



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Pierre-Adrien METZDORF

le 18 octobre 2012

Evaluation fonctionnelle et hémodynamique du ventricule droit par l'échocardiographie d'effort dans l'hypertension pulmonaire

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Etienne ALIOT

M. le Professeur François CHABOT

M. le Professeur Yves JUILLIERE

Mme le Docteur Christine SELTON-SUTY

M. le Docteur Olivier HUTTIN

Président du jury

Juge

Juge

Directeur de thèse

Juge

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Mission « Campus »* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen *Mission « Finances »* : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen *Mission « Recherche »* : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUEL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
Assesseurs Relations Internationales	Professeur Jacques HUBERT

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND
- Pierre BEY Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN -
Claude BURLET -
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY
- Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE -
Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain
GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN -
Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES -
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard
LEGRAS
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE -
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre
PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD -
Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL
Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND -
René-Jean ROYER Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON -
Danièle SOMMELET
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert
UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel
WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeur Evelyne SCHVOERER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie ; réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeur Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER – Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT – Professeur Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)
Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)
Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)
Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN
4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)
Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER
2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI
3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON – Professeur Muriel BRIX

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Médecine Générale

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN – Docteur Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteur Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteur Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteur Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteur Laure JOLY

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia
DE ISLA

Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON
Docteur Pascal BOUCHE

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE
Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Michel BOULANGÉ
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie
GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre
NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (USA)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de WUHAN (CHINE)

A notre Maître et Président de Jury

M. le Pr E. Aliot

Professeur de Cardiologie et Pathologies Vasculaires

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de ce jury.

Nous avons eu l'occasion au cours de nos études d'apprécier l'étendue de vos connaissances médicales, la rigueur de votre enseignement et vos grandes qualités humaines.

Nous vous remercions de la confiance que vous nous accordez.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre vive reconnaissance et de notre haute considération.

A notre Maître et Juge
M. le Professeur F. Chabot
Professeur de Pneumologie

Nous vous remercions de nous avoir permis d'effectuer ce travail.

Vos compétences scientifiques notamment dans le domaine de l'hypertension pulmonaire, votre sens clinique et vos qualités pédagogiques forcent notre admiration.

Nous n'oublierons pas que vous nous avez initié à la pneumologie lors des enseignements dirigés et lors de notre premier stage hospitalier.

A travers ce travail, veuillez trouver l'expression de nos remerciements et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

M. le Professeur Y. Juillière

Professeur de Cardiologie et Pathologies Vasculaires

Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous avons apprécié vos grandes connaissances dans le domaine de l'insuffisance cardiaque et votre dynamisme tout au long de notre formation.

Nous avons particulièrement apprécié vos cours sur l'électrocardiogramme lorsque nous avons découvert la cardiologie.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude et de notre grande estime.

A notre Juge

Mme le Docteur C. Selton-Suty

Docteur en Cardiologie et Pathologies Vasculaires

Nous te remercions de la confiance que tu nous as témoignée en nous proposant ce travail et en acceptant la direction de cette thèse. Nous espérons en avoir été digne.

Tes compétences dans le domaine de l'échographie cardiaque, ta disponibilité et ta gentillesse ont beaucoup aidé à l'aboutissement de ce travail.

Nous te remercions de nous avoir fait découvrir, partager et apprécier l'échocardiographie.

Puisse ce travail exprimer notre gratitude et notre profond respect.

A notre juge,

M. le Docteur Olivier Huttin

Docteur en Cardiologie et Pathologies Vasculaires

Nous te remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous te remercions d'avoir pris le temps de nous expliquer les fondements de l'échographie cardiaque du cœur droit en toute simplicité.

Nous te remercions pour ta disponibilité de chaque instant, ton soutien, ta patience et tes encouragements qui ont grandement participé à l'aboutissement de ce travail.

Soit assuré de notre grande reconnaissance et de notre profond respect.

A nos maîtres d'internat :

Madame le Professeur Chary-Valkenaere

Monsieur le Professeur Frimat

Monsieur le Docteur Admant

Monsieur le Docteur Khalifé

Monsieur le Docteur Poussel

A nos aînés qui ont participé à notre formation :

Monsieur le Professeur Loeuille

Monsieur le Docteur Péré, Madame le Docteur Rat

Madame le Professeur M.Kessler, Messieurs les Docteurs M.Ladrière et Cao

Madame le Docteur J.Cridlig

Mesdames les Docteurs V.Thuus, S.Henrion et S.State

Monsieur de Docteur Admant

Madame le Docteur Popovici

Messieurs les Docteurs J-Y. Thisse, A.Aldaoud, M.Halalchi, J-P.Houpe, M. Moussa-Maksour

Messieurs les Professeurs C.De Chillou, N. Sadoul, F. Zannad,

Mesdames les Docteurs I.Magnin-Poul, B.Brembillat-Perrot

Messieurs les Docteurs H.Blangey, B.Popovic, M.Angioï, F.Moulin, J-F.Bruntz, K.Djaballah, G.Bosser.

Mesdames les Docteurs B.Schnitzler, J.De Cubber

Messieurs les Docteurs S.Gette, G.Louis, E.Thomassini

A nos assistants-chefs de cliniques

De cardiologie : Olivier, Simon, Jean-Marc, Jérôme, Pierre-Yves, Charles, Stéphane, Sylvain
Mais aussi Norbert, Jean-Philippe, Cécile, Sanaa, Yohan, Jean-Romain

Pour nous avoir aidé à effectuer ce travail,

Au Professeur A.Chaouat, au Docteur A.Guillaumot, au Docteur A. Guerder, au Docteur M. Mercy et à Madame P.Malvestio.

Au personnel de l'échographie cardiaque,

Merci pour votre aide et pour votre patience.

Au personnel paramédical et aux secrétaires

Des services de Rhumatologie, Néphrologie et Cardiologie à Brabois
Des services de Réanimation à Metz et de Cardiologie à Thionville et Epinal.

A ma famille

A mon père. Merci de m'avoir donné le goût du travail. Merci de m'avoir inculqué tes valeurs que sont la persévérance et le respect. Merci de m'avoir offert une enfance heureuse. Reçois ici toute ma reconnaissance et mon amour.

A ma sœur que j'aime tant, ma plus fidèle alliée. Merci pour ton soutien infaillible. Merci d'être là. Tu vois ma cocotte, ça a enfin fini par payer.

A ma mère, pour m'avoir soutenu pendant mes études.

A ma grand-mère. Avec tout mon amour. Merci d'avoir toujours cru en moi. A mon grand-père et mon arrière grand-mère, malheureusement absents mais toujours présents dans mon cœur.

A mes grands-parents. Avec toute ma tendresse et mon admiration.

A mon oncle Francis, ma tante Marlyse, mes cousines Claire et Elise, à François et à Côme.

A Richard, Lisiane et Clotilde. Avec toute ma reconnaissance.

A mes amis

A Elisabeth. Merci pour ta bonne humeur légendaire. Mais surtout, merci de me supporter, dans les 2 sens du terme...

Mon Dri, Tom (The « chocolate thunder »), Mein Monoï, Choupi, Mimil (challenge ??), Ludo, Boulet, Brice, Gitan, Ludo l'allemand, Rodgeur-Charly, Gugus, Estini, Spitzou, Ben l'esthète, Tintin, Polo, Benoit, Thibaut, Hédi, Fred, Jérémy, Adrien M.

Fanny, Magic Camille, Anne-Claire (et ♀ ?), Elsa, Louise, Julie, Manue, Lise (et Zinédine), Lucie (et Lô), Cécile, Emeline, Pipitch, Eva, Julie, Anne-So, Victoire et Margaux.

A mes sous-colleurs, parce que c'est aussi grâce à vous Clotilde, Marie-Alexia, Benjamine, mais également Marie, Elodie et Aurélie.

A Stéphane G, parce que l'émulation existe.

Aux Spinaliens, Nono, Sophie, Fred, Yohan-Didier, Richard, Violaine.

A tous les autres.

A mes co-internes et amis de cardiologie : Charles-Henri, Vladimir, Alain, Thibaut (les 2), François, Nicolas, Marine, Rumas, Jérémie, Arnaud, Julien, Claire, Maxime, Clément, Julie, Damien. C'était un plaisir de travailler avec vous.

SERMENT

"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 sont 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".

TABLES DES MATIERES

ABREVIATIONS	21
INTRODUCTION	23
PREMIERE PARTIE : RAPPELS SUR L'HTP	24
1.1 DEFINITION	25
1.2 EPIDEMIOLOGIE	25
1.3 CLASSIFICATION	25
1.4 PRESENTATION CLINIQUE	34
1.5 PHYSIOPATHOLOGIE	35
1.5.1 Histologie	35
1.5.2 Histopathologie	35
1.5.3 Physiopathologie	36
1.5.4 Le cœur dans l'HTP	40
1.6 DIAGNOSTIC	44
1.6.1 Électrocardiogramme	44
1.6.2 Radiographie thoracique	44
1.6.3 Explorations fonctionnelles respiratoires	44
1.6.4 Gaz du sang	45
1.6.5 Test de marche de 6 minutes	45
1.6.6 Oxymétrie nocturne ± polysomnographie	45
1.6.7 Bilan biologique	46
1.6.8 Scintigraphie ventilation-perfusion	46
1.6.9 Echographie cardiaque transthoracique	46
1.6.10 Cathétérisme cardiaque droit	46
1.7 TRAITEMENT	47
1.7.1 Traitement conventionnel	47
1.7.2 Traitement spécifique	48
1.7.3 Traitement chirurgical	52
1.8 CATHETERISME CARDIAQUE DROIT	53
1.8.1 Réalisation et principes	53
1.8.2 Mesures hémodynamiques	54
1.8.3 Résultats	55
2. DEUXIEME PARTIE : ECHOCARDIOGRAPHIE ET EVALUATION HEMODYNAMIQUE DANS L'HTP	56
2.1 ECHOCARDIOGRAPHIE ET FONCTION VENTRICULAIRE DROITE	57
2.1.1 Mode bidimensionnel et mode TM	57
2.1.2 Mode Doppler	62
2.1.3 Doppler tissulaire	63
2.1.4 Echographie tridimensionnelle	64
2.1.5 2D <i>Strain</i>	64
2.2 ECHOCARDIOGRAPHIE ET PRESSION ARTERIELLE PULMONAIRE	66
2.2.1 Estimation de la PAPs	66
2.2.2 Estimation de la PAPm	68

2.2.3 Estimation de la PAPd	69
2.2.4 Evaluation de la pression de l'oreillette droite	70
2.2.5 Résistances vasculaires pulmonaires	73
2.3 RECOMMANDATIONS À PROPOS DE L'AIDE DE L'ECHOCARDIOGRAPHIE POUR LE DIAGNOSTIC D'HTP	74
2.4 EVALUATION DES PRESSIONS PULMONAIRES A L'EFFORT	74
2.5 EVALUATION HEMODYNAMIQUE	75
2.5.1 Sujet sain au repos	75
2.5.2 Sujet sain à l'effort	75
2.5.3 Athlètes à l'effort	76
2.5.4 Patients atteints d'HTP à l'effort	77
3. TROISIEME PARTIE : NOTRE ETUDE	78
3.1 MATERIEL ET METHODES	79
3.1.1 But de l'étude	79
3.1.2 Matériel	79
3.1.3 Mesures échographiques	81
3.1.4 Analyse statistique	82
3.1.5 Cathétérisme cardiaque droit	83
3.2 RESULTATS	84
3.2.1 Caractéristiques de la population étudiée	84
3.2.2 Résultats de l'échographie d'effort chez les patients atteints d'HTP	88
3.2.3 Comparaison entre sujets sains et patients atteints d'HTP	90
3.2.4 Corrélation entre les paramètres échographiques et le cathétérisme cardiaque droit	94
3.3 DISCUSSION	100
3.3.1 Fonction ventriculaire droite et conditions de charge	101
3.3.2 Intérêt des paramètres de déformation	103
3.3.3 Adaptation hémodynamique à l'effort chez les sujets sains	106
3.3.4 Adaptation hémodynamique à l'effort dans l'HTP	108
3.3.5 Comparaison des mesures hémodynamiques et échocardiographiques	111
3.3.6 Limites de l'étude	115
3.3.7 Place potentielle de l'échographie d'effort dans l'HTP	117
3.4 CONCLUSION	118
BIBLIOGRAPHIE	119

ABREVIATIONS

- BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
- BMP : Bone Morphogenic Protein
- BMR2 : Récepteurs des BMP
- BNP : Brain Natriuretic Peptide
- CIA : Communication inter-auriculaire
- CIV : Communication inter-ventriculaire
- CO : Monoxyde de carbone
- DTI : Doppler Tissulaire (*Doppler Tissular Imaging*)
- ECG : Electrocardiogramme
- eNOS : Endothelial Nitric Oxyde Synthase
- EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires
- FC : Fréquence Cardiaque
- FEVD: Fraction d'Ejection du Ventricule Droit
- FEVG: Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
- FRVD: Fraction de Raccourcissement du Ventricule Droit
- HTAP: Hypertension Artérielle Pulmonaire
- HTP : Hypertension Pulmonaire
- IC : Index cardiaque
- IP : Insuffisance Pulmonaire
- IPM : Index de performance myocardique
- IT : Insuffisance Tricuspidienne
- ITV : Intégrale Temps Vitesse
- NO : Monoxyde d'Azote
- NYHA : New York Heart Association
- OD : Oreillette Droite
- OG : Oreillette Gauche
- PaO₂ : Pression artérielle en oxygène
- PaCO₂ : Pression artérielle en dioxyde de carbone
- PAP : Pression Artérielle Pulmonaire
- PAPd : Pression Artérielle Pulmonaire diastolique
- PAPm : Pression Artérielle Pulmonaire moyenne

- PAPO : Pression Artérielle Pulmonaire d'Occlusion
- PAPs : Pression Artérielle Pulmonaire systolique
- PDE5 : Phosphodiesterase 5
- POD : Pression de l'Oreillette Droite
- POG : Pression de l'Oreillette Gauche
- Qc : Débit cardiaque
- RVP : Résistances Vasculaires Pulmonaires
- SIV : Septum Inter Ventriculaire
- STDVD : Surface télédiastolique du ventricule droit
- STSVD : Surface télésystolique du ventricule droit
- SvO₂ : Saturation en oxygène du sang veineux mêlé
- SaO₂ : Saturation en oxygène du sang artériel
- TAs : Tension Artérielle Systolique
- TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
- TAs : Tension Artérielle systolique
- TCI : Temps de contraction isovolumique
- TGFβ : Transforming growth factor β
- TM : Mode Temps-Mouvement
- TRI : Temps de Relaxation Isovolumique
- UW : Unité Wood
- VCI : Veine Cave Inférieure
- VD : Ventricule Droit
- VES : Volume d'Ejection Systolique
- VG: Ventricule Gauche
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humain
- 2DSTI : Mode 2D Speckle-Tracking Imaging

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une affection rare et mal connue. Elle est caractérisée par une élévation permanente des pressions dans le lit vasculaire pulmonaire. Le pronostic de cette affection reste sombre malgré les progrès thérapeutiques de ces dernières années. Quand les mécanismes d'adaptation du ventricule droit à l'augmentation des pressions pulmonaires sont dépassés, la maladie évolue vers une insuffisance cardiaque droite et le décès. En l'absence de traitement spécifique, la survie médiane est de 2,8 ans.

En raison de la faible spécificité des signes cliniques, le diagnostic est souvent tardif. Le délai moyen entre le début des symptômes et la pose du diagnostic positif d'HTAP est de 27 mois. Le cardiologue se trouve alors en première ligne dans la prise en charge diagnostique de cette maladie car l'échographie cardiaque est un examen non invasif, de réalisation simple, permettant le dépistage de l'HTAP et son diagnostic différentiel.

Les progrès récents de l'échographie cardiaque, et notamment l'étude des vitesses et de la déformation myocardiques par les techniques de Doppler tissulaire et du 2D Speckle-Tracking Imaging, ont apporté des informations supplémentaires sur l'évaluation de la fonction ventriculaire droite.

A travers ce travail, nous avons utilisé l'échographie pour explorer les fonctions ventriculaires droites et gauches et les mécanismes d'adaptation du ventricule droit à l'effort chez le patient atteint d'HTP pré-capillaire avec les nouvelles méthodes d'évaluation échographiques.

Le cathétérisme cardiaque droit et ses données hémodynamiques ont permis de confronter et de valider ces données.

1. PREMIERE PARTIE :

RAPPELS SUR L'HTAP

1.1 DEFINITION

L'hypertension pulmonaire (HTP) est un état hémodynamique et physiopathologique caractérisé par une élévation permanente des pressions dans le lit vasculaire pulmonaire. Elle se définit par une élévation anormale de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure ou égale à 25 mm Hg au repos. L'HTP est considérée comme pré-capillaire quand la pression capillaire d'occlusion (ou pression capillaire moyenne) est inférieure à 15 mm Hg. Si la pression capillaire d'occlusion est supérieure à 15 mm Hg, elle est considérée comme post-capillaire.

Depuis la dernière conférence de consensus, une valeur de la PAPm ≥ 30 mm Hg à l'effort mesurée par le cathétérisme cardiaque droit ne fait plus partie des critères diagnostiques. [1]

1.2 EPIDEMIOLOGIE

L'incidence annuelle de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est estimée entre 2 et 7 cas par million d'habitants/an, ce qui correspond à une prévalence estimée entre 15 et 26 cas/million d'habitants, avec une prédominance féminine (1,7 femme pour un homme). Le pic de fréquence de l'HTAP se situe entre 20 et 40 ans, mais elle peut survenir à tout âge. La maladie est souvent diagnostiquée plusieurs mois après le début des symptômes (2 ans en moyenne), aboutissant à des diagnostics tardifs à un stade avancé, moins accessible aux thérapeutiques actuelles. [2–4]

L'HTAP survient en général sous la forme de cas sporadiques. [5] Un contexte familial est cependant retrouvé dans au moins 5 % des cas, bien que des études ultérieures aient avancé des valeurs supérieures, de l'ordre de 10 à 20%.

1.3 CLASSIFICATION

La classification de l'hypertension pulmonaire (HTP) a été modifiée de nombreuses fois depuis la première classification de l'OMS de 1973. La classification initiale différenciait seulement 2 catégories, à savoir l'HTP primaire ou secondaire, selon la présence ou l'absence de causes (ou facteurs de risque). La classification actuelle a été établie à Dana Point en 2008. Une nouvelle conférence de consensus sur l'HTP aura lieu en février 2013 à Nice.

Classification de Dana Point, 2008[1]

Groupe 1 : hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

- HTAP idiopathique
- HTAP héritable : BMPR2, ALK1, endogline (avec ou sans maladie de Rendu-Osler), non connu
- HTAP induite par la prise de médicaments et de toxiques
- HTAP associée à :
 - une connectivite
 - une hypertension portale
 - une infection VIH
 - une cardiopathie congénitale
 - une schistosomiase
 - une anémie hémolytique chronique
- Associée à une atteinte veineuse et/ou capillaire :
 - une maladie veino-occlusive
 - une hémangiomatose capillaire
- Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né

Groupe 1' : Maladie veino-occlusive pulmonaire et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire

Groupe 2 : Hypertension pulmonaire (HTP) avec cardiopathie gauche

- dysfonction systolique
- dysfonction diastolique
- Valvulopathie

Groupe 3 : Hypertension pulmonaire associée aux maladies respiratoires et/ou à une hypoxie alvéolaire

- BPCO
- Maladie interstitielle
- Autres maladies pulmonaires restrictives et/ou obstructives
- Troubles ventilatoires du sommeil
- Hypoventilation alvéolaire
- Exposition chronique à la haute altitude
- Anomalies du développement

Groupe 4 : Hypertension pulmonaire secondaire à une maladie thromboembolique chronique

Groupe 5 : Hypertension pulmonaire de mécanisme non clair ou multifactoriel

- Troubles hématologiques (troubles myéloprolifératifs, splénectomie)
- Troubles systémiques : sarcoïdose, histiocytose X pulmonaire, neurofibromatose, vascularites
- Troubles métaboliques : maladie de stockage du glycogène, maladie de Gaucher, dysthyroïdie
- Autres : obstruction tumorale, médiastinite fibrosante, insuffisance rénale chronique dialysée

Groupe 1: HTAP

L'HTAP est un état clinique caractérisé par la présence d'une HTP pré-capillaire en l'absence d'autres causes d'HTP pré-capillaire. L'HTAP regroupe différentes formes qui partagent des caractéristiques cliniques communes et des atteintes pathologiques de la microcirculation pulmonaire similaires. On distingue plusieurs sous-groupes se répartissant selon le schéma ci-dessous :

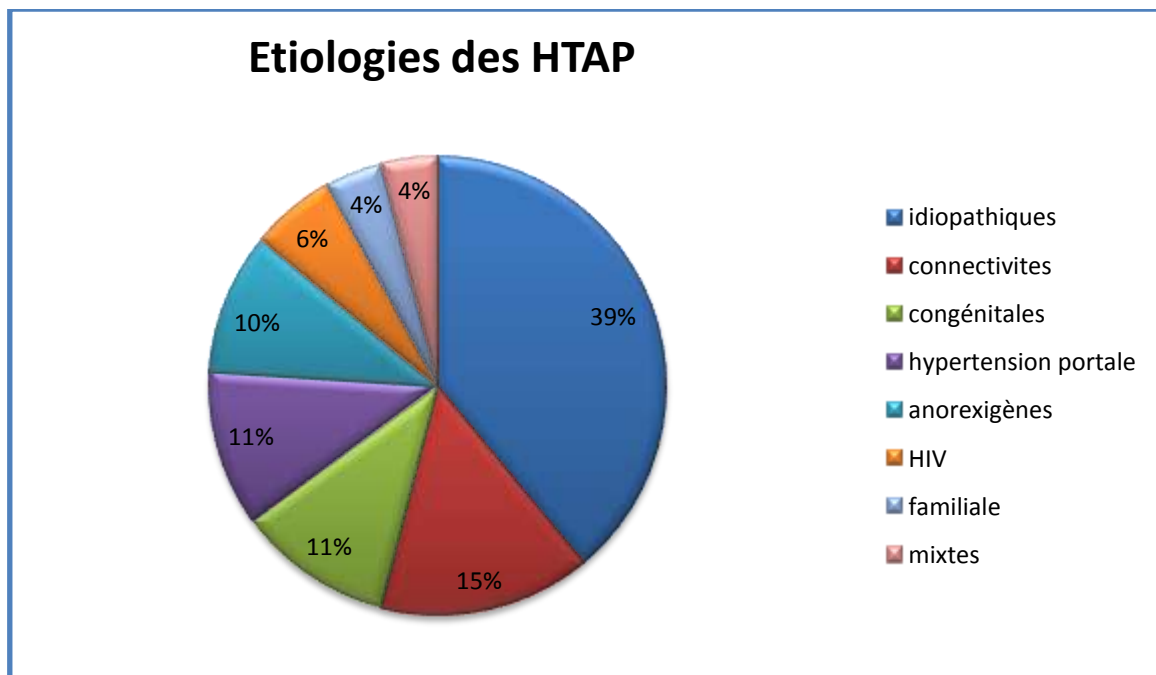


Figure 1 : Etiologies des HTAP dans le registre français de 2003. [6]

1.1./1.2. HTAP idiopathique et héritable

L'HTAP idiopathique correspond à une maladie sporadique dans laquelle il n'est retrouvé aucune histoire familiale d' HTAP, ni aucun facteur de risque.

