



HAL
open science

Évaluation de la place d'un traitement médical spécifique dans l'hypertension pulmonaire du groupe 3 : étude rétrospective de pratique en vie réelle dans le Centre de Compétence de l'Hypertension Pulmonaire du CHU de Marseille

Romain Naud

► **To cite this version:**

Romain Naud. Évaluation de la place d'un traitement médical spécifique dans l'hypertension pulmonaire du groupe 3 : étude rétrospective de pratique en vie réelle dans le Centre de Compétence de l'Hypertension Pulmonaire du CHU de Marseille. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03697010

HAL Id: dumas-03697010

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03697010>

Submitted on 16 Jun 2022

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.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Evaluation de la place d'un traitement médical spécifique dans
l'hypertension pulmonaire du groupe 3 : Etude rétrospective de pratique en
vie réelle dans le Centre de Compétence de l'Hypertension Pulmonaire du
CHU de Marseille**

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 3 Juin 2022

Par Monsieur Romain NAUD

Né le 14 décembre 1994 à Marseille 12eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PNEUMOLOGIE NR

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur REYNAUD-GAUBERT Martine

Président

Monsieur le Professeur PAGANELLI Franck

Assesseur

Monsieur le Docteur BERMUDEZ Julien

Directeur

Monsieur le Docteur TRIGUI Youssef

Assesseur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Evaluation de la place d'un traitement médical spécifique dans
l'hypertension pulmonaire du groupe 3 : Etude rétrospective de pratique en
vie réelle dans le Centre de Compétence de l'Hypertension Pulmonaire du
CHU de Marseille**

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 3 Juin 2022

Par Monsieur Romain NAUD

Né le 14 décembre 1994 à Marseille 12eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PNEUMOLOGIE NR

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur REYNAUD-GAUBERT Martine

Président

Monsieur le Professeur PAGANELLI Franck

Assesseur

Monsieur le Docteur BERMUDEZ Julien

Directeur

Monsieur le Docteur TRIGUI Youssef

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

| | | |
|--|---|-----------------------------|
| Doyen | : | Pr. Georges LEONETTI |
| Vice-Doyen aux affaires générales | : | Pr. Patrick DESSI |
| Vice-Doyen aux professions paramédicales | : | Pr. Philippe BERBIS |
| Conseiller | : | Pr. Patrick VILLANI |
| Assesseurs : | | |
| ➤ aux études | : | Pr. Kathia CHAUMOITRE |
| ➤ à la recherche | : | Pr. Jean-Louis MEGE |
| ➤ à l'unité mixte de formation continue en santé | : | Pr. Justin MICHEL |
| ➤ pour le secteur NORD | : | Pr. Stéphane BERDAH |
| ➤ Groupements Hospitaliers de territoire | : | Pr. Jean-Noël ARGENSON |
| ➤ aux masters | : | Pr. Pascal ADALIAN |

Chargés de mission :

| | | |
|--|---|-------------------------|
| ➤ sciences humaines et sociales | : | Pr. Pierre LE COZ |
| ➤ relations internationales | : | Pr. Stéphane RANQUE |
| ➤ DU/DIU | : | Pr. Véronique VITTON |
| ➤ DPC, disciplines médicales & biologiques | : | Pr. Frédéric CASTINETTI |
| ➤ DPC, disciplines chirurgicales | : | Dr. Thomas GRAILLON |

ÉCOLE DE MEDECINE

| | | |
|------------------|---|------------------------------|
| Directeur | : | Pr. Jean-Michel VITON |
|------------------|---|------------------------------|

Chargés de mission

| | | |
|---------------------------|---|-----------------------------|
| ▪ PACES – Post-PACES | : | Pr. Régis GUIEU |
| ▪ DFGSM | : | Pr. Anne-Laure PELISSIER |
| ▪ DFASM | : | Pr. Marie-Aleth RICHARD |
| ▪ DFASM | : | Pr. Marc BARTHET |
| ▪ Préparation aux ECN | : | Dr Aurélie DAUMAS |
| ▪ DES spécialités | : | Pr. Pierre-Edouard FOURNIER |
| ▪ DES stages hospitaliers | : | Pr. Benjamin BLONDEL |
| ▪ DES MG | : | Pr. Christophe BARTOLI |
| ▪ Démographie médicale | : | Dr. Noémie RESSEGUIER |
| ▪ Etudiant | : | Elise DOMINJON |

ÉCOLE DE MEDECINE DENTAIRE

Directeur : **Pr. Bruno FOTI**

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso-kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

| | | | |
|----|-------------------------|----|---------------------------|
| MM | AGOSTINI Serge | MM | DEVRED Philippe |
| | ALDIGHERI René | | DJIANE Pierre |
| | ALESSANDRINI Pierre | | DONNET Vincent |
| | ALLIEZ Bernard | | DUCASSOU Jacques |
| | AQUARON Robert | | DUFOUR Michel |
| | ARGEME Maxime | | DUMON Henri |
| | ASSADOURIAN Robert | | ENJALBERT Alain |
| | AUFFRAY Jean-Pierre | | FAUGERE Gérard |
| | AUTILLO-TOUATI Amapola | | FAVRE Roger |
| | AZORIN Jean-Michel | | FIECHI Marius |
| | BAILLE Yves | | FARNARIER Georges |
| | BARDOT Jacques | | FIGARELLA Jacques |
| | BARDOT André | | FONTES Michel |
| | BERARD Pierre | | FRANCES Yves |
| | BERGOIN Maurice | | FRANCOIS Georges |
| | BERLAND Yvon | | FUENTES Pierre |
| | BERNARD Dominique | | GABRIEL Bernard |
| | BERNARD Jean-Louis | | GALINIER Louis |
| | BERNARD Jean-Paul | | GALLAIS Hervé |
| | BERNARD Pierre-Marie | | GAMERRE Marc |
| | BERTRAND Edmond | | GARCIN Michel |
| | BISSET Jean-Pierre | | GARNIER Jean-Marc |
| | BLANC Bernard | | GAUTHIER André |
| | BLANC Jean-Louis | | GERARD Raymond |
| | BOLLINI Gérard | | GEROLAMI-SANTANDREA André |
| | BONGRAND Pierre | | GIUDICELLI Sébastien |
| | BONNEAU Henri | | GOUDARD Alain |
| | BONNOIT Jean | | GOUIN François |
| | BORY Michel | | GRILLO Jean-Marie |
| | BOTTA Alain | | GRIMAUD Jean-Charles |
| | BOTTA-FRIDLUND Danielle | | GRISOLI François |
| | BOURGEADE Augustin | | GROULIER Pierre |
| | BOUVENOT Gilles | | HADIDA/SAYAG Jacqueline |
| | BOUYALA Jean-Marie | | HASSOUN Jacques |
| | BREMOND Georges | | HEIM Marc |
| | BRICOT René | | HOUEL Jean |
| | BRUNET Christian | | HUGUET Jean-François |
| | BUREAU Henri | | JAQUET Philippe |
| | CAMBOULIVES Jean | | JAMMES Yves |
| | CANNONI Maurice | | JOUVE Paulette |
| | CARTOUZOU Guy | | JUHAN Claude |
| | CAU Pierre | | JUIN Pierre |
| | CHABOT Jean-Michel | | KAPHAN Gérard |
| | CHAMLIAN Albert | | KASBARIAN Michel |
| | CHARPIN Denis | | KLEISBAUER Jean-Pierre |
| | CHARREL Michel | | LACHARD Jean |

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

MM MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

| | | |
|-------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur | LEVY Samuel | 31/08/2011 |
| Mme le Professeur | JUHAN-VAGUE Irène | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | PONCET Michel | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | KASBARIAN Michel | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | ROBERTOUX Pierre | 31/08/2011 |

2009

| | | |
|------------------|-----------------|------------|
| M. le Professeur | DJIANE Pierre | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2012 |

2010

| | | |
|------------------|----------------|------------|
| M. le Professeur | MAGNAN Jacques | 31/12/2014 |
|------------------|----------------|------------|

2011

| | | |
|------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur | DI MARINO Vincent | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MARTIN Pierre | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | METRAS Dominique | 31/08/2015 |

2012

| | | |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | AUBANIAC Jean-Manuel | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | CAMBOULIVES Jean | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2015 |

2013

| | | |
|------------------|----------------------------|------------|
| M. le Professeur | BRANCHEREAU Alain | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | CARAYON Pierre | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | HENRY Jean-François | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | LE GUICHAOUA Marie-Roberte | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | RUFO Marcel | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard | 31/08/2016 |

2014

| | | |
|------------------|---------------------|------------|
| M. le Professeur | FUENTES Pierre | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | GAMERRE Marc | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | MAGALON Guy | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | PERAGUT Jean-Claude | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | WEILLER Pierre-Jean | 31/08/2017 |

2015

| | | |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | COULANGE Christian | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | COURAND François | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2016 |

EMERITAT

2016

| | | |
|------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur | BONGRAND Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | BRUNET Christian | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | CAU Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FONTES Michel | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | JAMMES Yves | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | POITOUT Dominique | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | VIALETTE Bernard | 31/08/2019 |

2017

| | | |
|------------------|---------------------|------------|
| M. le Professeur | ALESSANDRINI Pierre | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | CHAUVEL Patrick | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | COZZONE Pierre | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | SEBBAHOUN Gérard | 31/08/2018 |

2018

| | | |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | MARANINCHI Dominique | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | COZZONE Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | RIDINGS Bernard | 31/08/2021 |

2019

| | | |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | BERLAND Yvon | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CHARPIN Denis | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CLAVERIE Jean-Michel | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | FRANCES Yves | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CAU Pierre | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | FONTES Michel | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | MAGALON Guy | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | WEILLER Pierre-Jean | 31/08/2020 |

2020

| | | |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | DELPERO Jean-Robert | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | GRIMAUD Jean-Charles | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | SAMBUC Roland | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | SEITZ Jean-François | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | BERLAND Yvon | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CHARPIN Denis | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CLAVERIE Jean-Michel | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | FRANCES Yves | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | BONGRAND Pierre | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | FONTES Michel | 31/08/2021 |

EMERITAT

M. le Professeur

NAZARIAN Serge

31/08/2021

Honoris causa

| | |
|---------------------|---|
| 1967 | |
| MM. les Professeurs | DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal) |
| 1974 | |
| MM. les Professeurs | MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse) |
| 1975 | |
| MM. les Professeurs | O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne) |
| 1976 | |
| MM. les Professeurs | P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.) |
| 1977 | |
| MM. les Professeurs | C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne) |
| 1978 | |
| M. le Président | F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire) |
| 1980 | |
| MM. les Professeurs | A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.) |
| 1981 | |
| MM. les Professeurs | H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège) |
| 1982 | |
| M. le Professeur | W.H. HENDREN (U.S.A.) |
| 1985 | |
| MM. les Professeurs | S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.) |
| 1986 | |
| MM. les Professeurs | E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.) |

| | |
|---------------------|--|
| 1987 | |
| M. le Professeur | P.J. DYCK (U.S.A.) |
| 1988 | |
| MM. les Professeurs | R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil) |
| 1989 | |
| M. le Professeur | P. MUSTACCHI (U.S.A.) |
| 1990 | |
| MM. les Professeurs | J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.) |
| 1991 | |
| MM. les Professeurs | J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.) |
| 1992 | |
| MM. les Professeurs | H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon) |
| 1994 | |
| MM. les Professeurs | G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.) |
| 1995 | |
| MM. les Professeurs | D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie) |
| 1997 | |
| MM. les Professeurs | C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède) |
| 1998 | |
| MM. les Professeurs | O. JARDETSKY (U.S.A.) |
| 1999 | |
| MM. les Professeurs | J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) |

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

| | |
|------------------------------|--------------------------------|
| AGOSTINI FERRANDES Aubert | CHOSSEGROS Cyrille |
| ALBANESE Jacques | COLLART Frédéric |
| ALIMI Yves | COSTELLO Régis |
| AMABILE Philippe | COURBIERE Blandine |
| AMBROSI Pierre | COWEN Didier |
| ANDRE Nicolas | CRAVELLO Ludovic |
| ARGENSON Jean-Noël | CUISSET Thomas |
| ASTOUL Philippe | DA FONSECA David |
| ATTARIAN Shahram | DAHAN-ALCARAZ Laetitia |
| AUDOUIN Bertrand | DANIEL Laurent |
| AUQUIER Pascal | DARMON Patrice |
| AVIERINOS Jean-François | DAVID Thierry |
| AZULAY Jean-Philippe | D'ERCOLE Claude |
| BAILLY Daniel | D'JOURNO Xavier |
| BARLESI Fabrice | DEHARO Jean-Claude |
| BARLIER-SETTI Anne | DELAPORTE Emmanuel |
| BARLOGIS Vincent | DENIS Danièle |
| BARTHET Marc | DISDIER Patrick |
| BARTOLI Christophe | DODDOLI Christophe |
| BARTOLI Jean-Michel | DRANCOURT Michel |
| BARTOLI Michel | DUBUS Jean-Christophe |
| BARTOLOMEI Fabrice | DUFFAUD Florence |
| BASTIDE Cyrille | DUFOUR Henry |
| BENSOUSSAN Laurent | DURAND Jean-Marc |
| BERBIS Philippe | DUSSOL Bertrand |
| BERBIS Julie | EBBO Mikaël |
| BERDAH Stéphane | EUSEBIO Alexandre |
| BEROUD Christophe | FABRE Alexandre |
| BERTUCCI François | FAKHRY Nicolas |
| BLAISE Didier | FELICIAN Olivier |
| BLIN Olivier | FENOLLAR Florence |
| BLONDEL Benjamin | FIGARELLA/BRANGER Dominique |
| BONIN/GUILLAUME Sylvie | FLECHER Xavier |
| BONELLO Laurent | FOUILLOUX Virginie |
| BONNET Jean-Louis | FOURNIER Pierre-Edouard |
| <i>BOUBLI Léon Surnombre</i> | FRANCESCHI Frédéric |
| BOUFI Mourad | FUENTES Stéphane |
| BOYER Laurent | GABERT Jean |
| BREGEON Fabienne | GABORIT Bénédicte |
| BRETELLE Florence | GAINNIER Marc |
| BROUQUI Philippe | GARCIA Stéphane |
| BRUDER Nicolas | GARIBOLDI Vlad |
| BRUE Thierry | GAUDART Jean |
| BRUNET Philippe | GAUDY-MARQUESTE Caroline |
| BURTEY Stéphane | GENTILE Stéphanie |
| CARCOPINO-TUSOLI Xavier | GERBEAUX Patrick |
| CASANOVA Dominique | GEROLAMI/SANTANDREA René |
| CASTINETTI Frédéric | GILBERT/ALESSI Marie-Christine |
| CECCALDI Mathieu | GIORGI Roch |
| CHAGNAUD Christophe | GIOVANNI Antoine |
| CHAMBOST Hervé | GIRARD Nadine |
| CHAMPSAUR Pierre | GIRAUD/CHABROL Brigitte |
| CHANEZ Pascal | GONCALVES Anthony |
| CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle | GRANEL/REY Brigitte |
| CHARREL Rémi | GRANVAL Philippe |
| CHAUMOITRE Kathia | GREILLIER Laurent |
| CHIARONI Jacques | GROB Jean-Jacques |
| CHINOT Olivier | GUEDJ Eric |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

| | |
|---|----------------------------|
| PAGANELLI Franck | ROCHE Pierre-Hugues |
| <i>PANUEL Michel Surnombre</i> | ROCH Antoine |
| PAPAZIAN Laurent | ROCHWERGER Richard |
| PAROLA Philippe | ROLL Patrice |
| <i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i> | ROSSI Dominique |
| PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure | ROSSI Pascal |
| PELLETIER Jean | ROUDIER Jean |
| PERRIN Jeanne | SALAS Sébastien |
| PETIT Philippe | SARLON-BARTOLI Gabrielle |
| PHAM Thao | SCAVARDA Didier |
| PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique | SCHLEINITZ Nicolas |
| PIQUET Philippe | SEBAG Frédéric |
| PIRRO Nicolas | SIELEZNEFF Igor |
| POINSO François | SIMON Nicolas |
| RACCAH Denis | STEIN Andréas |
| RANQUE Stéphane | TAIEB David |
| <i>RAOULT Didier Surnombre</i> | THOMAS Pascal |
| REGIS Jean | THUNY Franck |
| REYNAUD/GAUBERT Martine | TREBUCHON-DA FONSECA Agnès |
| REYNAUD Rachel | TRIGLIA Jean-Michel |
| RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth | TROPIANO Patrick |
| RICHERI Raphaëlle | TSIMARATOS Michel |

