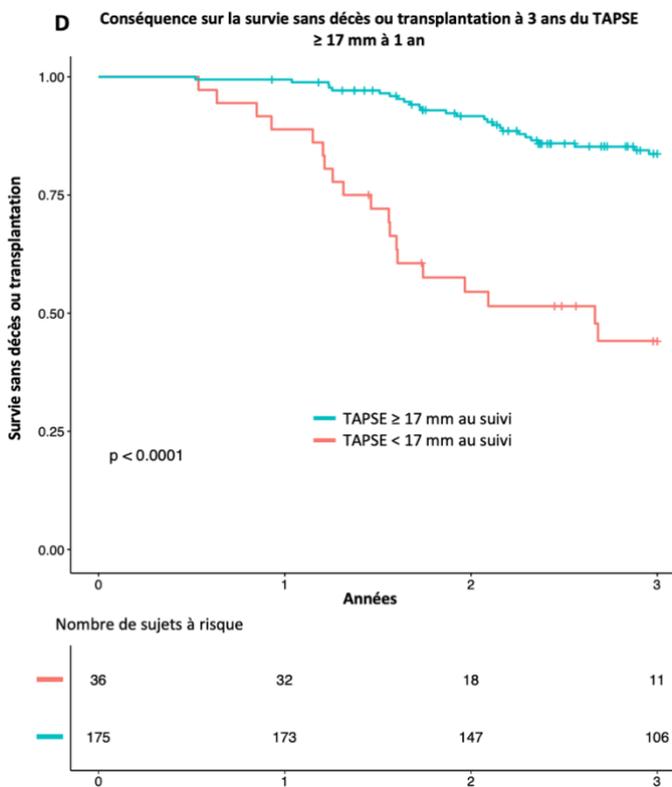
	Analyse univariée			Analyse multivariée (n=119)		
	HR	IC95%	Valeur de p	HR	IC95%	Valeur de p
Amélioration du TAPSE à 1 an	0.15	0.06 - 0.38	< 0.01	0.23	0.06 - 0.87	0.03
TAPSE ≥ 17 mm à 1 an	0.23	0.11 - 0.52	< 0.01	0.95	0.25-3.59	0.93
Gain de l'onde S tricuspide > 1 cm/s à 1 an	0.25	0.08 - 0.71	< 0.01	0.34	0.09-1.26	0.11
Onde S tricuspide ≥ 9.5 cm/s à 1 an	0.38	0.17 - 0.83	0.02	0.63	0.24-1.70	0.36
Diminution de la STDVD > 2 cm ² à 1 an	0.16	0.05 - 0.52	< 0.01	0.79	0.31-2.01	0.61

Les courbes de survie de Kaplan-Meier pour l'amélioration du TAPSE, l'amélioration de l'onde S et la diminution de la STDVD sont présentées en **figure 15**. La survie à 1 an était

respectivement de 96%, 100% et 100% parmi les patients avec une amélioration du TAPSE, de l'onde S tricuspide > 1 cm/s et de la STDVD > 2 cm².

Figure 15. Courbes de survie de Kaplan-Meier sur le critère de jugement principal des paramètres échographiques identifiés par « arbres décisionnels »





2. Approche échographique combinée

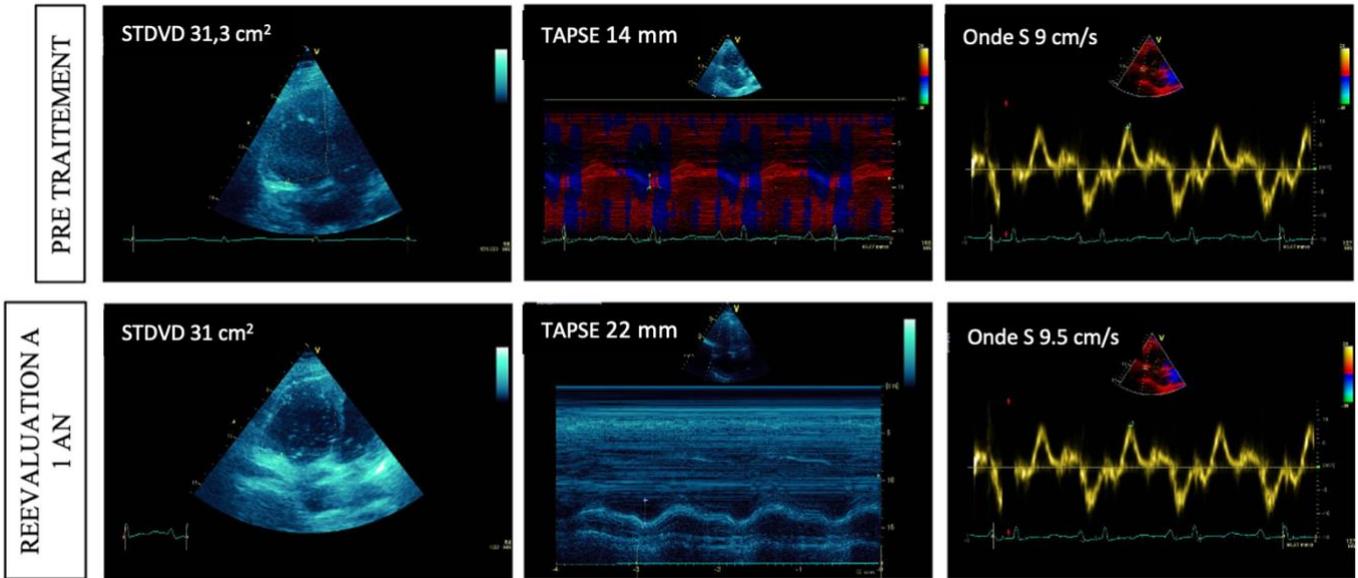
2.1. Définition du remodelage inverse ventriculaire droit

Puisqu'aucune définition consensuelle n'existe, nous avons décidé d'utiliser 2 types de paramètres pour définir le remodelage inverse : un paramètre morphologique (par analogie avec les volumes VG) et un paramètre de fonction systolique (par analogie avec la FEVG pour le VG).

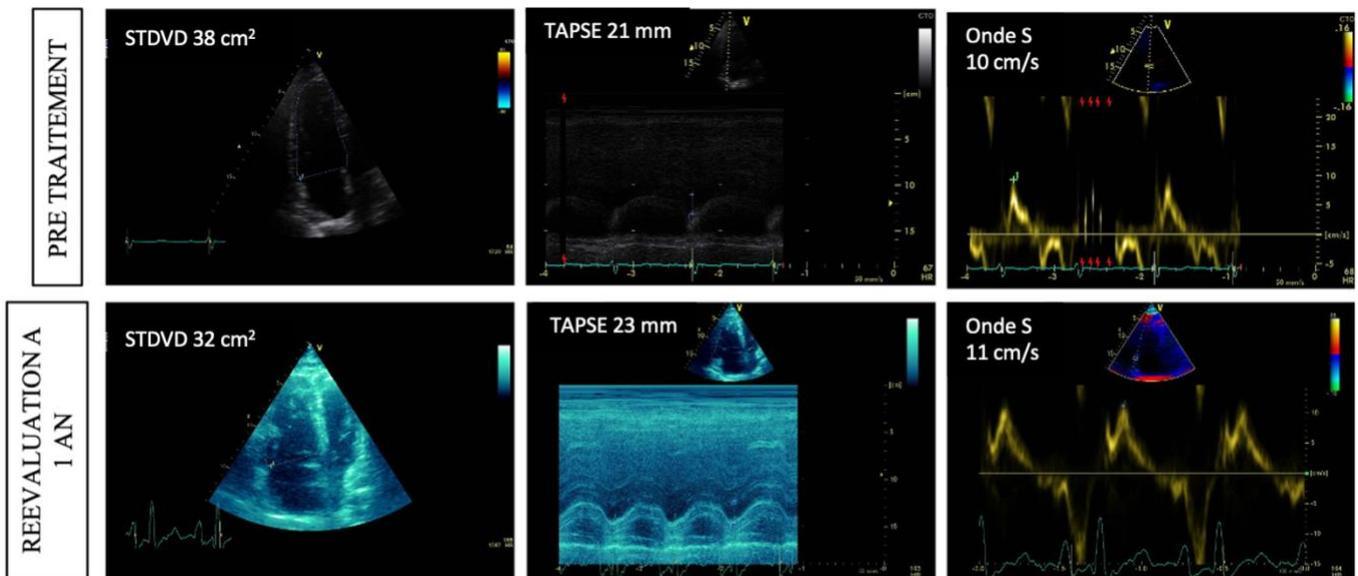
Pour choisir les paramètres, nous avons utilisé 2 des 3 paramètres qui avaient démontré leur intérêt pronostique dans notre étude via les « arbres décisionnels » définissant ainsi :

- Le remodelage inverse **complet** : amélioration de la taille (amélioration de la STDVD > 2 cm²) **et** de la fonction systolique VD (amélioration du TAPSE > 0 mm) à 1 an
- Le remodelage inverse **partiel** : amélioration de la taille **ou** de la fonction systolique VD à 1 an
- Le remodelage inverse **absent** : pas d'amélioration de la taille **ni** de la fonction systolique VD à 1 an

Figure 16. Exemple de 2 patients : un avec un remodelage inverse partiel et un avec un remodelage inverse complet tel que nous l'avons défini.



Homme de 43 ans, porteur d'une HTAP secondaire à une infection par VIH diagnostiquée en 2014. L'évaluation échocardiographique à 1 an sous TRACLEER et REVATIO retrouve un **remodelage inverse partiel** du ventricule droit tel que nous l'avons défini. A 1 an, la STDVD reste quasiment identique alors qu'il existe une amélioration significative du TAPSE.



Femme de 42 ans, porteur d'une HTAP idiopathique diagnostiquée en 2011. L'évaluation échocardiographique à 1 an sous bithérapie par TRACLEER et REVATIO retrouve un **remodelage inverse complet** du ventricule droit tel que nous l'avons défini. A 1 an, la STDVD diminue de 6,1 cm², le TAPSE augmente de 2 mm et l'onde S tricuspide augmente de 1,2 cm/s. Cette patiente est toujours en vie, NYHA2.

2.2. Application à la cohorte d'entraînement.

Cette définition a été appliquée à la cohorte d'entraînement créant ainsi 3 groupes composés respectivement de 48, 39 et 35 patients. Il n'existait aucune différence significative entre les 3 groupes en termes de démographie, étiologie de l'HTAP, antécédents, facteurs de risque cardiovasculaires et données hémodynamiques lors de l'évaluation initiale (**tableaux 14 et 15**).

A l'inclusion et au suivi, les patients du groupe « absence de remodelage inverse » avaient présenté plus d'hospitalisations pour IC dans l'année ($p=0.02$). Ils présentaient aussi significativement plus de signes d'insuffisance cardiaque clinique ($p<0.01$) et un taux de NT-pro-BNP significativement plus élevé à 1 an ($p<0.01$).

En termes de données échographiques, il n'existait aucune différence significative concernant la fonction systolique VD entre les 3 groupes à l'inclusion ($p>0.05$). Les patients du groupe « remodelage inverse complet » avaient un VD significativement plus dilaté à l'inclusion ($p<0.01$) ainsi que des pressions de remplissage ventriculaire gauche plus basses ($p<0.01$) que les 2 autres groupes. (**tableau 15**).

A 1 an, le groupe « absence de remodelage inverse » gardait un ventricule droit significativement plus dilaté que les 2 autres ($p=0.01$) avec une fonction systolique longitudinale plus altérée mais restant néanmoins quasi-préservée (TAPSE 16 mm $p<0.01$, Onde S tricuspide 10 cm/s $p<0.01$).

Dans le groupe « remodelage inverse complet » une amélioration significativement plus importante de la classe fonctionnelle NYHA (-1.0, $p<0.01$), du TM6 (+75 m, $p=0.03$), du NT-pro-BNP (+832 pg/mL, $p<0.01$) et des RVP (-2.9 UW, $p=0.01$). Que ce soit les paramètres de taille VD (STDVD et diamètres, surface OD), de fonction VD (TAPSE, FRS et strain), ceux évaluant les pressions et résistances vasculaires pulmonaires (V_{maxIT} et TAP) ou encore ceux concernant le VG (DTDVG et masse VG), l'amélioration était significativement plus importante dans ce groupe que dans les 2 autres (**tableau 16**).

Tableau 14. Caractéristiques initiales de la cohorte, stratifiées selon le type de remodelage inverse.

	Remodelage absent (n=35)	Remodelage partiel (n=39)	Remodelage complet (n=48)	Valeur de p
Démographie				
Mâle, n (%)	10 (29%)	14 (36%)	21 (44%)	0.36
Age, année	62 (53, 76)	57 (47, 67)	55 (47, 67)	0.26
IMC, kg/m ²	26.8 (23.0, 31.1)	25.9 (21.1, 29.8)	26.0 (22.4, 29.7)	0.57
Étiologie de l'HTAP, n (%)				
Héritable, n (%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (2%)	0.76
Idiopathique, n (%)	6 (17%)	6 (17%)	12 (26%)	
Drogues et toxiques, n (%)	4 (11%)	1 (3%)	2 (4%)	
Cardiopathies congénitales, n (%)	7 (20%)	10 (29%)	6 (13%)	
Connectivites, n (%)	9 (26%)	11 (31%)	11 (23%)	
VIH, n (%)	3 (9%)	3 (9%)	5 (11%)	
Porto-pulmonaire, n (%)	5 (14%)	3 (9%)	9 (19%)	
Maladies veino-occlusive, n (%)	0 (0%)	1 (3%)	1 (2%)	
Antécédents et FDRCV, n (%)				
Obésité, n (%)	9 (26%)	9 (23%)	12 (25%)	0.96
Diabète, n (%)	3 (9%)	7 (18%)	8 (17%)	0.47
Hypertension artérielle, n (%)	15 (43%)	17 (44%)	20 (42%)	0.98
Tabagisme, n (%)	15 (43%)	13 (33%)	25 (52%)	0.21
Dyslipidémie, n (%)	9 (26%)	11 (28%)	9 (19%)	0.56

Les valeurs sont présentées ainsi : n (%), moyenne \pm DS ou médiane (Q1, Q3).