Lorsque l'HTAP survient dans un contexte familial, des mutations génétiques au niveau du gène codant pour BMPR2 (Bone Morphogenetic Protein Receptor 2) peuvent être retrouvées dans environ 70% des cas. [7][8] Cependant, la distinction entre HTAP idiopathique et HTAP liée à des mutations familiales BMPR2 est difficile. En effet, d'une part, la mutation du gène

codant pour BMPR2 a également été détectée dans 11% à 40% des cas apparemment idiopathiques sans antécédents familiaux; d' autre part, dans 30% des familles présentant une HTAP d'allure familiale, il n'est identifié aucune mutation du gène codant pour BMPR2. [9] Ainsi, il a été décidé d'abandonner le terme «HTAP familiale» dans la nouvelle classification et de le remplacer par le terme «HTAP héritable».

Plus rarement, des mutations de l'endogline ainsi que des mutations de l'activin-receptor like-kinase 1 (ALK1) ont été identifiées chez des patients atteints d'HTAP. [10]

1.3 HTAP iatrogène (induite par la prise de médicaments et de toxiques)

Un certain nombre de facteurs de risque pour le développement de l'HTAP ont été identifiés et sont inclus dans la classification de l'HTAP depuis le 2^{ème} symposium mondial d'Evian.

Les médicaments et molécules impliqués dans la survenue d'une HTAP iatrogène sont énoncés dans le tableau 1. Il s'agit principalement de l'aminorex, du benfluorex, de la fenfluramine et de la dexfenfluramine. [11] L'aminorex était lié à une épidémie d'HTAP en Suisse, en Allemagne et en Autriche dans les années 1960, et le retrait de cet agent a été suivi par une baisse de l'incidence de l' HTAP. [12] Dans une étude cas-témoins, l'utilisation d'un anorexigène majorait le risque d'HTAP dans l'année suivante avec un risque relatif évalué à 10/1. Dans les cas où la prise du «médicament» était de plus de 3 mois, ce risque était majoré avec un risque relatif à 23 /1. [13]

En avril 2011, 85 cas d'HTAP associée à un antécédent d'exposition au benfluorex (Mediator®) avaient pu être identifiés par le réseau français de l'HTAP, dont 70 sont des cas correspondant à des HTP pré-capillaires avec des caractéristiques cliniques, fonctionnelles et hémodynamiques proches de l'HTAP idiopathique.

D'autres produits sont possiblement impliqués comme les amphétamines, le L-tryptophane, la cocaïne, la phénylpropanolamine. Enfin, certains médicaments ont été innocentés comme les œstrogènes, les anxiolytiques, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. [14]

Certain	Probable	Possible	Improbable
Aminorex Fenfluramine Dexfenfluramine Huile de colza frelatée	Benfluorex Amphétamines L-tryptophane Métamphétamines	Cocaïne Phénylpropanolamine Chimiothérapie Pergolide Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	Contraception orale Tabac fumé Œstrogènes

Tableau 1 : Niveau de risque d'induction d'une HTAP de différentes drogues et toxines

1.4 HTAP associée

1. aux connectivites

L'HTAP est une complication bien connue dans la sclérodermie, avec une prévalence variable de 10 à 60%. [15] [16] L'HTP peut être également due à une fibrose du poumon ou à une dysfonction du ventricule gauche, d'où l'importance d'une évaluation complète lorsqu'une HTAP est suspectée chez les patients atteints de sclérodermie systémique avec notamment la nécessité de réaliser un cathétérisme cardiaque droit pour confirmer le diagnostic d'une part, et pour classer avec précision son étiologie d'autre part. Dans le lupus érythémateux systémique ainsi que dans d'autres maladies mixtes du tissu conjonctif, la prévalence de l'HTAP reste inconnue mais survient probablement moins fréquemment que dans la sclérodermie. En l'absence de maladie pulmonaire fibrosante, l'HTAP a été rarement rapportée dans d'autres connectivites tels que le syndrome de Sjögren, la polymyosite ou la polyarthrite rhumatoïde.

2. à une infection par le VIH

L'HTAP est une complication rare mais bien établie de l'infection par le VIH. [17] Les données épidémiologiques datant du début des années 1990 (une époque où le traitement par thérapie antirétrovirale hautement active n'était pas encore disponible) ont indiqué une prévalence de 0,5%. Ces données ont été évaluées plus récemment et ont montré une prévalence stable de 0,46%. [18] La physiopathologie de l'HTAP liée à une infection par le VIH reste incertaine. Cependant, du fait que ni le virus, ni l'ADN viral n'a été mis en évidence au niveau des cellules endothéliales pulmonaires, une action indirecte du virus (via des

messagers secondaires tels que les cytokines, les facteurs de croissance, l'endothéline) est suspectée.

3. à l'hypertension portale

Le développement de l'HTAP associée à une pression élevée dans la circulation portale est appelée hypertension portale ou porto-pulmonaire. L'hypertension portale, plus que la présence de la maladie hépatique sous-jacente, est le principal agent causal de ce type d'HTAP. Des études prospectives ont montré que 2% à 6% des patients présentant une hypertension portale ont une HTAP. Plusieurs facteurs peuvent augmenter la pression artérielle pulmonaire (PAP) dans le cadre d'une maladie hépatique avancée, d'où la nécessité de réaliser un cathétérisme cardiaque droit pour confirmer le diagnostic. [19]

4. aux cardiopathies congénitales

Une proportion non négligeable des patients présentant une cardiopathie congénitale développera une HTAP si la cardiopathie initiale n'est pas traitée. Ces cardiopathies congénitales sont développées dans le tableau ci-dessous.

Le syndrome d'Eisenmenger est défini par une élévation des résistances pulmonaires et un shunt droite-gauche à travers un défaut faisant communiquer la circulation systémique et pulmonaire. Les symptômes sont en rapport avec l'hypoxémie chronique et ses conséquences (polyglobulie, perturbation de l'hémostase, événements thrombo-emboliques, insuffisance rénale dialysée).

A. Syndrome d'Eisenmenger

Inclut tous les shunts gauche-droits dus à une large communication conduisant à une augmentation sévère des résistances vasculaires pulmonaires avec inversion plus ou moins complète du shunt devenu droite-gauche.

B. HTAP associée à un shunt gauche-droite

Chez ces patients présentant des communications modérées à larges, l'augmentation des RVP est modérée, le shunt est majoritairement gauche-droite et il n'y a pas de cyanose au repos.

C. HTAP avec communications minimes

Ce tableau avec des défauts du septum ventriculaire < 1cm ou atrial < 2cm est similaire à celui d'une HTAP idiopathique.

D. HTAP après correction chirurgicale d'un défaut

La cardiopathie congénitale a été corrigée, mais une HTAP résiduelle ou d'apparition retardée est présente sans persistance de shunt intracardiaque congénital.

Tableau 2 : Classification clinique des cardiopathies congénitales (avec shunt gauche-droite, associées à une HTAP). [1]

5. à la schistosomiase.

Une autre modification importante de la nouvelle classification est l'inclusion de l'HTAP associée à la schistosomiase dans le groupe 1. Dans la classification précédente, l'HTAP associée à la schistosomiase apparaissait dans le groupe 4, comme étant due à une maladie thrombo-embolique chronique. L'obstruction embolique des artères pulmonaires par les œufs de schistosome était alors considérée comme étant le principal mécanisme de l'HTAP. Cependant, il est actuellement évoqué une physiopathologie plus complexe : hypertension portale et inflammation vasculaire locale à la suite d'œufs de schistosome embolisés, alors que l'obstruction mécanique semble jouer un rôle mineur.

L'HTAP associée à la schistosomiase représente une forme fréquente d'HTAP, en particulier dans les pays où l'infection est endémique. Il est estimé que plus de 200 millions de personnes sont infectées par l'une des trois espèces de schistosomes et que 4% à 8% des patients infectés développeront une complication hépato-splénique. [20]

6. à une anémie hémolytique chronique.

L'HTAP est une complication des anémies hémolytiques chroniques, notamment la drépanocytose, la thalassémie et la sphérocytose héréditaire. Une HTAP est décrite plus fréquemment chez les patients atteints de drépanocytose, avec les lésions histologiques similaires à celles trouvées dans l'HTAP. Cependant, la prévalence de l'HTAP dans la drépanocytose n'est pas clairement établie. [21]

Le mécanisme de l' HTAP dans la drépanocytose reste incertain mais l'hypothèse la plus probable implique une surconsommation de dioxyde d'azote en raison de l'hémolyse chronique avec pour conséquence une inactivation de la guanosine monophosphate, un puissant vasodilatateur.

Groupe 1' : Maladie veino-occlusive pulmonaire et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire

Groupe 2 : HTP avec cardiopathie gauche

Les cardiopathies gauches représentent probablement la cause la plus fréquente d'HTP. Une pathologie du ventricule gauche (VG) peut avoir pour conséquence une augmentation de la pression dans l'oreillette gauche, avec une augmentation des pressions en amont, conduisant

à une PAP augmentée. Dans cette situation, les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) sont normales ou quasi normales et il n'y a pas de gradient entre pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) et la pression capillaire pulmonaire (gradient transpulmonaire < 12 mm Hg). On distingue trois étiologies distinctes: HTP secondaire à une dysfonction systolique, HTP secondaire à une dysfonction diastolique et HTP secondaire à une valvulopathie. [22]

Groupe 3 : HTP avec maladie respiratoire chronique et/ou hypoxie

Dans cette catégorie, la principale cause d' HTP est l'hypoxie alvéolaire à la suite d'une maladie pulmonaire. Cette maladie peut être une broncho-pneumopathie chronique obstructive, une maladie interstitielle, un trouble ventilatoire du sommeil, un syndrome d'hypoventilation alvéolaire, l'exposition chronique à la haute altitude ainsi que d'autres maladies pulmonaires restrictives et/ou obstructives.

La prévalence de l'HTP dans l'ensemble de ces conditions reste largement inconnue.

Groupe 4 : HTP avec maladie thrombo-embolique chronique

La maladie thrombo-embolique chronique est une cause fréquente d' HTP. L'incidence de cette maladie est incertaine, mais elle pourrait compliquer jusqu'à 4% des embolies pulmonaires. Le seul traitement curatif est la thrombendarterectomie pulmonaire.

Groupe 5 : HTP d'origine non expliquée ou multi-factorielle

Troubles hématologiques : troubles myéloprolifératifs, splénectomie

Troubles systémiques : sarcoïdose, histiocytose X pulmonaire, vascularites

Troubles métaboliques : maladie du stockage du glycogène, dysthyroïdie

Autres : obstruction tumorale, médiastinite fibrosante...

Dans ce travail, nous nous intéresserons principalement aux HTP pré-capillaire et en particulier les HTP du groupe 1.

1.4 PRESENTATION CLINIQUE

Le diagnostic clinique de l'HTAP est difficile. En effet :

- les symptômes sont aspécifiques,
- les symptômes sont tardifs,
- les symptômes sont variés,
- il s'agit d'une maladie rare, d'où une faible suspicion clinique.

Cependant, un diagnostic rapide et précoce d'HTAP est crucial afin que le traitement soit débuté avant l'apparition d'une insuffisance cardiaque droite. Il y a trente ans, le temps moyen entre l'apparition des symptômes et le diagnostic était de 2 ans. [23] Les données provenant des registres les plus récents suggèrent que ce retard dans le diagnostic persiste malgré une reconnaissance accrue et la disponibilité répandue de l'échocardiographie. Les patients présentant une HTAP associée (groupe 1.4) peuvent être diagnostiqués plus tôt que l'HTAP primitive compte tenu du suivi de la maladie chronique.

Les symptômes initiaux de l'HTAP sont généralement subtils et non spécifiques. Les patients rapportent souvent une altération de l'état général associée à une dyspnée d'effort. En général, c'est lorsque les symptômes progressent au point que le patient est limité pour les activités physiques normales qu'il consulte. Le diagnostic d'HTAP est alors effectué tardivement, habituellement dans le cadre de la recherche d'un diagnostic différentiel de la dyspnée et de l'altération de l'état général.

En l'absence de maladie pulmonaire identifiable, la plupart des patients bénéficient finalement d'une échocardiographie qui met habituellement en évidence une élévation de la pression artérielle pulmonaire ou une dysfonction du VD. Au fur et à mesure que la maladie progresse, les patients peuvent se plaindre de douleurs thoraciques, de palpitations, d'étourdissements, d'un syndrome œdémateux, voire de syncopes à l'effort.

1.5 PHYSIOPATHOLOGIE

1.5.1 Histologie de la circulation pulmonaire

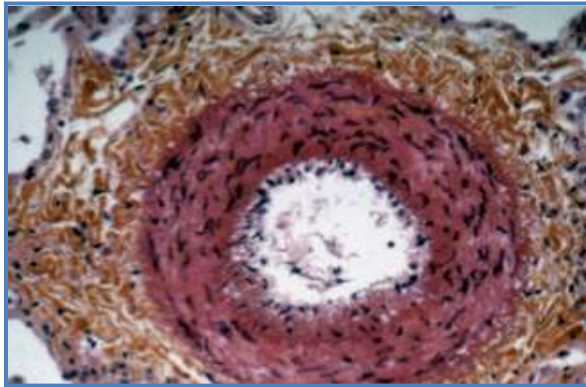
Le tronc de l'artère pulmonaire est une artère élastique constituée de lamelles élastiques et fragmentées, à la différence de l'aorte où ces fibres sont parallèles et intactes. A partir des artères intra-pulmonaires jusqu'aux branches d'environ 1 millimètre de diamètre, les artères restent de type élastique puis, quand leur calibre diminue, elles deviennent de type musculaire et en dessous de 70 µm de diamètre, elles sont amusculaires. Ces artérioles ont une épaisseur de media très réduite (environ 5% du diamètre externe du vaisseau), octroyant à ces vaisseaux une lumière intra-vasculaire large et expliquant le débit important et les faibles résistances de la circulation pulmonaire. La division des artères se fait selon un mode dichotomique et suit les ramifications bronchiques. Les capillaires alvéolaires font suite aux artérioles amusculaires et se poursuivent par les veinules, réalisant un réseau de mailles hexagonales. Ces capillaires participent à la barrière air-sang très fine.

L'intima des artères pulmonaires est mince et comporte essentiellement une fine couche de cellules endothéliales reposant sur une membrane basale. La média des artères pulmonaires musculaires est plus fine que celle des artères systémiques et comporte 2 limitantes élastiques (interne et externe), contrairement aux artères systémiques qui ne comportent qu'une limitante élastique interne. Les fibres musculaires lisses sont disposées en couches circulaires, au sein d'un réseau de fibres de collagène et de réticuline.

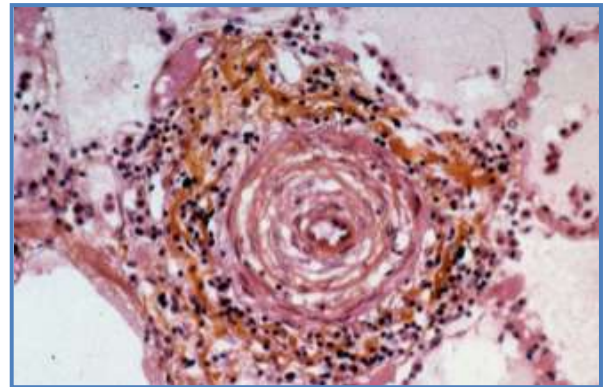
1.5.2 Histopathologie

L'HTAP est une affection chronique incurable qui se caractérise par un remodelage des vaisseaux de la circulation pulmonaire prédominant dans les artères pulmonaires distales et dans les artérioles, associé à une vasoconstriction au niveau de ces vaisseaux. La prolifération des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses au niveau des vaisseaux pulmonaires conduit à un épaississement de l'intima et de la média. Dans certains cas, ces modifications anatomiques sont si sévères qu'elles conduisent à l'obstruction de la lumière vasculaire. Dans d'autres cas, l'obstruction de la lumière vasculaire est facilitée par une thrombose in situ. Ces modifications sont donc à l'origine d'une élévation des RVP et

diminuent le flux sanguin pulmonaire. Au fur et à mesure que la maladie progresse, les RVP augmentent et le ventricule droit devient incapable d'augmenter de manière adéquate le flux sanguin pulmonaire au cours de l'exercice et les patients commencent à remarquer une dyspnée d'effort, puis de repos. Si elle n'est pas traitée, la maladie évolue jusqu'à l'insuffisance cardiaque droite terminale et la mort survient dans les 3 ans suivant le diagnostic.



Hypertrophie de la média



Hypertrophie de l'intima

1.5.3 Physiopathologie

Bien que la physiopathologie de l'HTAP soit toujours incertaine, il semblerait que 3 mécanismes principaux soient impliqués.

1.5.3.1 Voie de la prostacycline et du thromboxane

Il a été mis en évidence chez des patients atteints d'HTAP une diminution de la synthèse de la prostacycline et du thromboxane A₂. La prostacycline est un puissant vasodilatateur des muscles lisses qui possède également des propriétés anti-agrégantes plaquettaires ainsi que des propriétés anti-hypertensives par inhibition de la vasoconstriction artériolaire.

Les patients atteints d'HTAP présentent en fait une diminution de l'expression de la prostaglandine synthase, enzyme responsable de la synthèse de la prostacycline à partir de l'acide arachidonique.

Ces changements provoquent un déficit en prostacycline chez les patients atteints d'HTAP, d'où l'utilisation d'analogues de la prostacycline dans le traitement de l'HTAP. [24]

1.5.3.2 Voie de l'endothéline, vasoconstricteur dérivé de l'endothélium

L'endothéline est un puissant vasoconstricteur du muscle lisse et est sécrétée par l'endothélium des vaisseaux pulmonaires. Des analyses immuno-histochimiques ont montré une expression accrue de l'endothéline dans les lésions vasculaires oblitérantes observées dans les poumons des patients atteints d'HTAP. Les taux circulants d'endothéline sont donc augmentés chez les patients atteints d'HTAP et ce taux est corrélé avec la gravité de la maladie. Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline ont été les premiers agents actifs par voie orale approuvés pour le traitement de l'HTAP. [25]

1.5.3.3 Voie du monoxyde d'azote (NO)

Chez un sujet sain, les vaisseaux pulmonaires se dilatent permettant une augmentation du débit sanguin pendant l'exercice, sans élévation des PAP. La synthèse et la libération du NO par l'endothelial nitric oxide synthase (eNOS) au niveau de l'endothélium vasculaire pulmonaire joue un rôle important dans la vasodilatation de l'arbre vasculaire pulmonaire. L'effet vasodilatateur du NO est relayé par la GMP cyclique (GMPc), qui est rapidement dégradée par la phosphodiesterase. L'inhibition de la dégradation de la GMPc par des inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (PDE5) favorise l'accumulation de GMPc intracellulaire, provoquant ainsi la vasodilatation.

Les patients atteints d'HTAP souffrent d'une diminution de l'expression de l'eNOS, ce qui soutient l'hypothèse que la diminution de la synthèse de NO contribue à l'augmentation des RVP. [24]

1.5.3.4 Autres mécanismes physiopathologiques

a. Les canaux potassiques et le GMP cyclique

Chez les patients atteints d'HTAP idiopathique, il a été mis en évidence une dysfonction des canaux potassiques situés au niveau des cellules musculaires lisses. L'augmentation du taux intra-cellulaire de GMPc est provoquée par la stimulation la guanylate-cyclase soluble par le NO. L'élévation du GMPc va activer des protéines kinases qui vont entraîner l'ouverture de canaux potassiques, l'hyperpolarisation de la membrane

cellulaire, la diminution de la concentration intracellulaire de calcium et finalement le relâchement cellulaire.

b. La voie de la sérotonine

La sérotonine (ou 5-HT ou 5- hydroxy-tryptamine) est un neuromédiateur de la famille des indolamines ayant pour précurseur commun le tryptophane. Ses taux circulants sont augmentés en cas d'HTAP alors que le taux plaquettaire est diminué. La sérotonine, en se fixant à son récepteur situé sur la cellule musculaire lisse pulmonaire, peut activer une voie de signalisation menant vers la vasoconstriction ou vers la prolifération cellulaire. Le transporteur de la 5-HT (5-HTT) est codé par un gène unique pour lequel un polymorphisme a été décrit, expliquant une sensibilité à développer une hypertension artérielle pulmonaire chez les patients atteints de BPCO. Lorsque ces transporteurs sont surexprimés, il coexiste une hyperplasie des cellules vasculaires pulmonaires entraînant une HTAP. La prise d'anorexigènes conduit à une augmentation des taux de sérotonine en provoquant la libération de 5-HT plaquettaire et en diminuant sa recapture. [24]

c. La superfamille du transforming growth factor β (TGF β)

Le TGF est un facteur de croissance et de différenciation cellulaire impliqué dans le remodelage vasculaire. Les BMPR2, appartenant à la superfamille du TGF β , peuvent être l'objet de mutations affectant le gène pour leur récepteur (BMR2) dont les conséquences sont une prolifération cellulaire anormale des cellules endothéliales et musculaires lisses vasculaires pulmonaires. Des mutations de BMPR2 sont retrouvées dans près de la moitié des HTAP familiales.

d. Autres facteurs

De nombreux autres facteurs dont l'expression pulmonaire est accrue dans l'HTAP pourraient être impliqués dans le remodelage vasculaire pulmonaire tels que le vascular endothelial growth factor (VEGF), le platelet derived growth factor (PDGF), le basic

fibroblast growth factor (bFGF), l'insulin-like growth factor-1 (IGF-1) et l'épidermal growth factor (EGF).

e. Le stress oxydatif

Enfin le stress oxydant caractérisé par une augmentation des radicaux libres oxygénés, pouvant être produits par les tissus pulmonaires de patients souffrant d'HTAP en réponse à une inflammation ou une hypoxie chronique, pourrait jouer un rôle dans l'induction ou l'entretien de la maladie.