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

VIEHWEGER Heide Elke détachement

VIVIER Eric

XERRI Luc

| | | |
|--|--------------------------------------|---|
| AHERFI Sarah | ELDIN Carole | PAULMYER/LACROIX Odile |
| ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>) | FAURE Alice | PESENTI Sébastien |
| ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>) | FOLETTI Jean- Marc | RADULESCO Thomas |
| BEGE Thierry | FRANKEL Diane | RESSEGUIER Noémie |
| BELIARD Sophie | FROMNOT Julien | ROBERT Philippe |
| BENYAMINE Audrey | GASTALDI Marguerite | ROBERT Thomas |
| BERTRAND Baptiste | GELSI/BOYER Véronique | ROMANET Pauline |
| BEYER-BERJOT Laura | GIUSIANO Bernard | SABATIER Renaud |
| BIRNBAUM David | GIUSIANO COURCAMBECK Sophie | SARI-MINODIER Irène |
| BONINI Francesca | GONZALEZ Jean-Michel | SAVEANU Alexandru |
| BOUCRAUT Joseph | GOURIET Frédérique | SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>) |
| BOULAMERY Audrey | GRAILLON Thomas | STELLMANN Jan-Patrick |
| BOULLU/CIOCCA Sandrine | GUERIN Carole | SUCHON Pierre |
| BOUSSEN Salah Michel | GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné | TABOURET Emeline |
| BUFFAT Christophe | GUIDON Catherine | TOGA Caroline |
| CAMILLERI Serge | GUIVARCH Jokthan | TOGA Isabelle |
| CARRON Romain | HAUTIER/KRAHN Aurélie | TOMASINI Pascale |
| CASSAGNE Carole | HRAIECH Sami | TOSELLO Barthélémy |
| CERMOLACCE Michel | KASPI-PEZZOLI Elise | TROUSSE Delphine |
| CHAUDET Hervé | L'OLLIVIER Coralie | TUCHTAN-TORRENTS Lucile |
| CHRETIEN Anne-Sophie | LABIT-BOUVIER Corinne | VELY Frédéric |
| COZE Carole | LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina | VION-DURY Jean |
| CUNY Thomas | LAGARDE Stanislas | ZATTARA/CANNONI Hélène |
| DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>) | LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>) | |
| DALES Jean-Philippe | LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude | |
| DARIEL Anne | LEVY/MOZZICONACCI Annie | |
| DAUMAS Aurélie | LOOSVELD Marie | |
| DEGEORGES/VITTE Joëlle | MAAROUF Adil | |
| DELLIAUX Stéphane | MACAGNO Nicolas | |
| DESPLAT/JEGO Sophie | MAUES DE PAULA André | |
| DEVILLIER Raynier | MEGE Diane | |
| DUBOURG Grégory | MOTTOLA GHIGO Giovanna | |
| DUCONSEIL Pauline | NINOVE Laetitia | |
| DUFOUR Jean-Charles | NOUGAIREDE Antoine | |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

| | | |
|------------------------|------------------------------|----------------|
| ABU ZAINEH Mohammad | DESNUES Benoît | RUEL Jérôme |
| BARBACARU/PERLES T. A. | MARANINCHI Marie | THOLLON Lionel |
| BERLAND Caroline | MERHEJ/CHAUVEAU Vicky | THIRION Sylvie |
| BOYER Sylvie | MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte | VERNA Emeline |
| COLSON Sébastien | POGGI Marjorie | |
| DEGIOANNI/SALLE Anna | POUGET Benoît | |

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)

LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU-PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

ELDIN Carole (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) *détachement*
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2012 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2012) FUENTES Stéphane (PU-PH)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**PHILOSOPHIE 17**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury :

- A Madame la Professeure Reynaud-Gaubert : merci de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci également pour toute la bienveillance et la gentillesse que vous avez eu à mon égard, vos encouragements ainsi que votre confiance en moi.
- A monsieur le Pr. Paganelli : vous m'avez fait l'honneur de participer à ce travail, merci d'avoir apporté un regard différent du nôtre sur cette pathologie et merci pour votre implication.
- A Julien : au-delà d'être un directeur de thèse génial et toujours disponible quand j'en avais besoin, tu es devenu au fil du temps un proche sur qui je peux réellement compter. Merci pour ton soutien sans faille, que ce soit sur le plan professionnel ou bien personnel. Tes conseils m'aideront à avancer dans la vie. Maintenant que la thèse est passée j'attends ma revanche au squash.
- A Youssef : depuis ton premier apprentissage à mon égard (ma toute première ponction pleurale) tu n'as cessé de tout faire pour me faire progresser et me pousser en avant. Tu as été un assistant à l'écoute et bienveillant comme tu l'es dans la vie de tous les jours. Tu es une belle personne et je te souhaite une vie remplie de bonheur pour la suite de tes projets professionnels et, surtout, personnels.

A ma famille :

- Maman, merci de n'avoir jamais douté de moi et d'avoir toujours été à mes côtés dans les moments où j'en avais le plus besoin. Tu fais partie de ceux qui ont forgé le garçon que je suis aujourd'hui. Ton amour pour tes enfants n'a d'égal que l'amour que nous te portons. Ta gentillesse et ta sagesse nous aura permis d'en arriver là où nous en sommes aujourd'hui et pour cela, merci. Je t'aime.
- Papa, ça fait peut-être un peu cliché mais je commencerai par dire que tu n'as jamais cessé de m'encourager et tu as commencé très tôt en étant avec moi pour la plupart de mes matchs. De beaux souvenirs gravés dans ma mémoire que de te voir t'époumoner pour m'encourager. Il n'existe rien de plus motivant que le regard admiratif que tu portes sur tes enfants. J'espère avoir hérité de ta motivation inébranlable et de ton intelligence qui font de toi celui que tu es. J'aimerais juste refuser l'héritage de tes blagues mais je crois que c'est déjà mort.. Merci pour tout cet amour que tu me portes, il est réciproque. Je t'aime
- Flo, il y a tant de différence entre nous, nous sommes comme le yin et le yang. Mais ça ne change en rien notre complicité et nos passions commune qui maintiennent ce lien fort qu'il y a entre nous.

Inutile de préciser que je te souhaite le meilleur pour les nombreuses années à venir. Quand tu veux je te remets la roustie à Smash Bros ou Mario Kart, c'est toujours un plaisir ! Je t'aime

- Nini, tu as toujours été à l'écoute, toujours été de bon conseil. Tu as une joie de vivre transmissible qui fait que chaque moment passé à tes côtés est du bonheur à l'état pur. Merci pour ton soutien tout au long de mes années d'étude. Merci pour tous ces beaux souvenirs partagés depuis toutes ces années et tous ceux qui sont à venir. Je t'aime

- Romain (quel beau prénom, mais il manque juste un G !), c'est toujours un plaisir de venir chez toi tant nous sommes bien accueillis, toujours gentil et souriant. Toujours avec une petite partie avant d'aller dormir, ça fait toujours plaisir. Merci pour ton soutien et tes conseils avisés (et notamment le fameux conseil : « le riz le riz le riz ! L'extincteur l'extincteur l'extincteur ! ». Avec toi je ne crains rien car « Jsuis avec mon beauf tà tudo bem ».

- Victor, petit rayon de soleil, merci pour les litres de bave sur mes t-shirts. On va dire que je ne t'en veux pas. Ne grandis pas trop vite non plus petit beau gosse, juste assez pour que je t'apprenne 2-3 conneries mais chut, faudra pas le dire à Maman ! Mais même si tu me balanceras, je t'aime déjà

- Marraine, merci pour ta gentillesse et ta générosité sans failles, pour tous ces bons moments que l'on a partagé, merci de rester aussi positive au quotidien ! Une marraine parfaite, je ne peux rien dire de plus. Je t'aime

- Alex, merci pour la XBOX, j'en prendrai grand soin ! Bon courage pour le voyage avec la thcatcheuse ! Et j'espère que le photographe de la soirée va pouvoir en profiter un peu

- A la famille corse : Tata Yoyo, merci pour tout l'amour que tu portes à tes neveux et nièces marseillais et à l'accueil chaleureux que tu nous fais à chaque fois que l'on vient te voir. Toujours en train de rire ou de faire rire les autres, c'est une force qui fait que tu es indispensable à notre bonheur. Tonton, toujours le premier à se foutre de ma coupe de cheveux, que je les ai courts ou longs, et toujours le premier à nous recevoir avec bienveillance, merci. Marie et Rémi, même si les occasions où l'on peut se voir sont rares, elles sont toujours aussi importantes pour moi. Trouvez votre voie, continuez d'être vous-mêmes et soyez heureux. Tous les quatre, je vous aime

- Pépé et mémé, je n'ai qu'une chose à dire, merci pour la pelle à tarte. Et plus sérieusement merci d'être aux côtés de vos enfants, petit-enfants et de votre arrière-petit-fils avec autant de joie et de générosité. L'amour que vous nous portez vous est rendu au centuple, je vous aime

- Alain et Christiane : merci pour votre soutien et tous ces moments partagés à vos côtés

A ma deuxième famille :

- Ma Ludi, inutile d'afficher ici tout ce que je voudrais te dire, ça prendrait plus de place que ma thèse.. L'essentiel t'a déjà été dit et sera de nouveau répété. Même si la vie a voulu que nous ayons nos propres chemins pendant quelques temps tu es toujours là après toutes ces années et ce sont peut-être ces chemins différents qui feront notre force à l'avenir. Tu es un soutien d'une importance indescriptible. Reste joyeuse, déjantée, sincère et gentille comme tu l'es. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi et tout ce que tu feras probablement par la suite : ranger les pschit pschit derrière moi, acheter 15.000 chiffons et 36.000 tongs, me laisser tous les chocolats de Pâques car t'aimes pas, me laisser galérer à ouvrir une grenade et tacher tes sacs, etc.. J'ai de la chance de t'avoir à mes côtés, j'en suis conscient.. Tu es le souffle de mes reins, ATTAQUE FLIK FLOUK ! Je t'aime
- Jean-Louis et Sylvie, merci pour votre accueil plus que chaleureux au sein de votre famille, vos attentions présentes de façon naturelle depuis le début et votre bienveillance
- Erwan, merci pour ton soutien, tous ces moments de jeu et de ski qui resteront gravés dans ma mémoire. J'attends avec impatience la prochaine chasse sous-marine !
- Lou-Anne, merci de me servir les plus grosses parts de tarte de la Roche cet été, comme tu l'as vu je suis un peu gourmand..
- Aux innombrables autres membres des Familles Eymard et Forget, merci de votre accueil au sein de la famille

A mes amis :

- Alex, on avance ensemble dans la vie depuis le collège. Tout a commencé avec les activités sportives d'entre midi et deux, avec les cours de chant qui vont avec bien sûr. Tu portes bien des casquettes en fonction des périodes : partenaire de contrée, partenaire de trail, bailleur de mon appart, partenaire de bière, partenaire de soirée, partenaire de The Best/Despy (sans oublier la casquette vegeta, tu en es tellement fier..). Tu es l'un de mes amis les plus chers. D'un soutien sans faille dans toutes les épreuves de la vie depuis notre rencontre je ne saurai comment te remercier. Rappelle-toi la devise : hakuna matata. Que ta vie soit remplie de bonheur. PS : Alex, tyé le sang, monte pas le loyer à 850 stp
- Julien, à l'instar d'Alex tout a commencé au collège. Malgré les absences inhérentes à mes études tu as toujours su rester à mes côtés. Toujours prêt à nous accueillir chez toi ou ta famille (ou dans ton garage..), toujours là pour rapporter du saucisson, du jambon espagnol ou organiser des barbecues,

je pense que je te dois bien quelques kilos ! Toujours disponible pour parler en cas de besoin ou d'envie de parler de scans (même dans ta voiture à 2h du matin), tu as également été un pilier pour moi et tu es également un de mes amis les plus chers. Parce que tu as la même devise, je te souhaite également une vie remplie de bonheur.

- Coco, merci d'apporter un côté déjanté dans le groupe et merci de m'avoir fait relativiser quant à la notion de retard ! Je serai toujours là si jamais tu comprends pas les règles de Muntchkin

- Isa, tu es d'un calme et d'une gentillesse qui sont indispensables pour canaliser ton partenaire de la vie de tous les jours. Je vous souhaite plein de bonheur pour la suite de votre relation. A notre apéro bouchon ;)

- Elo, j'adore ta répartie et ton humour ! Bienvenue dans le groupe, j'espère que t'y resteras longtemps et que tu t'y plairas. Merci de ne pas trop tolérer les retards de ton mec, faudrait pas qu'il s'habitue à ce que ça nous fasse rien !

- Pitch, ne respire pas trop stp sinon ce cahier va être aspiré dans les abysses de tes narines, de même que risque de l'être ce restaurant, la méditerranée et la planète terre. Je n'irai pas jusqu'à la voie lactée, faut pas non plus exagérer. Mais à mon sens l'origine des trous noirs devrait être réévaluée.. Tu es probablement le mec que j'ai le plus insulté au monde, et celui qui m'aura le plus insulté. Un lien unique créé après de nombreuses années de lycée et de fac, lien qui ne change pas malgré la distance et le temps. Tu as permis d'animer mes journées de cours à base de café-vanille, de CoC et de blagues continues au PSE. Plein de bonheur à toi et ta « Moustaphette », en espérant que tu rentres dans le sud. Merci pour tout. PS : pense à ton dosage d'IGF et de GH ainsi qu'au dépistage du SAOS, même si j'ai aucun doute sur la PEP présente dans ton gros nez

- Mathou, tu es une des personnes les plus gentilles et les plus à l'écoute parmi mes amis. Toujours là quand il faut, toujours plein de bons conseils, merci pour toutes les soirées ou tu m'as accueilli chez toi, ton canapé manque à mon duvet je crois. Merci pour ton amitié, plein de bonheur dans ton nouveau chez toi.

- Chacha, ta gentillesse n'a d'égale que ton humour et ta folie. Tu es une personne exceptionnelle qui peut me faire rire en n'importe quelle circonstance, merci pour ça. Tu ne mérites que d'avoir une belle carrière ainsi qu'une vie personnelle la plus épanouie possible.

- Wiwi, l'homme sage du groupe. Aussi généreux qu'attentionné, tu sais être à l'écoute et bienveillant. D'une intelligence et d'une passion pour ton métier qui sont sans faille, je suis certain que tu as toutes les qualités pour avoir une belle carrière et être le meilleur pédiatre de Marseille (je peux pas dire de France pcq ma sœur le prendrait mal...). Ta gentillesse te permettra de trouver la

perle rare qui te rendra heureux et épanoui sur le plan personnel, j'en suis sûr. Merci pour ton amitié et les sessions de surf aux canaries (les canaries ? hmm les canaries.. Non je connais pas, c'est vers où ?). Best regards.

- Romain, l'homme qui jette la manette plus vite que son ombre ! Les moments passés avec toi sont toujours drôles et trop peu présents à mon goût.

- Bizzari, tu es de loin mon ami de plus longue date. Je me souviens tous ces moments passés en bas quand on était gamins. Que ce soit pour jouer au foot, à cache-cache ou pour trainer, on a partagé beaucoup de bons moments. Toujours bienveillant à mon égard, merci pour ton amitié.

A mes co-internes et chef :

- Marie, comment ne pas commencer par toi ? Si je le fais pas j'ai peur que tu maronnes.. Depuis le premier jour tu n'as cessé d'être à mes côtés, que ce soit au travail avec nos RCP quotidiennes (tu mets combien de diffu-K toi là ?) ou en dehors. J'ai trouvé en toi une véritable amie pour m'épauler au quotidien. A nos tie-break au bad quand on est vénères, ta tête toute rouge devant ton perrier citron, tes photos dossiers, tes notes sur mes blagues trop drôles, tes conseils avisés autour d'un café et tes 8.000 messages en moins de 3 secondes quand on parle par texto. Tu feras attention à pas te faire brancher en allant à Marseilleveyre et tu seras gentille de te garer loin sur le parking de l'hôpital que je nettoie ta voiture. Merci pour ta bonne humeur, merci de me tirer vers le haut depuis le début, j'espère que tu le feras durant bien des années encore.

- Etienne et Emilie, c'est vous qui m'avez formé depuis le tout premier jour, vous qui m'avez appris l'entraide et la bonne humeur au travail car vous nous partagiez la vôtre. Je n'oublierai pas non plus à quel point vous vous êtes foutus de ma gueule le fameux mercredi de la muerte post Berthom. Merci Emilie de m'avoir montré comment il ne fallait pas s'organiser, merci Etienne pour tes lettres hebdo.

- Arnaud et Arnaud, mes premiers chefs. Vous avez eu avec moi une patience et une bienveillance extraordinaires. Merci au combo annuel tong + verres à champagne d'Arnaud, mais surtout merci de m'avoir montré la vraie empathie, celle qui fait le fondement de notre métier. Merci à Boyer de m'avoir appris qu'on pouvait voir tout un service en 10 minutes grâce au combo poids/créat. J'espère que, comme vous me l'avez enseigné, les internes sont bel et bien le reflet de leurs assistants.

- Julie, mon sang de l'artère pulmonaire. Une co-interne et une amie géniale, gentille, toujours à l'écoute. Tu fais partie de ceux qui ont été d'un grand soutien pour moi et je ne pourrai jamais assez te remercier pour ça. Tu es bourrée de qualités humaines qui font de toi un médecin et une personne

extraordinaire. Ton seul défaut tu le connais, tu traînes trop sur la corniche... Merci pour tous ces moments passés à tes côtés qui sont une pure bouffée de bonheur.

- Dolores, dommage qu'on n'ait pas tourné ensemble en stage bb, on aurait fait un carnage. Une co-référente du tonnerre, une amie au top. Merci pour tous ces moments mais pas merci pour la crevaison sur l'autoroute à 7h du matin le sang

- Consti et Concon, oh mais vais comme vous avez de longue géré pendant notre stage ! Vous avez supporté mes « ouais ça va » tout en évitant de se faire des gâtés parce qu'avec la chaleur on péguait tarpin. On n'a pas les mêmes mots, mais on a les mêmes délires. Vous êtes géniales les mères
Constance, merci

- Benjamin, merci pour ton implication dans ce travail ainsi que tes conseils avisés ! Toujours prêt à aider les internes et à nous apprendre, merci pour tout

- Merci aux pneumos qui ont réussi à me supporter pendant mes stages : JB Rey et Clarisse, je ne pensais pas qu'on pouvait être plus opposé que les deux Arnaud, vous l'avez fait ! C'était un plaisir de travailler avec vous. Bertrand mon pote va falloir faire quelque chose pcq tu deviens indéfendable, j'attends toujours mon chèque d'avocat en plus. Prends pas trop la grosse tête, bientôt je gagne au bad ! Louis, ton kayexalate a 6.5 de kaliémie et tes podcast youtube la session fermée. Julien Guide, ta pédagogie et ta tasse qui me suit partout en stage. Camille Begne et ta vision décalée de la vie. Jess, ta gentillesse rend le travail à tes côtés un réel plaisir, aies confiance en toi car tu es géniale, plein de bonheur à toi et au fiancé de Maxou, euh à ton fiancé pardon ! Paupau, la seule meuf des îles qui a la peau plus blanche que moi, je me sens moins seul, merci ! Laura, merci pour ta pédagogie et ton écoute pendant mes 6 mois au 4B.