Abréviations : IMC : indice de masse corporelle, HTAP : hypertension artérielle pulmonaire, VIH : virus de l'immunodéficience humaine, FDRCV : facteurs de risque cardiovasculaires.

Tableau 15. Caractéristiques lors de l'évaluation initiale et à 1 an, stratifié en fonction du type de remodelage inverse VD

	REMODELAGE ABSENT (n=35)		REMODELAGE PARTIEL (n=39)		REMODELAGE COMPLET (n=48)		Valeur de p	
	Évaluation initiale	Évaluation à 1 an	Évaluation initiale	Évaluation à 1 an	Évaluation initiale	Évaluation à 1 an	Évaluation initiale	Évaluation à 1 an
CLINIQUE								
Classe fonctionnelle NYHA, n(%)							0.47	< 0.01
1	1 (3%)	2 (6%)	0 (0%)	3 (8%)	0 (0%)	4 (9%)		
2	7 (20%)	9 (26%)	15 (38%)	19 (51%)	13 (27%)	33 (70%)		
3	22 (63%)	19 (54%)	19 (49%)	13 (35%)	27 (56%)	9 (19%)		
4	5 (14%)	5 (14%)	5 (13%)	2 (5%)	8 (17%)	1 (2%)		
TM6, m	263 (168, 353)	271 (110, 381)	357 (182, 432)	330 (180, 405)	297 (216, 387)	378 (270, 425)	0.18	0.07
Signes d'IC, n (%)	14 (42%)	13 (37%)	7 (18%)	5 (14%)	14 (30%)	6 (13%)	0.08	0.01
Hospitalisation pour IC dans l'année, n (%)	11 (31%)	9 (26%)	3 (8%)	4 (10%)	7 (15%)	1 (2%)	0.02	< 0.01
Syncope, n (%)	3 (9%)	1 (3%)	3 (8%)	0 (0%)	2 (4%)	1 (2%)	0.64	0.60
Fréquence cardiaque, bpm	80 (73, 89)	80 (71, 91)	75 (70, 90)	78 (69, 90)	78 (70, 90)	75 (65, 87)	0.85	0.23
PAM, mmHg	93 (81, 102)	83 (77, 97)	95 (84, 100)	83 (80, 91)	88 (83, 101)	87 (80, 99)	0.81	0.54
BIOLOGIE								
NT-pro BNP, ng/mL	833 (266, 1632)	1430 (514, 3451)	570 (194, 2629)	451 (101, 1342)	1875 (437, 3119)	295 (143, 565)	0.11	< 0.01
Créatininémie, µmol/L	65 (59, 84)	76 (63, 105)	88 (65, 106)	77 (65, 90)	77 (69, 100)	75 (61, 91)	0.11	0.91
ECHOCARDIOGRAPHIE								
Diamètre basal VD, mm	40 (34, 45)	39 (35, 46)	35 (32, 42)	37 (32, 41)	41 (36, 45)	34 (31, 38)	0.04	0.05
Diamètre longitudinal VD, mm	78 (72, 85)	80 (72, 86)	78 (74, 84)	76 (73, 85)	83 (75, 90)	77 (71, 85)	0.12	0.88
Diamètre médian VD, mm	38 (35, 43)	41 (35, 47)	38 (31, 42)	37 (31, 40)	43 (38, 50)	35 (31, 40)	< 0.01	0.01
STDVD, cm ²	29.0 (21.3, 33.6)	30.6 (23.0, 33.8)	26.0 (20.7, 30.7)	25.0 (20.0, 32.0)	33.1 (27.8, 37.7)	26.4 (20.9, 32.0)	< 0.01	0.10
TAPSE, mm	19 (16, 22)	16 (14, 19)	17 (15, 19)	21 (18, 24)	17 (14, 18)	21 (19, 24)	0.08	< 0.01
Onde S tricuspide, cm/s	11.0 (8.0, 13.0)	10.0 (8.0, 12.0)	10.0 (8.0, 12.0)	11.0 (10.0, 13.0)	10.0 (8.0, 12.0)	11.6 (10.5, 15.0)	0.34	< 0.01
Strain longitudinal VD, %	-14.2 (-20.8, -12.0)	-13.6 (-16.5, -11.6)	-13.0 (-16.1, -9.4)	-16.0 (-19.3, -13.4)	-14.2 (-17.1, -10.3)	-16.7 (-21.9, -14.5)	0.37	0.07
FRS, %	38 (25, 42)	33 (28, 43)	41 (28, 48)	36 (32, 44)	31 (26, 40)	37 (32, 44)	0.17	0.36
VmaxIT, m/s	3.9 (3.5, 4.2)	4.0 (3.4, 4.4)	3.9 (3.5, 4.4)	3.5 (3.1, 4.1)	3.9 (3.5, 4.3)	3.5 (3.2, 4.0)	1.00	0.06
TAP, ms	77 (67, 82)	79 (55, 100)	77 (60, 93)	91 (70, 100)	65 (50, 83)	85 (73, 92)	0.36	0.36
Surface OD, cm ²	22.8 (15.5, 32.3)	22.5 (16.2, 30.6)	20.0 (15.4, 27.8)	19.5 (15.0, 27.2)	22.0 (16.0, 30.0)	19.0 (16.1, 24.9)	0.47	0.26
Diamètre VCI, mm	19 (16, 26)	20 (16, 22)	15 (12, 21)	15 (12, 20)	20 (12, 22)	16 (12, 21)	0.39	0.11

Épanchement péricardique, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.34	0.34
FEVG, %	66 (61, 75)	65 (61, 70)	64 (57, 68)	61 (56, 67)	63 (59, 70)	63 (60, 69)	0.17	0.19
DTDVG, mm	45 (40, 48)	43 (38, 49)	48 (42, 52)	49 (44, 51)	45 (38, 50)	49 (44, 54)	0.29	< 0.01
Masse VG, g/m ²	72 (64, 91)	70 (62, 81)	75 (58, 85)	76 (65, 94)	65 (52, 90)	87 (69, 97)	0.24	0.10
Surface OG, cm ²	16.9 (14.0, 22.9)	16.8 (12.2, 20.8)	16.1 (13.0, 20.0)	20.0 (15.1, 23.8)	16.0 (14.3, 19.5)	17.9 (14.5, 20.7)	0.46	0.36
Volume OG, mL/m ²	28.0 (20.1, 43.6)	28.3 (20.6, 33.8)	29.0 (20.5, 32.4)	28.5 (22.8, 37.5)	25.7 (17.0, 34.0)	30.5 (20.1, 34.8)	0.58	0.89
Onde E mitral, cm/s	79 (49, 101)	75 (49, 90)	61 (41, 78)	77 (60, 96)	51 (41, 66)	74 (54, 85)	0.02	0.82
Onde A mitral, cm/s	68 (53, 75)	65 (49, 89)	66 (51, 86)	72 (55, 84)	72 (61, 88)	89 (63, 104)	0.31	0.05
e' mitral, cm/s	8.0 (7.0, 10.0)	8.0 (5.0, 11.0)	6.6 (5.8, 10.2)	9.0 (7.9, 9.8)	8.0 (6.0, 9.8)	9.2 (7.8, 11.0)	0.59	0.37
E/A mitral	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.7, 1.3)	0.8 (0.7, 1.1)	1.0 (0.7, 1.6)	0.7 (0.6, 0.8)	0.8 (0.7, 1.0)	< 0.01	0.19
E/e' mitral	8.4 (6.3, 11.9)	8.5 (6.5, 12.4)	8.9 (6.4, 11.5)	8.4 (6.7, 11.1)	6.2 (4.7, 9.2)	7.6 (6.4, 9.6)	0.21	0.55
HEMODYNAMIQUE								
POD, mmHg	7 (4, 12)	8 (4, 12)	6 (4, 10)	6 (3, 8)	6 (4, 9)	6.0 (2, 9)	0.80	0.19
PAPm, mmHg	39 (31, 46)	37 (29, 46)	45 (34, 54)	36 (30, 42)	45 (36, 52)	36 (30, 44)	0.28	0.94
Index cardiaque, L/min/m ²	2.7 (2.3, 3.6)	3.5 (2.8, 3.8)	2.9 (2.4, 3.6)	3.5 (2.9, 4.5)	2.6 (2.1, 3.1)	3.4 (3.0, 4.0)	0.22	0.44
PAPO, mmHg	10 (6, 13)	12 (5, 16)	9 (6, 12)	8 (5, 12)	8 (5, 11)	8 (6, 11)	0.28	0.45
RVP, UW	5.5 (3.8, 7.0)	4.6 (2.8, 6.8)	5.6 (4.0, 9.4)	4.9 (2.8, 6.2)	7.7 (5.0, 10.4)	4.1 (3.1, 6.4)	0.13	0.92

Tableau 16. Changement des paramètres cliniques, échographiques et invasifs entre l'évaluation initiale et celle à 1 an en fonction du type de remodelage inverse ventriculaire droit.

	Remodelage absent (n=35)	Remodelage partiel (n=39)	Remodelage complet (n=48)	Valeur de p
CLINIQUES				
Classe fonctionnelle NYHA	0 (0, 0)	0 (-1, 0)	-1 (-1, 0)	< 0.01
TM6, m	0 (-30, 25)	12 (-13, 67)	75 (4, 108)	0.03
NT-pro BNP, ng/mL	70 (-685, 599)	-11 (-1226, 58)	-832 (-2536, -168)	< 0.01
ECHOGRAPHIE				
Diamètre basal VD, mm	0 (-2, 1.5)	0 (-2, 4)	-5 (-9, -3)	< 0.01
Diamètre longitudinal VD, mm	-1 (-2, 4)	1 (-4, 6)	-2 (-7, 1)	0.08
Diamètre médian VD, mm	2 (-3, 4)	-2 (-5, 3)	-9 (-11, -4)	< 0.01
STDVD, cm ²	1.0 (-0.2, 2.0)	-1.0 (-2.0, 1.0)	-5.7 (-8.9, -3.2)	< 0.01
TAPSE, mm	-2.0 (-2.5, -1.0)	3.0 (1.0, 6.5)	4.5 (3.0, 8.0)	< 0.01
Onde S tricuspide, cm/s	-0.2 (-2.0, 0.0)	2.0 (0.0, 3.0)	2.0 (1.0, 3.0)	< 0.01
Strain longitudinal VD, %	1.8 (-1.4, 6.9)	-1.6 (-5.1, 0.0)	-4.9 (-8.3, -0.8)	0.03
FRS, %	0.8 (-8.5, 3.5)	-1.0 (-5.8, 4.8)	4.5 (-0.2, 11.2)	0.03
VmaxIT, m/s	0.0 (-0.1, 0.2)	-0.2 (-0.6, 0.1)	-0.4 (-0.8, 0.1)	0.02
TAP, ms	-1.0 (-18.5, 2.5)	-1.2 (-2.5, 11.0)	18.5 (7.5, 32.2)	0.01
Surface OD, cm ²	0.8 (-2.0, 3.5)	0.9 (-3.0, 4.1)	-2.6 (-6.5, -0.2)	< 0.01
Diamètre VCI, mm	0.0 (-4.0, 4.0)	-0.2 (-3.5, 6.8)	-2.0 (-8.8, 0.8)	0.51
FEVG, %	0.0 (-6.0, 3.0)	-1.0 (-5.5, 3.5)	1.5 (-3.0, 6.2)	0.29
DTDVG, mm	0.0 (-5.0, 1.8)	0.0 (-2.0, 5.5)	5.0 (0.5, 7.5)	< 0.01
Masse VG, g/m ²	0.0 (-22.0, 7.0)	4.0 (-3.0, 13.0)	12.0 (-2.2, 29.8)	< 0.01
Onde E mitral, cm/s	1.0 (-0.5, 8.0)	18.0 (-3.5, 25.8)	15.0 (2.5, 27.5)	0.14
Onde A mitral, cm/s	1.0 (-0.8, 9.0)	0.0 (-11.8, 6.2)	2.5 (-4.0, 13.0)	0.27
e' mitral, cm/s	0.0 (-1.5, 1.0)	1.0 (-0.8, 3.0)	1.2 (-1.0, 2.2)	0.56
E/A mitral	-0.0 (-0.2, 0.0)	0.1 (-0.0, 0.5)	0.1 (0.0, 0.3)	< 0.01
E/e' mitral	0.2 (-0.5, 1.5)	-0.4 (-1.3, 1.9)	1.2 (-0.9, 2.5)	0.46
Surface OG, cm ²	1.0 (0.1, 3.6)	1.7 (0.4, 4.8)	2.0 (0.0, 3.4)	0.58
Volume OG, mL/m ²	4.8 (-0.4, 6.8)	1.0 (-3.1, 5.8)	3.2 (-0.8, 10.0)	0.61
HEMODYNAMIQUE				
POD, mmHg	1.0 (-2.0, 5.0)	-1.0 (-2.5, 1.2)	-1.0 (-4.0, 1.0)	0.17
Index cardiaque, L/min/m ²	3.2 (2.0, 4.1)	3.1 (2.4, 4.1)	3.4 (2.5, 4.4)	0.67
RVP, UW	-0.8 (-1.8, 0.4)	-2.4 (-3.4, -1.0)	-2.9 (-5.5, -1.0)	0.01

Les valeurs sont présentées ainsi : médiane (Q1, Q3).