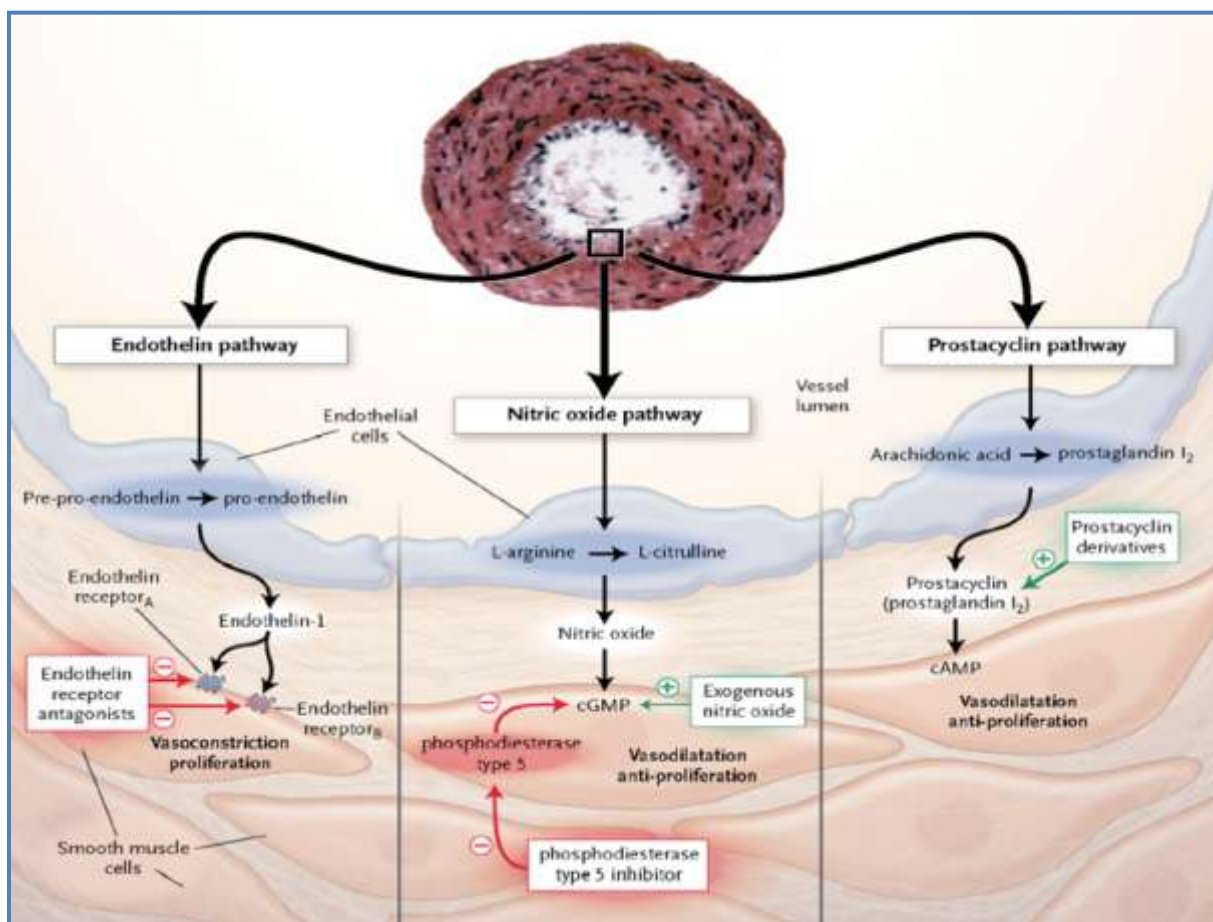


Figure 2 : physiopathologie de l'HTAP d'après Humbert *et al.* [26]

1.5.4 Le cœur dans l'HTAP

1.5.4.1 Généralités

Le rôle du VD a longtemps été considéré comme négligeable, simple conduit passif entre la circulation veineuse systémique et la circulation pulmonaire. En fait, les progrès dans la compréhension de la physiologie cardiovasculaire ont permis d'établir le rôle prédominant du VD dans le maintien de basses pressions dans la circulation artérielle pulmonaire.

La perfusion coronaire du VD est assurée essentiellement par la coronaire droite pour la région postérieure, latérale et antérieure de la paroi libre du VD, et du tiers inférieur du septum interventriculaire. L'artère interventriculaire antérieure irrigue la partie antérieure de la paroi libre, ainsi que les deux tiers antérieurs du septum interventriculaire. La première septale de l'artère interventriculaire antérieure vascularise la bandelette modératrice du VD. Des branches de la circonflexe peuvent vasculariser la partie postérieure haute du VD.

La géométrie du VD normal est complexe. Il est composé de 3 entités distinctes : l'appareil valvulaire tricuspide (valve tricuspide, cordages, et muscles papillaires); la partie apicale, composée de fibres trabéculées; et une zone infundibulaire qui représente la chambre d'éjection. En forme de croissant, il comprend la paroi libre du VD, concave, fine, composée de fibres circonférentielles au niveau de l'épicarde et de fibres longitudinales au niveau de l'endocarde, ainsi que le septum interventriculaire, convexe, qu'il partage avec le VG, contribuant ainsi à la dépendance interventriculaire.

Contrairement au VG qui contient une couche médiale de fibres contractiles circonférentielles génératrices de pression et responsables de la principale force de contraction du VG par réduction de son diamètre, le VD n'en contient pas et sa contraction est plus dépendante du raccourcissement des fibres longitudinales. La fonction du VD est d'éjecter le sang vers les artères pulmonaires, contre des résistances plus faibles que le VG en situation normale: de ce fait, le myocarde du VD est plus fin, d'une épaisseur de 2-3 mm en diastole, comparé aux 8-11 mm de la paroi du VG.

Habituellement, les débits du VD et du VG sont égaux, mais le VD a une charge de travail bien moindre (20% du travail total du VG) en raison des faibles RVP au niveau des

artères pulmonaires. De par sa structure myocardique plus fine et extensible et surtout grâce à sa géométrie particulière, le VD s'adapte facilement aux variations de volume résultant des retours veineux, de la position ou des variations respiratoires, assurant ainsi le maintien d'un débit cardiaque (Qc) relativement constant. [27] [28]

Lorsqu'il se contracte, le VD se déforme, se raccourcit et peut se décomposer en trois mouvements:

-la contraction transversale (déplacement de la paroi libre du VD vers la cavité ventriculaire droite)

-la contraction longitudinale (raccourcissement du long axe du VD par ascension de l'anneau tricuspide vers l'apex)

-le mouvement de traction circonférentielle due à la contraction du VG.

Cette contraction suit un mouvement péristaltique, avec une contraction de l'infundibulum qui survient 25 à 30 ms après celle de la chambre d'admission. Parmi ces mouvements, le raccourcissement longitudinal est le principal artisan de la fonction contractile du VD. [29]

Le mouvement de contraction du VD est étroitement lié à celui du VG :

- 1) ils partagent le septum inter-ventriculaire;
- 2) le bord libre du VD est relié au VG au niveau du septum inter-ventriculaire antérieur et postérieur;
- 3) ils sont mutuellement encerclés par les fibres épicaudiques et partagent le même espace intrapéricardique.

1.5.4.2 Le cœur droit à l'effort

Physiologiquement, le VD est très compliant et tolère une augmentation importante de son volume télé-diastolique (donc de sa précharge), sans élévation concomitante de ses pressions (pression télé-diastolique du VD et pression dans l'oreillette droite). Cette capacité à se dilater provoque, selon la loi de Frank-Starling, une amélioration de la contraction suivante, et permet ainsi de faire face aux variations importantes du retour veineux, notamment à l'effort. En revanche, le VD est très sensible à toute augmentation de la postcharge. De manière physiologique, afin de maintenir une pression pulmonaire basse face aux variations importantes de volume sanguin éjecté par le VD, le lit vasculaire pulmonaire

est doté de deux propriétés essentielles : la distensibilité des vaisseaux et la capacité de recrutement du lit microvasculaire pulmonaire. La dilatation des vaisseaux pulmonaires se fait en réponse à l'augmentation des besoins en oxygène à l'effort. De même, le recrutement de la microcirculation permet également d'augmenter la surface capillaire disponible pour l'échange de gaz pendant l'exercice. L'arbre vasculaire pulmonaire est donc un système à basse pression et à faible résistance.

En résumé, la circulation pulmonaire s'adapte aux variations de débit. Chez un sujet sain, les RVP diminuent avec l'exercice en réponse au recrutement et à la dilatation d'artères et artérioles périphériques, ce qui permet de maintenir une faible pression. [30–32]

1.5.4.3 Le cœur droit dans l'HTAP

a. Physiopathologie

Le fonctionnement du VD est au centre de la physiopathologie clinique de l' HTAP. [31]

Chez un patient atteint d'HTAP, on observe successivement :

- une hypertrophie du myocarde. Chez le sujet atteint d'une HTAP, les RVP augmentent et les artères pulmonaires perdent leur élasticité. Par conséquent, le VD, incapable d'assurer un débit cardiaque suffisant, s'hypertrophie en réaction à l'augmentation chronique de la postcharge.
- une dysfonction systolique du VD lentement progressive. Les mécanismes possibles impliqués dans la progression de la dysfonction du VD sont : l'ischémie, des modifications de l'expression des gènes codant pour les protéines des sarcomères et l'activation du système rénine-angiotensine.

Toutefois, l'élévation anormale de la postcharge reste le principal déterminant du dysfonctionnement du VD chez les patients atteints d'HTAP.

- une dilatation du VD afin de compenser l'altération de la fraction d'éjection du VD (FeVD) et l'élévation de la postcharge.
- une augmentation de la précharge
- une élévation des pressions de remplissage du VD et une dysfonction diastolique. Le VD ne peut plus amortir les variations du retour veineux en maintenant le débit pulmonaire constant. L'hypovolémie conduit à une baisse du débit pulmonaire et à une hypoxémie. La diminution du débit cardiaque est également due à l'apparition d'une insuffisance tricuspide (IT)

provoquée par la dilatation du VD et donc de l'anneau tricuspide. [31]

-une dysfonction diastolique du VG : avec l'hypertrophie et la dilatation, le VD devient progressivement plus sphérique, s'élargit (surtout dans le sens transversal), et le septum interventriculaire s'aplatit jusqu'à devenir paradoxal, ce qui favorise la dysfonction diastolique du VG. En revanche, une altération de la fraction d'éjection du VG (FeVG) est, bien que possible, relativement rare.

b. Adaptation à l'effort

La mauvaise adaptation du VD à l'effort chez le patient atteint d'HTAP est pluri-factorielle :

- Contrairement au sujet sain, l'adaptation du débit cardiaque à l'effort est liée à l'augmentation de la fréquence cardiaque sans majoration du volume systolique. En effet, l'altération de la fonction du VD ne permet pas l'élévation du volume d'éjection systolique du VD nécessaire au maintien d'un débit cardiaque adapté, ce qui signifie donc que l'augmentation du débit cardiaque droit est en grande partie due à l'élévation de la fréquence cardiaque. C'est ce que confirme Janicki *et al.* [34] qui a montré que les patients porteurs de RVP > 1000 dynes.s.cm³ étaient totalement dépendants de la fréquence cardiaque pour augmenter leur débit cardiaque.

- La dysfonction des récepteurs cardiaques β -adrénergiques se traduit par une mauvaise adaptation de la fréquence cardiaque à l'effort. [35]

- L'absence d'adaptation du lit vasculaire pulmonaire signifie qu'une élévation de débit cardiaque est associée à une élévation de la PAP et de la postcharge du VD mais sans élévation des RVP [36] [37] ni de la PCP [34] qui ne sont pas modifiées à l'effort.

1.6 DIAGNOSTIC

1.6.1 Électrocardiogramme

Les signes évocateurs sont une dextro-rotation avec aspect S1Q3, une hypertrophie auriculaire droite (onde P ample en DII–DIII et bifide en V1), et une hypertrophie ventriculaire droite (grande onde R en V1, onde R<S en V6, troubles de la repolarisation).

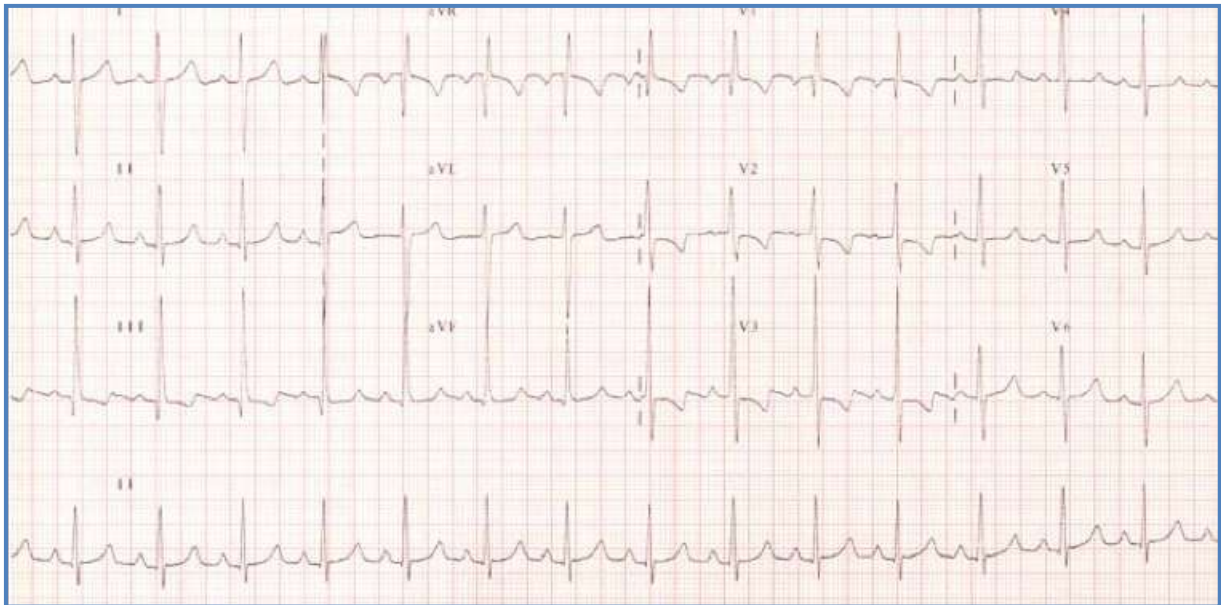


Figure 3 : Électrocardiogramme

1.6.2 Radiographie thoracique

Les signes directs d'HTP sont une dilatation des cavités droites (cardiomégalie), du tronc pulmonaire et des artères pulmonaires proximales. Seront également recherchés des signes en faveur d'une pathologie broncho-pulmonaire chronique, dans le cadre du bilan étiologique.

1.6.3 Explorations fonctionnelles respiratoires

On note de façon quasi-constante une altération de la diffusion du monoxyde de carbone reflétant l'atteinte vasculaire (40 à 80% de la valeur théorique) On observe également une réduction légère à modérée des volumes pulmonaires. Elles doivent être faites dans le cadre du bilan étiologique pour rechercher une pathologie pulmonaire sous-jacente,

obstructive ou restrictive, ainsi que pour avoir une mesure de référence de la capacité de diffusion.

1.6.4 Gaz du sang

Ils sont nécessaires pour mettre en évidence une insuffisance respiratoire chronique éventuelle.

1.6.5 Test de marche de 6 minutes

Le test de marche de 6 minutes est devenu une méthode de référence pour l'évaluation du retentissement fonctionnel de l'HTP. Il permet une évaluation objective, simple et reproductible de la capacité fonctionnelle à l'effort. Cet examen devrait être réalisé avant l'introduction d'un traitement, afin de servir de référence. Sa valeur pronostique a d'ailleurs été démontrée dans l'HTAP primitive. Chabot *et al.* ont confronté les résultats de ce test à ceux des données hémodynamiques pulmonaires au repos et à l'exercice chez 20 patients atteints d'HTAP primitive. Les patients ont été divisés en deux groupes : distance parcourue > 350 mètres, n = 9, groupe 1 ; distance parcourue < 350 mètres, n = 11, groupe 2. Il n'y a pas de différence entre les deux groupes pour les données hémodynamiques pulmonaires au repos, mais le débit cardiaque et les RVP à l'exercice sont différents: dans le groupe 2, les RVP sont plus élevées et le débit cardiaque est plus bas. Les auteurs concluent que la sévérité hémodynamique est mieux appréciée par les données d'exercice et qu'elle est liée aux résultats du test de marche de 6 minutes. [38]

1.6.6 Une oxymétrie nocturne ± une polysomnographie

Une étude du sommeil n'est pas nécessaire chez tous les patients ; en revanche, elle doit être réalisée chez les patients qui présentent des symptômes évocateurs d'un syndrome d'apnée du sommeil ou d'autres formes de troubles respiratoires du sommeil.

1.6.7 Bilan biologique

Il est important de pratiquer un bilan biologique initial dans l'HTP comprenant : sérologie VIH, bilan hépatique, bilan thyroïdien, le BNP et un bilan immunologique (à la recherche d'un lupus, d'une sclérodermie, d'une polyarthrite rhumatoïde...).

1.6.8 Scintigraphie ventilation-perfusion

Une scintigraphie pulmonaire est nécessaire pour rechercher une maladie thromboembolique chronique, une maladie pulmonaire veino-occlusive, ou une autre pathologie obstructive de la circulation pulmonaire.

Elle peut éventuellement être remplacée par une angiographie pulmonaire ou par un angioscanner pulmonaire.

1.6.9 Echographie cardiaque transthoracique (2ème partie)

Une échocardiographie transthoracique de bonne qualité est indispensable dans l'évaluation de l'hypertension artérielle pulmonaire. [32]

1.6.10 Cathétérisme cardiaque droit (3ème partie)

Le diagnostic de certitude de l'htp et de l'HTAP repose sur le cathétérisme cardiaque droit réalisé avec un cathéter de Swan-Ganz. Ces cathétérismes doivent être réalisés dans des conditions standardisées avec des équipes entraînées afin d'assurer la bonne reproductibilité des mesures, en prévenant les réactions vaso-vagales et les douleurs, et afin d'éviter les complications iatrogènes (troubles du rythme, pneumothorax, lésion artérielle pulmonaire, infections).

Il permet de mesurer la PAPs, la PAPm, la PAPd, la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) mais aussi la POD, la pression du VD (PVD), le débit cardiaque et donc l'index cardiaque (IC), les RVP et les résistances vasculaires systémiques.

Les mesures issues de ces cathéters se font à débits constants.

Quand l'HTAP est confirmée, il est nécessaire d'effectuer un test de vasoréactivité. (cf 1.8)

1.7 TRAITEMENT [39]

1.7.1 Traitement conventionnel

1.7.1.1 Mesures générales

Les patients atteints d’HTP doivent éviter toute forme d’élévation excessive du débit cardiaque. L’activité physique importante est donc contre-indiquée mais, en revanche, l’activité physique légère est tolérée, voire recommandée.

Pour les mêmes raisons, la grossesse est contre-indiquée en raison des modifications hémodynamiques qu’elle induit.

L’hypoxémie entraînant une vasoconstriction pulmonaire et majorant ainsi l’HTP, les séjours en altitudes doivent être évités.

Les anesthésies générales ne doivent être réalisées qu’en cas de nécessité absolue, et avec une équipe spécialisée.

Les vaccinations antigrippale et anti-pneumococcique sont fortement conseillées.

1.7.1.2 Les anti-coagulants

La physiopathologie fait intervenir une thrombose in situ au niveau des artérioles pulmonaires, d’où l’intérêt d’un traitement anti-coagulant au long cours.

1.7.1.3 Les diurétiques

Ils sont prescrits en association avec un régime sans sel afin de diminuer les signes congestifs d’insuffisance cardiaque.

1.7.1.4 Les inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques sont prescrits uniquement chez les patients ayant répondu positivement au test de vaso-réactivité lors du cathétérisme cardiaque droit.

1.7.1.5 L'oxygénothérapie

Elle est prescrite en cas d'hypoxémie ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mm Hg}$) et est surtout nécessaire pour la dyspnée d'effort.

1.7.2 Traitement spécifique

Il suit les 3 principales voies pathophysiologiques :

1.7.2.1 Les inhibiteurs de la phosphodiesterase

Le sildénafil (Revatio®) et le tadalafil (Acdirca®) sont des vasodilatateurs inhibant la PDE5. La PDE5 est une enzyme importante de l'une des voies régulant les phénomènes de vasoconstriction/vasodilatation des artères pulmonaires, la voie du NO. En situation normale, le NO stimule la dilatation artérielle tandis que la PDE5 la freine. L'action de la PDE5 favorise donc la vasoconstriction des vaisseaux pulmonaires et donc l'hypertension. Le sildénafil agit en bloquant l'action de la PDE5, favorisant ainsi la vasodilatation artérielle pulmonaire.

Le sildénafil, administré par voie orale en trois prises par jour, est actuellement indiqué chez les patients en classe fonctionnelle New York Heart Association (NYHA) II et III, afin d'améliorer la capacité d'effort. [40] Les études cliniques ont montré une augmentation significative du test de marche de 6 minutes, une stabilisation ou une amélioration du stade de la classification NYHA/OMS, une amélioration des paramètres hémodynamiques mesurés par cathétérisme cardiaque droit et une amélioration des capacités à l'effort et des paramètres hémodynamiques en traitement combiné chez les patients recevant déjà de l'époprosténol.

Le tadalafil, également donné par voie orale en une seule prise par jour, améliore la capacité à l'effort chez les patients atteints d'HTAP idiopathique et associée à une connectivite, en classe fonctionnelle II et III. Les études cliniques ont montré une augmentation significative de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes, une amélioration significative du délai avant dégradation clinique et de l'incidence de la dégradation clinique, une amélioration significative des données hémodynamiques entre le début et la fin de l'étude, une amélioration significative de la qualité de vie des patients ainsi qu'un maintien à 12 mois de l'amélioration de la distance de marche parcourue en 6 minutes et de l'état fonctionnel des patients.