- Aux girls du 8B : Pegou, Melastar, Manue, vous nous permettez de rire dans les moments les plus compliqués. Merci pour toutes ces soirées et pour les pauses clopes sans fumer

- Maryline parce que j'ai rarement vu une femme avec autant de force, plein de bonheur avec ton mari et ton petit. Maxou et Frantz, vous formez un beau duo qui a égayé mes journées au 4B, changez rien les gars. Simon, merci pour tes discours philosophiques et ton ouverture d'esprit. Dr Aoste, merci pour ta gentillesse, ta patience et ce super delta.

- Dédicace à la réa qui m'a fait passer un stage énormissime même en pleine pandémie. Vous m'avez envahi de bonne humeur. Neyla, ton intelligence m'a énormément appris, ta bonne humeur rend le travail à tes côtés très facile, tes ti-punch rendent les staffs plus difficiles... Lucie le sang, tyé en Y frère, vient on met chipolata ! Marion, merci d'avoir compris qu'il fallait un G à la fin de mon prénom et d'avoir rectifié ça sur mon badge la première semaine de stage, « tyé fada » comme dirait

Coldplay. Kata, tu devrais plus t'investir et connaître le score de Mallampati au lieu de porter des sarouels. Le démon Fanny, toujours à l'affût pour écrire un mail, tu fais rêver. Philippe, tu veux pas qu'on fasse un proto ? Pr. Œsophage, et si je te rendais ton sac ? Merci également à Howard, PH, Cédric, Emma et Antoine. Je n'oublie pas les chefs et tout leur apprentissage, leur patience, leur bonne humeur et leur confiance en nous. Que ce soit Estelle, Noémie, Claire, Tep la rage, Florence, Saida, Bobot. Spéciale dédicace à Ines, notre maman à tous, Clotilde, merci pour ta gentillesse (et surtout pour les falafels et les conseils de magasin pour bébé), et Aude pour ce fameux tournoi que j'ai perdu la tête haute.. Bientôt je m'entraîne et je prends ma revanche ! En espérant gagner mon calot cette fois. Merci à l'équipe paramédicale, dédicace à Saïd, tes conseils d'âmes et tes bons plans sushis et Fanny qui a essayé en vain de me filmer en train de danser sur Tragédie. C'est que des jaloux Fanny, que des Jaloux

- Aux Lyonnais, merci pour l'accueil des plus chaleureux que vous m'avez fait au sein de votre ville. Vous avez rendu mes 6 mois magiques, plein de fous rires et de blagues (de beauf) en tout genre. Merci à Mehdi pour m'avoir tiré vers le sommet de la beaufitude, de m'avoir permis d'ouvrir un magasin de piment et d'avoir accepté de ne pas prendre le bus le lendemain de l'anniv de Laure. Camcam le sang ne change rien, t'es vraiment tarpin bieng ! T'as égayé mes journées et mes courses post-stage, merci beaucoup. Laure, ravi d'avoir fait DJ dans ta voiture (tête de singe étonné, pas merci pour le coloc dans ton canapé.. AdEline, tu peux me remercier d'être le seul à bien prononcer ton prénom. Merci pour ta bonne humeur et ta culture cinématographique qui m'aura permis de découvrir de nombreux chefs d'oeuvre. Laurine, merci pour ce magnifique montage de nos têtes avec les singes, le tien est toujours en attente.. Ines, encore merci pour ce délicieux gâteau d'anniversaire et surtout n'oublie pas : « c'est la mutuelle bébé ! ». Charlotte, merci pour ta bonne humeur et merci d'avoir été bon public à mes blagues, c'est pas toujours facile. Merci à Deniz, tu m'as fait comprendre qu'une couette c'est super bien en fait ! Merci pour ta bonne humeur. Merci à PAN pour toutes ces connaissances partagées et ces gâteaux si délicieux, Simon Tempête qui comme son nom ne l'indique pas du tout, est d'un calme impressionnant. Merci aux chefs de Lyon, notamment Orion (et oui tu fais partie des grands maintenant), Arthur, Louis et François pour votre pédagogie. A vous tous, vous me manquez déjà

- A mes colocs : Streich, Victor et Mathilde, merci pour votre bonne humeur, vivre avec vous était tellement facile

- Aux autres pneumos qui n'ont pas eu la chance de travailler avec moi, parce que vous avez au moins entendu un « Salut c'est Romaing ! » dans votre vie : Grovato mon beow, merci pour ton humour. Martiti parce qu'on se les ai vraiment gelées dans ce jacuzzi.. Lyria et sa passion

pamplemousse. Marjojo et notre haine commune pour l'organisation du planning de gardes. Manon et sa passion pour la transplantologie. Jules, t'es le plus beau power-ranger que j'ai vu. Victor, tu manques au paysage de la pneumo. Julia, en espérant que cette fois tu ne trouves pas un dossard 1min avant le début de la course. A Diste et ses montages géniaux, Ines et sa patience pour les supporter. Touchon, Grangeon, Eloi et sa coopérative, Kim l'interne et sa gentillesse, Alice et sa brillante carrière à venir. A Camille B, ravi de t'avoir convaincu de venir chez nous ! A Eliott et Virgile les sanchos.

- Merci à tous les chefs dont j'ai croisé la route et qui n'ont pas hésité à me transmettre leur savoir : Laurent, Pascale, Nadine, Bérengère, Hervé, Sophie, Xavier, Stéphanie, Marie, Marion, Céline et tous les autres que je n'ai pu citer

- Aux coord du 8^{ème} A : que ce soit Laure, Ingrid, Anais, Amandine et Marine, merci pour votre gentillesse

A tous ceux que je n'ai pas pu citer : merci

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----|
| <i>RESUME</i> | 2 |
| <i>INTRODUCTION</i> | 4 |
| <i>METHODE</i> | 8 |
| <i>RESULTATS</i> | 10 |
| <i>Caractéristiques des patients</i> | 10 |
| <i>Efficacité</i> | 12 |
| <i>Facteurs prédictifs de réponse au traitement</i> | 13 |
| <i>Survie et tolérance</i> | 14 |
| <i>DISCUSSION</i> | 17 |
| <i>CONCLUSION</i> | 22 |
| <i>ABREVIATIONS</i> | 23 |
| <i>REFERENCES</i> | 24 |
| <i>ARTICLE ORIGINAL</i> | 28 |

Résumé

Introduction :

L'hypertension pulmonaire (HTP) du groupe 3, associée aux pathologies respiratoires chroniques, est une complication sévère chez ces patients et est associée à un mauvais pronostic. Les traitements spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire du groupe 1 (HTAP) ont pour objectif d'améliorer la survie et les capacités d'exercice mais leur efficacité n'a pas été prouvée dans le groupe 3. De ce fait ils ne sont pas recommandés chez ces patients, mais les études réalisées ont inclus tous les patients indépendamment de la sévérité de l'HTP. Le but de notre étude est d'évaluer l'efficacité des traitements spécifiques de l'HTAP dans l'HTP sévère associée à une maladie respiratoire chronique.

Méthode :

Nous avons conduit une étude rétrospective observationnelle monocentrique chez des patients atteints d'une HTP sévère du groupe 3 (diagnostiquée par cathétérisme cardiaque droit) traités par traitements spécifiques de l'HTAP. Le critère de jugement principal était une amélioration d'au moins 30 mètres de la distance parcourue lors d'un test de marche de 6 minutes (TM6). Les critères de jugement secondaires incluaient les modifications hémodynamiques (résistances vasculaires pulmonaires, pression artérielle pulmonaire moyenne) ainsi que l'identification d'un facteur prédictif potentiel de la réponse au traitement.

Résultats :

Au total, 139 patients ont été enrôlés dans cette étude. La majorité des patients étaient traités en monothérapie par inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (n=128, 92%). La variation moyenne de la distance au TM6 était de +1.5 mètres après traitement (p = 0.87) et une fonction respiratoire préservée lors de l'introduction du traitement n'était pas un

facteur pronostic de réponse. Dix-huit pourcents des patients ont arrêté le traitement du fait d'une intolérance.

Conclusion :

Les traitement spécifiques oraux de l'HTAP n'ont pas permis d'améliorer la capacité d'exercice chez des patients atteints d'une HTP sévère du groupe 3. D'autres traitements sont nécessaires pour pouvoir améliorer les capacités d'exercice de ces patients atteints d'une HTP du groupe 3.

Introduction

L'hypertension pulmonaire (HTP) regroupe un ensemble de pathologies cardio-pulmonaires caractérisées par une élévation progressive des Pressions Artérielles Pulmonaires (PAP) liées à un remodelage vasculaire qui peut entraîner à terme une défaillance cardiaque droite. Selon le mécanisme impliqué, l'HTP est classée en 5 groupes ¹ : le groupe 1 est appelé Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) et concerne les HTP liées à différents mécanismes dont les causes idiopathiques, toxiques et les connectivites, le groupe 2 concerne les HTP liées à une insuffisance cardiaque gauche, les HTP du groupe 3 sont liées à une maladie respiratoire chronique ou à une hypoxie, le groupe 4 concerne les HTP post-emboliques et le groupe 5 concerne des HTP multifactorielles (sarcoïdose et maladie myéloproliférative par exemple).

La majorité des pathologies respiratoires chroniques responsables des HTP du groupe 3 est représentée par les Bronchopneumopathies Chroniques Obstructives (BPCO) ou les Pneumopathies Interstitielles Diffuses (PID) ². Dans les pathologies pulmonaires chroniques, l'incidence et la prévalence de l'HTP sont difficiles à établir du fait de la grande hétérogénéité des populations étudiées et des différentes techniques diagnostiques utilisées. Dans la BPCO, l'HTP est rapportée dans 30 à 70% des cas ³ tandis que dans les PID, la prévalence de l'HTP varie de 3 à 86% selon les études ⁴. Pour ces patients, l'HTP est un facteur de risque de mortalité ⁵⁻⁸ et est associé à une augmentation du risque d'exacerbations ^{8,9} ainsi qu'à une altération de la qualité de vie ^{10,11}, d'où l'importance de prendre en charge ces patients.

| |
|--|
| <p>1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.1 Idiopathique 1.2 Héritable 1.3 associée à la prise de toxiques ou médicaments 1.4 Associée à une <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1 Connectivite 1.4.2 Infection par le VIH 1.4.3 Hypertension portale 1.4.4 Cardiopathie congénitale 1.4.5 Schistosomiasis 1.5 HTAP avec réponse prolongée aux inhibiteurs calciques 1.6 HTAP avec signes manifestes d'atteinte veineuse/capillaire (maladie veino-occlusive pulmonaire / hémangiomatose capillaire pulmonaire) 1.7 HTAP persistante du nouveau-né |
| <p>2. HTP des cardiopathies gauches</p> <ul style="list-style-type: none"> 2.1 HTP due à une insuffisance cardiaque gauche à fraction d'éjection préservée 2.2 HTP due à une insuffisance cardiaque gauche à fraction d'éjection réduite 2.3 HTP due à une valvulopathie 2.4 HTP due à une cardiopathie acquise ou congénitale |
| <p>3. HTP des maladies respiratoires et/ou associées à une hypoxie chronique</p> <ul style="list-style-type: none"> 3.1. Pathologie respiratoire obstructive 3.2. Pathologie respiratoire restrictive 3.3. Pathologie respiratoire mixte obstructive et restrictive 3.4. Hypoxémie sans maladie respiratoire 3.5. Anomalies du développement pulmonaire |
| <p>4. HTP due à une obstructions artérielle pulmonaire</p> <ul style="list-style-type: none"> 4.1 HTP thromboembolique chronique 4.2 Autres obstructions artérielles pulmonaires |
| <p>5. HTP de mécanismes multifactoriels ou incertains</p> <ul style="list-style-type: none"> 5.1. Maladies hématologiques 5.2. Maladies systémiques et métaboliques 5.3. Autres 5.4. Maladies cardiaques congénitales complexes |

| Définition | Critères hémodynamiques | Groupes de la classification |
|---------------------------------------|--|------------------------------|
| Hypertension pulmonaire précapillaire | PAPm > 20 mmHg PAPO ≤ 15 mmHg RVP ≥ 3 UW | Groupes 1, 3, 4 et 5 |
| HTP postcapillaire isolée | PAPm > 20 mmHg PAPO > 15 mmHg RVP < 3 UW | Groupes 2 et 5 |
| HTP pré et postcapillaire combinée | PAPm > 20 mmHg PAPO > 15 mmHg RVP ≥ 3 UW | Groupes 2 et 5 |

Classification des hypertensions pulmonaires et définitions hémodynamiques selon le PNDS 2021

Des revues récentes^{2,12} ont proposé de définir l'HTP sévère à l'aide d'un cathétérisme cardiaque droit (CCD) montrant une Pression Artérielle Pulmonaire moyenne (PAPm) ≥ 35

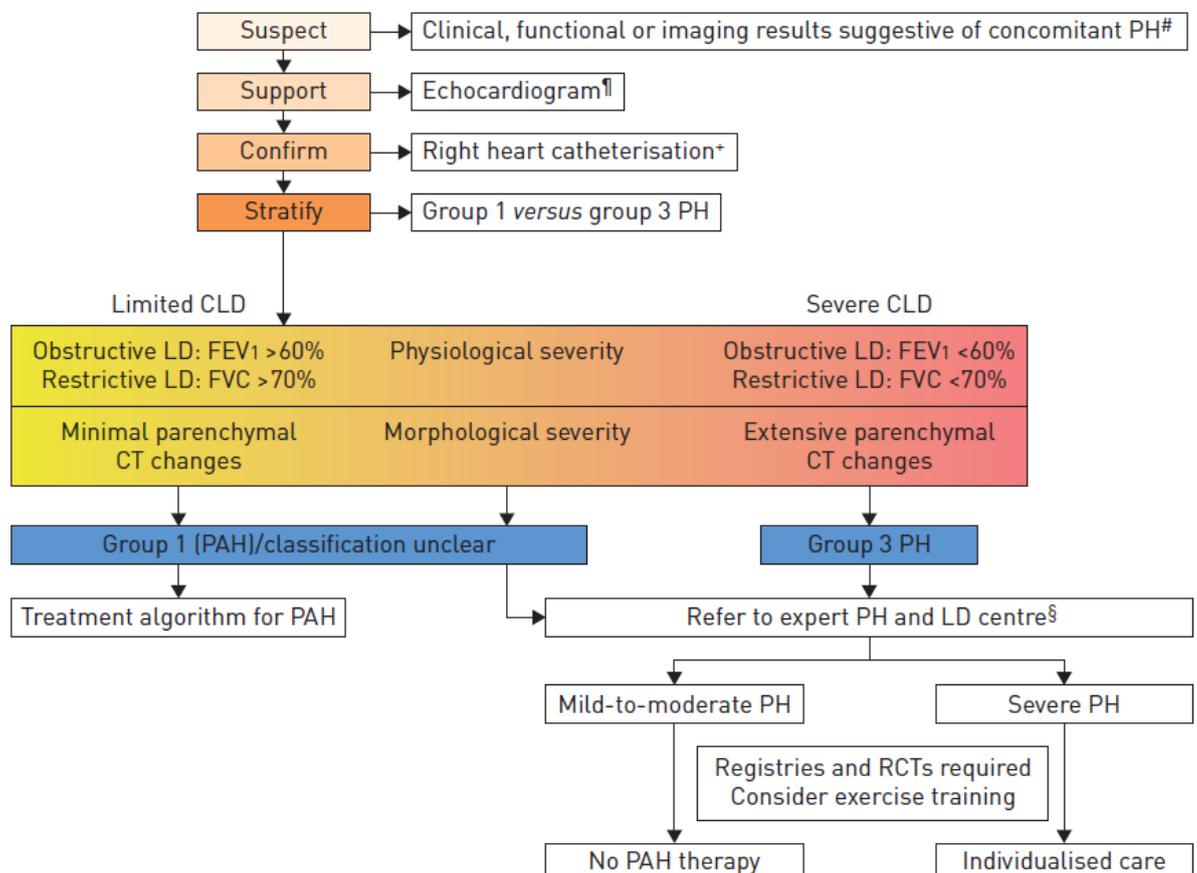
mmHg ou bien entre 25 et 35 mmHg si elle est associée à un index cardiaque (IC) abaissé ($< 2.0 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$). Que l'HTP soit sévère ou non, une Pression Artérielle Pulmonaire Occlusive (PAPO) ≤ 15 mmHg est nécessaire pour alors définir le caractère pré-capillaire de cette HTP. Plusieurs facteurs suggèrent que les patients atteints d'une HTP sévère du groupe 3 représentent une population différente des HTP légères à modérées du groupe 3. Dans le registre « National Emphysema Treatment Trial », 38% des patients présentant une BPCO avaient une HTP associée (HTP-BPCO) tandis que seulement 1% développait une HTP sévère. De plus, les épreuves d'effort cardiorespiratoires chez les patients atteints d'une HTP-BPCO sévère montrent une limitation cardiaque au pic d'effort, ce qui est inhabituel dans les maladies pulmonaires chroniques¹³ et suggèrent que les mécanismes physiopathologiques impliqués chez ces patients sont différents.

A ce jour, dans l'HTAP il existe un bénéfice clinique à traiter les patients par des traitements spécifiques (inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, antagoniste des récepteurs de l'endothéline, stimulateurs de la guanylate cyclase soluble et dérivés de la prostacycline)^{14,15}. Cependant, en l'absence d'efficacité démontrée, ces traitements ne sont pas recommandés pour l'HTP du groupe 3 et les recommandations internationales suggèrent d'exclusivement traiter la pathologie respiratoire sous-jacente¹. Dans l'HTP-BPCO, l'oxygénothérapie longue durée (OLD) a permis une réduction partielle de la progression des paramètres hémodynamiques sans retour à des valeurs initiales¹⁶. Dans l'HTP liée à des PID (HTP-PID) le rôle de l'OLD reste incertain du fait d'un manque de données. Plusieurs études évaluent l'efficacité des traitements spécifiques de l'HTAP pour les patients porteurs d'HTP du groupe 3, mais dans des populations hétérogènes, incluant des patients atteints d'une HTP légère, modérée ou sévère, ce qui peut expliquer les résultats contradictoires retrouvés¹⁷⁻²¹. Par exemple, dans une étude rétrospective sur l'HTP-BPCO modérée et sévère, il a été démontré que le traitement par sildenafil réduisait les résistances vasculaires pulmonaires, améliorait l'index BODE et la qualité de vie, sans modification du TM6 et des échanges gazeux²². Récemment, une plus large cohorte française prospective sur l'HTP-BPCO sévère a trouvé qu'il n'y avait pas de bénéfice à une thérapie ciblée de l'HTAP en termes d'amélioration de la tolérance à l'exercice et de symptômes cliniques²³.