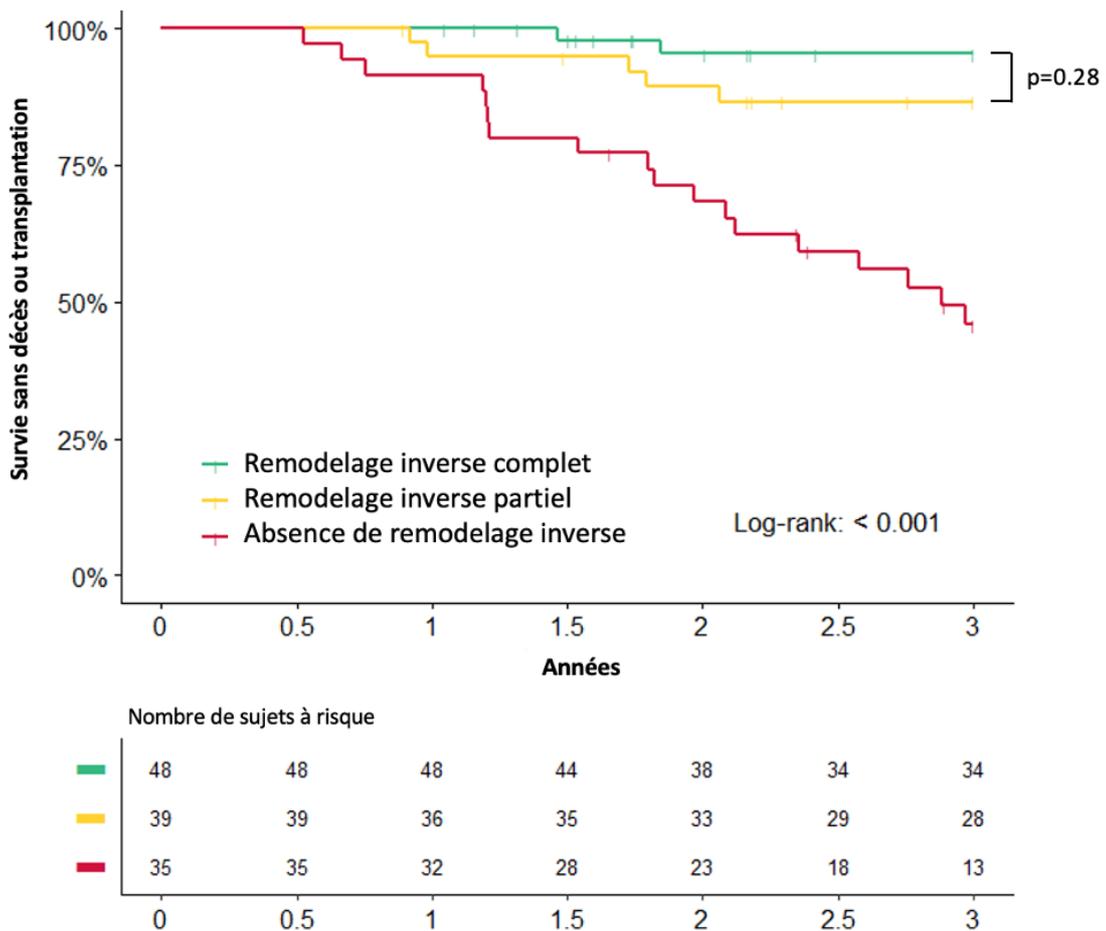
Abréviations : NYHA : New York Heart Association, NTproBNP : N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide, VD : Ventricule droit, STDVD : surface télé-diastolique ventriculaire droite, TAPSE : tricuspide annular plane systolic excursion, FRS : fraction de raccourcissement de surface, TAP : temps d'accélération pulmonaire, OD : oreillette droite, VCI : veine cave inférieure, DTDVG : diamètre télé-diastolique ventriculaire gauche, VG : ventricule gauche, OG : oreillette gauche, POD : pression dans l'oreillette droite, RVP : résistances vasculaires pulmonaires

2.3. Impact pronostic du remodelage inverse.

Par rapport à l'absence de remodelage inverse, la présence d'un remodelage complet ou partiel était significativement associée au critère de jugement principal : HR=0.21, IC95% [0.08-0.56], $p < 0.01$, HR = 0.07, IC95% [0.02-0.39], $p < 0.01$, respectivement (log-rank $p < 0.01$, courbe de survie de Kaplan-Meier, **figure 17**).

La médiane de survie dans le groupe « absence de remodelage » était de 2.9 ans. A 1 an, le taux de survie était de 100%, 92%, 90% respectivement dans les groupes remodelage inverse complet, partiel et absent.

Figure 17. Survie sans décès ou transplantation à 3 ans en fonction du type de remodelage



3. Approche multiparamétrique de stratification du risque : la *French Method*

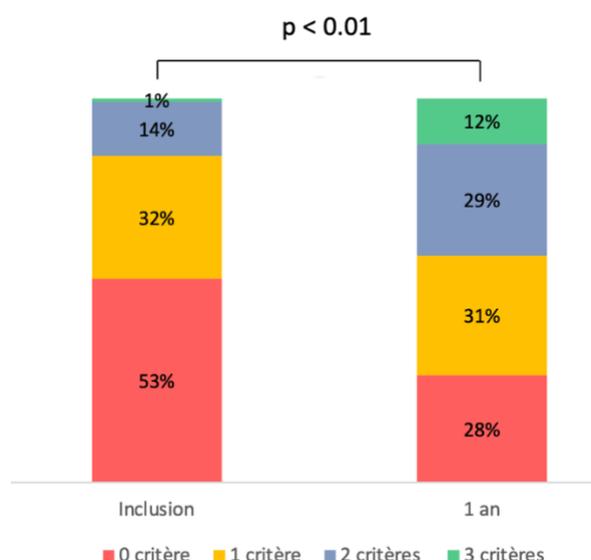
3.1. *French Method* dans la cohorte d'entraînement

Le score de stratification du risque non invasif ou *French Method* (132) n'a pu être calculé que chez 76/126 patients à l'inclusion et chez 80/126 patients à 1 an.

Comparativement à l'inclusion, on notait une amélioration significative du nombre de patients en classe NYHA I-II (58% versus 29%, $p < 0.01$) et avec un taux de NTproBNP < 300 ng/mL à 1 an (43% versus 21%, $p < 0.01$). Le test de marche de 6 minutes ne différait pas significativement (13% versus 19% à 1 an, $p = 0.25$).

Il existait significativement plus de patients présentant les 3 critères de bas risque lors de l'évaluation à 1 an qu'à l'inclusion ($p < 0.01$), **figure 18**.

Figure 18. Comparaison entre le nombre de critères de bas risque atteint entre l'inclusion et à 1 an (« French method »)



3.2. Implémentation de l'échographie dans la *French Method*

Le seul paramètre échographique indépendamment à la survie sans décès ou transplantation à 3 ans était l'amélioration du TAPSE > 0 mm (**tableau 13**).

Ainsi, un nouveau score à 4 critères (incluant cette variable et les 3 autres de la *French Method*) a été calculé chez les 80/126 patients : 14%, 18%, 32%, 26% et 10% des patients avaient respectivement 0, 1, 2, 3 et 4 critères de bas risque atteint à 1 an.

Les 4 critères de ce nouveau score ont été inclus dans une analyse de Cox uni- puis multivariée (ajustées entre elles). Consécutivement à un manque de données, celle-ci n'a été

possible que chez 80 patients : aucun des 4 critères n'était indépendamment associés au critère de jugement principal (**tableau 17**).

Tableau 17. Association des 4 critères de stratification du risque non invasive avec le critère de jugement principal en analyse de Cox uni et multivariée.

	Univariée			Multivariée (n=80)		
	HR	IC à 95%	p	HR	IC à 95%	p
Amélioration du TAPSE à 1 an	0.15	0.06-0.38	< 0.01	0.32	0.09-1.11	0.07
NYHA I-II à 1 an	0.37	0.16-0.84	0.01	0.70	0.18-2.68	0.44
TM6 > 440 m à 1 an	0.53	0.12-2.31	0.4	1.06	0.19-6.02	0.61
NTproBNP < 300 ng/mL ou BNP < 50 ng/L à 1 an	0.36	0.10-1.21	0.01	0.61	0.17-2.19	0.95

La classe fonctionnelle NYHA, le TM6 ainsi que le taux de NT-pro-BNP ont été inclus dans un processus d'imputation statistiques (respectivement de 2%, 25% et 20% de données manquantes). Les 2 scores (initial et celui incluant l'amélioration du TAPSE) ont été de nouveau calculés dans les 10 séries de 126 patients.

Les résultats de l'analyse de Cox univariée pour les 2 scores sont présentés dans le **tableau 18** avec les données avant et après imputation.

Les résultats avant imputation confirment la valeur pronostique de chacun des 2 scores sans être cependant statistiquement significatifs. La survie sans évènement à 3 ans était de 100% si les 4 critères non invasifs étaient atteints au suivi.

Après imputation, le score original non invasif était significativement associé au critère de jugement principal tout comme notre score incluant l'amélioration du TAPSE.

Les courbes de survie de Kaplan Meier pour les 2 scores, avant et après imputation sont présentées en **figure 17**.

Tableau 18. Modèle de Cox univarié sur le critère de jugement principal en fonction du nombre de critères de bas risque atteints à 1 an, avant et après imputation multiple.

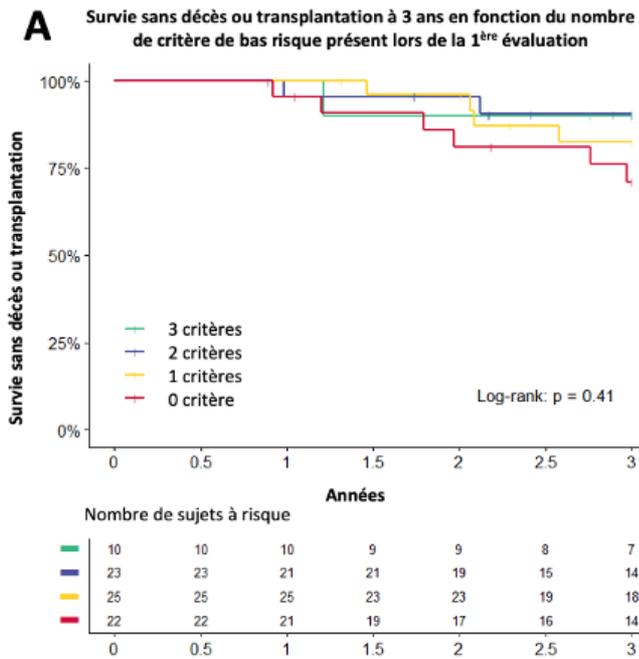
	AVANT IMPUTATION			APRES IMPUTATION			
		HR	IC 95%	p (LR)	HR	IC 95%	p (LR)
<i>French method</i>				0.4			NC
0 critère atteint	(n=22)	Ref (HR=1)	Ref		(n=339)	Ref (HR=1)	Ref
1 critère atteint	(n=25)	0.55	0.15 – 1.94		(n=455)	0.55	0.17 – 1.78
2 critères atteints	(n=23)	0.32	0.06 – 1.59		(n=345)	0.25	0.06 – 0.97
3 critères atteints	(n=10)	0.34	0.04 – 2.79		(n=121)	0.19	0.02 – 1.53
Score incluant l'amélioration du TAPSE				0.2			NC
0 critère atteint	(n=11)	Ref (HR=1)	Ref		(n=209)	Ref (HR=1)	Ref
1 critère atteint	(n=14)	0.65	0.15 – 2.93		(n=262)	0.59	0.16 – 2.09
2 critères atteints	(n=26)	0.42	0.11 – 1.68		(n=394)	0.26	0.07 – 0.91
3 critères atteints	(n=21)	0.29	0.05 – 1.61		(n=302)	0.14	0.03 – 0.64
4 critères atteints	(n=8)	NC	NC		(n=93)	NC	NC

Abréviations : IC 95% : Intervalle de confiance à 95%, HR: Hazard Ratio, LR: Likelihood ratio test, NC: non calculable. .