1.7.2.2 Les prostacyclines

Le déficit en prostacycline constaté conduit naturellement à l'utilisation de l'époprosténol (Flolan®) à des fins thérapeutiques. Ses actions sont une vasodilatation, une inhibition de l'agrégation plaquettaire, une action sur le remodelage vasculaire. [41]

De nombreux travaux ont mis en évidence une efficacité du traitement par époprosténol, sur plusieurs paramètres (capacité d'exercice physique, qualité de vie, réponse hémodynamique et survie). Il est indiqué chez les patients en stade fonctionnel III ou IV. [42] [43] Du fait de sa courte demi-vie, l'époprosténol a pour principal inconvénient d'être administré 24h/24 par voie intraveineuse, ce qui est particulièrement contraignant. Le traitement est injecté dans le corps de façon régulière à l'aide d'une pompe de petite taille avec cathéter tunnelisé. Il est nécessaire de renouveler le traitement à l'intérieur de la pompe toutes les 12 heures. Outre les contraintes liées à l'administration du traitement, les principaux effets indésirables sont des céphalées, un flush facial, des nausées et des vomissements ainsi qu'une inflammation au point d'injection de la perfusion.

Sitbon *et al.* [43] ont montré que le pronostic était meilleur après 3 mois de traitement chez les patients classés au stade I et II par rapport à ceux qui étaient au stade III ou IV. Cependant, le traitement de longue durée avec l'époprosténol n'était pas le traitement idéal pour les patients en raison des effets secondaires liés au traitement et à la voie d'administration.

1.7.2.3 Les analogues stables de la prostacycline

L'iloprost (Ventavis®), par voie inhalée, avec des séances de nébulisation d'environ 15 minutes, 6 à 12 fois par jour (durée d'action de 2 heures). [44] Il est recommandé pour les patients en classe fonctionnelle NYHA II.

Le tréprostinil (Remodulin®), est administrable en continu par voie intraveineuse ou sous-cutanée. La grande différence avec l'époprosténol est la demi-vie du médicament, nettement plus longue (2 à 4 heures). Une étude comparant placebo et tréprostinil par voie sous-cutanée, d'une durée de 12 semaines, a montré une amélioration de la capacité d'effort, de la classe fonctionnelle et de la qualité de vie. Le principal effet indésirable reste la douleur au point de ponction. [45]

1.7.2.4 Les inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline

Le bosentan (Tracleer®) est un inhibiteur mixte des récepteurs ETa et ETb. Il présente le principal avantage de s'administrer par voie orale. Il est indiqué dans l'HTAP chez les patients en stade II et III NYHA. Les études ont enregistré des améliorations sur la capacité d'exercice, sur la prévention de l'aggravation de la maladie et sur la réponse hémodynamique. [46] Galiè *et al.* ont montré dans une étude prospective randomisée et contrôlée (étude EARLY) portant sur des patients de stade II que le bosentan donné pendant 6 mois pouvait diminuer de façon significative les RVP et la détérioration clinique (3,2% vs 14%) en améliorant la distance du test de marche de 6 minutes par rapport au placebo. Ces résultats avaient permis de confirmer le rôle important d'un traitement précoce. [47]

Le sitaxsentan (Thelin®), inhibiteur sélectif des récepteurs de l'endothéline a été retiré du marché en 2010.

L'ambrisentan (Volibris®) est également un inhibiteur sélectif des récepteurs de l'endothéline qui s'administre par voie orale. Il est indiqué dans l'HTAP de classe II et III pour améliorer la capacité à l'effort. [48]

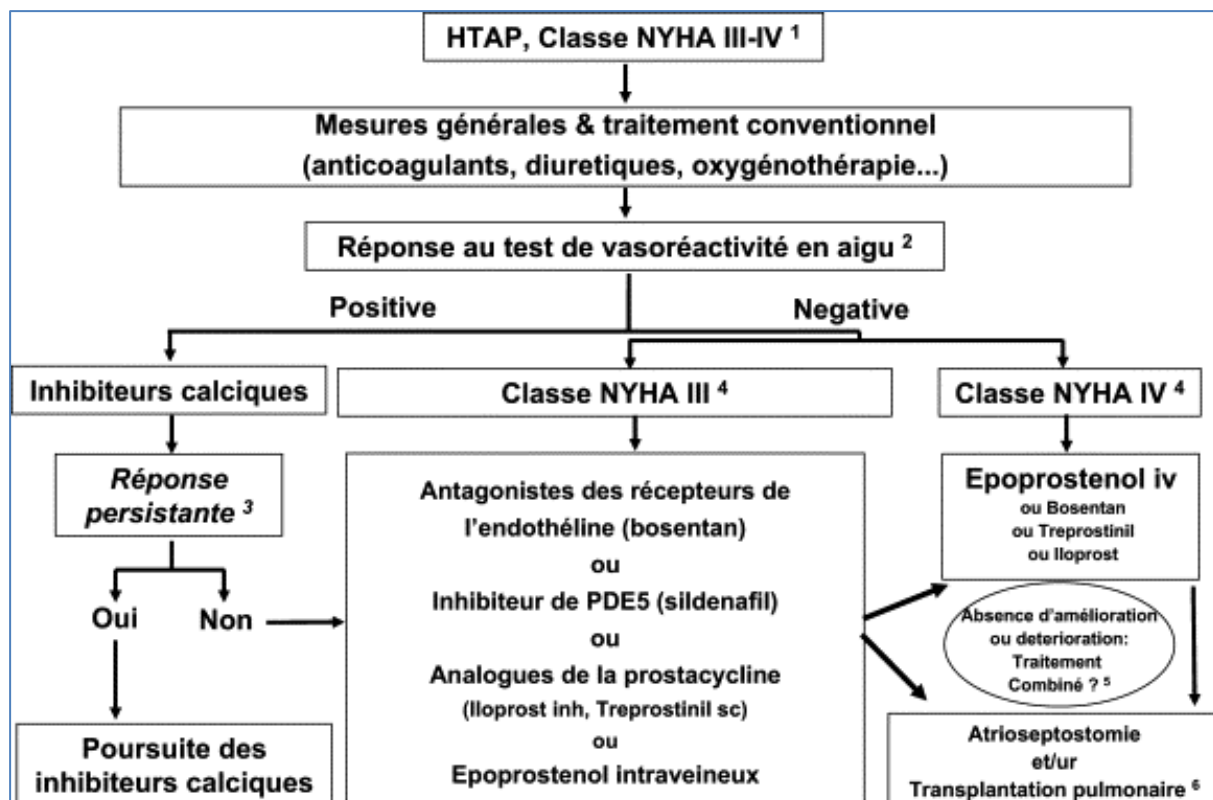


Figure 4 : algorithme décisionnel thérapeutique dans l'HTAP d'après le symposium de Dana Point [1]

1.7.3 Traitement chirurgical

1.7.3.1 Transplantation pulmonaire

C'est le seul traitement curatif. La transplantation peut être bi-pulmonaire ou cardio-pulmonaire.

Elle est proposée lorsque l'atteinte est évoluée (stade III ou IV) et que sous traitement médical, elle menace la vie du patient à court ou moyen terme (2 à 3 ans). Le patient doit être capable physiquement et psychologiquement de bénéficier de cette intervention. Le délai d'attente est actuellement de 12 à 18 mois. Le taux de survie à 5 ans est de 45 à 50%.

1.7.3.2 Thrombo-endartériectomie chirurgicale

Elle est indiquée dans les HTP post-emboliques, en stade III ou IV NYHA, et lorsque les RVP sont élevées ($> 300 \text{ dynes.cm}^{-5}$). Cette intervention chirurgicale est réalisable lorsque le thrombus est accessible par voie chirurgicale (artère pulmonaire, branches lobaires).

1.7.3.3 L'atrioseptostomie

L'atrioseptostomie consiste à créer un shunt droit – gauche et ainsi permettre une diminution des pressions du VD tout en augmentant le débit cardiaque et l'augmentation du transport en oxygène malgré une désaturation en oxygène du sang artériel. Cette intervention est pratiquée au cours d'un cathétérisme cardiaque droit. [49] Elle est très risquée et donc rarement proposée.

1.8 CATHETERISME CARDIAQUE DROIT

1.8.1 Réalisation et principes du cathétérisme cardiaque droit

Le cathétérisme cardiaque droit s'effectue au cours d'une anesthésie locale chez un patient en décubitus dorsal en introduisant un cathéter radio-opaque par voie transcutanée au niveau d'une veine jugulaire interne, brachiale, fémorale ou sous-clavière, selon la technique de Seldinger.

L'utilisation d'une sonde radio-opaque permet de suivre sa progression grâce à un amplificateur de brillance. Il est mis en place en surveillant en permanence la morphologie des courbes de pression pour repérer la cavité dans laquelle se situe l'extrémité de la sonde et vérifier l'absence de troubles du rythme. Sa progression est facilitée par l'utilisation d'un ballonnet gonflé situé à l'extrémité de la sonde, qui est emporté par la circulation sanguine jusqu'à l'artère pulmonaire. La saturation en oxygène est monitorée par un oxymètre de pouls.

Pour mesurer les pressions endocavitaires, on utilise habituellement des manomètres externes qui reçoivent la pression transmise par l'intermédiaire de la colonne de solution saline remplissant le cathéter. Les variations de pression sont transformées en signal électrique. Les pressions sont mesurées par rapport à la pression barométrique de référence et étalonnées par rapport au zéro de référence représenté par le centre du cœur.

Il permet de mesurer la PAPs, la PAPm, la PAPd, la PAPO mais aussi la POD, la pression du VD (PVD), le débit cardiaque et donc l'index cardiaque (IC), les RVP et les résistances vasculaires systémiques.

Quand l'HTP est confirmée, il est nécessaire d'effectuer un test de vasodilatation par inhalation de NO (ou par injection d'époprosténol IV ou d'adénosine IV). Ce test est considéré comme positif en cas de diminution de la PAPm > 10 mm Hg pour obtenir une valeur absolue de PAPm < 40 mm Hg et avec un débit cardiaque augmenté ou inchangé. [50]

Lorsque l'état du patient le permet, les mesures hémodynamiques sont également effectuées à l'effort. Le patient est en décubitus dorsal et l'exercice est effectué sur une

bicyclette ergonomique avec une charge variant selon les possibilités du patient de 0 à 60 watts.

1.8.2 Mesures hémodynamiques

1.8.2.1 La PAPO

La PAPO est mesurée au-delà d'un ballonnet gonflé obstruant une branche distale de l'artère pulmonaire. En obstruant une branche artérielle pulmonaire, la pression des veines pulmonaires est transmise passivement à l'extrémité du cathéter. Elle donne donc une estimation de la pression dans l'oreillette gauche (POG).

1.8.2.2 Les PAP

Au cours de la systole ventriculaire, la PAP atteint rapidement sa valeur maximale (PAPs), puis elle diminue jusqu'à la pression minimum (PAPd).

La PAPm correspond à l'intégrale de la PAP instantanée. La PAP variant au cours du cycle respiratoire, elle est moyennée sur plusieurs cycles.

1.8.2.3 Le débit sanguin pulmonaire

En l'absence de shunt entre le cœur droit et le cœur gauche, le débit sanguin pulmonaire exprimé en L/min est égal au débit cardiaque. Il peut être mesuré soit par la technique de Fick, soit par la méthode de thermodilution.

Le principe de Fick détermine le débit cardiaque par le rapport entre la consommation d'O₂ (VO₂) et la différence artério-veineuse en oxygène : $Qc = VO_2 / (CaO_2 - CvO_2)$. La VO₂ est le produit du volume d'air expiré, et de la différence de contenu en O₂ de l'air inspiré et de l'air expiré. Le contenu en oxygène du sang veineux mêlé (CvO₂) se mesure dans l'artère pulmonaire et le contenu en oxygène du sang artériel (CaO₂) se mesure en général au niveau de l'artère radiale.

La méthode de thermodilution, la plus couramment employée, utilise un cathéter radio-opaque à ballonnet de type Swan-Ganz, qui porte à son extrémité une thermistance

permettant d'enregistrer les variations de température en fonction du temps. Cette technique a l'avantage de permettre des mesures répétées. Une injection rapide de 10 mL de sérum à température donnée est réalisée en amont de la sonde, au niveau de l'oreillette droite. La variation de température sanguine qui en résulte est enregistrée dans l'artère pulmonaire par la thermistance. Le débit cardiaque est inversement proportionnel à la surface inscrite sous la courbe de thermodilution.

1.8.2.4 Les RVP

Les RVP peuvent être calculées, par transposition de la loi de Poiseuille à la circulation pulmonaire, selon la formule : **$RVP = (PAPm - PAPO) / Qc$**

Les RVP sont exprimées en Unités Wood ($1 UW = 1 \text{ mm Hg.min.L}^{-1} = 80 \text{ dynes.s.cm}^{-5}$).

1.8.3 Résultats du cathétérisme cardiaque droit

Les valeurs moyennes des principales variables hémodynamiques sont répertoriées dans le tableau 3. Elles ont été obtenues chez 23 volontaires sains avec un âge moyen de 24 ans. [51]

Variables	Valeurs moyennes
PAPm (mm Hg)	13
POD (mm Hg)	5
PCP (mm Hg)	9
Index Cardiaque (L /min/m ²)	3.6
RVP (dynes.s /cm ⁻⁵)	58

Tableau 3 : Valeurs des principales variables hémodynamiques pulmonaires d'après Naeije *et al.* [51]

2. DEUXIEME PARTIE :
ECHOCARDIOGRAPHIE
ET EVALUATION
HEMODYNAMIQUE
DANS L'HTP

2.1 ECHOCARDIOGRAPHIE ET FONCTION VENTRICULAIRE DROITE [28] [50], [52], [53]

Pendant des décennies, le VD n'a pas été considéré comme «indispensable» pour la fonction cardiaque et par conséquent, a été ignoré.

On sait désormais que la fonction ventriculaire droite est un facteur pronostique dans l'HTP. L'évaluation de la morphologie et de la fonction du VD est donc d'une importance primordiale. Le 4^{ème} symposium mondial d'HTP suggère même que la fonction ventriculaire droite pourrait orienter le traitement de l' HTP. [1][24]

L'échocardiographie présente de nombreux avantages : elle est non-invasive, accessible, relativement peu coûteuse, et n'a pas d'effets secondaires. C'est donc l'examen de choix pour l'évaluation de la morphologie et de la fonction du VD dans la pratique clinique. Les développements récents ont fourni plusieurs nouvelles méthodes d'analyse du VD, chacune ayant des avantages et des inconvénients. Le doppler tissulaire, le 2DSTI ou encore l'échocardiographie tridimensionnelle (écho 3D) sont quelques-unes des techniques récentes qui peuvent désormais améliorer la précision de l'évaluation de la fonction ventriculaire droite.[27]

Cependant, l'évaluation échocardiographique du VD reste difficile, en raison d'une géométrie complexe, de trabéculations prononcées qui rendent imprécises la délimitation de l'endocarde, de la position antérieure du VD et de sa visualisation incomplète dans une seule vue échocardiographique, ce qui explique que plusieurs vues soient nécessaires pour une évaluation complète de la structure et de la fonction du VD.

2.1.1 Echographie bidimensionnelle et mode TM

Contrairement au VG, pour lequel les méthodes biplans sont reconnues et largement utilisées pour évaluer la fonction systolique, la fonction du VD est plus difficile à évaluer en raison de sa morphologie. La figure 5 montre les différentes coupes échocardiographiques permettant d'explorer le VD.

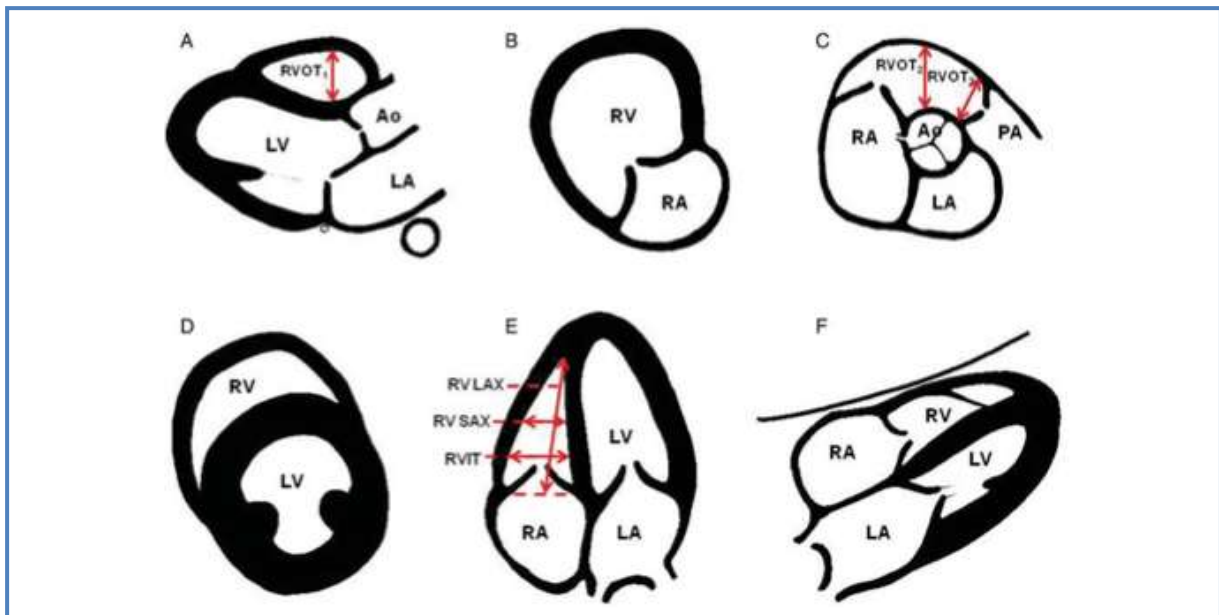


Figure 5 : représentation graphique des vues échocardiographiques utilisées pour évaluer le VD

- (A) coupe parasternale grand axe
- (B) coupe centrée sur les cavités droites
- (C) coupe parasternale petit axe vue à la base du cœur;
- (D) coupe parasternale petit axe au niveau des muscles papillaires;
- (E) coupe apicale quatre cavités;
- (F) vue sous-costale.

Légende: Ao, aorte/ LA ,oreillette gauche/ LV, ventricule gauche/ PA, artère pulmonaire/ RA, oreillette droite/ RV, ventricule droit/ RVIT, diamètre au niveau valve tricuspide/ RV LAX, grand axe VD/ RV SAX, petit axe VD/ RVOT, diamètre au niveau valve pulmonaire (chambre de chasse VD).

2.1.1.1 Dimensions du VD

Les dimensions du VD peuvent être facilement mesurées à partir d'une coupe parasternale, d'une coupe apicale quatre cavités, ou encore d'une coupe sous-costale. Cependant, les dimensions du VD sont des estimations intrinsèquement unidimensionnelles et ne peuvent décrire parfaitement la forme complexe du VD. En outre, les variations de mesures sont significativement liées à la position de la sonde ou du patient pendant l'examen, les phases de la respiration, la position du cœur... Par exemple, il suffit d'installer le patient dans une position latérale gauche (au lieu du décubitus dorsal) pour augmenter de diamètre du VD mesuré jusqu'à 40%. [54]

2.1.1.2 Index d'excentricité du VG

Basé sur l'interaction entre les 2 ventricules, le changement de la forme du VD peut être caractérisé par l'indice d'excentricité du VG, défini comme le rapport entre le diamètre antéropostérieur et le diamètre septo-latéral. Ces mesures sont effectuées en coupe parasternale petit axe, et peuvent être mesurées en télé-diastole et/ou en télé-systole. Les sujets normaux ont un rapport de 1, le VG étant approximativement circulaire dans les sections transversales. [28]

Une valeur supérieure à 1 en télé-diastole suggère une surcharge du VD, et une valeur supérieure à 1 en télé-systole et en télé-diastole est en faveur d'une surcharge très importante des cavités droites.

2.1.1.3 Fonction du ventricule droit

a. fraction de raccourcissement de surface du VD

La fraction de raccourcissement de surface (FRSVD) se calcule à partir de la surface télédiastolique et de la surface télé-systolique obtenues en coupe 4 cavités :

$$\textbf{FRSVD (\%)} = \textbf{(STDVD - STSVD) / STDVD}.$$

La valeur normale est de 40%.



STDVD

STSVD

Figure 6 : Fraction de raccourcissement de la surface du VD

b. fraction d'éjection du VD

En raison de la géométrie du VD et de la difficulté à obtenir 2 coupes orthogonales, la mesure de la FeVD via les volumes télé-diastoliques et télé-systoliques n'est pas effectuée en pratique courante. En revanche, les résultats obtenus avec la FRSVD sont bien corrélés aux résultats obtenus par l'IRM pour le calcul de la FeVD.

c. fonction transversale

La contraction des fibres myocardiques transverses, c'est à dire de la paroi libre du VD vers le septum inter-ventriculaire, a une part très importante dans la fonction ventriculaire droite. Cependant, cette évaluation de la fonction ventriculaire droite ne fait pas partie de la pratique quotidienne. [55]

d. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE)

Le TAPSE se révèle être un indice utile pour évaluer la fonction longitudinale du VD. Il est particulièrement intéressant dans la pratique clinique étant donné la facilité avec laquelle il est mesuré en utilisant le mode M; le curseur est placé de telle manière qu'il traverse l'anneau tricuspide latéral dans une coupe apicale quatre cavités. Le TAPSE mesure le déplacement de la valve tricuspide vers l'apex du VD pendant la systole; c'est un bon reflet de la fonction systolique du VD. Il a été démontré que le TAPSE a une bonne corrélation avec la mesure isotopique de la FeVD bien que ceci n'ait pas été confirmé dans l'étude d'Anavekar

comparant FeVD mesurée à l'IRM et TAPSE. [54] Les valeurs normales du TAPSE sont de 15-20 mm. Une valeur inférieure à 15 mm est en faveur d'une dysfonction du VD.

Dans un travail qui incluait 63 patients souffrant d' HTAP, Forfia *et al.* [56] ont analysé les données obtenues en cathétérisme et en échocardiographie-Doppler. Un TAPSE < 18 mm était associé à une dysfonction systolique du VD. Chez les patients ayant une HTAP, la survie à 1 an et à 2 ans était respectivement de 94 % et de 88 % si le TAPSE excédait 18 mm mais de 60 % et 50 % s'il était inférieur à 18 mm.