Selon les recommandations internationales actuelles, seules les HTP du groupe 3 qui sont classées comme sévères devraient être évaluées pour des traitements individualisés¹. Actuellement, seules quelques études évaluent l'efficacité des traitements spécifiques de

l'HTAP dans cette population précise d'HTP sévère du groupe 3. En effet, la majorité des études le fait dans une large population de patients atteints de maladies respiratoires chroniques associées à une HTP légère, modérée ou sévère ¹⁷⁻²¹. Enfin, la méthode diagnostique utilisée n'est pas la même dans tous les essais, incluant des études utilisant l'Echocardiographie Trans-Thoracique (ETT) alors que le gold standard est représenté par le CCD ²⁴⁻²⁷. Il y a donc un manque de données concernant l'efficacité des traitements spécifiques de l'HTAP dans l'HTP sévère du groupe 3.

Dans une revue récente ¹², Nathan et al. proposent de traiter les patients atteints d'une HTP associée à une maladie respiratoire légère (définie par un VEMS > 70% et une CVF > 60%, avec des anomalies parenchymateuses tomodensitométriques minimales) ainsi que ceux atteints d'une HTP sévère, quelle que soit la sévérité de l'atteinte pulmonaire.



Le but de notre étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements spécifiques de l'HTAP chez des patients porteurs d'une HTP sévère du groupe 3.

Méthode

Nous avons conduit une étude observationnelle rétrospective monocentrique chez des patients adultes traités pour une hypertension pulmonaire sévère du groupe 3 dans le centre de compétence de l'hypertension pulmonaire de l'hôpital nord de Marseille, en France, entre avril 2014 et juin 2021.

Les patients inclus dans cette étude avaient une HTP sévère du groupe 3 (définie par des PAPm ≥ 35 mmHg ou des PAPm entre 25 et 35 mmHg associées à un IC bas < 2.0 L.min⁻¹.m⁻² sur un cathétérisme cardiaque droit) qui a été traitée par un traitement spécifique de l'HTAP (c'est-à-dire un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5, un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, un stimulateur de la guanylate cyclase soluble).

Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux des patients. Les paramètres cliniques analysés étaient la dyspnée basée sur la classification fonctionnelle NYHA, la supplémentation en oxygène et la distance parcourue au TM6, réalisé sous la supervision et la direction de kinésithérapeutes respiratoires expérimentés. Le test de marche a été conduit sur une piste de 30 mètres en accord avec les recommandations internationales²⁸. Il a été réalisé avec les débits de supplémentation en oxygène à l'effort habituel des patients, selon leur prescription médicale. Les tests biologiques incluaient le dosage du NT-proBNP ou du BNP (pg/mL). L'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) a été réalisée par une équipe de physiologistes respiratoires en utilisant les normes de la Société Européenne Respiratoire²⁹. Le Volume Expiratoire Maximal en 1 Seconde (VEMS), la Capacité Vitale Forcée (CVF), la Capacité Pulmonaire Totale (CPT) et la Diffusion Libre du Monoxyde de Carbone (DLCO) ont été collectés. Les CCD ont été réalisés par une équipe de cardiologues entraînés au sein de notre centre et ont permis de recueillir les PAPm, la PAPO, les RVP, le débit cardiaque (Qc) ainsi que l'IC. Le Qc et l'IC ont été estimés grâce à une technique de thermodilution.

Afin d'évaluer l'efficacité du traitement, selon les recommandations internationales, une réévaluation a été effectuée après au minimum 3 mois de traitement par la classification fonctionnelle NYHA, un TM6, des tests sanguins, une EFR ainsi qu'un CCD.

A l'instar de précédentes études, le critère de jugement principal était une amélioration du TM6 (différence minimale significative retenue de 30 mètres)^{17,30,31}. Les critères de jugement secondaires étaient l'évolution des paramètres cliniques (dyspnée selon

NYHA, supplémentation en oxygène), hémodynamiques (RVP, PAPm, Qc et IC), des paramètres fonctionnels respiratoires (VEMS, CVF et DLCO), et des paramètres biologiques (BNP et NT-proBNP) jusqu'à la réévaluation sous traitement. Nous avons également tenté de déterminer des facteurs prédictifs positifs de la réponse au traitement pour le critère de jugement principal. Les facteurs analysés étaient l'âge, le sexe, le type de pathologie respiratoire chronique, la classification NYHA, le BNP ou le NT-proBNP initiaux, les PAPm initiales, l'IC initial, les RVP initiales, le VEMS initial, la CVF initiale et le type de traitement utilisé. Afin d'homogénéiser la population, nous avons réalisé des analyses en sous-groupe en séparant les pathologies pulmonaires obstructives et les PID. L'ensemble de la population étudiée a été suivie jusqu'à juin 2021 (réévaluation à 3 mois du dernier patient inclus) et les effets secondaires importants ont été enregistrés durant la durée de l'étude.

Une analyse descriptive a été réalisée en première intention. Les variables quantitatives ont été présentées en moyenne (\pm SD) et les variables catégoriques ont été présentées en nombre (pourcentage). L'efficacité des traitements spécifiques de l'HTAP a été par la suite évaluée par estimation des variations de certains paramètres (hémodynamiques, EFR, paramètres biologiques et supplémentation en oxygène) entre les valeurs initiales, avant traitement, et la réévaluation à 3 mois, après traitement. Des tests t de Student ont été utilisés pour comparer les valeurs des données appariées. Des analyses multivariées ont ensuite été conduites afin d'identifier des facteurs prédictifs potentiels (amélioration de plus de 30m au TM6 sous traitement). S'il était utilisable, le test t de Student (autrement, le test de Mann-Whitney) a été utilisé pour les facteurs prédictifs quantitatifs. Le test du Chi-2 si possible (autrement, le test exact de Fisher) a été utilisé pour les facteurs prédictifs catégoriques. La survie a été estimée (avec un intervalle de confiance de 95%) en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. La tolérance a été décrite avec le taux de patients présentant au moins un effet secondaire. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant la version R 4.1.1. Tous les tests ont été bilatéraux. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme statistiquement significative.

L'approbation du comité institutionnel d'évaluation des protocoles de recherche observationnels a été obtenue (Comité d'évaluation de la "Société de Pneumologie de Langue Française", n°2022-011).

Résultats

Caractéristiques des patients

D'Avril 2014 à Juin 2021, 262 patients ont été évalués dans notre centre pour une HTP du groupe 3. Parmi ces patients, 123 ont été exclus de l'étude (54 n'ont pas été traités par un traitement ciblé de l'HTAP, 40 avaient une HTP légère à modérée et 29 n'ont pas pu être inclus du fait d'un manque de données). Finalement, 139 patients ont présenté une HTP sévère du groupe 3 traitée par un traitement ciblé de l'HTAP.

Dans notre cohorte, 69 patients avaient un trouble ventilatoire obstructif (TVO) incluant 58 (85%) BPCO, 3 (4%) mucoviscidoses, 7 (10%) dilatations de bronche hors-mucoviscidose, et 1 (1%) dysplasie bronchopulmonaire. Les 70 autres patients avaient une PID incluant 14 (20%) Sclérodermies systémiques, 11 (16%) fibroses pulmonaires idiopathiques, 11 (16%) pneumopathies interstitielles non spécifiques idiopathiques, 11 (16%) syndromes emphysème-fibrose et 23 (32%) PID d'une autre étiologie.

Le VEMS moyen était de 48% de la théorique, la CVF moyenne était de 59% de la théorique, la CPT moyenne était de 92% de la théorique et la DLCO moyenne était de 24% de la théorique. Dans les TVO, le VEMS moyen était de 32% de la théorique et la CPT moyenne était de 117% de la théorique. Dans les PID, la CVF moyenne était de 64% de la théorique et la CPT moyenne était de 64% de la théorique. Le TM6 initial moyen était de 310 mètres. Cent-cinq patients (75.5%) étaient traités par OLD.

Concernant les paramètres hémodynamiques à l'introduction du traitement, les PAPm moyennes étaient de 44 mmHg et les RVP moyennes de 6.9 UI Woods. Cent-trente-sept patients (99%) ont été traités par une mono-thérapie et 2 patients (1%) ont été traités par une bi-thérapie. Il n'y avait pas de trithérapie. Les traitements les plus utilisés étaient les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (iPDE-5) avec 128 patients (92%) traités par cette classe, incluant 80 avec le sildenafil et 48 avec le tadalafil. Onze patients (8%) ont été traités avec le bosentan tandis que le riociguat a été utilisé chez 2 patients (1%) du fait d'une HTP post-embolique associée à l'HTP du groupe 3. Le temps moyen de réévaluation était de 150 jours dans la population globale.

Les caractéristiques initiales des patients sont résumées dans la **Table 1**.

Table 1 : Caractéristiques initiales des patients

| | | n | Population globale | TVO | PID |
|---|--------------|-----|--------------------|------------|-------------|
| Sexe | Homme | 139 | 86 (62) | 39 (57) | 47 (67) |
| | Femme | | 53 (38) | 30 (43) | 23 (33) |
| Age | | 139 | 61,9 ± 10,5 | 59 ± 10 | 64,7 ± 10 |
| IMC | | 139 | 25,9 ± 6,3 | 24,4 ± 6,6 | 27,4 ± 5,5 |
| Etiologie | TVO | 139 | 69 (50) | 69 (100) | 0 (0) |
| | PID | | 70 (50) | 0 (0) | 70 (100) |
| NYHA | I-II | 118 | 15 (13) | 7 (12) | 8 (14) |
| | III-IV | | 103 (87) | 53 (88) | 50 (86) |
| Supplémentation en oxygène | | 138 | 2 ± 1 | 2 ± 2 | 3 ± 2 |
| TM6 | | 107 | 310 ± 124 | 303 ± 122 | 317 ± 127 |
| Explorations fonctionnelles respiratoires | VEMS | 131 | 48 ± 26 | 32 ± 19 | 65 ± 23 |
| | CVF | 132 | 59 ± 23 | 55 ± 22 | 64 ± 24 |
| | CPT | 128 | 92 ± 36 | 117 ± 30 | 64 ± 20 |
| | DLCO | 67 | 24 ± 13 | 24 ± 17 | 24 ± 10 |
| NTproBNP | | 72 | 1023 ± 2004 | 437 ± 920 | 1547 ± 2520 |
| BNP | | 62 | 102 ± 139 | 60 ± 67 | 150 ± 180 |
| Paramètres hémodynamiques | PAPm | 139 | 44 ± 8 | 43 ± 9 | 45 ± 8 |
| | RVP | 136 | 6,9 ± 3,2 | 6,7 ± 3,3 | 7,1 ± 3,1 |
| | Qc | 137 | 5,0 ± 1,4 | 5 ± 1,3 | 5 ± 1,4 |
| | IC | 116 | 2,8 ± 0,8 | 3 ± 0,8 | 2,7 ± 0,8 |
| | PAPo | 139 | 12 ± 3 | 12 ± 3 | 12 ± 3 |
| Traitements | Monothérapie | 139 | 137 (99) | 69 (100) | 68 (97) |
| | Bithérapie | | 2 (1) | 0 (0) | 2 (3) |
| Délai jusqu'à réévaluation | | 118 | 150 ± 115 | 164 ± 144 | 134 ± 69 |

Les données sont exprimées en moyenne et dérivation standard ou en nombre et pourcentage.

L'âge était exprimé en année, l'IMC en kg.m⁻², la supplémentation en oxygène en L.min⁻¹, le TM6 en mètres, le VEMS, la CVF, la CPT et la DLCO en pourcentage de la théorique, les NTproBNP et les BNP en pg/mL, les PAPm et les PAPO en mmHg, les RVP en UI Wood, le Qc en L.min⁻¹, l'IC en L.min⁻¹.m⁻².

BNP : brain natriuretic peptide, CPT : capacité pulmonaire totale, CVF : capacité vitale forcée, DLCO : diffusion libre du monoxyde de carbone, IC : index cardiaque, IMC: indice de masse corporelle, NT-proBNP : N-Terminal pro-brain natriuretic peptide, NYHA : New-York heart association, PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne, PAPO : pression artérielle pulmonaire occlusive, PID : pathologie interstitielle diffuse, Qc : débit cardiaque, RVP : résistances vasculaires pulmonaires, TM6 : test de marche 6 minutes, TVO : trouble ventilatoire obstructif, VEMS : volume expiratoire maximal en 1 seconde

Efficacité

Les données sur le TM6 étaient disponibles chez 77 patients. Dans cette population, l'évolution du TM6 moyen après traitement n'était pas statistiquement significative, +1.5m mètres à la réévaluation (p = 0.87) (**Table 2**). Vingt-sept patients (35%) étaient répondeurs au traitement et ont présenté une amélioration cliniquement significative d'au moins 30 mètres.

Dans la population globale, les RVP et les PAPm moyennes ont significativement diminué après traitement de -1.0 UI Wood (p < 0.001) et -4 mmHg (p < 0.001) respectivement (**Table 2**). Dans le groupe des patients atteints de TVO, il y avait une amélioration significative des RVP moyennes de -1.2 UI Wood (p < 0.001) ; ces résultats n'ont pas été retrouvés dans la population de patients atteints d'une PID (**Table 2**).

Les EFR n'ont pas été significativement améliorées par le traitement. La variation absolue de VEMS était de -0.2 % de la théorique (p = 0.75) tandis que la CVF a augmenté de 0.3 % de la théorique (p = 0.79). La DLCO a été stable avec une diminution non significative de -0.4 % de la théorique (p = 0.68). La supplémentation en oxygène s'est significativement majorée avec une variation moyenne de +0.6 L.min⁻¹ (p < 0.001) après traitement (**Table 2**).

Table 2 : Critères de jugement primaire et secondaires

| | n | Baseline | Population globale | | TVO | | PID | |
|------------------|-----|----------|--------------------|----------|-------------|----------|-------------|---------|
| | | | Evolution | p-value | Evolution | p-value | Evolution | p-value |
| TM6 | 77 | 310 | +1,5 ± 82 | 0,87 | +7,2 ± 63 | 0,47 | -5 ± 99 | 0,76 |
| OLD | 122 | 2 | +0,6 ± 1,7 | < 0,001* | +0,15 ± 1,2 | 0,32 | +1,2 ± 2, | 0,001* |
| RVP | 105 | 6,9 | -1 ± 2,8 | < 0,001* | -1,2 ± 2,1 | < 0,001* | -0,9 ± 3,5 | 0,08 |
| PAPm | 116 | 44 | -4 ± 8 | < 0,001* | -5 ± 7,9 | < 0,001* | -3 ± 8 | 0,012* |
| Qc | 109 | 5 | +0,2 ± 1,4 | 0,25 | +0,01 ± 1,2 | 0,95 | +0,3 ± 1,5 | 0,15 |
| IC | 90 | 2,8 | +0,1 ± 0,8 | 0,52 | -0,03 ± 0,8 | 0,79 | +0,1 ± 0,8 | 0,24 |
| VEMS | 111 | 48 | -0.2 ± 7 | 0,75 | +0,3 ± 6 | 0,67 | -0,8 ± 7 | 0,44 |
| CVF | 111 | 59 | +0.3 ± 12 | 0,79 | +0,8 ± 14 | 0,65 | -0,3 ± 9 | 0,84 |
| DLCO | 38 | 24 | -0,4 ± 6 | 0,68 | +0,6 ± 5 | 0,84 | -0,9 ± 6 | 0,46 |
| NT-proBNP | 56 | 1023 | +50 ± 1764 | 0,83 | -187 ± 694 | 0,3 | +256 ± 2323 | 0,55 |
| BNP | 48 | 102 | +14 ± 156 | 0,54 | -22 ± 40 | 0,0017* | +61 ± 227 | 0,1 |

Les données sont exprimées en variation moyenne et dérivation standard ou nombre de patients.

Le TM6 est exprimé en mètres, l'OLD en L.min-1, les RCP en UI Wood, les PAPm et les PAPO en mmHg, le Qc en L.min-1, l'IC en L.min-1.m-2, le VEMS, la CVF et la DLCO en pourcentage de la théorique, les NT-proBNP et les BNP en pg/mL.

BNP : brain natriuretic peptide, CVF : capacité vitale forcée, DLCO : diffusion libre du monoxyde de carbone, IC : index cardiaque, NT-proBNP : N-Terminal pro-brain natriuretic peptide, PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne, PAPO : pression artérielle pulmonaire occlusive, PID : pathologie interstitielle diffuse, Qc : débit cardiaque, RVP : résistance vasculaire pulmonaire, TM6 : test de marche 6 minutes, TVO : trouble ventilatoire obstructif, VEMS : volume expiratoire maximal en 1 seconde

* p inférieur à 0.05

Facteurs prédictifs de réponse

Les PAPm initiales étaient significativement plus élevées chez les patients répondeurs comparé aux patients non-répondeurs avec 46 mmHg chez les répondeurs contre 42 mmHg chez les non-répondeurs ($p=0.026$) (**Table 3**). Le type de pathologie respiratoire chronique ne semble pas être un facteur prédictif de réponse au traitement dans notre population avec 29% répondeurs dans le groupe de patients porteurs d'un TVO contre 42% dans le groupe de patients porteurs d'une PID ($p = 0.26$).