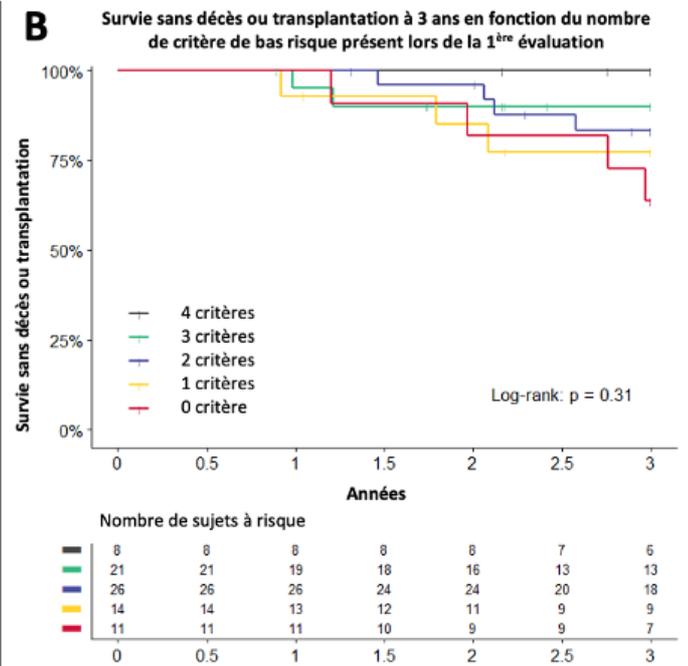
Figure 17. Courbes de survie de Kaplan-Meier sur le critère de jugement principal pour les scores de risque non invasif avant (A et B) et après (C et D) imputation.

AVANT IMPUTATION

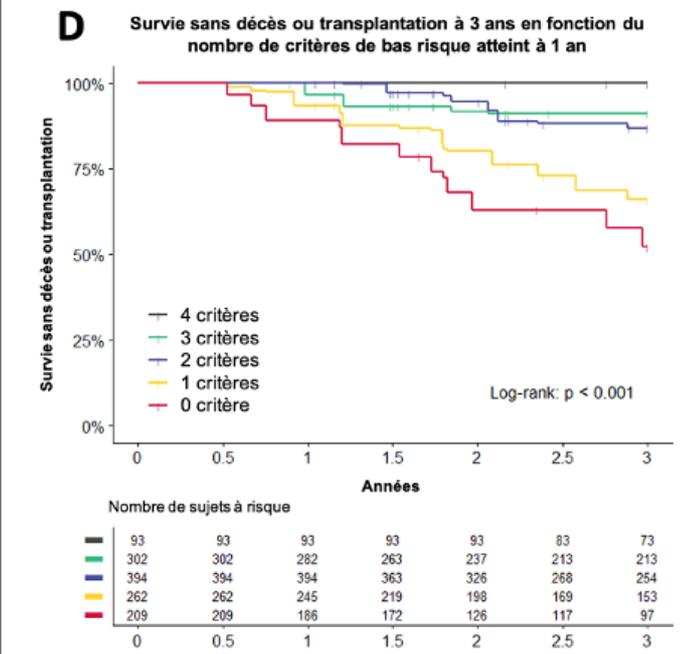
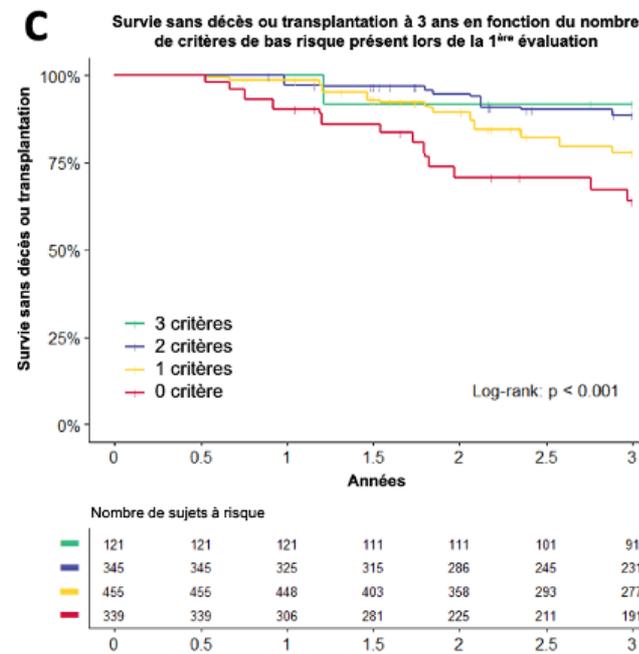
SCORE NON INVASIF « FRENCH METHOD »



NOUVEAU SCORE AVEC L'AMELIORATION DU TAPSE



APRES IMPUTATION



IV. Cohorte de validation

1. Caractéristiques de la cohorte

Cette cohorte comprenait l'ensemble des patients HTAP inclus à l'hôpital Bicêtre entre le 01/01/2013 et le 31/12/2018 soit 506 patients. Après exclusion de ceux ne pouvant pas intégrer notre étude, la cohorte de validation était constituée de 211 patients (**tableau 19**).

2. Application des seuils échographiques

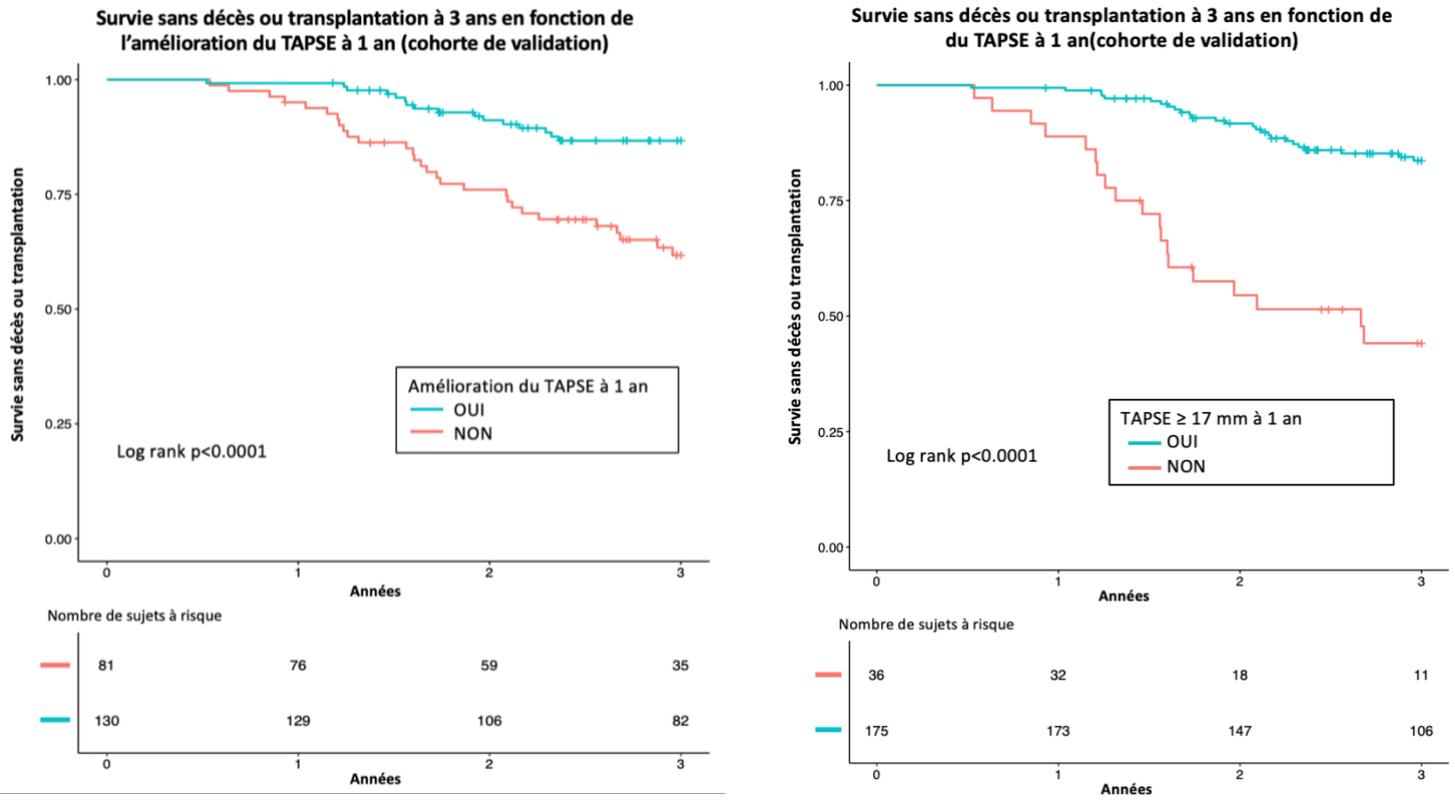
Le seuil des recommandations de 17 mm pour le TAPSE ainsi que l'amélioration du TAPSE à 1 an (identifié par les arbres décisionnels) a été appliqué à cette cohorte avec des résultats statistiquement significatifs sur la survie sans décès ou transplantation à 3 ans en analyse univariée : respectivement, HR=0.21, IC95% [0.11-0.37], $p<0.001$ et HR=0.31, IC95% [0.17-0.56], $p<0.001$, **figure 18**.

Secondairement à un manque de données trop important sur les autres paramètres échographiques d'intérêt (onde S tricuspide et STDVD), il n'a pas été possible d'appliquer l'approche échographique multiparamétrique (remodelage inverse ventriculaire droit) dans cette cohorte (l'onde S tricuspide et la STDVD étaient respectivement renseignés chez 18/211 et 1/211 patients).

Tableau 19. Caractéristiques à l'inclusion et à 1 an de la cohorte de validation.

	Évaluation initiale (n=211)	Évaluation à 1 an (n=211)
Démographie		
Homme, n (%)	75 (35)	/
Age, an	58±17	
Étiologie de l'HTAP, n (%)		
Héréditaire, n (%)	10 (5)	/
Idiopathique, n (%)	39 (18)	
Drogues et toxiques, n (%)	25 (12)	
Cardiopathies congénitales, n (%)	13 (6)	
Connectives, n (%)	49 (23)	
Infection par le VIH, n (%)	6 (3)	
Porto-pulmonaire, n (%)	51 (24)	
Maladie veino-occlusive pulmonaire, n (%)	40 (19)	
Antécédents et FDRCV, n (%)		
HTA, n (%)	84 (4)	/
Diabète, n (%)	0 (0)	
Insuffisance rénale chronique, n (%)	0 (0)	
Tabagisme, n (%)	94 (44)	
Évaluation clinique		
Classe fonctionnelle NYHA 3-4, n (%)	118 (56)	72 (34)
Fréquence cardiaque, /min	84 (75, 94)	73 (69, 80)
TM6, m	382 (259, 480)	422 (300, 504)
NT-pro-BNP, ng/mL	302 (103, 926)	216 (78, 856)
BNP, ng/L	97 (47, 265)	51 (23, 143)
Évaluation échocardiographique		
STDVD, cm ²	18 (18, 18)	/
TAPSE, mm	19 (16, 23)	22 (18, 25)
Onde S tricuspide, cm/s	12 (9, 13)	11 (11, 13)
Vmax IT, m/s	3.6 (3.2, 4.2)	3.5 (3.1, 4.2)
Surface de l'OD, cm ²	20 (16, 25)	19 (15, 26)
Epanchement péricardique	30 (14)	32 (15)
FEVG, %	60 (60, 65)	60 (60, 65)
Surface de l'OG, cm ²	18 (15, 24)	19 (16, 24)
Onde E mitral, cm/s	35 (22, 47)	/
Évaluation hémodynamique		
PAPm, mmHg	46 (39, 55)	39 (33, 42)
PAPs, mmHg	73 (62, 85)	62 (50, 72)
PAPd, mmHg	29 (24, 37)	23 (17, 29)
PAPO, mmHg	9 (7, 11)	8 (6, 10)
POD, mmHg	8 (5, 11)	5 (3, 9)
RVP, UW	8.0 (5.2, 12.1)	5.0 (3.2, 8.5)
IC, L/min/m ²	2.6 (1.9, 3.5)	3.4 (2.6, 4.0)

Figure 18. Survie sans décès ou transplantation à 3 ans en fonction de l'amélioration du TAPSE ou TAPSE ≥ 17 mm au suivi (cohorte de validation)