Bien que simple à utiliser, le TAPSE a cependant quelques limites, essentiellement liées au fait que l'évaluation ne concerne que la fonction longitudinale de la paroi libre du VD, sans tenir compte de la contribution du septum inter-ventriculaire, de la fonction radiale et de la fonction circonférentielle.

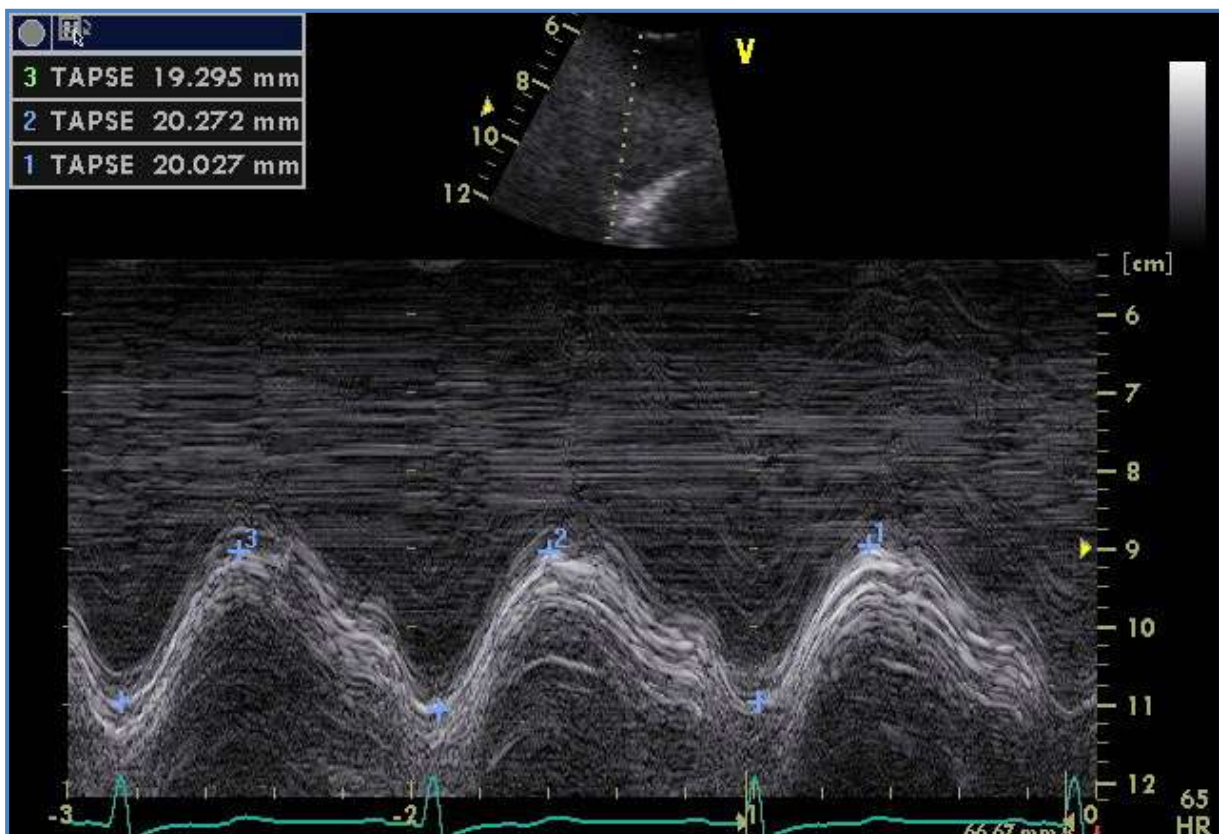


Figure 7 : Le TAPSE

2.1.2 Le mode Doppler

L'index de performance myocardique (IPM) décrit par Tei est un paramètre de fonction globale, combinant des informations sur la systole et sur la diastole.

$$\text{IPM} = \frac{(\text{Temps Contraction Isovolumique} + \text{Temps Relaxation Isovolumique})}{\text{Temps éjection}}$$

C'est donc le rapport de temps de fonction isovolumique du VD sur le temps d'éjection total.

La valeur normale est 0,28 +/- 0,04. Sa diminution traduit une élévation des pressions droites et donc une défaillance du VD.

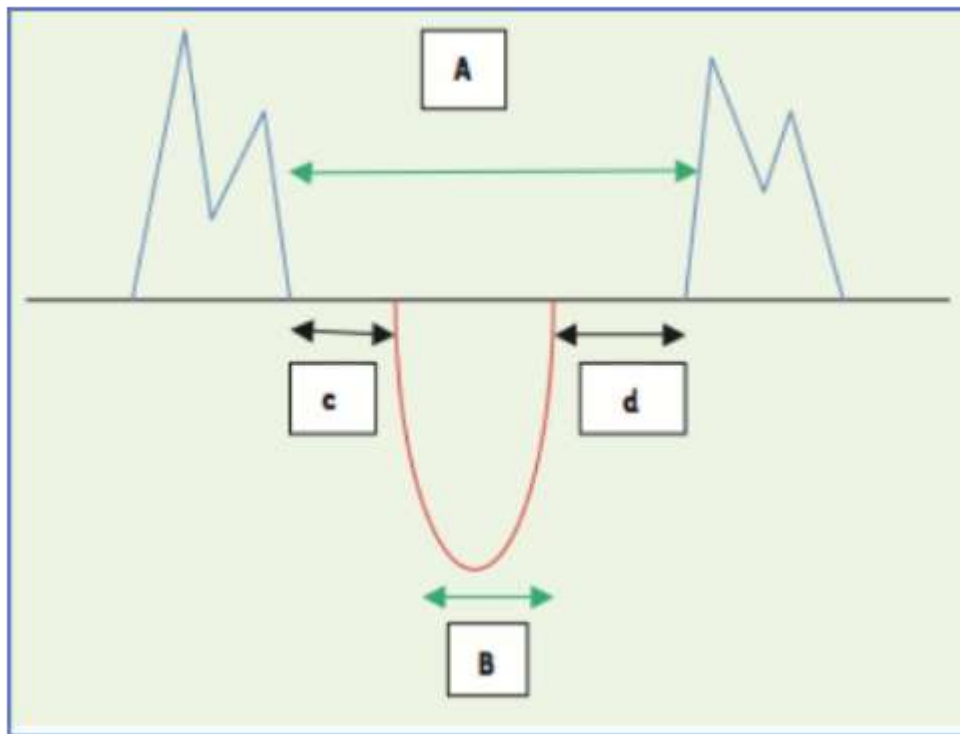


Figure 8 : Indice de Tei du VD

$$\text{Tei} = (A-B)/B$$

B = temps d'éjection, c = TCI = temps de contraction isovolumique, d = TRI = temps de relaxation isovolumique.

2.1.3 Le Doppler tissulaire (DTI)

Le Doppler couleur permet l'analyse des vitesses de déplacement des parois au niveau d'un point spatial précis choisi. Pour cela, il est important d'avoir un alignement correct entre le faisceau Doppler et le mouvement de la paroi myocardique analysée. En effet, concernant l'analyse du VD, le tir Doppler doit être parallèle à la paroi libre du VD afin d'éviter une fausse estimation des vitesses myocardiques. Le DTI peut être utilisé en mode spectral pulsé permettant de recueillir les vitesses en systole et en diastole, ou en mode couleur. Pour l'exploration de la fonction du VD, le DTI est appliqué à la paroi latérale de l'anneau tricuspide et permet d'obtenir le pic systolique (onde S) à l'anneau tricuspide et les pics diastoliques (Ea, Aa).

Une valeur de l'onde S tricuspide inférieure à 11.5 cm/s est capable de prédire avec précision une dysfonction ventriculaire droite globale (définie comme FeVD <45%). [57]

L'IPM peut également être mesuré en utilisant le DTI et présente l'avantage de mesurer les périodes isovolumiques dans le même cycle cardiaque.

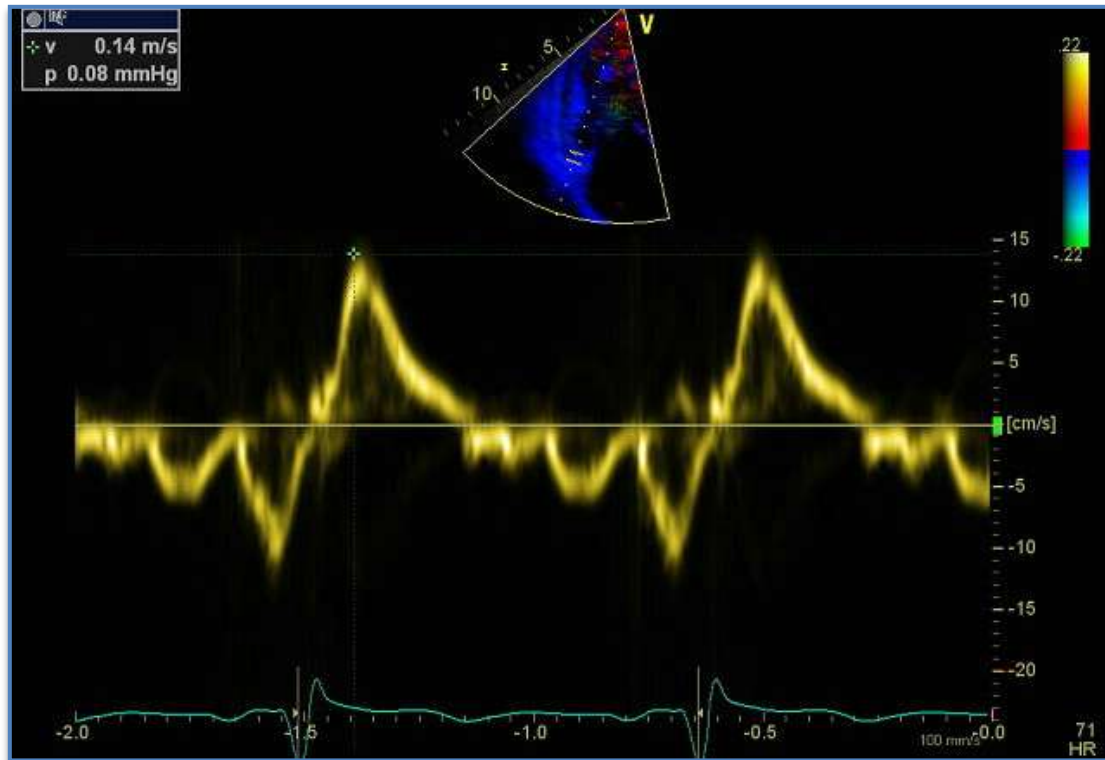


Figure 9 : Doppler tissulaire : onde S tricuspide à 14 cm/s traduisant une fonction ventriculaire droite normale.

2.1.4 L'échographie tridimensionnelle

L'échographie tridimensionnelle (écho 3D) a émergé comme la technique non invasive qui permettrait de surmonter les limites géométriques de l'écho 2D standard. En utilisant cette technique, les volumes et, par conséquent, la FeVD devraient être déterminés avec une grande précision. Des études antérieures ont cependant montré une faible corrélation entre les résultats de la FeVD évaluée en écho 3D et en IRM [58], [59] bien que, dans une étude plus récente, Niemann *et al.* [60] aient trouvé une excellente corrélation. L'une des principales limites de l'écho 3D appliquée au VD est la difficulté à visualiser la paroi antérieure.

2.1.5 Le *strain* et *strain rate* [27], [61]

Ce sont des indices de déformation du myocarde, qui peuvent être utilisés à partir du DTI ou du 2DSTI.

Le *strain* correspond à la déformation et le *strain rate* au taux de déformation des parois ventriculaires. Le *strain* est obtenu en intégrant le *strain rate* dans le temps et représente la déformation d'un segment tissulaire sur une période donnée. Il s'exprime en pourcentage de déformation par rapport à la position originale. Ils ont montré leur intérêt dans la mise en évidence de troubles de la cinétique minime et dans le suivi des patients après modification thérapeutique. [62]

Le *strain* dérivé du DTI est actuellement controversé en raison de nombreux biais, tels que la variabilité inter- et intra-observateur, des résultats « angle-dépendants » et une grande sensibilité aux bruits interférents.

Contrairement à l'analyse du *strain* par le DTI, l'analyse par le 2DSTI permet de s'affranchir du problème d'angle. En revanche, pour l'obtention des mesures, il est important d'avoir une meilleure délimitation des contours de l'endocarde. Le 2DSTI repose sur l'analyse de taches au sein de pixels (*speckle*). Au niveau de chaque zone sélectionnée, le logiciel repère un groupe de pixels qu'il recherche dans l'image suivante au sein d'une zone élargie. On peut ainsi analyser le déplacement d'une zone dans les 2 voire les 3 dimensions de l'espace.

Les valeurs normales du *strain* du VD droit sont plus élevées que celles obtenues pour le VG. En échocardiographie Doppler, les valeurs obtenues en *strain* et *strain rate* au niveau du VD sont très hétérogènes avec des valeurs très élevées au niveau du segment apical. Le *strain* normal est de 19 ± 6 % en basal, de 27 ± 6 % en médian et de 32 ± 6 % en apical.

La mesure du *strain* au niveau des portions médiales et apicales du VD semble être l'index le plus fiable de la fonction ventriculaire droite. Une valeur de *strain* du VD sous le seuil de 20% traduit une dysfonction du VD avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 63%.

Plusieurs études ont montré une diminution de la valeur du *strain* et du *strain rate* dans les pathologies affectant le VD (cardiopathie congénitale, broncho-pneumopathies obstructives, HTP, infarctus du VD). Par exemple, le *strain* longitudinal de la paroi libre du VD est diminué en cas d'HTAP avérée. [63]

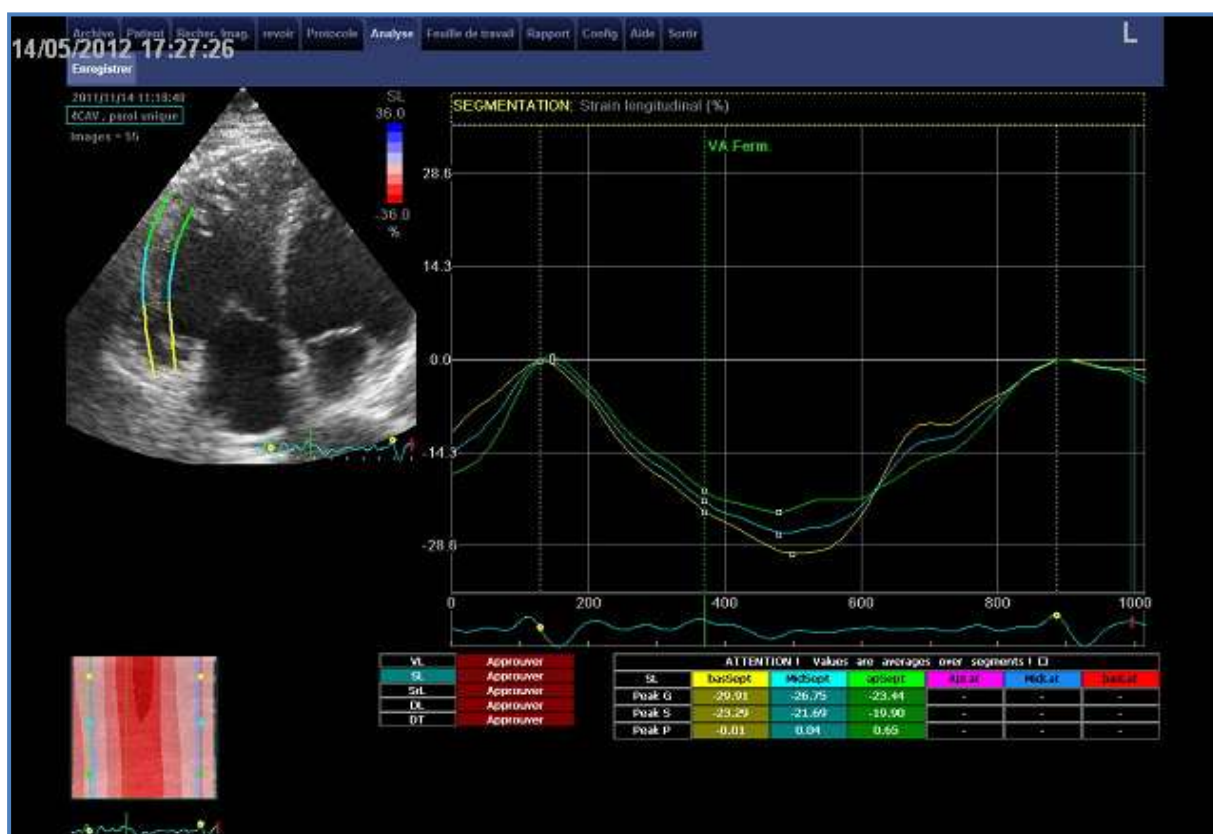


Figure 10 : *Strain* dérivé du 2DSTI

2.2 ECHOCARDIOGRAPHIE ET PRESSION ARTERIELLE PULMONAIRE [51] [65] [66]

L'évaluation des PAP en échographie cardiaque est une composante centrale de l'évaluation des patients atteints ou soupçonnés d'HTP. Une PAPs > 40 mm Hg est généralement considérée comme la limite supérieure de la normale chez la plupart des sujets, mais cette valeur peut être plus élevée chez les sujets âgés. [63] [64]

2.2.1 Estimation de la PAPs

2.2.1.1 A partir du flux d'insuffisance tricuspide

La méthode la plus couramment utilisée [66–68] pour l'évaluation de la PAPs utilise le Doppler continu sur la valve tricuspide, pour déterminer le gradient maximal d'IT à partir du jet régurgitant. Il est ainsi estimé la différence de pression entre le VD et l'OD (gradient VD-OD) en utilisant l'équation de Bernoulli simplifiée : $\Delta P = 4 V_{\max} IT^2$

La bonne corrélation entre Doppler et cathétérisme pour l'estimation de la PAPs a été validée de longue date, particulièrement en cas de réalisation simultanée des deux examens. [69], [70] La concordance entre les deux méthodes est moins satisfaisante, puisque la différence moyenne entre les valeurs mesurées par cathétérisme et estimées par échocardiographie Doppler varie selon les études de 3 à 38 mm Hg. [71] C'est ainsi qu'une différence d'au moins 10 mm Hg entre la PAPs estimée en Doppler et celle mesurée au cathétérisme a été retrouvée chez près de la moitié des patients étudiés par Fisher *et al.* [72], et ceci est d'autant plus vrai que les pressions sont plus élevées.

Outre les erreurs de mesure liées au non respect des consignes d'acquisition et de mesure des flux mentionnées ci-dessus, l'une des sources principales de surestimation ou de sous-estimation de la PAPs est l'erreur dans l'estimation de la POD. Par ailleurs, une IT laminaire invalide l'utilisation de la méthode. Cette situation correspond à une fuite massive, généralement avec un hiatus systolique franc entre les feuillets tricuspides, expliquant qu'il n'y ait pratiquement plus de différence de pression entre le VD et l'OD. Il en résulte que le signal d'IT en Doppler pulsé apparaît laminaire au lieu d'être turbulent, avec un renforcement

du signal du pourtour de l'enveloppe, et que sa vitesse est basse, généralement $< 2,5$ m/s. La méthode devient non applicable, d'une part parce que l'équation de Bernoulli simplifiée ne peut être appliquée à un flux laminaire, et d'autre part parce qu'il existe une élévation majeure de la POD dont l'estimation précise est impossible.

Malgré la relative imprécision de l'estimation de la PAPs à partir du flux d'IT, cette méthode reste la technique de référence et la première étape du dépistage de l'HTP, notamment dans les populations exposées à ce risque. [73], [74]

L'utilisation d'un produit de contraste (bulles injectées par voie intraveineuse) permet d'améliorer la visualisation du flux d'insuffisance tricuspide lorsque le Doppler couleur est insuffisant. [67]

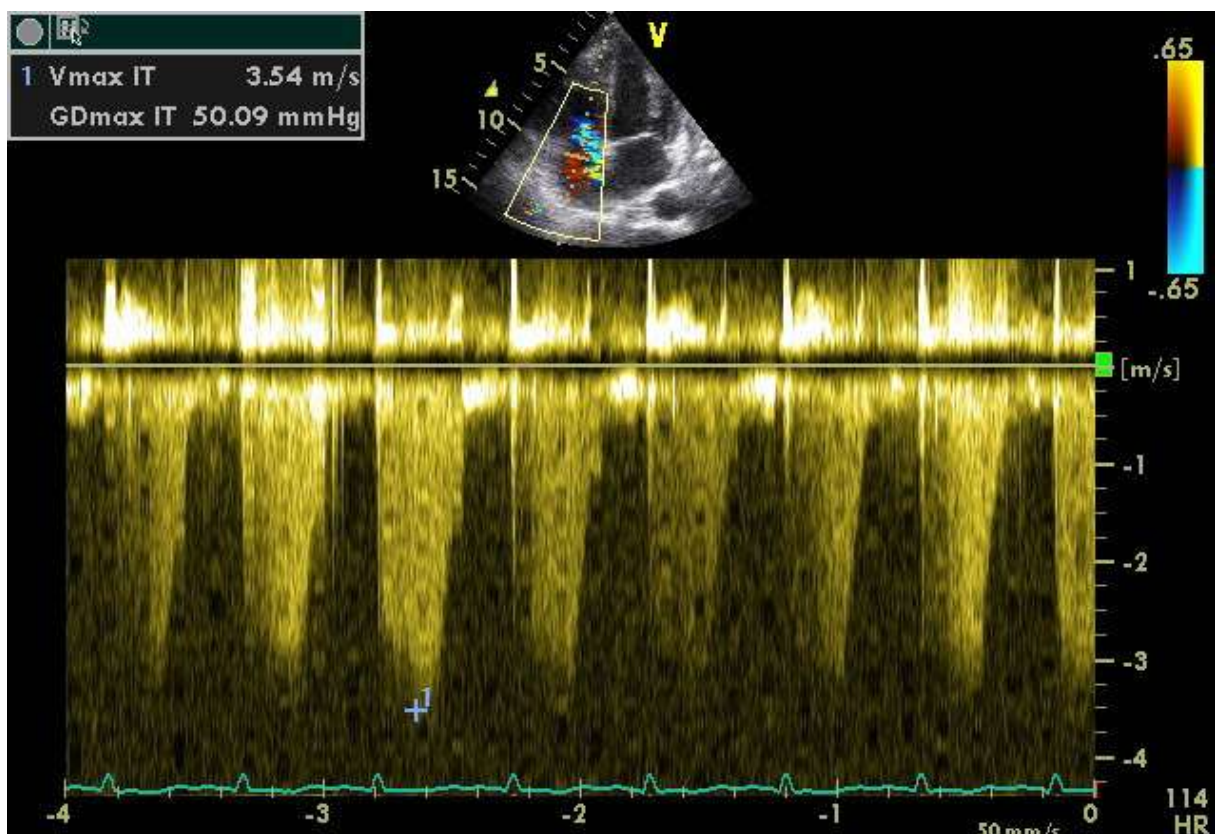


Figure 11 : Flux d'insuffisance tricuspide

2.2.1.2 A partir du temps de relaxation isovolumique en Doppler tissulaire

La corrélation qui existe entre le temps de relaxation isovolumique (TRIV) du VD et la PAPs est établie de longue date, mais elle a connu un regain d'intérêt avec le DTI qui permet de mesurer facilement le TRIV à l'anneau tricuspide latéral, entre la fin de l'onde S et le début de l'onde E'. Une valeur inférieure à 40 ms écarte une élévation de la PAP avec une spécificité de 100%. Un allongement du TRIV évoque une HTP, mais est insuffisant pour l'affirmer et peut s'observer en cas de dysfonction ventriculaire droite. Par ailleurs, le TRIV peut être pseudo-normal en cas d'élévation de la POD ou d'IT importante, qui tendent à le raccourcir. [74]

2.1.1.3 Estimation de la PAPs à partir du flux d'insuffisance pulmonaire (IP)

Si la PAPs n'a pu être évaluée directement à partir du flux d'IT, elle peut être estimée à partir des valeurs de la PAPm et de la PAPd calculées à partir du flux d'IP par la formule empirique [75] :

$$\textbf{PAPs} = \textbf{3PAPm} - \textbf{2PAPd}$$

La PAPs ainsi calculée est bien corrélée avec celle obtenue à partir du flux d'IT.