Des fonctions pulmonaires initialement préservées n'étaient pas associées à une réponse aux traitements spécifiques de l'HTAP chez nos patients avec respectivement 42% de répondeurs en cas de CVF $\geq 70\%$ contre 31% en cas de CVF $< 70\%$ ($p = 0.35$) et 42% de répondeur en cas de VEMS $\geq 60\%$ et 31% en cas de VEMS $< 60\%$ ($p = 0.35$) (**Table 3**).

Chez les patients porteurs d'un TVO nous n'avons pas trouvé de facteur prédictif de réponse au traitement sur le TM6 parmi l'âge, le sexe, la dyspnée selon NYHA initiale, les BNP, les NT-proBNP, le VEMS initial, la CVF initiale, les RVP initiales, les PAPm initiales et l'IC initial.

Chez les patients porteurs d'une PID, seules des RVP initialement plus élevées étaient un facteur prédictif de la réponse au traitement, les patients répondeurs présentant des RVP initiales de 7.3 UI Wood tandis que les non-répondeurs avaient des RVP initiales de 6.1 UI Wood ($p = 0.038$) (**Table 3**).

Table 3 : Facteurs prédictifs de réponse au traitement ciblé d'HTAP sur le TM6

| | | n | Répondeurs | Non-répondeurs | p-value |
|-------------------|------------------|----|------------|----------------|---------|
| Age | | 77 | 61,5 ± 10 | 58,5 ± 10 | 0,24 |
| Etiologie | TVO | 41 | 12 (29%) | 29 (71%) | 0,26 |
| | PID | 36 | 15 (42%) | 21 (58%) | |
| BNP | | 35 | 98 ± 130 | 77 ± 82 | 0,56 |
| NT pro-BNP | | 39 | 421 ± 673 | 353 ± 650 | 0,76 |
| RVP | | 74 | 7,4 ± 3,5 | 6,2 ± 2 | 0,058 |
| PAPm | | 77 | 46 ± 10 | 42 ± 6 | 0,026* |
| IC | | 65 | 2,8 ± 1 | 2,8 ± 0,6 | 0,98 |
| CVF | ≥ 70 % | 24 | 10 (42%) | 14 (58%) | 0,35 |
| | < 70 % | 52 | 16 (31%) | 36 (69%) | |
| VEMS | ≥ 60 % | 24 | 10 (42%) | 14 (58%) | 0,35 |
| | < 60% | 52 | 16 (31%) | 36 (69%) | |

Les données sont exprimées en moyenne et dérivation standard ou nombre et pourcentage.

L'âge est exprimé en années, les NT-proBNP et les BNP en pg/mL, les PAPm en mmHg, l'IC en L.min⁻¹.m⁻², les RVP en UI Wood, le VEMS et la CVF en pourcentage de la théorique.

BNP : brain natriuretic peptide, CVF : capacité vitale forcée, IC : index cardiaque, NT-proBNP : N-Terminal pro-brain natriuretic peptide, PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne, PID : pathologie interstitielle diffuse, RVP : résistance vasculaire pulmonaire, TVO : trouble ventilatoire obstructif, VEMS : volume expiratoire maximal en 1 seconde

* p inférieur à 0.05

Survie et tolérance

Cinquante-sept patients (41%) sont décédés durant notre étude. La survie globale médiane était de 39.6 mois [30.1 – 67.0] (**Figure 1**). Chez les patients porteurs d'un TVO, la survie médiane était de 67 mois [33.6 – NA] tandis que les patients porteurs d'une PID présentaient une survie médiane de 21.1 mois [12.1 – 50.1] (**Figure 2**). Vingt-cinq patients (18%) ont dû arrêter leur traitement du fait d'un problème de tolérance.

Figure 1 : Survie dans la population globale

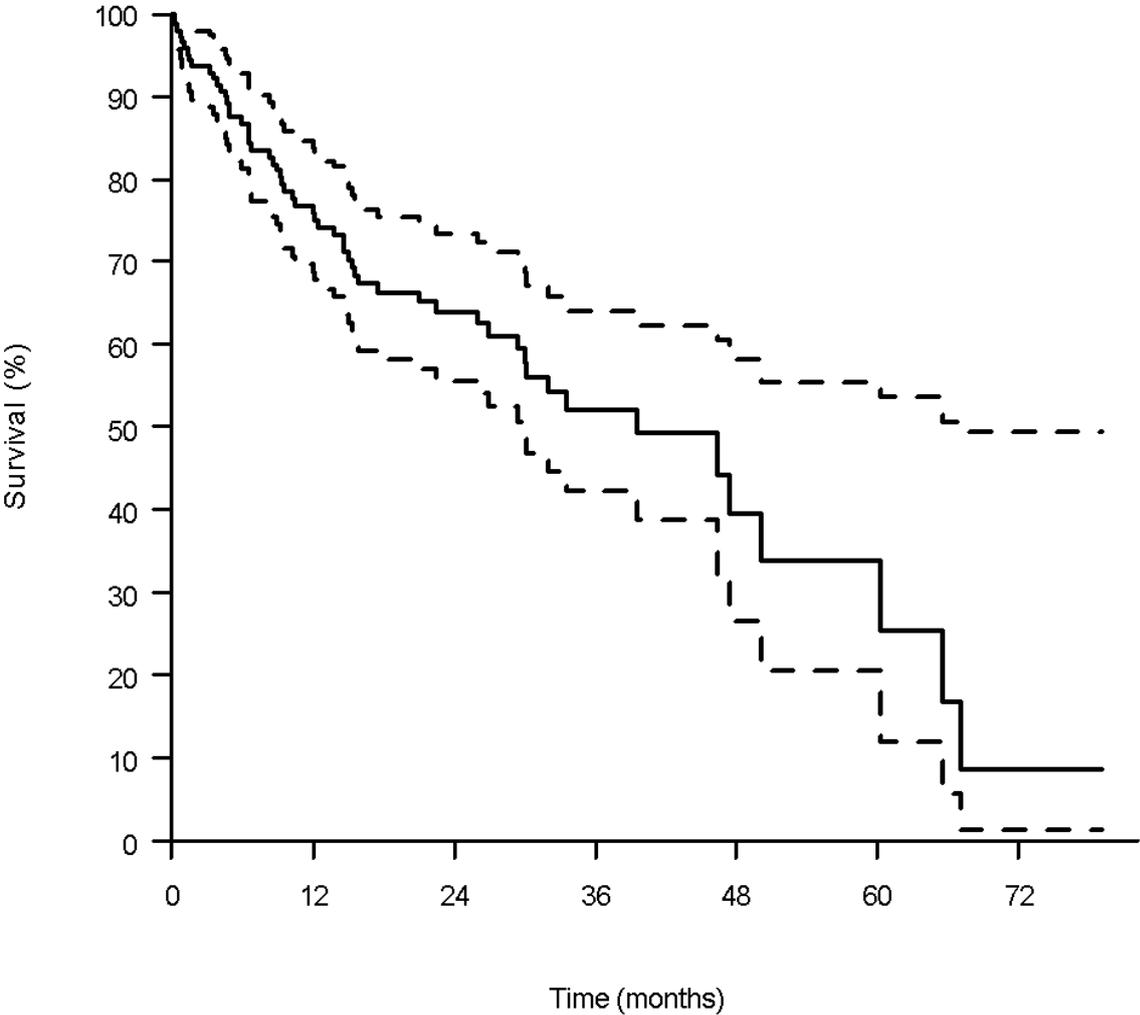
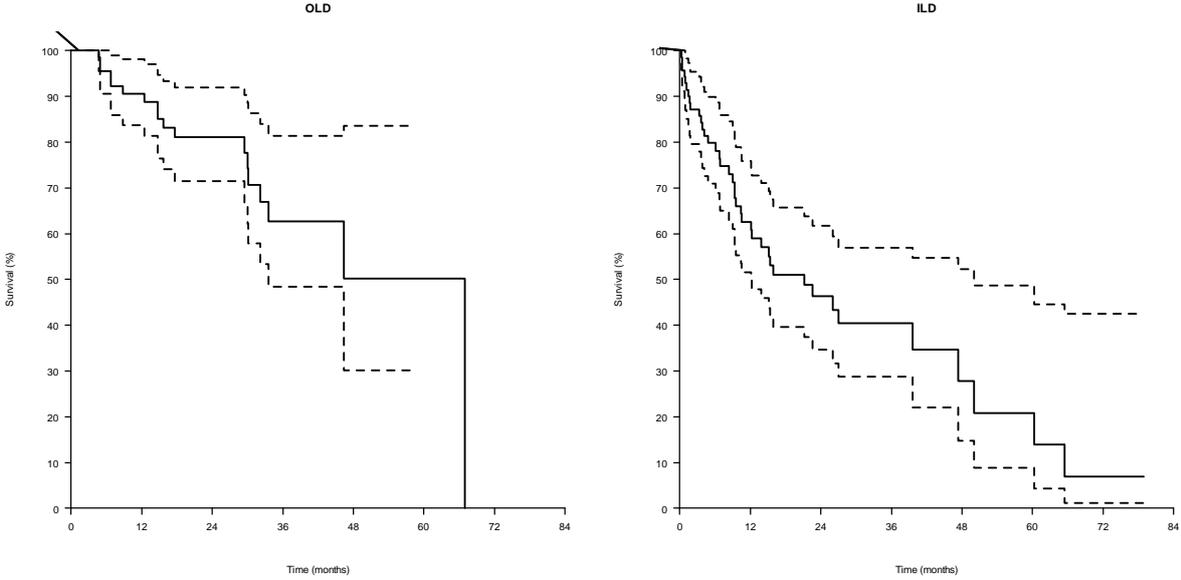


Figure 2 : Survie chez les patients atteints d'un TVO et d'une PID



Discussion

L'HTP est une complication fréquente des pathologies respiratoires chroniques. Elle est associée à une augmentation de la mortalité⁵⁻⁸, une majoration des exacerbations^{8,9} ainsi qu'une altération de la qualité de vie et une diminution des capacités d'exercice^{10,11}.

Dans notre cohorte, le traitement de l'HTP sévère du groupe 3 n'a pas permis d'améliorer la capacité à l'exercice des patients, mesurée par le TM6. Un tiers des patients a répondu au traitement avec une amélioration d'au moins 30 mètres du TM6. Il y avait une amélioration statistiquement significative des paramètres hémodynamiques (PAPm et RVP) après traitement et des PAPm initiales plus élevées étaient un facteur prédictif de la réponse au traitement. Aucun facteur prédictif de la réponse au traitement n'a été retrouvé chez les patients porteurs d'une maladie respiratoire obstructive tandis que des RVP plus élevées semblent être un facteur prédictif de la réponse au traitement chez les patients porteurs d'une PID. Près d'un cinquième des patients a arrêté le traitement du fait d'une intolérance.

Les recommandations internationales¹ et les études récentes^{12,32} insistent sur le manque de connaissance concernant les effets des traitements spécifiques de l'HTAP sur les HTP du groupe 3 et suggèrent d'évaluer uniquement les HTP sévères du groupe 3. Cependant, la plupart des essais étudient les traitements spécifiques de l'HTAP dans une population hétérogène avec des HTP du groupe 3 légères à sévères¹⁷⁻²¹ et plusieurs études utilisent uniquement l'ETT pour diagnostiquer l'HTP²⁴⁻²⁷ tandis que le gold standard est le CCD.

A notre connaissance, notre étude contient la plus grosse cohorte de patients atteints d'une HTP sévère du groupe 3 traitée par des traitements spécifiques de l'HTAP avec une réévaluation à 3 mois comprenant des EFR ainsi qu'un CCD.

Comme dans les études précédemment publiées, le TM6 a été utilisé en tant que critère de jugement principal car il reflète la capacité d'exercice¹⁷. De plus, le TM6 a été effectué par la même équipe de kinésithérapeutes tout au long de notre étude, ce qui améliore sa reproductibilité. Une autre force de notre étude est la sélection de patients présentant une HTP sévère uniquement, définie sur des critères hémodynamiques évalués par un CCD.

Cependant, notre étude a plusieurs limites liées en partie à son design observationnel et rétrospectif. Premièrement, nous sommes conscients que notre population est hétérogène,

incluant des entités pathologiques différentes, principalement dans le groupe des pathologies interstitielles diffuses. Ensuite, malgré un grand nombre de patients inclus, notre critère de jugement principal n'a pu être évalué que chez la moitié d'entre eux (n=77, 55% des patients inclus). En effet, plusieurs patients n'ont pas été capables de réaliser un TM6 du fait d'une importante aggravation de leur état clinique respiratoire, ce manque de données pouvant contribuer à une interprétation difficile des résultats et à une différence non significative entre la réévaluation et les valeurs initiales. De plus, au vu du nombre de patients, nous n'avons pas été en mesure de réaliser des analyses multivariées pour les facteurs prédictifs de réponse au traitement.

Enfin, il est important de noter que nous avons utilisé uniquement des thérapies ciblées orales tandis que la treprostinil inhalée a récemment démontré dans un essai randomisé contrôlé contre placebo une amélioration cliniquement significative du TM6 de 31.1 mètres chez des patients atteints d'une HTP du groupe 3 quand l'administration du médicament est réalisée 4 fois par jour¹⁷. Mais les inhalations répétées peuvent être difficiles à effectuer dans la vie quotidienne.

Nos résultats sont concordants avec les études précédemment publiées. Dans un essai randomisé contrôlé contre placebo analysant 28 patients porteurs d'une HTP (définie par des PAP systoliques ≥ 50 mmHg évaluées par une ETT) associée à une BPCO, Vitulo et al. n'ont pas trouvé de différence sur le TM6 entre les deux groupes mais ont trouvé une amélioration significative des RVP de 1.38 UI Wood²². Calcaianu et al. ont trouvé des résultats similaires dans une étude rétrospective évaluant un traitement oral ciblé de l'HTAP avec l'absence d'amélioration du TM6 à 6 à 12 mois chez 28 patients atteints d'une HTP du groupe 3 sévère (définie sur un CCD) associée à une BPCO légère à modérée. Les auteurs ont trouvé une amélioration statistiquement significative des RVP de 3.4 UI Wood³³. Une cohorte prospective française évaluant des patients porteurs d'une HTP sévère liée à une BPCO n'a également pas retrouvé de bénéfice à un traitement ciblé de l'HTAP en terme de capacité à l'exercice²³. Enfin, une méta-analyse de 326 patients porteurs d'HTP légères à sévères du groupe 3 n'a pas trouvé de différence sur le TM6 après 3 mois de traitement par un traitement oral ciblé de l'HTAP³⁴.

Cependant, il y a des résultats contradictoires avec certaines études retrouvant une amélioration significative du TM6 après traitement par un traitement ciblé de l'HTAP. Une étude randomisée contrôlée évaluant le sildenafil contre placebo a retrouvé une amélioration

significative de 190 mètres du TM6 chez 37 patients porteurs d'une HTP-BPCO. Cependant le CCD n'était pas réalisé chez tous les patients et les groupes n'étaient pas comparables sur les données initiales. Il existait en effet une différence de 55 mètres sur le TM6 qui pourrait influencer la différence après traitement entre les groupes ²⁶. Dans une méta-analyse de 365 patients avec une BPCO, Chen et al. retrouvent une amélioration de 66.3 mètres du TM6 après traitement par une thérapie ciblée de l'HTAP (sildénafil ou bosentan, en fonction des essais). Mais l'évaluation des données est limitée par une très grande hétérogénéité avec une HTP inconstamment présente et de tout niveau de sévérité. Les analyses en sous-groupe sur les HTP sévères ont prouvé une amélioration de la capacité d'exercice avec les traitements spécifiques de l'HTAP mais la définition d'une HTP sévère n'était pas systématiquement basée sur le CCD ³².

Ces résultats contradictoires peuvent être expliqués par le fait que chez les patients atteints d'une pathologie pulmonaire chronique, la limitation d'exercice n'est pas seulement liée à une altération cardiocirculatoire mais est aussi liée à une insuffisance respiratoire ou à un déconditionnement musculaire, indépendamment de la présence et de la sévérité d'une HTP ¹³, tandis que les traitements spécifiques de l'HTAP n'améliorent que la limitation cardiocirculatoire. Il pourrait être intéressant d'évaluer l'étiologie de la limitation de la capacité d'exercice avec une épreuve d'effort sur cycloergomètre et ainsi prédire l'efficacité des traitements spécifiques de l'HTAP chez des patients présentant une limitation cardiocirculatoire prédominante (définissant le phénotype vasculaire).

Un sous-groupe de patients de notre cohorte obtient un bénéfice clinique de ces traitements. Ce sous-groupe pourrait présenter un phénotype pulmonaire vasculaire. Ce concept a émergé dans certaines études rétrospectives à partir d'un sous-groupe de patients caractérisés par une limitation respiratoire non sévère, une hypoxémie profonde, une normo ou hypocapnie, une DLCO très abaissée, un très haut niveau de dyspnée d'exercice ainsi qu'un pronostic plus sombre ^{13,23,35,36}. Plusieurs données suggèrent que les pathologies pulmonaires chroniques pourraient promouvoir une pathologie vasculaire pulmonaire, indépendamment de la sévérité de l'altération fonctionnelle respiratoire. Premièrement, plusieurs études ne retrouvent pas de corrélation entre la prévalence de l'HTP, sa sévérité et les mesures fonctionnelles respiratoires par les EFR ³⁷. Ensuite, les examens anatomopathologiques des poumons de patients atteints d'une fibrose pulmonaire idiopathique montrent des anomalies de remodelage vasculaire (identiques à celles présentes dans l'HTAP) dans des zones de

poumon sain ³⁸. Nous pouvons ainsi penser que certains patients présentent un phénotype vasculaire et que ces patients pourraient obtenir un bénéfice des traitements spécifiques de l'HTAP, d'où l'importance d'identifier ces patients.

Récemment, Nathan et al. ont proposé de considérer les traitements spécifiques de l'HTAP uniquement en cas de pathologie respiratoire légère à modérée (définie par un VEMS > 60% et une CVF > 70% et d'atteinte parenchymateuse tomodensitométrique minime) ou d'HTP sévère documentée sur un CCD ¹². Pour cette raison, nous avons essayé d'évaluer si l'altération du VEMS et de la CVF pourraient être des facteurs prédictifs positifs de la réponse au traitement. Cependant, dans notre étude, les altérations de la fonction respiratoire ne semblent pas être un facteur prédictif de la réponse au traitement sur le TM6.