3. Approche multiparamétrique de stratification du risque : la *French Method*.

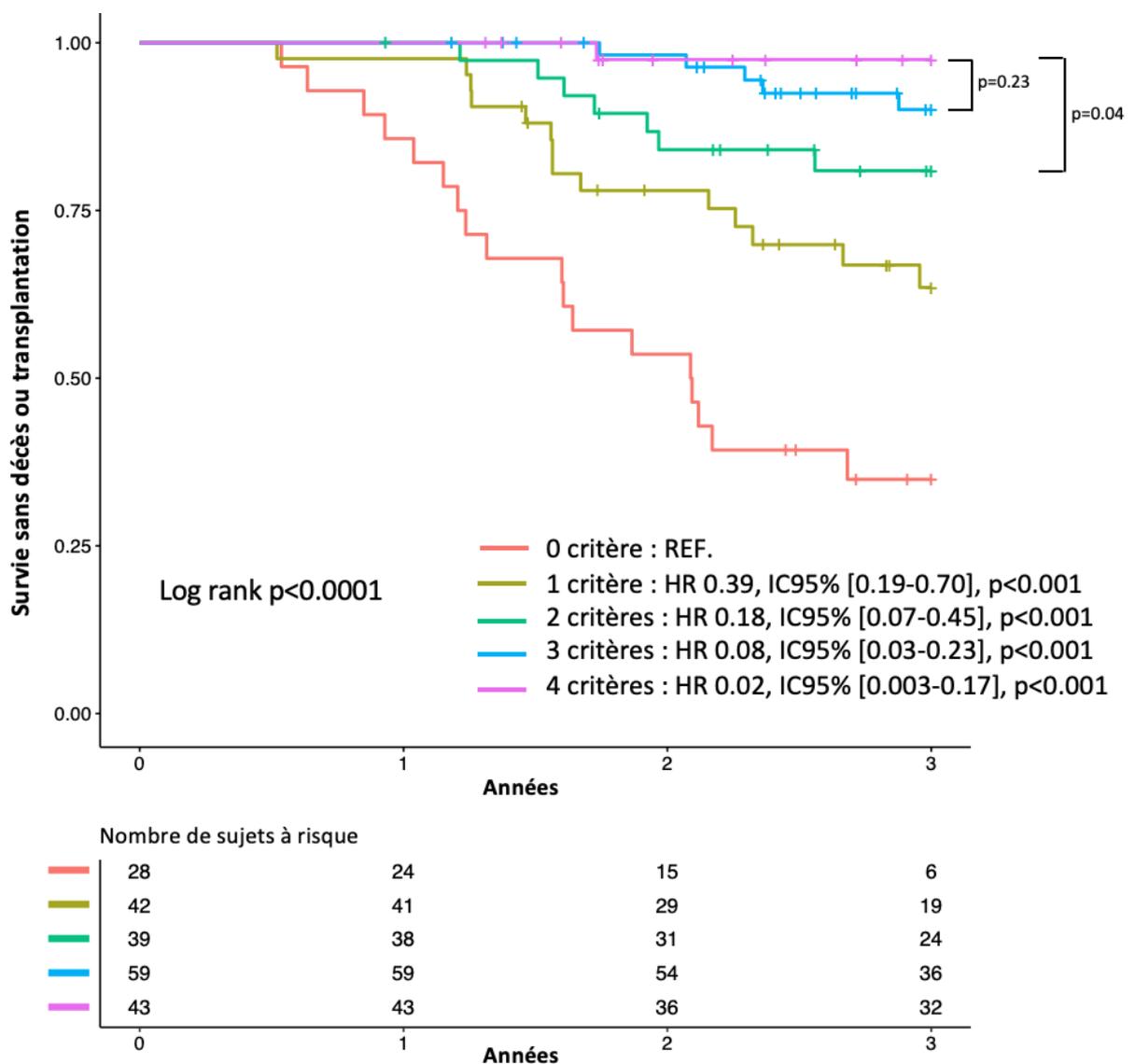
3.1 La *French method* et le score à 4 critères

Avoir une classe fonctionnelle NYHA I-II, un TM6 > 440 m, un NTproBNP < 300 ng/mL ou BNP < 50 ng/L au suivi, étaient significativement associés au critère de jugement principal en analyse de Cox univariée : respectivement HR=0.22 IC95% [0.12-0.40] $p < 0.001$, HR 0.20 IC95% [0.08-0.47] $p < 0.001$, HR=0.18 IC95% [0.08-0.36] $p < 0.001$.

Premièrement, le score de la *French Method* à 3 critères (132) a été appliqué. Plus le nombre de critères non invasifs était présent à 1 an et meilleur était le pronostic des patients à 3 ans (0 critère étant la référence) : 1 critère : HR 0.31, IC95% [0.15-0.66], 2 critères : HR 0.17, IC95% [0.06-0.41], 3 critères : HR 0.06, IC95% [0.02-0.21], $p < 0.001$).

Secondairement, le score de stratification du risque incluant l'amélioration du TAPSE a été appliqué. Plus le nombre de critères non invasifs était présent à la 1^{ère} évaluation et meilleur était le pronostic des patients avec une survie sans évènement à pratiquement 100% à 3 ans si les 4 critères étaient présents au suivi. La courbe de survie de Kaplan-Meier est présentée en **figure 19** (log rank $p < 0.001$) ainsi que l'analyse de Cox univariée.

Figure 19. Survie sans décès ou transplantation à 3 ans en fonction du nombre de critères non invasifs de bas risque atteints à 1 an (cohorte de validation) – Score à 4 critères



3.2 Indépendance des critères de stratification du risque non invasif

Pour évaluer l'indépendance des critères de stratification non invasifs entre eux, une analyse de Cox multivariée a été réalisée. L'amélioration du TAPSE, la classe fonctionnelle NYHA I-II et le NTproBNP < 300 ng/mL ou BNP < 50 ng/L au suivi restaient indépendamment associés au critère de jugement principal mais pas le TM6 (**modèle 1, tableau 20**)

Deux autres modèles multivariés ont été ensuite réalisés : le 1^{er} incluant le seuil de TAPSE de 17 mm à la place de l'amélioration du TAPSE (**modèle 2, tableau 20**), le 2nd incluant le seuil de TAPSE de 17 mm en plus de l'amélioration du TAPSE (**modèle 3, tableau 20**). Dans les 2 cas, les paramètres échographiques restaient indépendamment associés au critère de jugement principal.

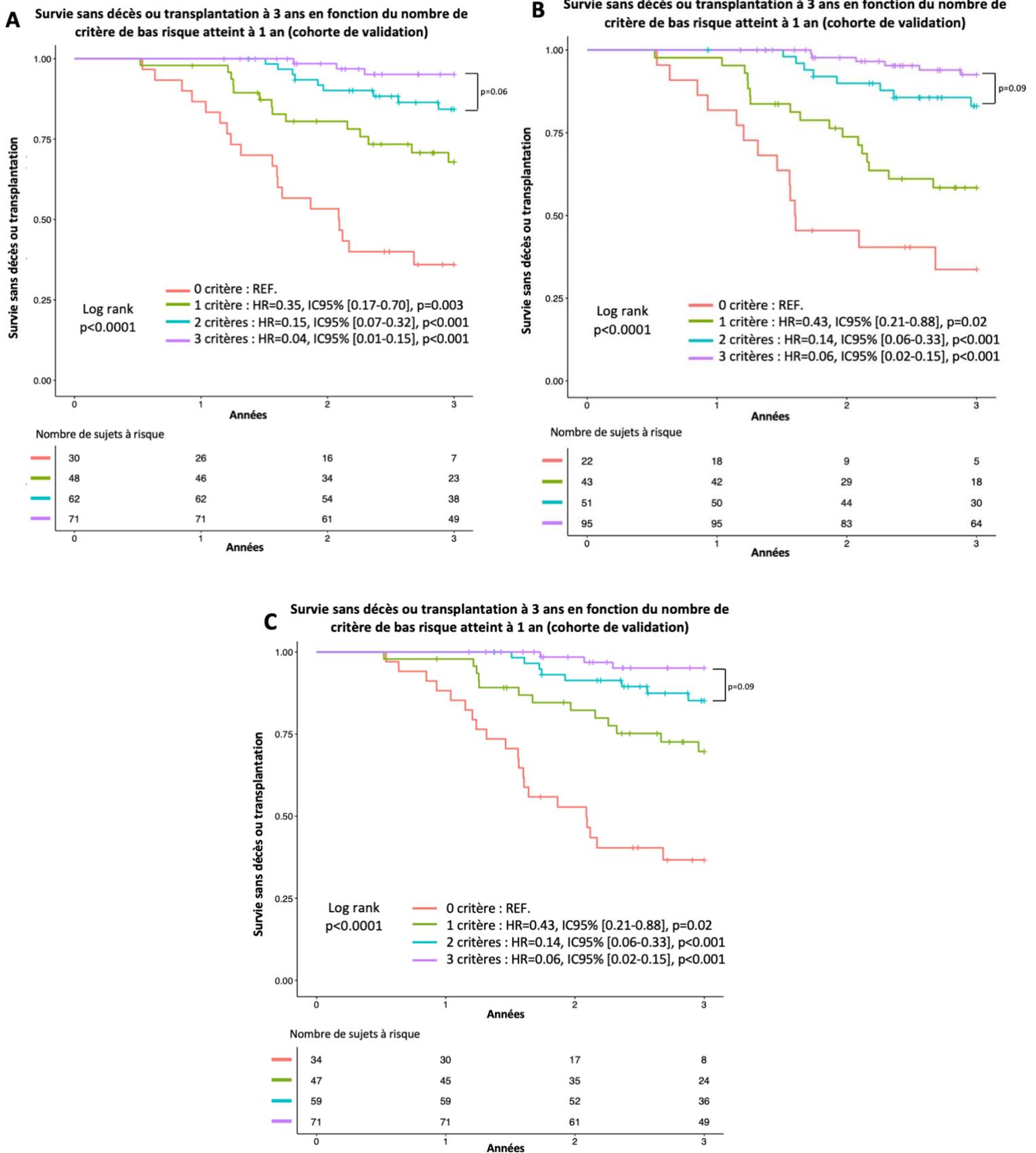
Tableau 20. Association des critères de stratification du risque non invasif avec le critère de jugement principal en analyse de Cox multivariée de Cox (n=211)

	HR	IC à 95%	p
Modèle 1			
Amélioration du TAPSE à 1 an	0.42	0.22-0.76	0.006
NYHA I-II à 1 an	0.49	0.25-0.98	0.04
TM6 > 440 m à 1 an	0.45	0.17-1.17	0.10
NTproBNP < 300 ng/mL ou BNP < 50 ng/L à 1 an	0.34	0.15-0.74	0.007
Modèle 2			
TAPSE ≥ 17 mm à 1 an	0.37	0.19-0.69	0.002
NYHA I-II à 1 an	0.49	0.25-0.96	0.04
TM6 > 440 m à 1 an	0.45	0.17-1.15	0.10
NTproBNP < 300 ng/mL ou BNP < 50 ng/L à 1 an	0.42	0.18-0.95	0.04
Modèle 3			
TAPSE ≥ 17 mm à 1 an	0.44	0.23-0.86	0.02
Amélioration du TAPSE à 1 an	0.52	0.27-0.99	0.04
NYHA I-II à 1 an	0.51	0.26-0.99	0.05
TM6 > 440 m	0.42	0.16-1.10	0.08
NTproBNP < 300 ng/mL ou BNP < 50 ng/L à 1 an	0.46	0.20-1.05	0.07

Puisqu'en analyse multivariée, le TM6 n'était plus associé au critère de jugement principal (**tableau 20**), nous proposons un autre score de stratification du risque non invasifs avec 3 critères indépendant : classe NYHA I-II, NTproBNP < 300 ng/mL ou BNP < 50 ng/L à 1 an et en plus :

- Soit l'amélioration du TAPSE à 1 an (**figure 20, A**)
- Soit avoir un TAPSE ≥ 17 mm au suivi (**figure 20, B**)
- Soit avoir un TAPSE ≥ 17 mm et une amélioration du TAPSE au suivi (**figure 20, C**)

Figure 20. Survie sans décès ou transplantation à 3 ans en fonction du nombre de critères non invasifs de bas risque atteints à 1 an (cohorte de validation) – Score à 3 paramètres



DISCUSSION

Notre étude monocentrique portant sur 126 patients incidents, porteurs d'une HTAP et traités par vasodilatateurs pulmonaires montre que i) plusieurs paramètres échographiques au suivi (TAPSE > 17 mm, onde S tricuspide > 9.5 cm/s, amélioration du TAPSE, augmentation de l'onde S tricuspide > 1 cm/s, diminution de la STDVD > 2 cm²) étaient associés à la survie sans décès ou transplantation à 3 ans, ii) il est possible d'établir une classification du remodelage inverse ventriculaire droit permettant d'identifier les patients à bas risque au suivi (approche échographique combinée), iii) l'amélioration du TAPSE au suivi, peut être intégrée dans une stratégie de stratification du risque non invasive pour identifier les patients à bas risque.

Les points i) et iii) ont été validés dans une cohorte de validation.

Redonner une place à l'échographie dans la stratification du risque.

Les recommandations ESC/ERS de 2015 ainsi que les proceedings du Symposium Mondial de 2018 insistent sur l'importance de la stratification du risque chez les patients porteurs d'une HTAP. (3,20) En plus de donner une information sur le pronostic des patients, la stratification guide le clinicien quant à la meilleure stratégie thérapeutique à entreprendre. Les critères de bas risque sont des objectifs thérapeutiques à atteindre. (3,20,132) Pour cela, tous les 6 à 12 mois, les patients sont réévalués cliniquement, biologiquement mais aussi de façon invasive par cathétérisme cardiaque droit, jusqu'à l'obtention de ces critères.

Néanmoins, d'importants changements épidémiologiques ont eu lieu au cours des 20 dernières années et les cliniciens font maintenant face à une population de plus en plus âgée, fortement comorbide chez qui la réalisation d'examen invasifs n'est pas toujours raisonnable. (15,18,139) Les comorbidités peuvent aussi agir comme des facteurs confondant, rendant difficile l'interprétation de certains paramètres comme le TM6 ou la classe fonctionnelle NYHA.

Alors que l'échographie cardiaque est un outil dont l'utilisation est de plus en plus démocratisée, accessible et non-invasif, sa place dans la stratification reste modeste. Seules la

taille de l'oreillette droite et la présence ou non d'un épanchement péricardique doivent être recherché. (3) Dans notre étude, ces 2 paramètres n'étaient pas associés au critère de jugement principal à l'inclusion ou lors du suivi.

Le dernier symposium mondial a souligné l'importance de l'identification d'objectifs thérapeutiques à atteindre. (140) Ainsi, identifier des paramètres échographiques corrélés à la survie sans évènements et à considérer comme des objectifs thérapeutiques, nous a semblé déterminant.