2.2.2 Estimation de la PAPm

2.2.2.1 A partir du flux d'insuffisance tricuspide

a. A partir du gradient moyen du flux d'insuffisance tricuspide

La PAPm peut être estimée par le calcul du gradient moyen obtenu en traçant le contour du flux d'IT, auquel est ajoutée une estimation de la POD. La différence moyenne entre la PAPm calculée par cette méthode, et celle mesurée par cathétérisme, était moins importante dans l'étude d'Aduen, que celle observée pour l'estimation de la PAPs. Cette méthode mériterait d'être utilisée en routine. [71]

b. A partir de formules empiriques

La PAPm peut être extrapolée à partir de la PAPs en utilisant la très forte corrélation qui existe entre les deux variables. La formule initialement proposée par Chemla était :

$$\textbf{PAPm} = \textbf{0,61 PAPs} + \textbf{2 mm Hg}$$

D'autres équations très voisines ont été proposées. Ces équations ont été établies par cathétérisme, et leur application à l'échocardiographie Doppler a été validée.

2.2.2.2 A partir du flux d'insuffisance pulmonaire

Le gradient calculé à partir de la vitesse maximale protodiastolique du flux d'IP enregistré en Doppler continu est bien corrélé à la PAPm mesurée par cathétérisme, et la corrélation est meilleure si l'on ajoute à ce gradient la valeur de la POD. [76]

2.2.2.3 A partir du flux d'insuffisance tricuspide et du flux d'insuffisance pulmonaire

La PAPm peut être évaluée en utilisant la PAPs calculée à partir du flux d'IT, et la PAPd calculée à partir du flux d'IP, selon la formule:

$$\textbf{PAPm} = \textbf{(PAPs} + \textbf{2PAPd)} / \textbf{3}$$

2.2.3 Evaluation de la PAPd

2.2.3.1 A partir du flux d'insuffisance pulmonaire

Le gradient calculé à partir de la vitesse télédiastolique du flux d'IP enregistré en Doppler continu est corrélé à la PAPd, qui peut être estimée en ajoutant à ce gradient une estimation de la POD. Chez le sujet normal, le gradient calculé à partir de la vitesse télédiastolique du flux d'IP ne dépasse pas 5 mm Hg. La PAPd calculée à partir de ce gradient est bien corrélée à celle mesurée par cathétérisme.

La cause d'erreur principale réside dans l'estimation de la POD. [72] [77]

2.2.3.2 A partir du flux d'insuffisance tricuspidale

La mesure de la vitesse du flux d'IT au moment de l'ouverture pulmonaire permet le calcul du gradient de pression entre le VD et l'OD à cette phase du cycle cardiaque. En ajoutant à ce gradient une estimation de la POD, on peut en déduire la pression dans le ventricule droit lors de l'ouverture pulmonaire, qui reflète la PAPd. En pratique, cette méthode est complexe et reste peu utilisée. [72] [77]

2.2.4 Evaluation de la POD

Elle est indispensable pour l'utilisation de la plupart des méthodes vues précédemment.

2.2.4.1 Analyse de la veine cave inférieure

Lorsque la POD augmente, la veine cave inférieure (VCI) se dilate, et la diminution physiologique de son calibre en inspiration devient moins importante.

La VCI est mesurée en décubitus dorsal par voie sous-costale, en incidence longitudinale, juste en amont des veines sus-hépatiques, soit 0,5 cm à 3 cm avant l'abouchement de la VCI dans l'OD, entre les limites internes du vaisseau, en mode 2D ou TM. Son diamètre est plus grand en décubitus latéral droit, et plus petit en décubitus latéral gauche. Le diamètre expiratoire est le plus grand diamètre mesuré en fin d'expiration en télé-diastole. Le diamètre inspiratoire est le plus petit diamètre mesuré en inspiration au cours d'une respiration spontanée ou lors d'un « sniff test » (reniflement). Il faut vérifier que la réduction du diamètre n'est pas liée à une translation de la VCI dans un autre plan de coupe lors de l'inspiration, ce qui peut être fait par une analyse en plan transversal. Le collapsus inspiratoire de la VCI est égal à la différence entre ses diamètres expiratoire et inspiratoire, rapportée à son diamètre expiratoire. [71]

La VCI est dite dilatée au-delà de 21 mm et son collapsus est réduit lorsqu'il est inférieur à 50% lors du sniff, ou inférieur à 20% en respiration stable (chez les patients incapables de réaliser un « sniff test »). Il est cependant possible d'observer une dilatation de la VCI chez des sujets jeunes malgré une POD normale. Le collapsus de la veine cave

inférieure n'est pas utilisable chez les patients sous ventilation mécanique, chez lesquels le calibre du vaisseau ne diminue pas ou augmente lors de l'inspiration. Cependant un diamètre ≤ 12 mm correspond généralement chez ces patients à une POD < 10 mm Hg. De multiples algorithmes ont été proposés pour évaluer la pression auriculaire droite à partir de la veine cave inférieure. Les recommandations les plus récentes sont celles de l'ASE en 2010, qui reprennent largement les conclusions de l'étude de Brennan. [64] [77]

2.2.4.2 Analyse du flux des veines sus-hépatiques

Lorsque la POD augmente, la composante systolique du flux des veines sus-hépatiques (VSH) diminue. Le flux des VSH est analysé par voie sous-costale, en choisissant une veine orientée verticalement, et en utilisant le zoom. Il est enregistré en Doppler pulsé, en plaçant le volume de mesure 1 à 2 cm en amont de l'abouchement des veines sus hépatiques dans la VCI. Il comporte normalement une onde systolique négative S, une onde diastolique négative D de plus faible amplitude, et un reflux positif A contemporain de la systole atriale. La fraction systolique correspond au rapport entre l'intégrale temps-vitesse de l'onde S, et la somme des intégrales temps-vitesse des ondes S et D. Elle est inversement corrélée à la POD. Une valeur $< 55\%$ suggère une POD > 8 mm Hg. Il en est de même lorsque le rapport S/D s'inverse et devient < 1 . Cette méthode est invalide en cas de fibrillation atriale, ou en cas d'IT moyenne ou sévère, toutes conditions qui diminuent la vitesse de l'onde S. Elle serait en revanche utilisable chez les patients sous ventilation mécanique.

2.2.4.3 Calcul du rapport E/E' en DTI

Il s'agit du rapport entre la vitesse de l'onde E tricuspide, et celle de l'onde E' mesurée en Doppler tissulaire à la partie latérale de l'anneau tricuspide. Un rapport $E/E' > 6$ évoque une élévation de la POD ≥ 10 mm Hg. Cette méthode est intéressante en remplacement des précédentes si la voie sous-costale n'est pas utilisable. En revanche sa validité chez les patients ventilés est controversée, et elle n'a pas été étudiée chez les patients en fibrillation atriale ou ayant un stimulateur cardiaque.

2.2.4.4 Autres signes évocateurs d'une élévation de la POD

Un flux de remplissage tricuspide restrictif peut évoquer une élévation de la pression auriculaire droite. Il est défini par un rapport $E/A > 2,1$ associé à un temps de décélération de l'onde E < 120 ms. En cas d'élévation de la POD, l'aspect du flux d'IT est particulier, avec un pic précoce et une enveloppe de forme triangulaire, témoignant d'une égalisation rapide de la pression entre le VD et l'OD. Une dilatation de l'OD associée à un bombement du septum inter-atrial vers l'OG doit faire suspecter une élévation de la POD.

Les recommandations ASE de 2010 [64] pour l'estimation de la POD sont détaillées dans la figure 6, et proposent 3 valeurs qui vont de 3 mm Hg à 15 mm Hg selon la situation.

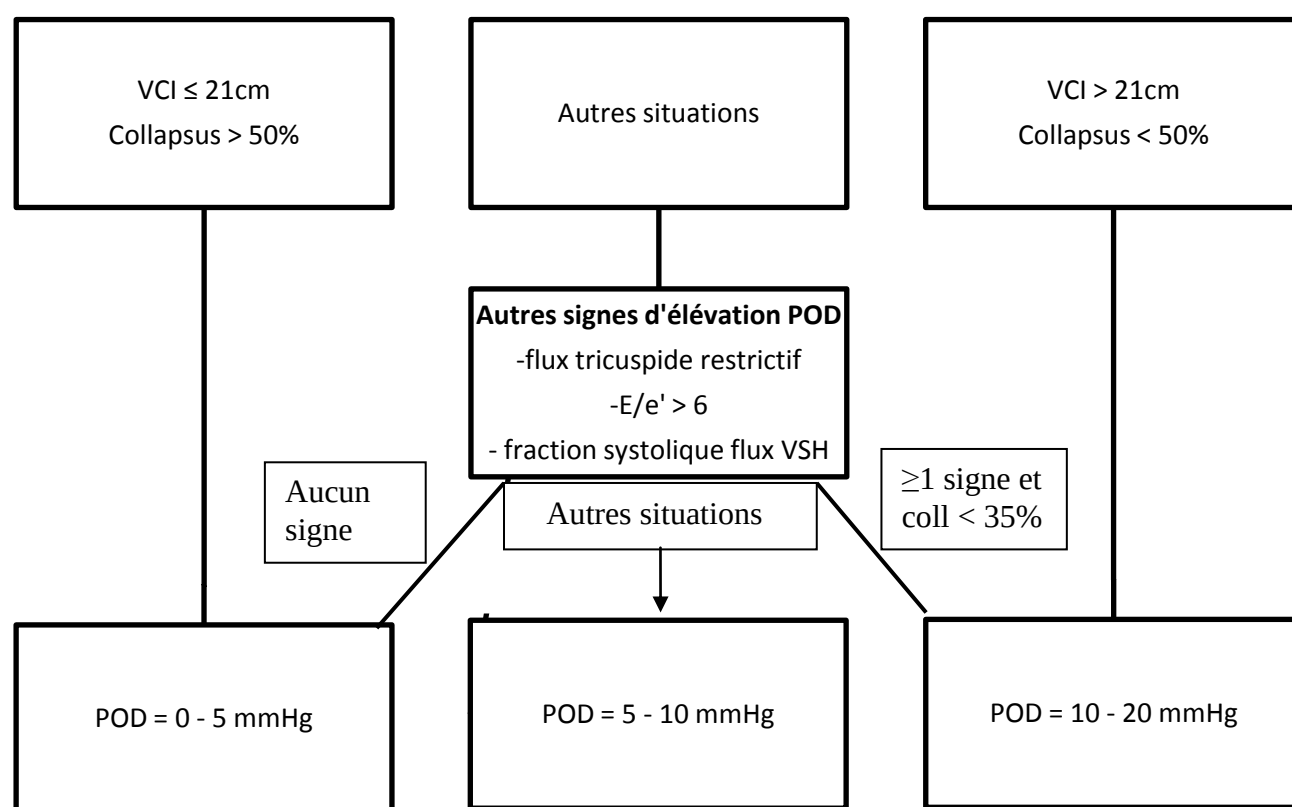


Figure 12 : recommandations ASE 2010 pour l'évaluation de la POD [64]

2.2.5 Les RVP

Une élévation des RVP est la condition *sine qua non* de la maladie vasculaire pulmonaire. Ainsi, une méthode d'évaluation fiable, simple et non invasive des RVP serait d'une grande valeur. Malheureusement, l'échocardiographie ne permet que des calculs indirects de la valeur des RVP.

Différentes formules permettent d'évaluer les RVP :

- en calculant le rapport entre la vitesse du flux d'IT mesurée en Doppler continu (en m/s), et l'intégrale temps-vitesse du flux sous-pulmonaire mesuré en Doppler pulsé (en cm). Dans cette approche, la vitesse de l'IT reflète la pression, et le flux sous pulmonaire est un indice du débit. Ce rapport est bien corrélé aux RVP mesurées par cathétérisme. La valeur normale de ce rapport est inférieure à 0,15 et un rapport supérieur à 0,2 suggère des résistances artérielles pulmonaires supérieures à 2 unités Wood (UW). Les résistances peuvent être estimées en multipliant ce rapport par 10. Néanmoins, cette formule sous-estime les valeurs élevées de RVP rencontrées dans l'HTP.

- en utilisant la formule de Chemla dont les résultats sont corrélés avec ceux de la méthode de référence, à savoir le cathétérisme cardiaque.

Formule de Chemla : **$RVP = PAPm - PCP/Qc$**

Avec: $PAPm = PAPS \times 0.61 + 2 \text{ mm Hg}$

$PAPs = IT + POD$

$PCP = 10 \text{ mm Hg}$

Abbas *et al.* [78], Selimovic *et al.* [79], ainsi que Haddad *et al.* [80] ont également proposé des formules d'estimation des RVP.

2.3 RECOMMANDATIONS À PROPOS DE L'AIDE DE L'ECHOCARDIOGRAPHIE POUR LE DIAGNOSTIC D'HTP

Les recommandations ESC de 2009 [50] sur le diagnostic d'HTP par échocardiographie Doppler distinguent trois possibilités :

- le diagnostic d'HTP est improbable pour une vitesse d'IT $\leq 2,8$ m/s (ou une PAPs < 36 mm Hg pour une POD évaluée à 5 mm Hg) en l'absence d'autre signe évocateur d'HTP.
- le diagnostic d'HTP est possible pour une vitesse d'IT entre 2,9 et 3,4 m/s (ou une PAPs entre 37 et 50 mm Hg) ; ainsi que pour une vitesse d'IT $\leq 2,8$ m/s (ou une PAPs < 36 mm Hg) s'il s'y associe d'autres signes évocateurs d'HTP.
- le diagnostic d'HTP est probable pour une vitesse d'IT $> 3,4$ m/s (ou une PAPs > 50 mm Hg).

2.4 EVALUATION DES PRESSIONS PULMONAIRES A L'EFFORT

L'échocardiographie sur table ergométrique permet de suivre l'évolution des pressions pulmonaires tout au long de l'effort. Chez les sujets normaux, la limite supérieure de la PAPs à l'effort est normalement de 43 mm Hg [81], mais elle augmente avec l'âge, et peut atteindre 60 mm Hg chez la moitié des sujets sains après 70 ans. Elle n'atteint cependant jamais cette valeur au premier palier de l'examen [82]. Cette élévation des pressions pulmonaires à l'effort avec l'âge, explique que leur mesure à l'effort ne soit plus recommandée pour le dépistage des hypertensions pulmonaires [50].

Chez les patients ayant une dyspnée inexpiquée, avec un échocardiogramme de repos normal et sans maladie coronaire, il est raisonnable de proposer une échocardiographie d'effort pour rechercher une élévation anormale de la PAPs à l'effort [64].

2.5 EVALUATION HEMODYNAMIQUE

2.5.1 Au repos

La PAPm chez les sujets normaux au repos est de 14 ± 3 mm Hg [83]. Cependant, cette valeur varie avec l'âge et peut être plus basse chez le sujet jeune et plus élevée chez le sujet plus âgé (tableau 5). Cependant, il est établi une limite supérieure de la PAPm normale à 20 mm Hg. Étant donné que la définition actuelle de l'HTP se caractérise par une PAPm ≥ 25 mm Hg, la signification des valeurs PAPm entre 21 et 24 mm Hg n'est pas claire.

2.5.2 Sujet sain à l'effort

La définition arbitraire de l'HTP à l'exercice (PAPm > 30 mm Hg ou PAPs > 43 mm Hg) évaluée par le cathétérisme cardiaque droit, n'est plus d'actualité du fait que des sujets sains peuvent atteindre ces valeurs.

Les valeurs normales de la PAPm et de la PAPs à l'effort sont dépendantes de l'âge, du débit cardiaque, de la méthode d'exercice, et du poids corporel. Dans une récente revue de la littérature de Kovacs *et al* [84], la PAPm au cours de l'exercice était de $19,4 \pm 4,8$ mm Hg chez les sujets de moins de 50 ans, alors qu'elle était de $29,4 \pm 8,4$ mm Hg chez les sujets de plus de 50 ans. Les valeurs moyennes de PAPm au cours de l'exercice modéré étaient presque toujours restées < 30 mm Hg chez les sujets normaux de moins 50 ans. Cependant, 21% des sujets normaux de moins de 50 ans (contre 47% des personnes de 50 ans ou plus) ont dépassé le seuil de 30 mm Hg de PAPm pendant l'exercice : cette réponse est appelée hypertension pulmonaire induite par l'exercice [85]. Cette notion est actuellement discutée, certains auteurs considérant que l'HTP induite par l'exercice est une manifestation précoce de la maladie vasculaire pulmonaire, alors que d'autres suggèrent qu'il s'agit d'une variabilité inter-individuelle.

L'analyse de la relation entre la PAPm et le débit cardiaque chez les sujets normaux pendant l'exercice montre qu'une forte augmentation du débit cardiaque peut être tolérée, sans élévation proportionnelle de la PAPm.

Par ailleurs, une partie de l'augmentation de la PAPm est liée à l'augmentation de la PCP qui peut atteindre des valeurs de 20 mm Hg pendant l'exercice. En conséquence, les RVP calculées selon la formule de Chemla sont abaissées à l'exercice chez les sujets sains. [75]

Cette conclusion est relayée par Kovacs *et al* [84] qui outre l'élévation de la PAPm et des PCP, confirme une diminution modérée des résistances pulmonaires totales et une légère diminution des RVP à l'exercice chez les sujets sains.

Le tableau suivant donne les principales valeurs hémodynamiques au repos et à l'effort en fonction de l'âge chez le sujet sain, obtenues par le cathétérisme cardiaque droit.

	REPOS		EFFORT	
	20 ans	60 ans	20 ans	60 ans
PAPm (mm Hg)	9-15	14-20	12-18	22-28
PAPs (mm Hg)	16-23	22-29	20-27	33-40
PAPd (mm Hg)	4-8	8-12	6-10	13-17
PCP (mm Hg)	3-8	8-13	3-8	13-18
PAPm – Pcp	5-8	6-9	8-11	9-12

Tableau 5 : valeurs normales des pressions pulmonaires au repos et à l'effort en fonction de l'âge chez le sujet sain par Weitzenblum *et al.*[86]

Ainsi, à ce stade, aucune définition de l'HTP à l'exercice ne peut être donnée avec certitude. [87]

Cette élévation des pressions pulmonaires à l'effort avec l'âge, explique que leur mesure à l'effort ne soit plus recommandée pour le dépistage des hypertensions pulmonaires. [50]

2.5.3 Athlètes à l'effort

Chez les athlètes entraînés, la PAPs à l'effort peut atteindre 60 mm Hg. L'évaluation des RVP à l'effort permet de déterminer si une augmentation de la PAPs à l'effort est physiologique (et liée à celle du débit cardiaque) ou pathologique (et secondaire à une élévation des résistances). [88] [89]

2.5.4 Patients atteints d'HTP à l'effort

Depuis la dernière conférence de consensus, une valeur de la PAPm ≥ 30 mm Hg à l'effort mesurée par le cathétérisme cardiaque droit ne fait plus partie des critères diagnostiques. [1] Cependant, certains auteurs reconnaissent l'intérêt pronostique du cathétérisme cardiaque droit et son aide dans l'évaluation thérapeutique.

Plusieurs paramètres cliniques utilisés dans l'évaluation de l'HTP sont basés sur la réponse à l'exercice, comme le test de marche de 6 minutes, dans la mesure où la capacité à l'exercice reflète l'adaptation du VD à l'effort.

Dans l'étude de Castelain *et al.* [89], la pente de la courbe entre la PAPm et le débit cardiaque pendant l'exercice est beaucoup plus raide chez les patients atteints d'HTP comparée aux sujets normaux. Les auteurs suggèrent que la définition de l'HTP à l'exercice soit basée sur un seuil de pente de la courbe PAP m/Qc, plutôt que sur une valeur absolue de PAP m.

Cette observation pourrait être utilisée dans l'identification précoce de l'HTP, en analysant non seulement la valeur maximale de PAPm obtenue au cours de l'exercice, mais aussi sa relation avec l'augmentation du débit cardiaque. En fait, il est possible que la valeur maximale de la PAPm générée par le VD ne soit pas différente entre les sujets normaux et les patients au stade précoce de la maladie.

Chez les sujets malades, l'absence de baisse physiologique des RVP à l'exercice entraîne une légère hausse du débit cardiaque, augmentant ainsi la pente de la courbe.