Notre étude montre un taux de réponse chez des patients avec une PAPm initiale plus élevée dans la population totale, ainsi qu'un plus haut taux de réponse chez des patients porteurs de RVP initiales plus élevées dans la population des PID. Cela peut être expliqué par le fait que la dysfonction vasculaire joue un rôle clé chez ces patients, suggérant que la limitation d'exercice cardiocirculatoire est plus importante que la limitation d'exercice respiratoire. Cette hypothèse est d'évaluation difficile en l'absence d'épreuve d'effort sur cycloergomètre.

Concernant les paramètres hémodynamiques, notre étude semble être concordante avec la plupart des essais de la littérature en montrant une amélioration modeste des PAPm et des RVP ^{21,22,33,39}. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec précaution car après le diagnostic d'hypertension pulmonaire tous les patients ont été optimisés à l'aide de diurétiques, d'un régime hyposodé, d'une OLD et d'autres traitements plus généraux comme par exemple la réhabilitation respiratoire lorsqu'elle était nécessaire ¹. Toutes ces modifications thérapeutiques peuvent à elles seules expliquer les modifications hémodynamiques retrouvées. De plus, une diminution de seulement 4 mmHg de PAPm et de 1 UW des RVP pourraient ne pas être cliniquement significatives, d'autant plus devant l'absence d'amélioration retrouvée sur les capacités d'exercice. Cependant, il pourrait être intéressant d'évaluer le bénéfice de ces traitements chez des patients avec une HTP sévère éligibles à une transplantation pulmonaire avec pour objectif une diminution de la morbidité et de la mortalité péri et post-opératoire liées à l'HTP. Il ne faut cependant pas que la mise en place de traitements spécifiques de l'HTAP retarde la transplantation qui reste le traitement de référence et le seul traitement curatif de ces patients. Malgré cette modeste amélioration

hémodynamique, les patients présentaient dans notre étude une aggravation de l'hématose avec une augmentation significative de la supplémentation en oxygène après traitement. Cette aggravation peut être liée à l'aggravation de la pathologie respiratoire sous-jacente qui est probablement indépendante et non améliorée par les traitements spécifiques de l'HTAP. Une autre hypothèse est que cette aggravation puisse être la conséquence d'une altération du rapport ventilation/perfusion lié à la levée du réflexe de vasoconstriction hypoxique par les traitements spécifiques de l'HTAP. Ce mécanisme responsable d'une altération de l'hématose et d'une aggravation de la supplémentation en oxygène a été reporté dans de nombreuses études ^{24,39,40}.

Concernant la tolérance, 18% des patients ont dû arrêter le traitement à cause d'effets secondaires. Ces données, combinées aux données d'efficacité précédemment décrites, font soulever la question de la pertinence de tels traitements dans cette population.

Conclusion

Les traitements oraux spécifiques de l'HTAP n'améliorent pas la capacité d'exercice évaluée par le TM6 chez des patients atteints d'une HTP sévère du groupe 3. Une fonction pulmonaire préservée ne semble pas être un facteur prédictif de réponse au traitement comme il a été précédemment suggéré. Cependant, quelques patients ont répondu au traitement, suggérant que des facteurs prédictifs pourraient être proposés et recherchés. Du fait de l'implication de plusieurs mécanismes, il pourrait être intéressant d'évaluer les patients potentiellement répondeurs avec une épreuve d'effort sur cycloergomètre pour identifier ceux avec une limitation d'exercice cardiocirculatoire principale avant l'introduction d'un traitement. Enfin, au vu du pauvre pronostic de ces patients, du manque de données et de la mauvaise tolérance des traitements actuellement disponibles, il sera important de développer de nouveaux traitements pour cette population.

Abréviations

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CCD : Cathétérisme Cardiaque Droit

CVF : Capacité Vitale Forcée

CPT : Capacité Pulmonaire Totale

DLCO : Diffusion Libre du Monoxyde de Carbone

ETT : Echocardiographie Trans-Thoracique

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

HTP : Hypertension Pulmonaire

IC : Index Cardiaque

OLD : Oxygénothérapie Longue Durée

PAPm : Pressions Artérielles Pulmonaires Moyennes

PAPo : Pressions Artérielles Pulmonaires Occlusives

PID : Pneumopathie Interstitielle Diffuse

Qc : Débit Cardiaque

RVP : Résistances Vasculaires Pulmonaires

VEMS : Volume Expiratoire Maximal en 1 Seconde

Références

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertensionThe Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37(1):67–119.
2. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25):D109–16.
3. Klinger JR. Group III Pulmonary Hypertension. *Cardiol Clin* 2016;34(3):413–33.
4. King CS, Shlobin OA. The Trouble With Group 3 Pulmonary Hypertension in Interstitial Lung Disease: Dilemmas in Diagnosis and the Conundrum of Treatment. *Chest* 2020;158(4):1651–64.
5. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;107(5):1193–8.
6. Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2012;31(4):373–80.
7. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al. Significance of Pulmonary Arterial Pressure and Diffusion Capacity of the Lung as Prognosticator in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2007;131(3):650–6.
8. Judge EP, Fabre A, Adamali HI, Egan JJ. Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012;40(1):93–100.
9. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive Factors of Hospitalization for Acute Exacerbation in a Series of 64 Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):158–64.
10. Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R, et al. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(4):360–5.
11. Hayes D, Black SM, Tobias JD, Kirkby S, Mansour HM, Whitson BA. Influence of Pulmonary Hypertension on Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis Awaiting Lung Transplantation. *Ann Thorac Surg* 2016;101(1):246–52.
12. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2019;53(1):1801914.

13. Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest* 2012;142(5):1166–74.
14. Galiè N, Barst RJ, Fleming T, Branzi A, Simonneau G. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2005;10.
15. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2009;119(22):2894–903.
16. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131(4):493–8.
17. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2021;384(4):325–34.
18. Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, et al. Bosentan in Pulmonary Hypertension Associated with Fibrotic Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(2):208–17.
19. Zimmermann GS, von Wulffen W, Huppmann P, et al. Haemodynamic changes in pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease treated with PDE-5 inhibitors. *Respirol Carlton Vic* 2014;19(5):700–6.
20. Nathan SD, Behr J, Collard HR, et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med* 2019;7(9):780–90.
21. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2002;360(9337):895–900.
22. Vitulo P, Stanziola A, Confalonieri M, et al. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled multicenter clinical trial. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2017;36(2):166–74.
23. Dauriat G, Reynaud-Gaubert M, Cottin V, et al. Severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A prospective French multicenter cohort. *J Heart Lung Transplant* 2021;40(9):1009–18.
24. Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008;32(3):619–28.
25. Krowka MJ, Ahmad S, de Andrade JA, et al. A Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of iloprost inhalation in adults with abnormal pulmonary arterial pressure and exercise limitation associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;132(4):633A.

26. Rao RS, Singh S, Sharma BB, Agarwal VV, Singh V. Sildenafil improves six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2011;53(2):81–5.
27. Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013;42(4):982–92.
28. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111–7.
29. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200(8):e70–88.
30. Swigris JJ, Wamboldt FS, Behr J, et al. The six-minute walk in idiopathic pulmonary fibrosis: longitudinal changes and minimum important difference. *Thorax* 2010;65(2):173–7.
31. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Small changes in six-minute walk distance are important in diffuse parenchymal lung disease. *Respir Med* 2009;103(10):1430–5.
32. Chen X, Tang S, Liu K, et al. Therapy in stable chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis* 2015;7(3):309–19.
33. Calcaianu G, Canuet M, Schuller A, Enache I, Chaouat A, Kessler R. Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Drug Therapy in COPD Patients with Severe Pulmonary Hypertension and Mild-to-Moderate Airflow Limitation. *Respir Int Rev Thorac Dis* 2016;91(1):9–17.
34. Prins KW, Duval S, Markowitz J, Pritzker M, Thenappan T. Chronic use of PAH-specific therapy in World Health Organization Group III Pulmonary Hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Pulm Circ* 2017;7(1):145–55.
35. Brewis MJ, Church AC, Johnson MK, Peacock AJ. Severe pulmonary hypertension in lung disease: phenotypes and response to treatment. *Eur Respir J* 2015;46(5):1378–89.
36. Chaouat A, Bugnet A-S, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(2):189–94.
37. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, Urbanek S, Barnett SD. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;131(3):657–63.
38. Colombat M, Mal H, Groussard O, et al. Pulmonary vascular lesions in end-stage idiopathic pulmonary fibrosis: Histopathologic study on lung explant specimens and correlations with pulmonary hemodynamics. *Hum Pathol* 2007;38(1):60–5.

39. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(3):270–8.
40. Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, et al. Sildenafil for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Crossover Trial. *COPD* 2012;9(3):268–75.

Article original

Impact of targeted-PAH therapies in severe pulmonary hypertension due to chronic lung diseases

Romain NAUD, MD¹; Julien BERMUDEZ, MD/MSc^{1*}; Noémie RESSEGUIER, MD/PhD ²; Ana NIEVES, MD¹; Bérengère COLTEY, MD¹; Nadine DUFEU, MD¹; Clarisse GAUTIER, MD¹; Youssef TRIGUI, MD³ ; Marc LAINE, MD⁴; Benjamin COIFFARD, MD/PhD¹; Martine REYNAUD-GAUBERT, MD/PhD¹

¹ Department of Respiratory Medicine and Lung Transplantation, French Pulmonary Hypertension Competence Center (PulmoTension); French Reference Network on Rare Respiratory Diseases (RespiFIL), APHM, Hôpital Nord, Marseille, France; Aix -Marseille University ; France

²Department of epidemiology and health economics, Faculty of Medicine, Marseille, France; Aix-Marseille University

³ Department of Respiratory Medicine, Centre Hospitalier du Pays d'Aix, Aix-En-Provence; France

⁴; Department of Cardiology, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille APHM, Hôpital Nord, Marseille, France; Aix-Marseille University

*co-author

Corresponding author: Dr. Julien BERMUDEZ, Department of Respiratory Medicine and Lung Transplantation, APHM, CHU Nord, chemin des Bourrely, 13915 Marseille, France.

Conflict of interests : authors don't have any conflict of interest

Funding : any funding

Keywords: Pulmonary Hypertension, Interstitial Lung Diseases, COPD, Respiratory Insufficiency, Exercise

Abbreviations

CLD: Chronic Lung Disease

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

CO: Cardiac Output

CI: Cardiac Index

CPFE: Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema

DLCO: Diffusing capacity of the Lung for Carbon Monoxide

ERS: European Respiratory Society

FEV1: Forced Expiratory Volume in one second

FVC: Forced Vital Capacity

HRCT: High-Resolution Computed Tomography

ILD: Interstitial Lung Disease

IPAH: Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension

IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis

LTOT: Long Term Oxygen Therapy

mPAP: mean pulmonary arterial pressure

NETT: National Emphysema Treatment Trials

NSIP: Non Specific Interstitial Pneumoniae

PAH: Pulmonary Arterial Hypertension

PCWP: Pulmonary Capillary Wedge Pressure

PH: Pulmonary Hypertension

PVR: Pulmonary Vascular Resistances

RHC: Right Heart Catheterisation

sPAP: Systolic Pulmonary Arterial Pressure

TLC: Total Lung Capacity

TTE: Trans-Thoracic Echocardiography

y.o.: years old

Abstract

Background:

Patients with severe pulmonary hypertension associated with chronic lung disease have a poor prognosis. Targeted-pulmonary arterial hypertension therapies might improve exercise capacity and outcome. Because of discordant results in their efficacy, there are no guidelines of treatments and they are not recommended.

Research questions: The aim of our study was to evaluate targeted pulmonary arterial hypertension (PAH) therapies for severe group 3 pulmonary hypertension patients.

Study Design and Methods:

We conducted an observational retrospective monocentre study on patients with severe group 3 pulmonary hypertension diagnosed on right heart catheterization treated with PAH-targeted therapies. Primary outcome was an improvement of the exercise capacity. Secondary endpoints included changes in pulmonary haemodynamic and identification of potential predictive response factor of therapeutic.

Results:

139 patients were enrolled in the study. Most patients had monotherapy with phosphodiesterase 5 inhibitors (n=128; 92%). Mean change in 6MWD was + 1.5 meters after treatment (p = 0.87) and preserved lung function was not a predictive factor for response. We found a significant improvement of pulmonary vascular resistances and mean pulmonary arterial pressure respectively of -1.0 UI Wood (p < 0.001) and -4 mmHg (p < 0.001) under treatment. Eighteen percent of patients had to withdraw treatment for intolerance.

Conclusion:

Oral targeted-PAH therapies do not improve exercise capacity in patients with severe PH associated with CLD. These treatments seems to not be effective for such patients.

Introduction

Pulmonary hypertension (PH) is a disease characterized by pulmonary vascular remodelling leading to right ventricular dysfunction. Depending on the mechanism involved PH is classified into five groups ¹. Group 3 is secondary to chronic lung diseases (CLD) and/or hypoxia, mostly chronic obstructive lung diseases (COPD) and interstitial lung diseases (ILD) ². In COPD, PH is reported in 30 to 70% of cases ³ whereas in ILD prevalence of PH varies from 3 to 86% ⁴ according to series. For these patients, PH represents an independent risk factor for mortality ⁵⁻⁸, is associated with an increased risk of exacerbations ^{8,9} and impairs exercise capacity ^{10,11}, hence the importance of taking care of these patients.

Recent reviews ^{2,12} proposed to define severe PH in CLD (documented by right heart catheterization, RHC) with mean pulmonary arterial pressure (mPAP) ≥ 35 mmHg or between 25 and 35 mmHg with a low cardiac index ($< 2.0 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$), associated with low pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) ≤ 15 mmHg. It has been shown that phenotypes in severe group 3 PH patients are different from mild to moderate ones. In COPD, the National Emphysema Treatment Trial registry report that 38% of patients have mild-to-moderate PH whereas only 1% will develop severe PH. Cardiopulmonary exercise testing in severe COPD-PH patients showed a cardiac limitation at the peak of exercise what is unusual in advanced CLD and lead to think that different mechanisms are involved for these patients ¹³. To date, no PAH-targeted therapies are currently approved for group 3 PH patients. International guidelines suggests to exclusively treat the underlying diseases¹. In COPD-PH, long-term oxygen therapy (LTOT) has been shown to partially reduce the progression of haemodynamic parameters without returning to initial values¹⁴. No data are available for PH associated with ILD (ILD-PH).

Limited data are currently available with PAH-targeted therapies in CLD-PH patients. The most frequently used therapies was phosphodiesterase 5 inhibitors ¹⁵⁻¹⁸. But only a few studies evaluated the efficacy of PAH-targeted therapies for group 3 PH patients, with an heterogeneous population, including patients with mild, moderate or severe CLD-PH, leading to contradictory results ¹⁹⁻²⁴.

According to current guidelines ¹, only severe CLD-PH would be assessed for individual-based treatments but most studies tried to evaluate PAH-targeted therapy independently of

the severity of the disease ^{19–23}. In addition, diagnostic methods were not similar in all clinical trials, including the only use of trans-thoracic echocardiography (TTE) while the gold standard is RHC ^{25–28}. There is therefore a lack of clear evidence of the benefit of PAH-targeted therapies in severe CLD-PH.

The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of such therapies in severe group 3 PH patients.

Methods

We conducted a retrospective, observational, monocentric study on adult patients treated for severe group 3 PH in our respiratory diseases department of North Hospital in Marseille, France, from April 2014 to June 2021.

Patients included had severe group 3 PH defined by (1) mPAP \geq 35 mmHg or (2) between 25 and 35 mmHg with low cardiac index ($<$ 2.0 L.min⁻¹.m⁻²) on RHC and were all treated with targeted-PAH therapy (i.e. phosphodiesterase-5 inhibitor, endothelin receptor antagonist or soluble guanylate cyclase stimulator).

Data were collected from patients' medical records. Clinical parameters analysed were functional class of dyspnea based on New York Heart Association (NYHA) classification (FC from I to IV), oxygen-requirement and 6-min walk distance (6MWD) performed under the supervision and guidance of experienced physiotherapists. This test was conducted on a 30-meter track according to international guidelines²⁹. It was performed with usual oxygen flow supplementation at exercise. Biological assessment includes NT-proBNP or BNP (pg/mL). Pulmonary functional tests were done by the respiratory physiologist team using European Respiratory Society standards³⁰. Forced Expiratory Volume in 1 second (FEV1), Forced Vital Capacity (FVC), Total Lung Capacity (TLC) and Diffusing capacity of the Lung for Carbon Monoxide (DLCO) were collected. RHC was performed by a team of experienced cardiologists from our center for the measurement of mPAP, PCWP, cardiac output (CO), cardiac index (CI) and pulmonary vascular resistances (PVR). Cardiac output and cardiac index were estimated using a thermodilution technique.

As recommended by international guidelines¹, patients were reassessed at least 3 months after initiation of treatment with NYHA FC, 6MWD, biological tests, pulmonary function test, and RHC.

According to previous study, primary endpoint was change over time in 6MWD (minimum importance difference, MID, of 30 meters retained as significant) from baseline to 3 months^{19,31,32}. Secondary endpoints were change in hemodynamic (PVR, mPAP, CO, and CI), functional parameters (FEV1, FVC and DLCO), and biological assays (BNP and NT-proBNP) from baseline to 3 months. We also tried to define predictive factors of positive response for our primary endpoint. Factors analysed were age, sex, type of chronic lung disease, NYHA, baseline BNP or NT-proBNP, baseline PVR, baseline cardiac index, baseline mPAP, baseline

FEV1, baseline FVC and type of treatment used. To homogenize population, subgroup analyses with obstructive lung disease (OLD) and ILD were performed. The entire population studied was followed until June 2021 (revaluation at 3 months of the last patient included in the study), and serious events were recorded throughout the study period.