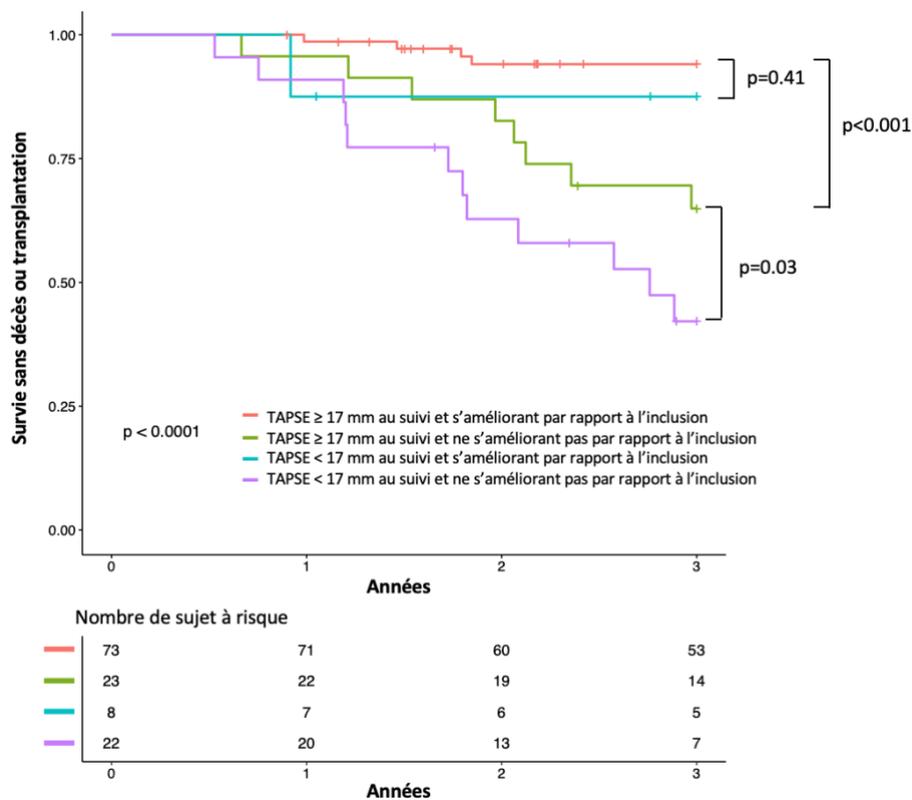
Notre approche ainsi que nos résultats vont dans ce sens. Nous proposons plusieurs paramètres échographiques pouvant être utilisés en pratique clinique et associés à la survie sans évènement. Ces paramètres pourraient être intégrés dans une stratification du risque des patients, a fortiori lorsque les mesures invasives hémodynamiques ne sont pas réalisables.

Néanmoins, il faut aussi souligner que cette approche échographique ne saurait se substituer à elle seule à une évaluation multiparamétrique.

Évaluation « dynamique » versus « statique »

Plusieurs études soulignent que ce n'est pas l'évaluation à l'inclusion mais bien au suivi, en d'autres termes la réponse au traitement, qui renseigne sur la survie des patients (105,132,141) Nos résultats vont aussi dans ce sens puisqu'aucun des paramètres échographiques mesurés à l'inclusion n'était associé au critère de jugement alors que certains le devenaient à 1 an et qu'il existait une amélioration significative des paramètres morphologiques et de fonction ventriculaire droite au suivi.

Nous avons délibérément utilisé une méthode statistique innovante pour essayer de s'affranchir des seuils de la littérature pour plusieurs raisons. La première puisque ces seuils ont été établis sur des populations souvent dépourvues d'HTAP et donc de mécanisme adaptatif. La seconde puisqu'il nous apparaissait de notre expérience de clinicien que « chaque patient était son propre témoin » rejoignant l'idée précédente que ce n'est pas une évaluation à un instant t qui fait le pronostic mais bien la réponse au traitement au suivi. Enfin, le seuil de 17 mm pour le TAPSE ne nous semblait pas adapté dans la cohorte d'entraînant puisque correspondant à la médiane des patients à l'inclusion et que c'était plus l'amélioration du TAPSE qui semblait pertinente comme le montre la figure ci-dessous.



Que ce soit la fonction VD avec le TAPSE (107,141), le strain (119,122,123,125,142), ou la morphologie du VD (118), plusieurs études ont rapporté l'intérêt pronostique de l'évaluation échographique dans l'HTAP. D'autres, comme dans notre étude, ont aussi montré qu'il existait une amélioration des paramètres échographiques sous traitement spécifiques de l'HTAP : Galiè et al sous Bosentan (127), Cha et al sous Iloprost (128), Wright et al sous prostacyclin (124), d'autres sous trithérapie vasodilatatrice. (72,130)

Néanmoins, aucune d'elles ne propose de conduite claire pour la pratique clinique. Mazurek et al (141) montre qu'un TAPSE \geq 20 mm lors du suivi était fortement associé à la survie et suggère d'utiliser ce seuil comme un objectif thérapeutique à atteindre. Toutefois cette valeur semble être extrême. En effet, dans notre cohorte, la médiane de TAPSE à 1 an était de 20 mm signifiant qu'un patient sur 2 n'atteignait pas ce seuil. Tonelli et al, (129) montre qu'il existe une corrélation entre les modifications échocardiographiques au suivi et le pronostic sous prostacycline mais comme D'Alto et al, (72) leurs résultats sont exprimés en « pourcentage d'amélioration », difficilement utilisable en pratique courante.

A notre connaissance, ceci est la 1^{ère} étude qui, après une évaluation longitudinale, propose 3 paramètres simples à atteindre au suivi puisque associés à la survie sans évènement.

Le paradoxe de l'utilisation de l'échocardiographie dans la stratification du risque

La démarche de stratification du risque non invasive à 3 paramètres (*French Method*) apparaît tout aussi efficace que l'évaluation multiparamétrique à 13 critères de l'ESC/ERS. (3) L'obtention d'un NT-pro-BNP < 300 ng/mL ou BNP < 50 ng/L, d'une TM6 > 440 m et d'une classe fonctionnelle NYHA I-II au cours du suivi permet d'identifier les patients à bas risque qui ont une excellente survie sans évènement à 5 ans. (132)

L'échographie cardiaque n'a pas encore trouvé sa place dans cette stratégie.

On est en droit de se poser la question de l'intérêt d'ajouter un critère échographique à la *French Method*, puisque ce score est assez puissant pour prédire la survie sans évènement. (132) Néanmoins, les paramètres cliniques et biologiques ne sont que des reflets indirects de la fonction VD.

Il existe donc ce qu'on pourrait appeler un paradoxe concernant l'échographie dans le suivi des patients HTAP. En effet, alors que les traitements vasodilatateurs ont pour but de préserver la fonction VD en diminuant les résistances à l'éjection, aucun paramètre de morphologie et/ou de fonction ventriculaire droite ne trouve sa place dans la stratification du risque actuelle. (3) De plus, alors qu'on espère diminuer au maximum les RVP sous traitements vasodilatateurs, il apparaît que celles-ci restent élevées dans la majorité des cas. (143)

Dans une étude utilisant l'imagerie par résonance magnétique (IRM), Van de Veerdonk montre que la dysfonction VD (évaluée via la fraction d'éjection ventriculaire droite, FEVD) pouvait progresser malgré une réduction des RVP, (134) même chez des patients cliniquement stables. (135) Cette dysfonction était associée à un mauvais pronostic quel que soit le niveau des RVP. Alors que l'IRM a pour inconvénient d'être fastidieuse, l'ETT est accessible et plus simple de réalisation et il a été démontré que le TAPSE était corrélé à la fonction systolique VD et la FEVD. (144,145)

Ces données suggèrent fortement qu'une évaluation de la fonction et de la morphologie VD doit être intégrée dans la stratification du risque dans les prochaines recommandations.

Notre étude apporte des réponses dans ce sens et démontre qu'ajouter l'amélioration du TAPSE à la *French Method* permettait de mieux discriminer et identifier les patients à bas risque.

Le remodelage inverse « complet » ventriculaire droit : nouvel objectif thérapeutique ?

Une des limites que l'on connaît à l'échographie cardiaque a fortiori pour l'évaluation du VD, est la reproductibilité et la variabilité inter-observateur. Les paramètres d'évaluation VD sont tous plus ou moins soumis à des règles dans leurs acquisitions qu'il faut respecter pour éviter une erreur de mesure et l'évaluation doit être multiparamétrique. (22,96)

Notre approche qui consiste à proposer une définition du remodelage inverse combinant plusieurs paramètres va dans ce sens.

Le découplage ventriculo-artériel apparaît à un stade tardif de la maladie et le couplage est difficile à appréhender par des paramètres échographiques simples alors que les mécanismes d'adaptation VD sont plus simples à mesurer. Vonk Noordergraaf et al, suggère d'associer des paramètres morphologiques volumétriques (comme le volume télé-diastolique VD) ainsi que des paramètres de fonction ventriculaire droite (comme la FEVD) dans le suivi des patients avec une HTAP. (51) La définition que nous proposons remplit ces 2 critères.

Le remodelage inverse complet tel que nous l'avons défini était associé à un risque de mortalité ou transplantation pulmonaire dans l'année < 5%. Au contraire, l'absence de remodelage inverse est associée à un risque élevé (> 10%) de mortalité ou transplantation dans l'année. Ainsi, cette définition pourrait s'intégrer dans la stratification du risque telle qu'elle existe actuellement en y remplaçant les critères échographiques établi (voir tableau ci-dessous) et considérant le remodelage inverse complet comme un objectif thérapeutique à atteindre au même titre que les autres critères de bas risque.

Stratification du risque (estimation de la mortalité à 1 an)	Risque faible < 5%	Risque intermédiaire 5-10 %	Risque élevé > 10%
Échographie transthoracique à 1 an	Remodelage inverse VD « complet »	Remodelage inverse VD « partiel »	Remodelage inverse VD « absent »
Amélioration du TAPSE	+	Un seul des deux paramètres +	-
Amélioration de la STDVD > 2 cm2	+		-

Limites de notre étude.

Notre étude comporte plusieurs limites.

Premièrement, notre étude se base sur une cohorte d'entraînement qui souffre d'un manque de données pour certaines variables, inhérent au caractère rétrospectif d'une partie de l'étude. Une imputation multiple a donc été nécessaire et bien que ce processus soit utilisé fréquemment par les statisticiens, cela peut altérer la force de nos résultats.

Secondairement, notre cohorte ne comportait que 126 patients ce qui a pu contribuer à un manque de puissance. En effet, l'application des scores de stratification du risque non invasif a eu pour conséquence de scinder la population en plusieurs sous-groupes de faible effectif avec des résultats comportant de larges intervalles de confiance, difficilement extrapolables. Néanmoins, l'application de la French Method et de notre score à 4 critères dans une cohorte de validation comportant 211 patients atteignait la significativité.

Troisièmement, les résultats concernant le remodelage inverse ventriculaire droit n'a pu être validé dans la cohorte de validation consécutivement à un manque de données trop important ce qui constitue une limite certaine à l'extrapolation de ces résultats.

Quatrièmement, il existe un biais de sélection puisque les caractéristiques initiales de notre cohorte montrent notamment des paramètres hémodynamiques mais aussi échographiques relativement peu altérés. L'exclusion des patients qui décédaient ou étaient transférés au centre de référence pour envisager une transplantation, dans les 6 mois suivant l'introduction des traitements en est une des explications. Nos résultats ne peuvent être appliqués dans une population d'HTAP d'emblée très sévère qui nécessiterait un séjour en soins intensifs et/ou l'utilisation d'inotrope(s).

Enfin, nous avons inclus dans cette étude des patients chez qui la *French Method* n'était pas validé (HTAP secondaire à une sclérodermie, VIH, porto-pulmonaire, MVO, cardiopathie congénital). Néanmoins, nos résultats indiquent que ce score mais aussi celui intégrant l'ETT était efficace pour stratifier le risque de ces patients.

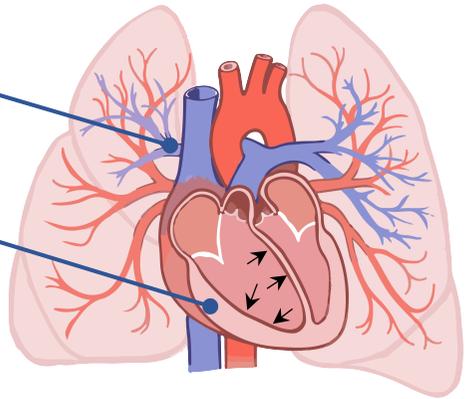
CONCLUSION

L'apport de l'ETT dans la stratification du risque des patients HTAP est démontré à travers plusieurs paramètres associés à la survie sans décès ou transplantation à 3 ans. La classification du remodelage inverse VD (approche échographique combinée) que nous proposons permet d'identifier les patients à bas risque au même titre que les paramètres actuels des recommandations ESC/ERS. L'amélioration du TAPSE au suivi, associé à une classe fonctionnelle NYHA I-II, un taux de NTproBNP < 300 ng/mL ou BNP < 50 ng/L sont 3 critères non invasifs, permettant d'identifier les patients à bas risque.