3. TROISIEME PARTIE :

NOTRE ETUDE

3.1 MATERIEL ET METHODES

3.1.1 But de l'étude

Le but de notre étude est d'évaluer la faisabilité de l'échocardiographie d'effort chez les patients atteints d'une HTP pré-capillaire. Comme objectif secondaire, nous avons étudié la corrélation entre les données morphologiques et fonctionnelles recueillies en échographie et les paramètres hémodynamiques obtenus lors de la réalisation du cathétérisme cardiaque droit de repos et d'effort.

3.1.2 Matériel

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, réalisée dans les services de *cardiologie* et de *maladies respiratoires*, centre de compétence l'HTP sévère du centre hospitalo-universitaire de Nancy-Brabois, entre novembre 2011 et juillet 2012.

3.1.2.1 Population de l'étude

Les patients inclus ont tous bénéficié d'un cathétérisme cardiaque droit au repos puis à l'effort dans le cadre de l'évaluation de leur maladie vasculaire pulmonaire. Les patients étaient dans un état stable au moment de l'évaluation et aucun traitement n'a été modifié entre l'évaluation échocardiographique et la réalisation du cathétérisme cardiaque droit.

Les critères d'inclusion étaient :

- Patient atteint d'une HTP définie par une PAPm supérieure à 25 mm Hg au cathétérisme cardiaque droit
- Age supérieur à 18 ans
- Patient capable de réaliser un effort
- Echocardiographie de base de qualité suffisante et permettant le recueil des paramètres
- Patient ayant reçu des informations concernant l'examen réalisé par un médecin.

3.1.2.2 Protocole d'étude

L'échographie cardiaque d'effort était réalisée dans un délai de 24 heures par rapport au cathétérisme cardiaque, au cours d'une hospitalisation de semaine dans le service de *Maladies Respiratoires*. Les échographies ont toutes été réalisées par un médecin thésé, expérimenté dans la pratique de l'échographie cardiaque d'effort.

Les données ont été recueillies dans le laboratoire d'échographie du service de *Cardiologie* du CHU de Nancy-Brabois sur un échographe GE Vingmed Vivid Nine (Horten, Norvège) avec une sonde classique de 3 MHz. L'échographie d'effort a été réalisée avec un cycloergomètre adapté à la réalisation d'une échocardiographie, c'est-à-dire en position semi-assise et en décubitus latéral gauche. Le protocole et l'intensité de l'effort étaient adaptés aux capacités des patients atteints d'HTP. Le travail débutait à très faible charge (sans résistance) avec augmentation progressive de la charge de 20 W toutes les 5 minutes. Une mesure de la pression artérielle (PA) de même qu'un ECG étaient réalisés au repos et à chaque palier de l'exercice.

Des boucles correspondant à 3 cycles cardiaques consécutifs étaient enregistrées manuellement au repos (relatif en raison de la position semi-couchée et en décubitus latéral gauche sur le cycloergomètre), lors d'un premier palier fixé 20 W, lors d'un deuxième palier fixé à 40 W et lors de la phase de récupération.

Nous avons enregistré des acquisitions en modes 2D, TM, doppler tissulaire, doppler continu et doppler pulsé. En tout, 8 images par palier sont recueillies :

- Coupe para-sternale petit axe
- Coupe apicale 4 cavités centrée sur le VD
- Coupe apicale 2 cavités centrée sur le VD
- Coupe 4 cavités
- Mode doppler continu au niveau de la valve tricuspide
- Mode doppler tissulaire au niveau de la portion latérale de l'anneau tricuspide
- Mode TM au niveau de la portion latérale de l'anneau tricuspide
- Mode doppler pulsé au niveau de la chambre de chasse du VG

Par ailleurs, nous avons été particulièrement exigeants concernant la qualité des coupes centrées sur les cavités droites (nombre d'image par seconde idéalement entre 80 et 120 images par seconde et bonne délimitation de l'endocarde).

3.1.3 Mesures échographiques

3.1.3.1 Généralités

Toutes les données ont été analysées par le même opérateur et de façon différée avec une console de travail équipée d'un logiciel dédié à cet usage (EchoPac, General Electrics Healthcare, Little Chalfont, Buckinghamshire, GB). Les mesures ont été moyennées sur 3 cycles consécutifs.

A partir des acquisitions précédemment citées, nous avons mesuré :

- Des paramètres d'évaluation de la fonction ventriculaire droite :
 - Mesure de la FRSVD (en %) à partir de la coupe apicale centrée sur le VD après mesure des surfaces télé-diastolique et télé-systolique du VD (en cm²),
 - Le TAPSE (en mm) à partir du mode TM au niveau de l'anneau latéral tricuspide,
 - La valeur de l'onde S au niveau de la portion latérale de l'anneau tricuspide (en cm/sec)
 - L'index de Tei
- Des paramètres d'évaluation des pressions des cavités droites :
 - Le gradient moyen de l'insuffisance tricuspide (en mm Hg) à partir du doppler continu,
 - Le gradient maximal de l'insuffisance tricuspide (en mm Hg)
 - L'index d'excentricité
 - Les RVP par la formule $RVP = IT_{VMax} / ITV_{\text{sous-pulmonaire}}$
- Un paramètre d'évaluation de la fonction ventriculaire gauche
 - Débit cardiaque indexé (en L/min/m²) à partir de l'ITV sous-aortique mesurée en doppler pulsé au niveau de la chambre de chasse de l'aorte en coupe apicale 5 cavités.

La reproductibilité de ces différentes mesures à l'effort chez les patients atteints d'HTAP a été récemment montrée par Hacobian *et al.* [90]

3.1.3.2 Mesures du strain à partir du 2D speckle tracking.

Un logiciel spécifique (Q analysis, GE Healthcare, Chalfont St. Giles, GB) a été utilisé pour mesurer les valeurs du *strain*. Sur chaque coupe du VD en incidence apicale, l'opérateur définit manuellement une région d'intérêt (« region of interest » = ROI), c'est-à-dire la paroi dont les paramètres seront à analyser. En pratique, nous avons considéré et étudié 3 parois du VD, à savoir la paroi latérale et la paroi septale obtenues à partir de la coupe 4 cavités et la paroi inférieure obtenue à partir de la coupe 2 cavités. Les contours sont ensuite automatiquement détectés par le logiciel, puis chaque paroi est divisée en trois segments (basal, médian et apical). L'opérateur peut ajuster les contours et l'épaisseur de la ROI pour une délimitation plus précise et fidèle des contours myocardiques lors des mouvements systoliques. Le logiciel génère la courbe de *strain* de chacune de ces trois zones. Nous avons retenu la valeur maximale (pic) du *strain* longitudinal systolique de chaque segment. Nous avons ensuite calculé la valeur moyenne du *strain* longitudinal séparément pour chacune des parois latérale, septale et inférieure, mais également la valeur moyenne du *strain* en regroupant la paroi latérale et septale (6 segments) et en regroupant les 3 parois (9 segments).

3.1.4 Analyse statistique

Toutes les données ont été répétées au minimum trois fois par le même opérateur et moyennées. Les données ont été analysées avec un logiciel classique (SPSS version 17, Chicago, Illinois). Les résultats sont exprimés sous une forme moyenne plus ou moins déviation standard ($\pm$ DS). La comparaison de notre population de patients atteints d'HTP pré-capillaire avec une population de référence a été faite par un test t de Student. L'évolution des paramètres au fur et à mesure des différents paliers a été analysée par Anova, puis par de tests t pairés pour les comparaisons entre chaque palier. Les coefficients de corrélation des différents paramètres échographiques avec les données du cathétérisme cardiaque droit ont été calculés selon la méthode de Pearson.

3.1.5 Cathétérisme cardiaque droit

Chaque patient a signé un consentement éclairé et, en l'absence de contre-indication (bilan de coagulation et ECG), un cathétérisme cardiaque droit a été réalisé.

Le cathétérisme cardiaque droit comporte une série de mesures au repos, qui sont répétées à l'effort quand celui-ci est possible avec une puissance adaptée au patient, puis un test de vasodilatation au repos.

Le cathétérisme cardiaque droit a été réalisé en décubitus dorsal au repos et en air ambiant pour la majorité des patients. Pour un patient, l'examen s'est déroulé sous oxygène. Le cathéter de Swan-Ganz avec thermistance à réponse rapide a été introduit dans la veine jugulaire interne selon la technique de Seldinger après réalisation d'une anesthésie locale. Le cathéter a été placé dans l'artère pulmonaire sous guidage scopique et a permis de mesurer la POD, la PAPm, la PAPs, la PAPd et la PAPO après contrôle du zéro de référence. Le débit cardiaque a été déterminé par thermodilution après injection d'un bolus froid de solution saline dans l'OD. L'injection a été répétée au minimum à trois reprises et la valeur moyenne a été retenue. Puis les mesures ont été réalisées pendant un effort à charge constante.

Les autres variables sont calculées en utilisant les formules suivantes :

- $IC = Qc / \text{surface corporelle}$ exprimé en $L \cdot \text{min}^{-1} \cdot m^{-2}$,
- $RVP = 80 \times (PAP - PAPO) / Qc$ exprimées en $\text{dyne} \cdot s / \text{cm}^{-5}$,
- $VES = Qc / FC$ en mL / cycle .

Un prélèvement de sang veineux mêlé est réalisé pour mesurer la saturation en oxygène du sang veineux mêlé (SvO₂). Les pressions artérielles systémiques sont mesurées par une méthode non invasive et la saturation transcutanée en oxygène par un oxymètre de pouls. Selon les cas, un test de vasodilatation est ensuite éventuellement réalisé.

3.2 RESULTATS

3.2.1 Caractéristiques de la population étudiée

3.2.1.1 Données générales

La population étudiée inclut 15 patients atteints d'HTP pré-capillaire, 8 hommes et 7 femmes, dont l'âge moyen est de $53,1 \pm 13,8$ ans. La taille moyenne de la population est de $167,4 \pm 9,7$ cm et le poids moyen est de $69,9 \pm 13,9$ kg.

Les étiologies des HTP dans notre série se répartissent de la manière suivante (figure 13):

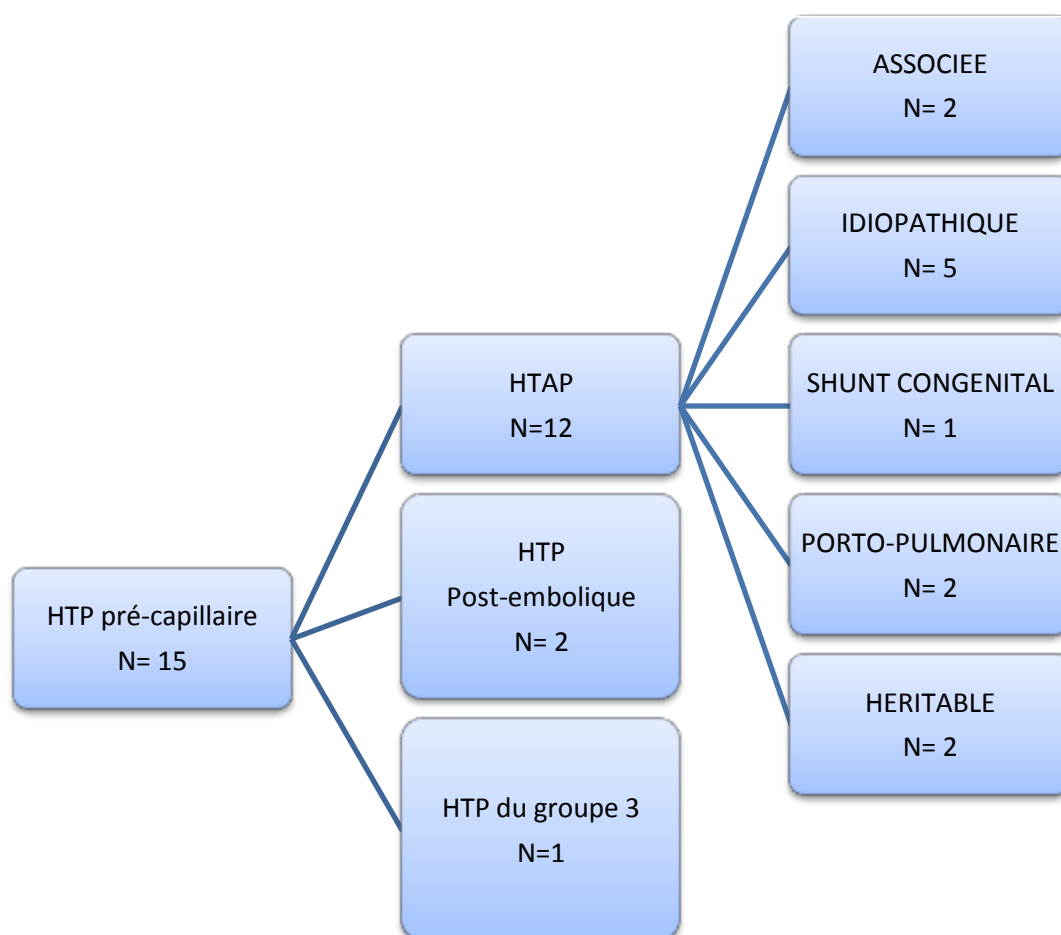


Figure 13: Etiologie des HTP

Les patients inclus dans notre étude ont donc tous une HTP pré-capillaire. En revanche, seuls 12 patients (80%) ont une HTAP. Par souci de clarté, nous considérons donc qu'il s'agit d'une population atteinte d'HTP pré-capillaire, bien que les différentes études que nous citerons dans la discussion considèrent des patients atteints d'HTAP.

Les patients sont à des stades d'évolution différents de la maladie : certains sont en cours de bilan étiologique et n'ont pas de traitement tandis que d'autres sont traités depuis plusieurs années. Les traitements au moment de l'échocardiographie et du cathétérisme cardiaque droit sont détaillés dans le tableau 6.

Traitement	N
Absence de traitement	3
Inhibiteurs de la PDE5	7
Sildénafil (Revatio®)	5
Tadalafil (Accirca®)	2
Prostacycline	2
Tréprostinil (Remodulin®)	2
Inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline	9
Bosentan (Tracleer®)	8
Ambrisentan (Volibris)	1
Etude en aveugle (Protocole AMBITION : Tadalafil et/ou Ambrisentan)	2

Tableau 6 : Traitement au moment des explorations échographiques et hémodynamiques.

3.2.1.2 Résultats du cathétérisme cardiaque droit

Paramètres	Repos	effort	p
IC (L.min ⁻¹ .m ⁻²)	2,00 ± 0,63 (1,8–3,6)	3,53 ± 0,81 (2,6–5,5)	<0,001
Vol. Ejection Syst. (mL)	64 ± 16 (30-89)	65 ± 15 (36 – 103)	0,914
PAs (mm Hg)	129 ± 28 (79-178)	158 ± 33 (107-215)	<0,001
PAm (mm Hg)	100 ± 20 (63-133)	119 ± 21 (79-164)	<0,001
PAd (mm Hg)	79 ± 13 (52-109)	89 ± 15 (68-119)	<0,001
Fc (bpm)	70,4 ± 13,0 (50–96)	103,4 ± 14,8 (73–131)	<0,001
PAPo (mm Hg)	7 ± 3 (3–14)	11 ± 5 (4–24)	<0,001
POD (mm Hg)	6 ± 4 (1–16)	14 ± 8 (3-36)	<0,001
PAPs (mm Hg)	70 ± 19 (40–113)	100 ± 25 (50–139)	<0,001
PAPm (mm Hg)	42 ± 11 (23–71)	63 ± 14 (32–88)	<0,001
PAPd (mm Hg)	24 ± 7 (11–42)	37 ± 10 (15–56)	<0,001
RVP (dyn.s.cm ⁻⁵)	653 ± 227 (227–1097)	650 ± 209 (191–930)	0,851

Tableau 7 : résultats du cathétérisme cardiaque droit d'effort

Les caractéristiques hémodynamiques sont résumées dans le tableau 7. Les premières mesures correspondant au cathétérisme cardiaque de repos, les deuxièmes à l'effort. L'index cardiaque au repos est légèrement diminué à $2,0 \pm 0,63 \text{ L.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$.

La PAPm mesurée au repos par le cathétérisme cardiaque droit était à $42 \pm 11 \text{ mm Hg}$.

Les RVP sont augmentées à $653 \pm 227 \text{ dynes.s.cm}^{-5}$.

Les PAP (PAPs, PAPm et PAPd) augmentent de manière significative à l'effort ($p < 0,001$). Il en est de même pour la POD et la PAPo ($p < 0,001$). En revanche, les RVP et le VES n'augmentent pas à l'effort.

3.1.2.3 Caractéristiques échographiques de base

Les données échographiques de repos des patients sont reportées dans le tableau 8. Ils ont une fonction systolique ventriculaire gauche conservée. La fraction de raccourcissement en surface du VD est subnormale ($34,1 \pm 8,3 \%$), de même que le TAPSE ($16,6 \pm 9,5 \text{ mm}$) et l'onde S tricuspide ($12,7 \pm 3,6 \text{ cm/s}$), ce qui traduit l'absence de dysfonction ventriculaire droite majeure. Par ailleurs, le gradient maximal de l'IT est élevé ($56,9 \pm 18,9 \text{ mm Hg}$) et le temps d'accélération du flux sous-pulmonaire est court ($70,5 \pm 11,8 \text{ ms}$).

	Moyenne	Ecart-type	Min	Max
Taille (cm)	167,4	9,7	152	185
Poids (kg)	69,9	13,9	51,0	98,0
Fréquence cardiaque (bpm)	73,1	16,0	43,6	101,4
DONNEES MORPHOLOGIQUES				
VTDVD (mL)	79,9	34,2	54,8	155,5
VTsVD (mL)	30,3	7,6	22,1	45,5
OD (cm ²)	21,3	5,5	14,9	30,9
Rapport VD/VG	1,2	0,2	0,9	1,4
Index excentricité	1,3	0,2	1,1	1,6
FONCTION VD				
FRSVD (%)	34,1	8,3	21,7	50,0
TAPSE (mm)	16,7	9,6	9,9	23,4
S lat max (cm/s)	12,7	3,6	7,9	20,8
Strain paroi latérale	18,6	3,4	13,8	23,8
Strain paroi inférieure	21,1	3,8	13,8	28,5
Tei VD	0,55	0,19	0,32	1,02
VALEURS HEMODYNAMIQUES				
PAPs (mm Hg)	63,0	21,6	32,7	96,2
PAPm (mm Hg)	46,7	10,9	32	64
Vp Tps acc (ms)	70,5	11,8	55,4	90,1
POD (mm Hg)	6,1	2,7	3	10
RVP (IT _{Vmax} /ITV _{sous-pulmonaire})	0,28	0,09	0,11	0,48
FONCTION VG				
Débit cardiaque indexé (L/min/m ²)	2,8	0,9	1,7	4,4
FeVG biplan (%)	60,2	6,6	51,4	70,8

Tableau 8 : caractéristiques de la population

3.2.2 Résultats de l'échographie d'effort chez les patients atteints d'HTP

3.2.2.1 Paramètres standards

La durée moyenne de l'effort est de 14 minutes ; 15 patients (100%) ont atteint un premier palier de 20 W correspondant à 60% de leur FMT et 12 patients (80%) ont atteint un second palier de 40 W correspondant à 70% de leur FMT. Une patiente n'a pas toléré la position semis-assise en décubitus latéral imposée par le cycloergomètre et l'épreuve d'effort a dû être arrêtée précocement, avant la période de récupération. Pour les autres patients, la tolérance a été satisfaisante mais la charge maximale moyenne atteinte est néanmoins relativement faible (40 W).

L'évolution des différents paramètres échographiques à l'effort sont reportées dans la figure 14 et dans le tableau 9.

A l'effort, on note une augmentation significative de la fréquence cardiaque et de l'index cardiaque.

De même, on note une augmentation du gradient max de l'IT, avec un pic lors de l'effort maximal, puis une diminution lors de la phase de récupération précoce, avec toutefois la persistance de valeurs plus élevées qu'au repos.

Les paramètres standards d'évaluation de la fonction ventriculaire droite (FRSVD et TAPSE) n'augmentent pas à l'effort.

	repos	Palier 1 60%FMT	Palier 2 70%FMT	récup	Repos/ 60%FMT	Repos/ 70%FMT	Repos/ récup	60%FMT /70%FM T	ANOVA
Fc (bpm)	73,2 ± 11,7	103,8 ± 15,6	118,0 ± 19,3	91,0 ± 15,9	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Gdt max IT (mm Hg)	55,1 ± 23,2	71,4 ± 22,6	82,9 ± 23,6	66,7 ± 21,4	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	0,02
STDVD (cm²)	22,7 ± 5,8	22,9 ± 5,0	23,8 ± 4,2	23,9 ± 5,2	0,812	0,495	0,490	0,351	0,9
IC (L.min⁻¹.m⁻²)	2,31 ± 0,95	3,33 ± 1,50	4,46 ± 1,90	3,00 ± 1,07	<0,001	<0,001	0,01	0,007	0,001
FRSVD (%)	31,9 ± 5,5	30,8 ± 7,7	29,6 ± 6,6	32,0 ± 6,9	0,380	0,244	0,9	0,884	0,77
TAPSE (mm)	19,6 ± 5,1	19,4 ± 5,3	19,1 ± 5,3	19,3 ± 4,9	0,661	0,139	0,457	0,156	0,99
onde S (cm/s)	12,6 ± 3,6	13,5 ± 5,6	14,8 ± 5,4	14,5 ± 3,9	0,125	0,01	0,005	0,028	0,56
STRAIN glob. (%)	-17,5 ± 4,4	-17,4 ± 5,8	-16,3 ± 4,2	-18,5 ± 6,9	0,954	0,123	0,467	0,255	0,78
STRAIN 6 seg. (%)	-17,8 ± 4,1	-18,1 ± 5,6	-17,0 ± 3,3	-19,1 ± 7,1	0,845	0,132	0,421	0,334	0,76
STRAIN lat. (%)	-19,6 ± 5,9	-17,6 ± 6,3	-17,8 ± 5,1	-19,0 ± 7,4	0,254	0,121	0,676	0,766	0,77
STRAIN sept (%)	-16,0 ± 4,1	-18,3 ± 6,1	-17,4 ± 2,6	-19,5 ± 10,1	0,071	0,586	0,167	0,149	0,42
STRAIN inf (%)	-17,1 ± 6,1	-16,4 ± 8,0	-14,8 ± 7,0	-17,0 ± 8,8	0,481	0,168	0,838	0,413	0,83

Tableau 9 : Évolution des paramètres échocardiographiques à l'effort

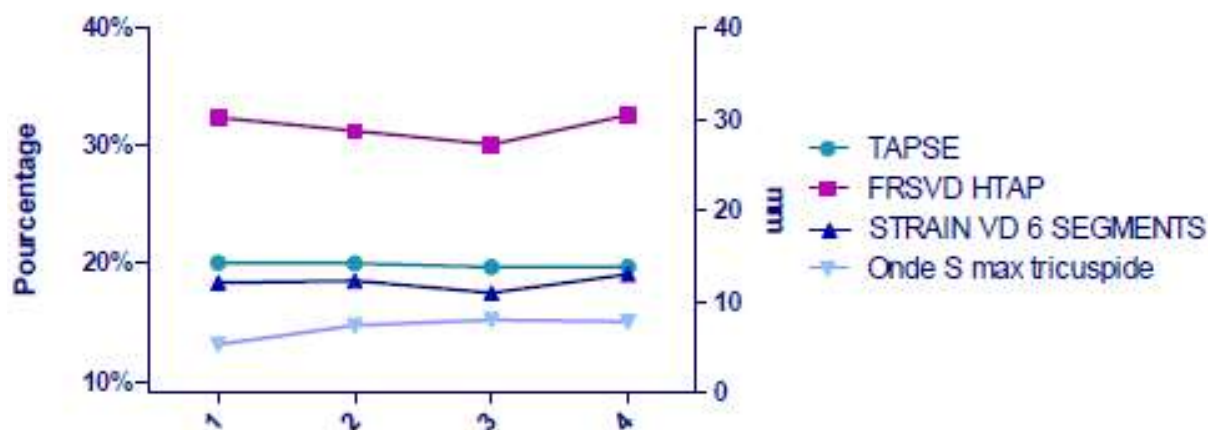


Figure 14 : Evolution des paramètres échocardiographiques au repos (1), à 60% de la FMT (2), à 70% de la FMT (3) et lors de la phase de récupération (4) chez les patients atteints d'HTP.