A descriptive analysis was first conducted. Quantitative variables were presented as means (\pm SD) and categorical variables were presented as numbers (percentages). The efficacy of oral targeted-PAH therapies was then assessed by the estimation of the change on various parameters (hemodynamics, pulmonary function test, biology, oxygen supplementation) between before treatment values and re-evaluation at 3 months values. Student t tests for paired data were used to compare these values. Univariate analyses were then conducted to identify potential determinants of response (30m improvement in 6MWD from baseline). Student t test if valid (Mann-Whitney test otherwise) was used for quantitative potential determinants. Chi-square test if valid (Fisher exact test otherwise) was used for categorical potential determinants. Survival rate was estimated (with its 95% confidence interval) using Kaplan-Meier method. Tolerance was described by the rate of patients who presented at least one adverse event. All analyses were realised using R version 4.1.1. All tests were two-sided. P-value<0.05 was considered as statistical significance.

The study was validated by the Institutional Review Board of the French learned society for respiratory medicine -Société de Pneumologie de Langue Française- (CEPRO 2022-011) as well as by the Data Protection Officer of our center.

Results

Characteristics at inclusion

From April 2014 to June 2021, 262 patients were assessed for group 3 PH in our centre (fulfilling criteria of CLD-PH). Of these patients, 123 were excluded from the study (54 were not treated with targeted-PAH therapy, 40 had a mild-to-moderate PH and 29 could not be included because of a lack of data). Finally, a total of 139 patients with severe group 3 PH treated with targeted-PAH therapy were included in the study.

In our study cohort, 69 patients had an obstructive lung disease (OLD) including 58 (85%) COPD, 3 (4%) cystic fibrosis (CF), 7 (10%) non-CF bronchiectasis, and 1 (1%) bronchopulmonary dysplasia. The 70 other patients had interstitial lung disease (ILD) including 14 (20%) systemic sclerosis (SSc), 11 (16%) idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), 11 (16%) idiopathic non-specific interstitial pneumoniae (NSIP), 11 (16%) combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) and 23 (32%) other ILD.

Mean FEV1 was 48% predicted, mean FVC was 59% predicted, mean TLC was 92% predicted, and mean DLCO was 24 % predicted. In OLD patients, mean FEV1 was 32 % predicted and TLC was 117 % predicted. In ILD population mean FVC was 64 % predicted and mean TLC was 64 % predicted. At baseline mean 6MWD was 310 meters. One hundred and five patients (75.5%) were treated with LTOT.

Concerning haemodynamic, mean mPAP was 44 mmHg and mean PVR was 6.9 UW. One hundred thirty-seven patients (99%) were treated with a single PAH targeted therapy and 2 patients (1%) were treated with combination of 2 drugs. No patient received a triple therapy in our cohort. Patients were receiving PAH-targeted therapy at inclusion, mainly a phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors (n=128 patients (92%) including, sildenafil (n=80) and tadalafil (n=48)). Eleven patients (8%) were treated with endothelin receptor antagonist (ERA) bosentan whereas riociguat was used in 2 patients (1%) because of a chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension associated to CLD. The mean reassessment time was 150 days in the overall population.

The baseline characteristics of patients were summarized in the **Table 1**.

Follow-up at 3 months

Data on 6MWD were available for 77 patients. In our population mean 6MWD change from baseline to 3 months was not statistically significant, + 1.5 meters at re-evaluation ($p=0.87$) (**Table 2**). Thirty-five percent of the patients were responders and presented a clinically significant improvement of 30 meters or more.

On the overall cohort, mean PVR and mean mPAP significantly decreased from baseline by -1.0 UW ($p < 0.001$) and by -4 mmHg ($p < 0.001$), respectively (**Table 2**). In the OLD group, there was a significant improvement in mean PVR from baseline by -1.2 UW ($p < 0.001$), such results were not found for patients with ILD (**Table 2**).

Pulmonary function tests did not improve after PAH-targeted therapy. Absolute FEV1 variation was -0.2 % predicted ($p = 0.75$) whereas FVC increased by 0.3 % predicted ($p = 0.79$). DLCO was unchanged with a non-significant decrease of -0.4 % predicted ($p = 0.68$). Oxygen supplementation significantly deteriorates with a mean variation of +0.6 L.min⁻¹ ($p < 0.001$) under therapy. (**Table 2**).

Predictive factors for response

Baseline mPAP was significantly higher in responder patients compared to the non-responders with 46 mmHg versus 42 mmHg respectively in the 2 groups ($p=0.026$) (**Table 3**). Initial pathology group tends not to be a predictive factor for response with 29% responders in the OLD group versus 42% in the ILD group ($p = 0.26$).

A baseline preserved pulmonary function tests was not associated with a response to PAH-targeted therapies with respectively 42% of responders in a case of $FVC \geq 70\%$ versus 31% in case of $FVC < 70\%$ ($p = 0.35$) and 42% of responders in case of $FEV1 \geq 60\%$ and 31% in case of $FEV1 < 60\%$ ($p = 0.35$) (**Table 3**).

In the OLD-PH group, we didn't find any predictive factor for response to treatment on 6MWD depending on age, sex, baseline NYHA functional class, BNP, NT-proBNP, baseline FEV1 and FVC, baseline PVR, mPAP and CI.

In the PH-ILD group, baseline PVR was found to be a predictive factor for response, responder patients had baseline PVR of 7.3 UI Wood whereas non responder had PVR of 6.1 UI Wood ($p = 0.038$).

Survival and safety

Fifty-seven patients (41%) died during our study. Median overall survival was 39.6 month [30.1 – 67.0] (**Figure 1**). In obstructive lung disease, median survival was 67 months [33.6 – NA] (**Figure 2**) whereas in ILD it was 21.1 months [12.1 – 50.1] (**Figure 3**). Twenty-five patients (18%) had to stop treatment due to intolerance.

Discussion

PH is a frequent complication of CLD and is associated with a poor prognosis, impaired quality of life, increased risk of exacerbation, decreased exercise capacity and a higher mortality^{5-11,33}.

In our cohort, specific treatment of severe CLD-PH did not improve exercise capacity quantified by the 6MWD. One third of the patients responded to treatment with an improvement of at least 30 meters in 6MWD at re-evaluation. There was a statistically significant improvement in haemodynamic (mPAP and PVR) with PAH-targeted therapies and higher mPAP at baseline was a predictive factor for response. No predictive factor was found in OLD population whereas higher RVP seemed to be a predictive factor for response to treatment in ILD population. Nearly one fifth of patients stopped treatment due to intolerance.

International guidelines¹ insists on insufficient data available about targeted-PAH therapies for CLD-PH and suggest to assess only severe CLD-PH for individual-based treatment. However, most trials studied these treatments in heterogeneous populations including mild to severe CLD-PH¹⁹⁻²³ and many studies used only TTE to detect PH without performing RHC for all patients²⁵⁻²⁸.

To our knowledge our study contains one of the largest “real-life” cohorts of severe CLD-PH treated, and reevaluated, with PAH-targeted therapy.

As previously published, 6MWD was used as primary endpoint because it reflects exercise capacity^{19,34,35}. Interestingly and to emphasize, 6MWD was measured by the same physiotherapists through the study, which enhances its reproducibility. Another strength is that we only selected patients with severe PH defined with haemodynamic criteria using RHC.

However, our study has some limits, due to its retrospective and observational design. Firstly, we are aware that our population is heterogeneous, including various pathologic entities and patterns mainly in the ILD group. Secondly, despite the relatively high number of patients, the primary endpoint could be achieved for just over half of them (n=77, 55% of the included patients). Indeed, some patients were unable to perform a 6MWD at re-evaluation due to an important worsening of their clinical respiratory condition, this loss of information may have contributed to a difficult interpretation of the results and a non-significance

difference from baseline values. Moreover, we were unable to perform multivariate analyses for predictive factors. Finally, it is important to note that, as reported in the literature in such context, we only used oral therapies, whereas recently, in a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, treprostinil showed a statistically and clinically improvement on 6MWD of 31.1 meters among CLD-PH when administered by inhalation four times daily versus placebo ¹⁹.

Regarding to the results, our study is consistent with previous published studies. In a randomized control clinical trial including 28 patients with moderate-to-severe COPD-PH (PH defined by sPAP \geq 50 mmHg on TTE), it has been shown that treatment with sildenafil did not improve 6MWD and gas exchange but reduced by 1.38 UI Wood the PVR ¹⁷. Then, recent publication in a larger prospective multicentre French cohort of severe COPD-PH, there was no strong evidence of benefit of PAH-targeted therapy in terms of improvement in exercise tolerance and clinical symptoms ³⁶. Finally, a meta-analysis of 376 mild-to-severe CLD-PH patients did not found any difference in 6MWD after 3 months of treatment with any oral targeted-PAH therapy ¹⁶.

However, some studies showed an improvement on 6MWD with targeted-PAH therapies. In a randomised controlled trial with sildenafil versus placebo, there was a significant improvement of 190 meters on 6MWD among 37 COPD patients. Nevertheless, not all patients had undergone RHC and groups were not comparable because of a difference of 55 meters on 6MWD at baseline which may misrepresent the difference between groups ²⁷. A meta-analysis of 365 patients with COPD showed an improvement of 66 meters on 6MWD after treatment with oral targeted-PAH therapy (sildenafil or bosentan depending on the studies). But these data were limited by a very high heterogeneity with inconstant PH severity. Subgroup analysis on severe PH showed an improvement on exercise capacity with targeted-PAH therapies but severe PH definition was not based on systematic RHC ¹⁸.

These contradictory results may be explain by the fact that in patients with CLD, exercise limitation is not only related to cardiocirculatory impairment but also to insufficient ventilatory reserve ¹³ whereas targeted-PAH therapies only improve circulatory limitation. It could appear interesting to determine the aetiology of exercise capacity limitations using cycle ergometer in order to assess the interest of targeted-PAH therapy in patients presenting only a predominant cardio-circulatory limitation (defined as vascular phenotype).

A subgroup of our patient' cohort had a clinical benefit on 6MWD. This subgroup could present such vascular phenotype. This concept has emerged from a very few retrospective studies for a subset of COPD patients who had a severe PH, with the following characteristics: non-severe airflow limitation, profound hypoxemia, normo- or hypocapnia, very low DLCO and high level of dyspnea at exercise, and then a poor prognosis ^{13,24,37}. Several lines of evidence suggested that CLD promoted a pulmonary vascular disease regardless from lung function impairment without any correlation between severity of PH and pulmonary function tests ³⁸. Then, pathological examination of IPF patients' lungs shows evidence of vascular remodelling (as in PAH) in areas of normal lung ³⁹. So, we can therefore believe that some vascular phenotype may benefit from PH treatment, hence the importance to identify these subgroups of patients.

Recently Nathan et al. ¹² proposed to consider targeted-PAH therapy only in some CLD-PH patients, mainly those with limited CLD (mild-to-moderate obstructive/restrictive lung disease defined by FEV1>60% and FVC>70% and minimal parenchymal CT changes) or those with severe PH documented by RHC. For this reason, we tried to assess if FEV1 and FVC alteration could be a surrogate factor for response to treatment. However, in our study, airway limitation does not seem to be a predictive factor of response on 6MWD.

Our study shows a higher rate of response in patients with worst mPAP in overall population and a higher rate of response in ILD patients with worst PVR. It might be explained by the fact that vascular dysfunction has a key role in such patients, suggesting that cardio circulatory exercise limitation is more important than respiratory limitation. This hypothesis is difficult to assess without evaluation by cycle ergometer test.

Concerning haemodynamic parameters, our study seems to be concordant with most studies showing a modest improvement of mPAP or PVR ^{17,23,40,41}. However, these results must be taken with caution because after diagnosing PH, patients were optimized with diuretics, sodium-restricted diet, LTOT and other general treatment as supervised-rehabilitation if needed ¹. All these changes can themselves explain haemodynamic improvement. Moreover, a decrease of only 3.9 mmHg on mPAP and 1 UI wood on PVR may not be clinically relevant given that there was no improvement on exercise capacity. Despite this modest haemodynamic improvement, patients had an alteration of haemostasis with a significant increase on oxygen supplementation after starting targeted-PAH therapies. This might be linked to underlying CLD progression which is probably independent. Another hypothesis is

that it is the consequence of a worsening of ventilation/perfusion ratio due to relief of hypoxic pulmonary vasoconstriction under vasoactive drugs. This mechanism have been reported in many studies ^{25,41,42}.

However, it would be interesting to assess the benefit of these treatment on patients with severe CLD-PH who are eligible for lung transplantation in view to decrease per and post-operative mortality due to PH but without delaying time to transplantation.

Regarding to safety, 18% of our patients stopped treatments due to adverse event. These data combined with the efficacy of therapy rise the question of the relevance of such treatments for these patients.

Conclusion

Oral targeted-PAH therapies do not improve exercise capacity assessed on 6MWD on patients with severe pulmonary hypertension associated with chronic lung disease. A preserved pulmonary function does not seem to be a predictive factor of response. However, some patients were responders to PAH-targeted therapy suggesting that some predictive criteria for response may be assessed and proposed. Because of the several mechanisms involved, it could be interesting to assess potential responder patients with cycle ergometer to identify patients with main cardio circulatory limitation before therapy initiation. Finally, given the poor prognosis of severe CLD-PH, the lack of effectiveness and the poor tolerance of treatments currently available, it should be essential to define the best candidates to therapy or to develop other treatments for such patients.

Acknowledgments

Romain Naud analyzed and interpreted the patient data, reviewed the literature, collected data and wrote the manuscript

Julien Bermudez obtained consent from the patient, obtained data, revised the manuscript and designed the work

Noémie RESSEIGUIER analyzed the patient data and revised the manuscript

Bérengère COLTEY revised the manuscript

Nadine DUFEU revised the manuscript

Clarisse GAUTHIER revised the manuscript

Youssef TRIGUI revised the manuscript

Marc LAINE revised the manuscript

Benjamin COIFFARD revised the manuscript

Martine REYNAUD-GAUBERT revised the manuscript, she is identified as the guarantor of the paper, taking responsibility for the integrity of the work as a whole, from inception to published article

References

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37(1):67–119.
2. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25):D109–16.
3. Klinger JR. Group III Pulmonary Hypertension. *Cardiol Clin* 2016;34(3):413–33.
4. King CS, Shlobin OA. The Trouble With Group 3 Pulmonary Hypertension in Interstitial Lung Disease: Dilemmas in Diagnosis and the Conundrum of Treatment. *Chest* 2020;158(4):1651–64.
5. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic Factors in COPD Patients Receiving Long-term Oxygen Therapy. *Chest* 1995;107(5):1193–8.
6. Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2012;31(4):373–80.
7. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al. Significance of Pulmonary Arterial Pressure and Diffusion Capacity of the Lung as Prognosticator in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2007;131(3):650–6.
8. Judge EP, Fabre A, Adamali HI, Egan JJ. Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012;40(1):93–100.
9. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive Factors of Hospitalization for Acute Exacerbation in a Series of 64 Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):158–64.
10. Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R, et al. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(4):360–5.
11. Hayes D, Black SM, Tobias JD, Kirkby S, Mansour HM, Whitson BA. Influence of Pulmonary Hypertension on Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis Awaiting Lung Transplantation. *Ann Thorac Surg* 2016;101(1):246–52.
12. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2019;53(1):1801914.
13. Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest* 2012;142(5):1166–74.
14. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131(4):493–8.

15. Lange TJ, Baron M, Seiler I, Arzt M, Pfeifer M. Outcome of patients with severe PH due to lung disease with and without targeted therapy. *Cardiovasc Ther* 2014;32(5):202–8.
16. Prins KW, Duval S, Markowitz J, Pritzker M, Thenappan T. Chronic use of PAH-specific therapy in World Health Organization Group III Pulmonary Hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Pulm Circ* 2017;7(1):145–55.
17. Vitulo P, Stanziola A, Confalonieri M, et al. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled multicenter clinical trial. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2017;36(2):166–74.
18. Chen X, Tang S, Liu K, et al. Therapy in stable chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis* 2015;7(3):309–19.
19. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2021;384(4):325–34.
20. Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, et al. Bosentan in Pulmonary Hypertension Associated with Fibrotic Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(2):208–17.
21. Zimmermann GS, von Wulffen W, Huppmann P, et al. Haemodynamic changes in pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease treated with PDE-5 inhibitors. *Respirol Carlton Vic* 2014;19(5):700–6.
22. Nathan SD, Behr J, Collard HR, et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med* 2019;7(9):780–90.
23. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2002;360(9337):895–900.
24. Brewis MJ, Church AC, Johnson MK, Peacock AJ. Severe pulmonary hypertension in lung disease: phenotypes and response to treatment. *Eur Respir J* 2015;46(5):1378–89.
25. Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008;32(3):619–28.
26. Krowka MJ, Ahmad S, de Andrade JA, et al. A Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of iloprost inhalation in adults with abnormal pulmonary arterial pressure and exercise limitation associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;132(4):633A.
27. Rao RS, Singh S, Sharma BB, Agarwal VV, Singh V. Sildenafil improves six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2011;53(2):81–5.
28. Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013;42(4):982–92.

29. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111–7.
30. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200(8):e70–88.
31. Swigris JJ, Wamboldt FS, Behr J, et al. The six-minute walk in idiopathic pulmonary fibrosis: longitudinal changes and minimum important difference. *Thorax* 2010;65(2):173–7.
32. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Small changes in six-minute walk distance are important in diffuse parenchymal lung disease. *Respir Med* 2009;103(10):1430–5.
33. Vizza CD, Hoepfer MM, Huscher D, et al. Pulmonary Hypertension in Patients With COPD: Results From the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPORA). *Chest* 2021;160(2):678–89.
34. Galiè N, Barst RJ, Fleming T, Branzi A, Simonneau G. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2005;10.
35. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2009;119(22):2894–903.
36. Dauriat G, Reynaud-Gaubert M, Cottin V, et al. Severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A prospective French multicenter cohort. *J Heart Lung Transplant* 2021;40(9):1009–18.
37. Chaouat A, Bugnet A-S, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(2):189–94.
38. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, Urbanek S, Barnett SD. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;131(3):657–63.
39. Colombat M, Mal H, Groussard O, et al. Pulmonary vascular lesions in end-stage idiopathic pulmonary fibrosis: Histopathologic study on lung explant specimens and correlations with pulmonary hemodynamics. *Hum Pathol* 2007;38(1):60–5.
40. Calcaianu G, Canuet M, Schuller A, Enache I, Chaouat A, Kessler R. Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Drug Therapy in COPD Patients with Severe Pulmonary Hypertension and Mild-to-Moderate Airflow Limitation. *Respiration* 2016;91(1):9–17.
41. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(3):270–8.
42. Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, et al. Sildenafil for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Crossover Trial. *COPD* 2012;9(3):268–75.

Table 1 : Patients' characteristics at baseline

| | | N | Overall population N=139 | Patients with OLD-PH N=69 | Patients with ILD-PH N=70 |
|-------------------------------|-------------|-----|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Sex | Male | 139 | 86 (62) | 39 (57) | 47 (67) |
| | Female | | 53 (38) | 30 (43) | 23 (33) |
| Age | | 139 | 61,9 ± 10,5 | 59 ± 10 | 64,7 ± 10 |
| BMI | | 139 | 25,9 ± 6,3 | 24,4 ± 6,6 | 27,4 ± 5,5 |
| Etiology | OLD | 139 | 69 (50) | 69 (100) | 0 (0) |
| | ILD | | 70 (50) | 0 (0) | 70 (100) |
| NYHA Functional Class | I-II | 118 | 15 (13) | 7 (12) | 8 (14) |
| | III-IV | | 103 (87) | 53 (88) | 50 (86) |
| Oxygen supplementation | | 138 | 2 ± 1 | 2 ± 2 | 3 ± 2 |
| 6MWD | | 107 | 310 ± 124 | 303 ± 122 | 317 ± 127 |
| Pulmonary function tests | FEV1 | 131 | 48 ± 26 | 32 ± 19 | 65 ± 23 |
| | FVC | 132 | 59 ± 23 | 55 ± 22 | 64 ± 24 |
| | TLC | 128 | 92 ± 36 | 117 ± 30 | 64 ± 20 |
| | DLCO | 67 | 24 ± 13 | 24 ± 17 | 24 ± 10 |
| NTproBNP | | 72 | 1023 ± 2004 | 437 ± 920 | 1547 ± 2520 |
| BNP | | 62 | 102 ± 139 | 60 ± 67 | 150 ± 180 |
| Hemodynamic parameters | mPAP | 139 | 44 ± 8 | 43 ± 9 | 45 ± 8 |
| | PVR | 136 | 6,9 ± 3,2 | 6,7 ± 3,3 | 7,1 ± 3,1 |
| | CO | 137 | 5,0 ± 1,4 | 5 ± 1,3 | 5 ± 1,4 |
| | CI | 116 | 2,8 ± 0,8 | 3 ± 0,8 | 2,7 ± 0,8 |
| | PCWP | 139 | 12 ± 3 | 12 ± 3 | 12 ± 3 |
| Treatments | Monotherapy | 139 | 137 (99) | 69 (100) | 68 (97) |
| | Bitherapy | | 2 (1) | 0 (0) | 2 (3) |
| Delay to re-evaluation (days) | | 118 | 150 ± 115 | 164 ± 144 | 134 ± 69 |

Data are expressed as mean and standard deviation or number and percentage. Age was expressed as years old, BMI was expressed as kg.m⁻², oxygen supplementation was expressed as L.min⁻¹, 6MWD was expressed as meters, FEV1, FVC, TLC and DLCO were expressed as % of the predicted value, NTproBNP and BNP were expressed as pg/mL, mPAP and PCWP were expressed as mmHg, PVR was expressed as UI Wood, CO was expressed as L.min⁻¹, CI was expressed as L.min⁻¹.m⁻². 6MWD : 6-minutes' walk distance, BMI : body mass index, BNP : brain natriuretic peptide, CI : cardiac index, CO : cardiac output, DLCO : diffusing capacity of lungs for carbon monoxide, FEV1 : forced expiratory volume in one second, FVC : forced vital capacity, ILD : interstitial lung disease, mPAP : mean pulmonary arterial pressure, NT-proBNP : N-Terminal pro-brain natriuretic peptide, NYHA : New York Heart Association, OLD :

obstructive lung disease, PCWP : pulmonary capillary wedge pressure, PVR : pulmonary vascular resistance, TLC : total lung capacity

Table 2: Primary and Secondary endpoints

| | N | Baseline | Overall | | OLD-PH group | | ILD-PH group | |
|------------------|-----|----------|------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|
| | | | change | <i>p-value</i> | change | <i>p-value</i> | change | <i>p-value</i> |
| 6MWD | 77 | 310 | +1,5 ± 82 | 0,87 | +7,2 ± 63 | 0,47 | -5 ± 99 | 0,76 |
| LTOT | 122 | 2 | +0,6 ± 1,7 | < 0,001* | +0,15 ± 1,2 | 0,32 | +1,2 ± 2, | 0,001* |
| PVR | 105 | 6,9 | -1 ± 2,8 | < 0,001* | -1,2 ± 2,1 | < 0,001* | -0,9 ± 3,5 | 0,08 |
| mPAP | 116 | 44 | -4 ± 8 | < 0,001* | -5 ± 7,9 | < 0,001* | -3 ± 8 | 0,012* |
| CO | 109 | 5 | +0,2 ± 1,4 | 0,25 | +0,01 ± 1,2 | 0,95 | +0,3 ± 1,5 | 0,15 |
| CI | 90 | 2,8 | +0,1 ± 0,8 | 0,52 | -0,03 ± 0,8 | 0,79 | +0,1 ± 0,8 | 0,24 |
| FEV1 | 111 | 48 | -0.2 ± 7 | 0,75 | +0,3 ± 6 | 0,67 | -0,8 ± 7 | 0,44 |
| FVC | 111 | 59 | +0.3 ± 12 | 0,79 | +0,8 ± 14 | 0,65 | -0,3 ± 9 | 0,84 |
| DLCO | 38 | 24 | -0,4 ± 6 | 0,68 | +0,6 ± 5 | 0,84 | -0,9 ± 6 | 0,46 |
| NT-proBNP | 56 | 1023 | +50 ± 1764 | 0,83 | -187 ± 694 | 0,3 | +256 ± 2323 | 0,55 |
| BNP | 48 | 102 | +14 ± 156 | 0,54 | -22 ± 40 | 0,0017* | +61 ± 227 | 0,1 |

Data are expressed as mean change and standard deviation or number of patients.

6MWD was expressed as meters, LTOT was expressed as L.min-1, PVR was expressed as UI Wood, mPAP was expressed as mmHg, CO was expressed as L.min-1, CI was expressed as L.min-1.m-2, PCWP was expressed as mmHg, FEV1 was expressed as % predicted, FVC was expressed as % predicted, DLCO was expressed as % predicted, NT-proBNP was expressed as pg/mL, BNP was expressed as pg/mL

6MWD : 6-minutes walk distance, BNP : brain natriuretic peptide, CI : cardiac index, CO : cardiac output, DLCO : diffusing capacity of lungs for carbon monoxide, FEV1 : forced expiratory volume in one second, FVC : forced vital capacity, ILD : interstitial lung disease, LTOT : long-term oxygenotherapie, mPAP : mean pulmonary arterial pressure, NT-proBNP : N-Terminal pro-brain natriuretic peptide, OLD : obstructive lung disease, PCWP : pulmonary capillary wedge pressure, PVR : pulmonary vascular resistance.

* *p-value* inferior to 0.05

Table 3: Predictive factors of response to targeted-PAH therapy on 6MWD (univariate analysis) in overall population

| | | N | Responders | Non-responders | <i>p-value</i> |
|-------------|-------------------|----------|-------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Age | 77 | 61,5 ± 10 | 58,5 ± 10 | 0,24 |
| CLD | OLD | 41 | 12 (29%) | 29 (71%) | 0,26 |
| | ILD | 36 | 15 (42%) | 21 (58%) | |
| | BNP | 35 | 98 ± 130 | 77 ± 82 | 0,56 |
| | NT pro-BNP | 39 | 421 ± 673 | 353 ± 650 | 0,76 |
| | PVR | 74 | 7,4 ± 3,5 | 6,2 ± 2 | 0,058 |
| | mPAP | 77 | 46 ± 10 | 42 ± 6 | 0,026* |
| | CI | 65 | 2,8 ± 1 | 2,8 ± 0,6 | 0,98 |
| FVC | ≥ 70 % | 24 | 10 (42%) | 14 (58%) | 0,35 |
| | < 70 % | 52 | 16 (31%) | 36 (69%) | |
| FEV1 | ≥ 60 % | 24 | 10 (42%) | 14 (58%) | 0,35 |
| | < 60 % | 52 | 16 (31%) | 36 (69%) | |

Data are expressed as mean and standard deviation or number and percentage.

Age was expressed as years old, NTproBNP and BNP were expressed as pg/mL, mPAP was expressed as mmHg, CI was expressed as L.min⁻¹.m⁻², PVR was expressed as UI Wood, FEV1 and FVC were expressed as % of the predicted value.

BNP : brain natriuretic peptide, CI : cardiac index, CLD : chronic lung disease, FEV1 : forced expiratory volume in one second, FVC : forced vital capacity, ILD : interstitial lung disease, mPAP : mean pulmonary arterial pressure, NT-proBNP : N-Terminal pro-brain natriuretic peptide, OLD : obstructive lung disease, PVR : pulmonary vascular resistance.

* *p-value* inferior to 0.05

Figure 1 Survival in Overall Population

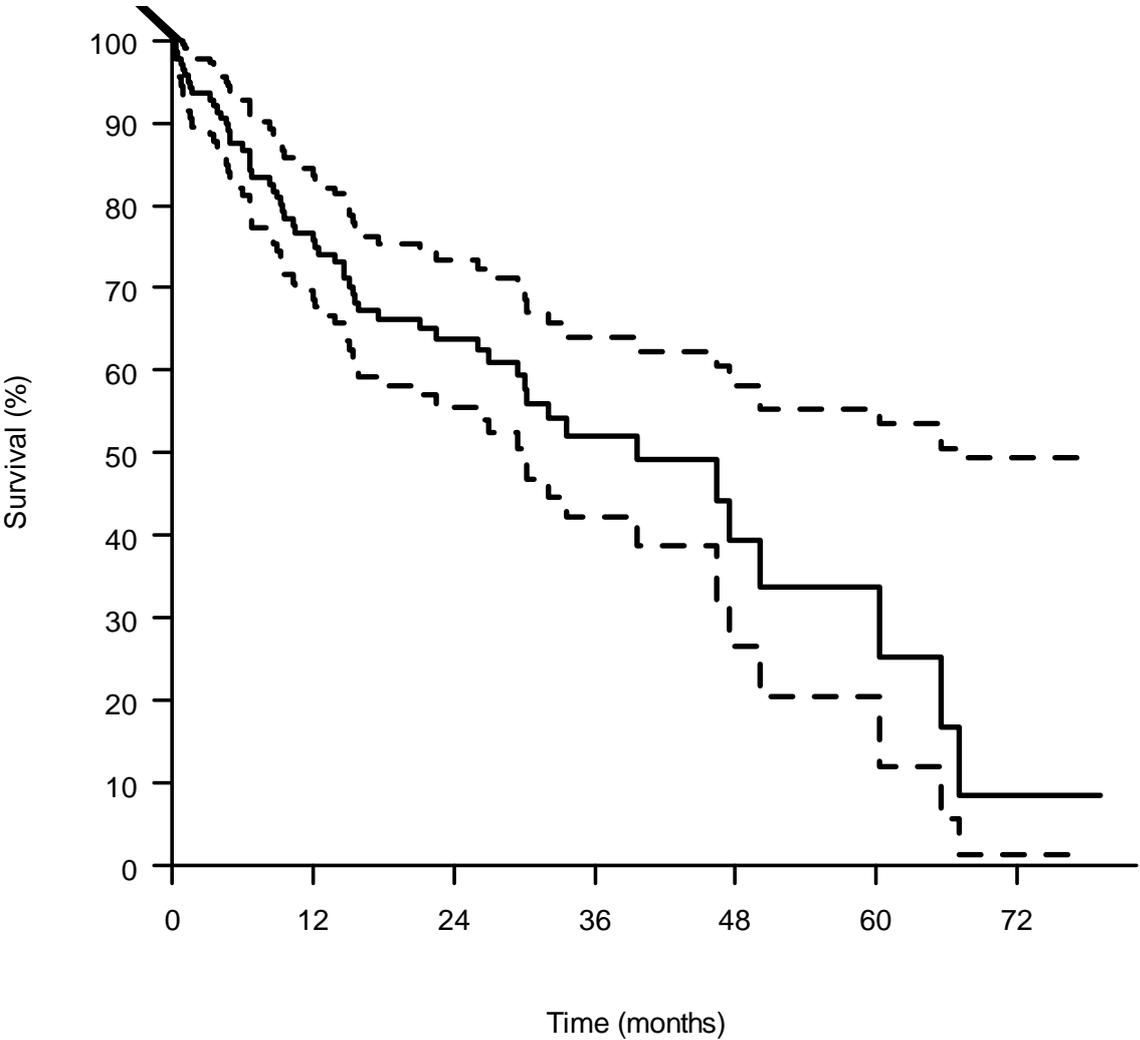
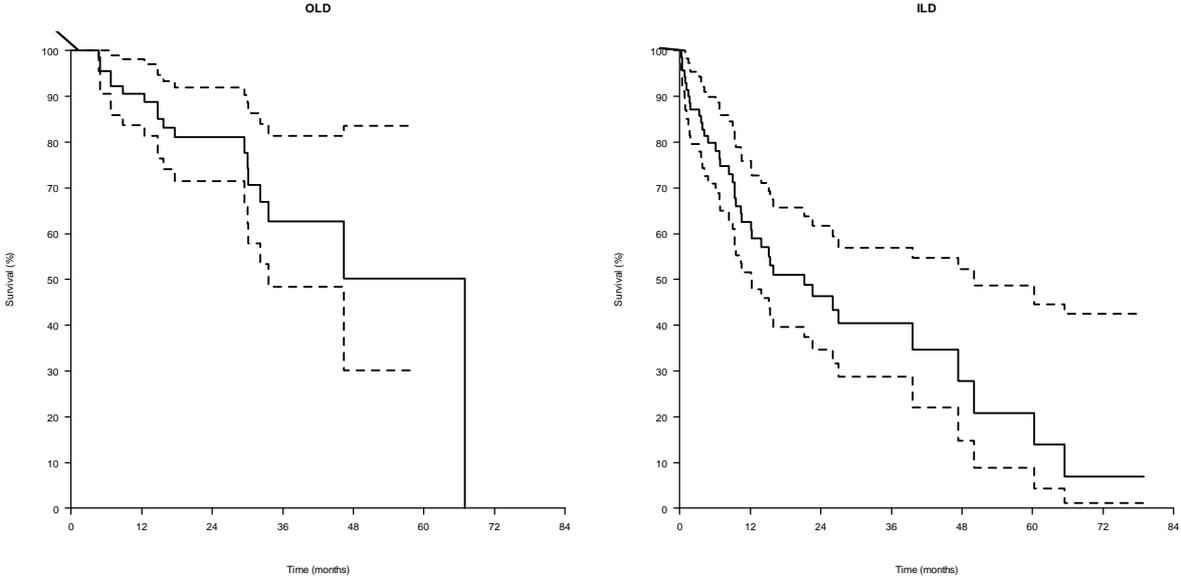


Figure 2 Survival in OLD and ILD Population



Serment d'Hippocrate

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

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

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

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

Résumé

Introduction :

L'hypertension pulmonaire (HTP) du groupe 3, associée aux pathologies respiratoires chroniques, est une complication sévère chez ces patients et est associée à un mauvais pronostic. Les traitements spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire du groupe 1 (HTAP) ont pour objectif d'améliorer la survie et les capacités d'exercice mais leur efficacité n'a pas été prouvée dans le groupe 3. De ce fait ils ne sont pas recommandés chez ces patients, mais les études réalisées ont inclus tous les patients indépendamment de la sévérité de l'HTP. Le but de notre étude est d'évaluer l'efficacité des traitements spécifiques de l'HTAP dans l'HTP sévère associée à une maladie respiratoire chronique.

Méthode :

Nous avons conduit une étude rétrospective observationnelle monocentrique chez des patients atteints d'une HTP sévère du groupe 3 (diagnostiquée par cathétérisme cardiaque droit) traités par traitements spécifiques de l'HTAP. Le critère de jugement principal était une amélioration d'au moins 30 mètres de la distance parcourue lors d'un test de marche de 6 minutes (TM6). Les critères de jugement secondaires incluaient les modifications hémodynamiques (résistances vasculaires pulmonaires, pression artérielle pulmonaire moyenne) ainsi que l'identification d'un facteur prédictif potentiel de la réponse au traitement.

Résultats :

Au total, 139 patients ont été enrôlés dans cette étude. La majorité des patients étaient traités en monothérapie par inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (n=128, 92%). La variation moyenne de la distance au TM6 était de +1.5 mètres après traitement (p = 0.87) et une fonction respiratoire préservée lors de l'introduction du traitement n'était pas un facteur pronostic de réponse. Dix-huit pourcents des patients ont arrêté le traitement du fait d'une intolérance.

Conclusion :

Les traitements spécifiques oraux de l'HTAP n'ont pas permis d'améliorer la capacité d'exercice chez des patients atteints d'une HTP sévère du groupe 3. D'autres traitements sont nécessaires pour pouvoir améliorer les capacités d'exercice de ces patients atteints d'une HTP du groupe 3.

Mots-clés : Hypertension pulmonaire, BPCO, Pneumopathie interstitielle diffuse, Exercice, Insuffisance respiratoire