APPORTS DE L'ÉCHOGRAPHIE CARDIAQUE DANS LA STRATIFICATION DU RISQUE DES PATIENTS PORTEURS D'HTAP

HTAP
 1. Remodelage vasculaire pulmonaire
 2. ↑ RVP et donc ↑ post charge VD

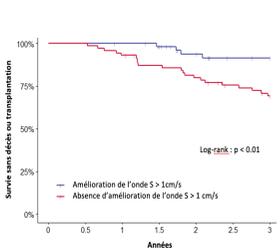
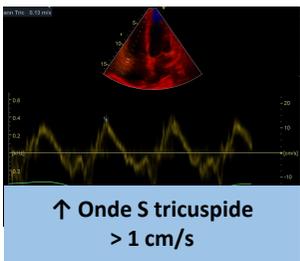
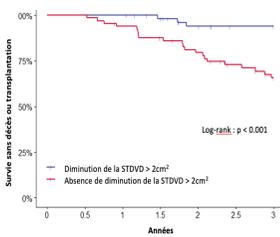
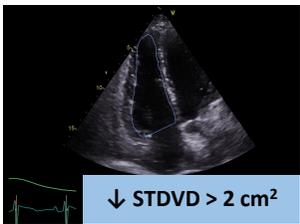
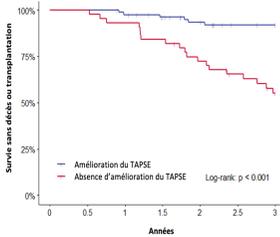
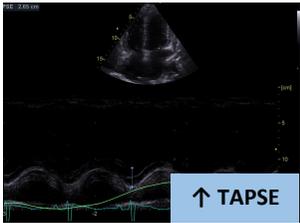
CONSEQUENCES SUR LE VENTRICULE DROIT
 « remodelage concentrique » adaptatif puis
 « remodelage excentrique » désadapté



LA DYSFONCTION VENTRICULAIRE DROITE FAIT LE PRONOSTIQUE DE L'HTAP

UN SUIVI PAR ÉCHOGRAPHIE CARDIAQUE APPARAÎT DONC NÉCESSAIRE

Apport n°1. Identifier des paramètres pronostiques



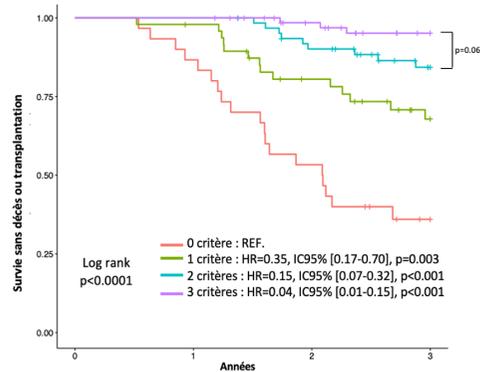
Apport n°2. Stratification du risque non invasive à 3 paramètres

“The more low-risk criteria at follow-up, the better the patient's outcome”

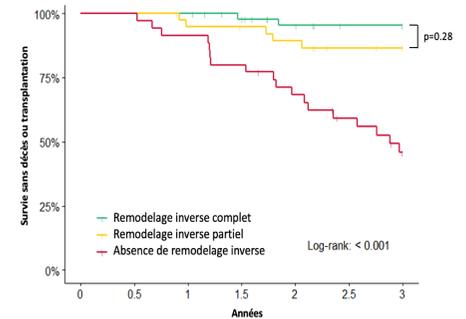
NYHA I-II ↑ TAPSE

NTproBNP < 300 ng/mL ou
 BNP < 50 ng/L

Survie sans décès ou transplantation à 3 ans en fonction du nombre de critères de bas risque atteint à 1 an (cohorte de validation)



Apport n°3. Nouveaux objectifs thérapeutiques pronostiques



Stratification du risque (estimation de la mortalité à 1 an)	Risque faible < 5%	Risque intermédiaire 5-10 %	Risque élevé > 10%
ETT à 1 an :			
Remodelage inverse VD	Complet	Partiel	Absent
↑ du TAPSE	+	1 des 2 paramètres +	-
↑ STDVD > 2 cm ²	+	1 des 2 paramètres +	-

REFERENCES

1. Hatano S, Strasser T, Organization WH. Primary pulmonary hypertension : report on a WHO meeting, Geneva, 15-17 October 1973 [Internet]. World Health Organization; 1975 [cité 14 févr 2020]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39094>
2. Chronic cor pulmonale. Report of an expert committee. World Health Organ Tech Rep Ser. 1961;213:35.
3. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 1 janv 2016;37(1):67-119.
4. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. janv 2019;53(1).
5. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. oct 2009;34(4):888-94.
6. Coghlan JG, Wolf M, Distler O, Denton CP, Doelberg M, Harutyunova S, et al. Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J*. 2018;51(4).
7. Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F, Olschewski A, et al. Mild Elevation of Pulmonary Arterial Pressure as a Predictor of Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 2018;197(4):509-16.
8. Vachiéry J-L, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J*. janv 2019;53(1).
9. Vachiéry J-L, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol*. 24 déc 2013;62(25 Suppl):D100-108.
10. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nature Reviews Cardiology*. oct 2017;14(10):603-14.
11. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mai 2006;173(9):1023-30.
12. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. févr 2010;137(2):376-87.
13. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J*. déc 2007;30(6):1103-10.
14. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. juill 2007;30(1):104-9.
15. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JSR, 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*. 15 oct 2012;186(8):790-6.
16. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1 sept 1991;115(5):343-9.

17. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* août 1987;107(2):216-23.
18. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J.* sept 2012;40(3):596-603.
19. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 30 sept 2004;351(14):1425-36.
20. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* janv 2019;53(1).
21. Sitbon O, Sattler C, Bertoletti L, Savale L, Cottin V, Jaïs X, et al. Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2016;47(6):1727-36.
22. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* mars 2015;16(3):233-70.
23. Pahuja M, Burkhoff D. Right Ventricular Afterload Sensitivity Has Been on My Mind. *Circ Heart Fail.* 2019;12(9):e006345.
24. Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* févr 2012;39(2):319-28.
25. Pinsino A. Feasibility and usefulness of non-invasive hemodynamic monitoring in evaluating the response to intravenous therapy in decompensated heart failure. 2014.
26. Aviado DM, Ling JS, Schmidt CF. Effects of anoxia on pulmonary circulation: reflex pulmonary vasoconstriction. *Am J Physiol.* mai 1957;189(2):253-62.
27. Grimmer B, Kuebler WM. The endothelium in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol.* 01 2017;123(6):1635-46.
28. Mathew R, Altura BM. Physiology and pathophysiology of pulmonary circulation. *Microcirc Endothelium Lymphatics.* oct 1990;6(4-5):211-52.
29. Naeije R. Physiology of the pulmonary circulation and the right heart. *Curr Hypertens Rep.* déc 2013;15(6):623-31.
30. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* juin 1991;43(2):109-42.
31. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 30 déc 1993;329(27):2002-12.
32. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 17 juin 1993;328(24):1732-9.
33. Vermeersch P, Buys E, Pokreisz P, Marsboom G, Ichinose F, Sips P, et al. Soluble guanylate cyclase- α 1 deficiency selectively inhibits the pulmonary vasodilator response to nitric oxide and increases the pulmonary vascular remodeling response to chronic hypoxia. *Circulation.* 21 août 2007;116(8):936-43.
34. Pyne NJ, Arshavsky V, Lochhead A. cGMP signal termination. *Biochem Soc Trans.* nov 1996;24(4):1019-22.
35. Lang IM, Gaine SP. Recent advances in targeting the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* déc 2015;24(138):630-41.
36. Mitchell JA, Ahmetaj-Shala B, Kirkby NS, Wright WR, Mackenzie LS, Reed DM, et al. Role of prostacyclin in pulmonary hypertension. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2014;2014(4):382-93.
37. O'Brien RF, Robbins RJ, McMurtry IF. Endothelial cells in culture produce a

- vasoconstrictor substance. *J Cell Physiol.* août 1987;132(2):263-70.
38. Holm P. Endothelin in the pulmonary circulation with special reference to hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Scand Cardiovasc J Suppl.* 1997;46:1-40.
 39. Kaoukis A, Deftereos S, Raisakis K, Giannopoulos G, Bouras G, Panagopoulou V, et al. The role of endothelin system in cardiovascular disease and the potential therapeutic perspectives of its inhibition. *Curr Top Med Chem.* 2013;13(2):95-114.
 40. Sauvageau S, Thorin E, Caron A, Dupuis J. Evaluation of endothelin-1-induced pulmonary vasoconstriction following myocardial infarction. *Exp Biol Med (Maywood).* juin 2006;231(6):840-6.
 41. Cardillo C, Kilcoyne CM, Waclawiw M, Cannon RO, Panza JA. Role of endothelin in the increased vascular tone of patients with essential hypertension. *Hypertension.* févr 1999;33(2):753-8.
 42. Clozel M, Maresta A, Humbert M. Endothelin receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol.* 2013;218:199-227.
 43. Guo B, Li Y, Jin X, Liu S, Miao C. Nitric oxide/cyclic GMP pathway mediates the endothelin-1-upregulation of adiponectin expression in rat cardiomyocytes. *Biomed Rep.* sept 2017;7(3):267-71.
 44. Schermuly RT, Ghofrani HA, Wilkins MR, Grimminger F. Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 21 juin 2011;8(8):443-55.
 45. Stacher E, Graham BB, Hunt JM, Gandjeva A, Groshong SD, McLaughlin VV, et al. Modern Age Pathology of Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 août 2012;186(3):261-72.
 46. International PPH Consortium, Lane KB, Machado RD, Pauculo MW, Thomson JR, Phillips JA, et al. Heterozygous germline mutations in *BMPR2*, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet.* sept 2000;26(1):81-4.
 47. Montani D, Lau EM, Dorfmueller P, Girerd B, Jais X, Savale L, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J.* 2016;47(5):1518-34.
 48. Kerstjens-Frederikse WS, Bongers EMHF, Roofthoof MTR, Leter EM, Douwes JM, Van Dijk A, et al. *TBX4* mutations (small patella syndrome) are associated with childhood-onset pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet.* août 2013;50(8):500-6.
 49. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol.* 24 déc 2013;62(25 Suppl):D22-33.
 50. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, Hassoun PM, Hemnes AR, Hopkins SR, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
 51. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 17 janv 2017;69(2):236-43.
 52. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* janv 2019;53(1).
 53. Herve P, Lau EM, Sitbon O, Savale L, Montani D, Godinas L, et al. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* sept 2015;46(3):728-37.
 54. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol.* 19 déc 2006;48(12):2546-52.
 55. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 17 nov 2005;353(20):2148-57.
 56. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al.

- Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 9 juin 2009;119(22):2894-903.
57. Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z-C, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 25 juill 2013;369(4):330-40.
 58. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 21 oct 2008;149(8):521-30.
 59. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 27 août 2015;373(9):834-44.
 60. Sitbon O, Jaïs X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J*. juin 2014;43(6):1691-7.
 61. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 21 mars 2002;346(12):896-903.
 62. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 10 juin 2008;117(23):3010-9.
 63. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani H-A, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 29 août 2013;369(9):809-18.
 64. Dardi F, Manes A, Palazzini M, Bachetti C, Mazzanti G, Rinaldi A, et al. Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights. *Eur Respir J*. août 2015;46(2):414-21.
 65. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani H-A, Lemarié J-C, Naeije R, Packer M, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. août 2015;46(2):405-13.
 66. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 1 avr 1990;112(7):485-91.
 67. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1 févr 1996;334(5):296-301.
 68. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 21 mars 2000;132(6):425-34.
 69. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mars 2002;165(6):800-4.
 70. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 24 déc 2015;373(26):2522-33.
 71. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 4 mai 2010;55(18):1915-22.
 72. D'Alto M, Badagliacca R, Argiento P, Romeo E, Farro A, Papa S, et al. Risk Reduction and Right Heart Reverse Remodeling by Upfront Triple Combination Therapy in

- Pulmonary Arterial Hypertension. *CHEST*. 1 févr 2020;157(2):376-83.
73. Rich S, Brundage B H. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1 juill 1987;76(1):135-41.
 74. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Iosif V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 14 juin 2005;111(23):3105-11.
 75. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 9 juill 1992;327(2):76-81.
 76. Robbins IM, Kawut SM, Yung D, Reilly MP, Lloyd W, Cunningham G, et al. A study of aspirin and clopidogrel in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. mars 2006;27(3):578-84.
 77. Kawut SM, Bagiella E, Lederer DJ, Shimbo D, Horn EM, Roberts KE, et al. Randomized clinical trial of aspirin and simvastatin for pulmonary arterial hypertension: ASA-STAT. *Circulation*. 28 juin 2011;123(25):2985-93.
 78. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation*. 7 janv 2014;129(1):57-65.
 79. Bertoletti L, Mismetti P, Decousus H. Letter by Bertoletti et al regarding article, « Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA) ». *Circulation*. 16 sept 2014;130(12):e108.
 80. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, Sen GP, Selej M, Benton WW, et al. Effect of Warfarin Treatment on Survival of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 22 déc 2015;132(25):2403-11.
 81. Khan MS, Usman MS, Siddiqi TJ, Khan SU, Murad MH, Mookadam F, et al. Is Anticoagulation Beneficial in Pulmonary Arterial Hypertension? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11(9):e004757.
 82. Hoepfer MM, Benza RL, Corris P, de Perrot M, Fadel E, Keogh AM, et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
 83. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 13 juill 2010;122(2):156-63.
 84. Humbert M, Sitbon O, Yaïci A, Montani D, O'Callaghan DS, Jaïs X, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. sept 2010;36(3):549-55.
 85. 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*. mai 2010;35(5):1079-87.
 86. Thenappan T, Glassner C, Gomberg-Maitland M. Validation of the pulmonary hypertension connection equation for survival prediction in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. mars 2012;141(3):642-50.
 87. Lee W-TN, Ling Y, Sheares KK, Pepke-Zaba J, Peacock AJ, Johnson MK. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension in the UK. *Eur Respir J*. sept 2012;40(3):604-11.
 88. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management

- (REVEAL). *Circulation*. 13 juill 2010;122(2):164-72.
89. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. févr 2012;141(2):354-62.
 90. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, et al. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. *Chest*. 2019;156(2):323-37.
 91. Benza RL, Farber HW, Selej M, Gomberg-Maitland M. Assessing risk in pulmonary arterial hypertension: what we know, what we don't. *Eur Respir J*. 2017;50(2).
 92. Benza RL, Farber HW, Frost A, Ghofrani H-A, Gómez-Sánchez MA, Langleben D, et al. REVEAL risk scores applied to riociguat-treated patients in PATENT-2: Impact of changes in risk score on survival. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(4):513-9.
 93. Sitbon O, Benza RL, Badesch DB, Barst RJ, Elliott CG, Gressin V, et al. Validation of two predictive models for survival in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. juill 2015;46(1):152-64.
 94. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 14 2018;39(47):4175-81.
 95. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017;50(2).
 96. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography 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*. juill 2010;23(7):685-713; quiz 786-8.
 97. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, Berdoff RL, Goldberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. août 1985;6(2):359-65.
 98. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol*. oct 1985;6(4):750-6.
 99. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 avr 2009;179(7):615-21.
 100. Greiner S, Jud A, Aurich M, Hess A, Hilbel T, Hardt S, et al. Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: analysis in a large patient population. *J Am Heart Assoc*. 21 août 2014;3(4).
 101. Hinderliter AL, Willis PW, Barst RJ, Rich S, Rubin LJ, Badesch DB, et al. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *Circulation*. 18 mars 1997;95(6):1479-86.
 102. Ristow B, Schiller NB. Stepping away from ritual right heart catheterization into the era of noninvasively measured pulmonary artery pressure. *J Am Soc Echocardiogr*. juill 2009;22(7):820-2.
 103. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol*. 19

103. *Am J Hypertens*. mars 2003;41(6):1021-7.

104. Haddad F, Zamanian R, Beraud A-S, Schnittger I, Feinstein J, Peterson T, et al. A novel non-invasive method of estimating pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. mai 2009;22(5):523-9.

105. Wright LM, Dwyer N, Celermajer D, Kritharides L, Marwick TH. Follow-Up of Pulmonary Hypertension With Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(6):733-46.

106. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. oct 2009;30(20):2493-537.

107. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hennes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 nov 2006;174(9):1034-41.

108. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 3 avr 2002;39(7):1214-9.

109. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichek N, Hackney K, Douglas PS. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. août 1989;80(2):353-60.

110. Briere G, Blot-Souletie N, Degano B, Têtu L, Bongard V, Carrié D. New echocardiographic prognostic factors for mortality in pulmonary arterial hypertension. *Eur J Echocardiogr*. juill 2010;11(6):516-22.

111. Mathai SC, Sibley CT, Forfia PR, Mudd JO, Fisher MR, Tedford RJ, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion is a robust outcome measure in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol*. nov 2011;38(11):2410-8.

112. Kawamukai M, Hashimoto A, Koyama M, Nagano N, Nishida J, Mochizuki A, et al. Risk classification of pulmonary arterial hypertension by echocardiographic combined assessment of pulmonary vascular resistance and right ventricular function. *Heart Vessels*. nov 2019;34(11):1789-800.

113. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1 mai 1998;81(9):1157-61.

114. Ogihara Y, Yamada N, Dohi K, Matsuda A, Tsuji A, Ota S, et al. Utility of right ventricular Tei-index for assessing disease severity and determining response to treatment in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiol*. févr 2014;63(2):149-53.

115. Grapsa J, Gibbs JSR, Cabrera IZ, Watson GF, Pavlopoulos H, Dawson D, et al. The association of clinical outcome with right atrial and ventricular remodelling in patients with pulmonary arterial hypertension: study with real-time three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. août 2012;13(8):666-72.

116. Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente RL, Stutzbach P, De La Hoz RP, Torino A, et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. oct 2002;15(10 Pt 2):1160-4.

117. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 22 août 2000;102(8):865-70.

118. Ghio S, Pazzano AS, Klersy C, Scelsi L, Raineri C, Camporotondo R, et al. Clinical and prognostic relevance of echocardiographic evaluation of right ventricular geometry in

- patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol.* 15 févr 2011;107(4):628-32.
119. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellikka PA, Oh JK, et al. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* sept 2013;6(5):711-21.
120. Sano H, Tanaka H, Motoji Y, Fukuda Y, Sawa T, Mochizuki Y, et al. Right Ventricular Function and Right-Heart Echocardiographic Response to Therapy Predict Long-term Outcome in Patients With Pulmonary Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology.* 1 avr 2015;31(4):529-36.
121. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Hsiao J-F, Maalouf JF, et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* juin 2011;139(6):1299-309.
122. Haeck MLA, Scherp tong RWC, Marsan NA, Holman ER, Schali j MJ, Bax JJ, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal peak systolic strain in patients with pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 1 sept 2012;5(5):628-36.
123. da Costa Junior AA, Ota-Arakaki JS, Ramos RP, Uellendahl M, Mancuso FJN, Gil MA, et al. Diagnostic and prognostic value of right ventricular strain in patients with pulmonary arterial hypertension and relatively preserved functional capacity studied with echocardiography and magnetic resonance. *Int J Cardiovasc Imaging.* janv 2017;33(1):39-46.
124. Wright L, Dwyer N, Wahi S, Marwick TH. Relative Importance of Baseline and Longitudinal Evaluation in the Follow-Up of Vasodilator Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging.* nov 2019;12(11 Pt 1):2103-11.
125. Bhave NM, Visovatti SH, Kulick B, Koli as TJ, McLaughlin VV. Right atrial strain is predictive of clinical outcomes and invasive hemodynamic data in group 1 pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging.* juin 2017;33(6):847-55.
126. Hardegree EL, Sachdev A, Fenstad ER, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, et al. Impaired left ventricular mechanics in pulmonary arterial hypertension: identification of a cohort at high risk. *Circ Heart Fail.* juill 2013;6(4):748-55.
127. Galiè N, Hinderliter AL, Torbicki A, Fourme T, Simonneau G, Pulido T, et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 16 avr 2003;41(8):1380-6.
128. Cha KS, Cho KI, Seo JS, Choi JH, Park YH, Yang DH, et al. Effects of inhaled iloprost on exercise capacity, quality of life, and cardiac function in patients with pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease (the Eisenmenger syndrome) (from the EIGER Study). *Am J Cardiol.* 1 déc 2013;112(11):1834-9.
129. Tonelli AR, Conci D, Tamarappoo BK, Newman J, Dweik RA. Prognostic value of echocardiographic changes in patients with pulmonary arterial hypertension receiving parenteral prostacyclin therapy. *J Am Soc Echocardiogr.* juill 2014;27(7):733-741.e2.
130. Shelburne NJ, Parikh KS, Chiswell K, Shaw LK, Sivak J, Arges K, et al. Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Function and Response to Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiol.* 15 oct 2019;124(8):1298-304.
131. Badagliacca R, Poscia R, Pezzuto B, Papa S, Reali M, Pesce F, et al. Prognostic relevance of right heart reverse remodeling in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2 oct 2017;
132. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* août 2017;50(2):1700889.
133. Fauvel C, Raitière O, Belkacem NS, Dominique S, Artaud-Macari E, Viacroze C, et al. Prognostic importance of Kidney, Heart and Interstitial lung diseases (KHI triad) in PH: A

- machine learning study. *Arch Cardiovasc Dis*. 1 sept 2020;
134. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, Mauritz G-J, Heymans MW, Bogaard H-J, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol*. 6 déc 2011;58(24):2511-9.
 135. van de Veerdonk MC, Marcus JT, Westerhof N, de Man FS, Boonstra A, Heymans MW, et al. Signs of Right Ventricular Deterioration in Clinically Stable Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 1 avr 2015;147(4):1063-71.
 136. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. avr 2016;29(4):277-314.
 137. Menet A, Guyomar Y, Ennezat P-V, Graux P, Castel AL, Delelis F, et al. Prognostic value of left ventricular reverse remodeling and performance improvement after cardiac resynchronization therapy: A prospective study. *International Journal of Cardiology*. 1 févr 2016;204:6-11.
 138. Yu Cheuk-Man, Bleeker Gabe B., Fung Jeffrey Wing-Hong, Schalij Martin J., Zhang Qing, van der Wall Ernst E., et al. Left Ventricular Reverse Remodeling but Not Clinical Improvement Predicts Long-Term Survival After Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation*. 13 sept 2005;112(11):1580-6.
 139. Humbert M, Sitbon O, Yaïci A, Montani D, O'Callaghan DS, Jaïs X, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. sept 2010;36(3):549-55.
 140. Galiè N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. janv 2019;53(1).
 141. Mazurek JA, Vaidya A, Mathai SC, Roberts JD, Forfia PR. Follow-up tricuspid annular plane systolic excursion predicts survival in pulmonary arterial hypertension: *Pulmonary Circulation* [Internet]. 13 mars 2017 [cité 11 avr 2020]; Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2045893217694175>
 142. Hardegee EL, Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Kushwaha SS, et al. Role of serial quantitative assessment of right ventricular function by strain in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 1 janv 2013;111(1):143-8.
 143. Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. févr 2009;30(4):394-403.
 144. Miller D, Farah MG, Liner A, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr*. mai 2004;17(5):443-7.
 145. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J*. mars 1984;107(3):526-31.

RESUME

INTRODUCTION. L'objectif du traitement dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est d'obtenir des critères dits de bas risque (mortalité < 5% dans l'année) grâce à une approche multiparamétrique (hémodynamique, clinique, biologique, fonctionnelle). La place de l'échographie cardiaque (ETT) dans cette stratification reste mal définie.

OBJECTIF. L'objectif de ce travail était d'étudier le rôle pronostique de l'échographie cardiaque chez des patients porteurs d'une HTAP.

METHODE. Les patients porteurs d'une HTAP adressés au CHU de Rouen entre le 01/01/2002 et le 31/12/2019 ont été inclus à l'exception des syndromes d'Eisenmenger, des cardiopathies congénitales complexes, des hypertensions pulmonaires mixtes et ceux décédés dans les 6 mois ou réévalués au-delà d'un an et demi après inclusion. Un traitement vasodilatateur pulmonaire était débuté puis les patients étaient régulièrement suivis. Les paramètres échographiques (valeur à l'inclusion, à 1 an et la différence entre les deux) ont été évalués via les méthodes statistiques « usuelles » (en prenant comme référence les seuils de la littérature) et par *machine learning* non supervisé (« arbres décisionnels »). Le critère de jugement principal composite était la survie sans décès ou transplantation à 3 ans. Les paramètres identifiés ont été combinés dans une définition pronostique du remodelage inverse ventriculaire droit. Enfin, l'apport de l'échographie dans la *French Method* non invasive à 3 paramètres a été étudié. La survie a été étudiée grâce aux courbes de Kaplan Meier (comparées via le test du log-rank). Les résultats ont été confirmés sur une cohorte de validation (CHU Bicêtre, centre de référence national HTAP).

RESULTATS. 126 patients HTAP ont été inclus (63% de femmes, âge moyen 59±18 ans). A 3 ans, 25 (19.8%) avaient atteint le critère de jugement principal (24 décès, 1 transplantation). Aucun paramètre échographique à l'inclusion n'était associé à la survie sans événement ($p>0.05$) alors qu'un TAPSE ≥ 17 mm, une onde S tricuspide ≥ 9.5 cm/s, l'amélioration du TAPSE > 0 mm, de l'onde S tricuspide > 1 cm/s et la diminution de la STDVD > 2 cm² au suivi étaient associés au critère de jugement principal en analyse univariée. Seule l'amélioration du TAPSE restait indépendamment associée à la survie sans événement (HR 0.23, IC95% [0.06-0.83], $p=0.03$). Les patients avec un remodelage inverse VD complet (amélioration du TAPSE et diminution de la STDVD > 2 cm²) avaient une survie sans événement à 1 an de 100%. L'ajout de l'amélioration du TAPSE au suivi dans la *French Method* permettait d'identifier un groupe de patients avec une survie à 3 ans de 100% (log rank $p=0.31$). Ce résultat était confirmé dans la cohorte de validation (log rank $p<0.001$).

CONCLUSION. L'ETT via une approche uni-paramétrique (amélioration du TAPSE) ou combinée (remodelage inverse VD) ou dans une stratégie de stratification du risque non invasive (*French Method*) permet d'identifier les patients à bas risque de mortalité ou de transplantation dans l'année en cas d'HTAP.

MOTS-CLES. Hypertension artérielle pulmonaire, Échocardiographie, Pronostic, Stratification du risque.