Par ailleurs, nous avons mesuré chez 8 patients le flux sous-pulmonaire, ce qui nous a permis de calculer les RVP par le rapport $IT_{V_{Max}}/ITV_{\text{sous-pulmonaire}}$. Au repos, ce rapport est à 0,27. Il augmente à l'effort (0,30 à 60% FMT et 0,33 à 70% FMT) et recouvre sa valeur de base lors de la phase de récupération (0,26). Ce rapport augmente donc à l'effort du fait qu'il ne tient pas compte de la POD qui augmente également à l'effort.

3.2.2.2 2D Speckle-Tracking Imaging du VD

L'évolution des valeurs de déformation à l'effort va dans le sens des résultats observés pour les paramètres standards. En effet, les valeurs de *strain* (global, 6 segments, paroi latérale, paroi inférieure et paroi septale) n'évoluent pas significativement au cours de l'effort.

3.2.3. Comparaison entre sujets sains et patients atteints d'HTP

La comparaison des paramètres échographiques entre les patients atteints d'HTP et les patients normaux est détaillée dans le tableau 10.

PARAMETRES	HTP	Témoins	p
REPOS	N = 15	N = 30	
Fc (bpm)	73,2 ± 11,7	72,9 ± 10,0	0,94
TAs (mm Hg)	132,3 ± 15,9		
Pressions VD	IT (mm Hg)	55,1 ± 23,2	
	STDVD (cm ²)	22,7 ± 5,8	20,10 ± 3,0
Fonction VG	IC (L.min ⁻¹ .m ⁻²)	2,31 ± 0,95	
Fonction VD	FRSVD (%)	31,9 ± 5,5	45,23 ± 7,3
	TAPSE (mm)	19,6 ± 5,1	23,83 ± 4,0
	onde S (cm/s)	12,6 ± 3,6	14,97 ± 2,5
	STRAIN global long. (%)	-17,5 ± 4,4	-25,17 ± 3,0
	STRAIN 6 seg.(%)	-17,8 ± 4,1	-25,00 ± 2,8
	STRAIN latéral (%)	-19,6 ± 5,9	-29,90 ± 3,9
	STRAIN inférieur (%)	-17,1 ± 6,1	-25,60 ± 4,3
	STRAIN septal (%)	-16,0 ± 4,1	-20,17 ± 2,7
PALIER 1	N = 15	N = 29	
Fc (bpm)	103,8 ± 15,6	120,9 ± 7,0	<0,001
FMT (%)	62,1	61,9	
TAs (mm Hg)	149,8 ± 29,6		
Pressions VD	IT (mm Hg)	71,4 ± 22,6	
	STDVD (cm ²)	22,9 ± 5,0	17,75 ± 3,46
Fonction VG	IC (L.min ⁻¹ .m ⁻²)	3,33 ± 1,50	
Fonction VD	FRSVD (%)	30,8 ± 7,7	51,31 ± 8,50
	TAPSE (mm)	19,4 ± 5,3	30,43 ± 5,43
	onde S (cm/s)	13,5 ± 5,6	20,43 ± 2,86
	STRAIN global long.(%)	-17,4 ± 5,8	-24,19 ± 2,66
	STRAIN 6 seg.(%)	-18,1 ± 5,6	-24,64 ± 2,02
	STRAIN latéral (%)	-17,6 ± 6,3	-26,21 ± 3,00
	STRAIN inférieur (%)	-16,4 ± 8,0	-23,11 ± 5,37
	STRAIN septal	-18,3 ± 6,1	-22,93 ± 3,15
PALIER 2	N = 12	N = 28	
Fc (bpm)	118,0 ± 19,3	142,3 ± 8,9	<0,001
FMT (%)	70,7	72,8	
TAs (mm Hg)	167,6 ± 31,9		
Pressions VD	IT (mm Hg)	82,9 ± 23,6	
	STDVD (cm ²)	23,8 ± 4,2	17,82 ± 3,5
Fonction VG	IC (L.min ⁻¹ .m ⁻²)	4,46 ± 1,90	
Fonction VD	FRSVD (%)	29,6 ± 6,6	57,13 ± 8,9
	TAPSE (mm)	19,1 ± 5,3	31,10 ± 5,3
	onde S (cm/s)	14,8 ± 5,4	22,21 ± 3,0
	STRAIN global long.(%)	-16,3 ± 4,2	-23,85 ± 3,1
	STRAIN 6 seg.(%)	-17,0 ± 3,3	-24,29 ± 3,0
	STRAIN latéral (%)	-17,8 ± 5,1	-25,29 ± 4,7
	STRAIN inférieur (%)	-14,8 ± 7,0	-22,70 ± 4,5
	STRAIN septal (%)	-17,4 ± 2,6	-23,03 ± 3,3
RECUPERATION	N = 14	N = 28	
Fc (bpm)	91,0 ± 15,9	100,7 ± 11,0	0,02
TAs (mm Hg)	139,3 ± 17,7		
Pressions VD	IT (mm Hg)	66,7 ± 21,4	
	STDVD (cm ²)	23,9 ± 5,2	17,37 ± 3,1
Fonction VG	IC (L.min ⁻¹ .m ⁻²)	3,0 ± 1,07	
Fonction VD	FRSVD (%)	32,0 ± 6,9	50,2 ± 9,4
	TAPSE (mm)	19,3 ± 4,9	24,5 ± 5,5
	onde S (cm/s)	14,5 ± 3,9	16,6 ± 3,9
	STRAIN global long.(%)	-18,5 ± 6,9	-25,4 ± 3,3
	STRAIN 6 seg.(%)	-19,1 ± 7,1	-25,7 ± 3,0
	STRAIN latéral (%)	-19,0 ± 7,4	-29,2 ± 4,4
	STRAIN inférieur (%)	-17,0 ± 8,8	-25,0 ± 5,1
	STRAIN septal (%)	-19,5 ± 10,1	-22,0 ± 3,3

Tableau 10 : comparaison des paramètres échographiques chez les patients HTP et chez les patients normaux à l'effort

3.2.3.1 paramètres standards

Chez les sujets normaux, on observe une augmentation de la FRSVD, de l'onde S tricuspide et du TAPSE à l'effort. (figure 15)

Par ailleurs, le TAPSE chez les patients atteints d'HTP est inférieur au TAPSE chez les sujets sains, au repos ($p=0,03$), à 60% de la FMT ($p<0,001$), à 70% de la FMT ($p<0,001$) et lors de la récupération ($p=0,003$).

La FRSVD est plus basse chez les patients atteints d'HTP par rapport aux sujets sains, au repos ($p<0,001$), à 60% de la FMT ($p<0,001$), à 70% de la FMT ($p<0,001$) et lors de la récupération ($p<0,001$).

La valeur de l'onde S tricuspide en doppler tissulaire est inférieure chez les patients atteints d'HTP au repos ($p=0,01$), à 60% de la FMT ($p=0,011$) et à 70% de la FMT ($p<0,001$).

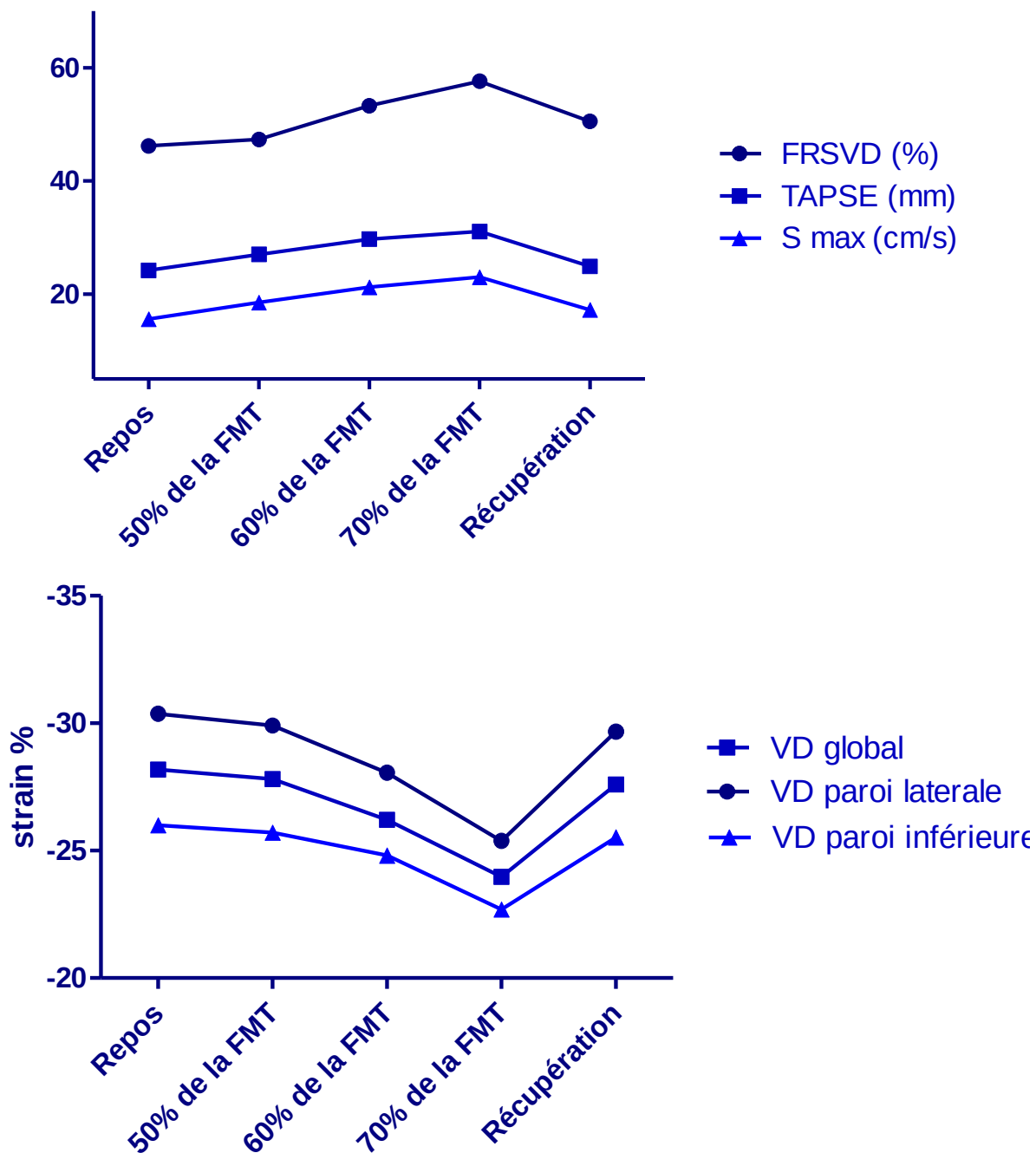


Figure 15 : Evolution des paramètres échographiques standards et du *strain* au repos, à 50%, 60% et 70% de la FMT et lors de la phase de récupération.

3.2.3.2 2D Speckle-tracking imaging

Le *strain* global, le *strain* 4 cavités, le *strain* inférieur et le *strain* latéral sont plus bas chez les patients atteints d'HTP.

Le *strain* septal est inférieur chez les sujets atteints d'HTP au repos ($p < 0,001$), à 60% de la FMT ($p = 0,002$) et à 70% de la FMT ($p < 0,001$).

3.2.4 Corrélation entre les paramètres échographiques et le cathétérisme cardiaque

Les corrélations entre les données de l'échographie cardiaque et le cathétérisme cardiaque droit ont été réalisées par la méthode de Pearson.

3.2.4.1 Corrélation échographie (paramètres standards) – cathétérisme cardiaque au repos

Echo KT	STDVD	IC	IT	FRSVD	TAPSE	Onde S
IC	-0,44 (p=0,09)	0,45 (p=0,08)	0,42 (p=0,19)	-0,15 (p=0,83)	0,35 (p=0,18)	0,18 (p=0,67)
POD	0,41 (p= 0,11)	-0,67 (p=0,81)	0,22 (p=0,41)	-0,43 (p=0,87)	-0,64 (p=0,01)	-0,29 (p=0,28)
PAPs	0,37 (p=0,16)	0,07 (p=0,8)	0,66 (p=0,07)	-0,19 (p=0,49)	-0,17 (0,52)	-0,28 (p=0,3)
PAPm	0,41 (p=0,11)	0,1 (p=0,97)	0,67 (p=0,06)	-0,26 (p=0,33)	-0,25 (p=0,34)	-0,31 (p=0,25)
PAPd	0,52 (p=0,04)	-0,17 (p=0,54)	0,52 (p=0,047)	-0,45 (p=0,08)	-0,26 (p=0,36)	-0,45 (p=0,08)
RVP	0,61 (p=0,01)	-0,22 (p= 0,42)	0,25 (p=0,39)	0,14 (p=0,63)	-0,27 (p=0,33)	-0,35 (p=0,2)

Tableau 11 : corrélation paramètres standards – cathétérisme cardiaque droit au repos

L'IC mesuré en hémodynamique n'est pas corrélé avec l'IC calculé en échographie (r=0,45 ; p=0,08).

L'IT mesurée en échographie cardiaque est corrélée avec la PAPs (r=0,66 ; p=0,07), la PAPm (r=0,67 ; p=0,06), et la PAPd (r=0,52 ; p=0,047).

La STDVD est corrélée avec la PAPd (r=0,52 ; p=0,04) et les RVP (r=0,61 ; p=0,01).

Les paramètres classiques d'évaluation de la fonction ventriculaire droite (FRSVD, TAPSE, onde S tricuspide) ne sont pas corrélés aux résultats du cathétérisme cardiaque, sauf le TAPSE qui est corrélé à la POD.

3.2.4.2 Corrélation échographie (2DSTI) – cathétérisme cardiaque droit au repos

écho KT	<i>Strain</i> global	<i>Strain</i> 6 seg	<i>Strain</i> Lat	<i>Strain</i> Inf	<i>Strain</i> Sept
IC	0,15 (p=0,59)	0,31 (p=0,25)	0,16 (p=0,55)	-0,07 (p=0,8)	-0,36 (p=0,17)
TAm	-0,15 (p=0,57)	-0,15 (p=0,56)	-0,15 (p=0,59)	-0,09 (p=0,74)	-0,14 (p=0,6)
PAPO	0,22 (p=0,42)	0,37 (p=0,17)	0,18 (p=0,51)	0,04 (p=0,89)	-0,44 (p=0,1)
POD	-0,55 (p=0,03)	-0,49 (p=0,056)	-0,61 (p=0,01)	-0,50 (p=0,047)	-0,11 (p=0,70)
PAPs	-0,39 (p=0,13)	-0,17 (p=0,54)	-0,37 (p=0,16)	-0,58 (p=0,02)	-0,18 (p=0,51)
PAPm	-0,47 (p=0,05)	-0,24 (p=0,36)	-0,45 (p=0,08)	-0,66 (p<0,01)	-0,15 (p=0,58)
PAPd	-0,66 (p=0,005)	-0,45 (p=0,08)	-0,63 (p=0,01)	-0,81 (p<0,01)	-0,02 (p=0,95)
RVP	-0,48 (p=0,07)	-0,40 (p=0,14)	-0,38 (p=0,17)	-0,52 (p=0,048)	-0,24 (p=0,39)

Tableau 12 : corrélation *strain* – cathétérisme cardiaque droit au repos

Le *strain* global est corrélé à la POD ($r=-0,55$; $p=0,03$), à la PAPm ($r=-0,47$; $p=0,05$) et à la PAPd ($r=-0,66$; $p=0,005$).

Le *strain* de la paroi latérale est inversement corrélé avec la POD ($r=-0,61$; $p=0,01$) et à la PAPd ($r=-0,63$; $p=0,01$).

Le *strain* de la paroi inférieure est inversement corrélé à la POD ($r=-0,50$; $p=0,047$), à la PAPs ($r=-0,58$; $p=0,02$), à la PAPm ($r=-0,66$; $p<0,01$), à la PAPd ($r=-0,8$; $p<0,01$) et aux RVP ($r=-0,52$; $p=0,048$).

Le *strain* 6 segments incluant la paroi latérale avec la paroi septale n'est pas corrélée aux résultats du cathétérisme cardiaque droit au repos.

Le *strain* septal n'est pas corrélé avec les résultats hémodynamiques du cathétérisme cardiaque droit.

3.2.4.3 *Corrélation échographie effort (60%) (paramètres standards) – cathétérisme cardiaque droit à l'effort*

Echo 60% KT effort	STDVD	IC	IT	FRSVD	TAPSE	Onde S
IC	-0,64 (p=0,01)	0,52 (p=0,048)	0,23 (p=0,41)	0,44 (p=0,09)	0,56 (p=0,01)	0,37 (p=0,18)
POD	0,27 (p=0,32)	0,02 (p=0,95)	-0,21 (p=0,44)	0,12 (p=0,67)	-0,66 (0,005)	-0,5 (p=0,06)
PAPs	-0,08 (p=0,75)	0,13 (p=0,64)	0,42 (p=0,11)	-0,003 (p=0,99)	-0,14 (p=0,60)	-0,35 (p=0,2)
PAPm	-0,11 (p=0,69)	0,12 (p=0,66)	0,426 (p=0,1)	0,029 (p=0,91)	-0,12 (p=0,67)	-0,339 (p=0,22)
RVP	0,48 (p=0,07)	-0,28 (p=0,33)	0,28 (p=0,32)	0,09 (p=0,74)	-0,56 (p=0,03)	0,55 (p=0,04)

Tableau 13 : Corrélation paramètres standards – cathétérisme cardiaque à l'effort

L'IC évalué en échographie cardiaque d'effort est corrélé à l'IC obtenu lors du cathétérisme cardiaque droit d'effort ($r=0,52$; $p=0,048$).

Le TAPSE est corrélé à l'IC ($r=0,56$; $p=0,01$), et est inversement corrélé à la POD ($r=-0,66$; $p=0,005$) et aux RVP ($r=-0,56$; $p=0,03$).

La STDVD est inversement corrélée à l'IC ($r=-0,64$; $p=0,01$) mesurée en cathétérisme cardiaque.

3.2.4.4 Corrélation échographie effort (60%) (2DSTI) – cathétérisme cardiaque droit à l'effort

Echo 60% KT effort	Strain global	Strain 6 seg	Strain Lat	Strain Inf	Strain Sept
IC	0,07 (p=0,79)	0,15 (p=0,59)	0,03 (p=0,89)	-0,051 (p=0,85)	0,26 (p=0,33)
PAP0	0,185 (p=0,51)	0,11 (p=0,7)	0,03 (p=0,92)	0,23 (p=0,41)	0,19 (p=0,5)
POD	-0,49 (p=0,05)	0,48 (p=0,06)	-0,47 (p=0,07)	-0,39 (p=0,14)	-0,42 (p=0,11)
PAPs	0,36 (p=0,17)	-0,285 (0,29)	-0,37 (p=0,16)	-0,44 (p=0,88)	-0,12 (p=0,65)
PAPm	-0,405 (p=0,12)	-0,295 (p=0,27)	-0,39 (p=0,14)	-0,50 (p=0,048)	-0,12 (0,65)
PAPd	0,25 (p=0,35)	-0,32 (p=0,23)	-0,39 (p=0,13)	-0,61 (p=0,01)	-0,18 (p=0,51)
RVP	-0,62 (p=0,01)	-0,58 (p=0,02)	-0,57 (p=0,03)	-0,56 (p=0,03)	-0,5 (0,056)

Tableau 14 : Corrélation strain – cathétérisme cardiaque droit à l'effort

Les RVP sont inversement corrélées au *strain* de la paroi latérale ($r=-0,57$; $p=0,03$), de la paroi inférieure ($r=-0,56$; $p=0,03$), du *strain* 6 segments ($r=-0,58$; $p=0,02$) et du *strain* 9 segments ($r=-0,62$; $p=0,01$).

Le *strain* de la paroi inférieure est également inversement corrélé à la PAPm ($r=-0,5$; $p=0,048$) et à la PAPd ($r=-0,61$; $p=0,01$).

3.2.4.5 Corrélation échographie au repos (paramètres standards) –
cathétérisme cardiaque à l'effort

Echo repos KT effort	STDVD	IC	IT	FRSVD	TAPSE	Onde S
IC	-0,72 (p=0,002)	0,64 (p=0,01)	0,15 (p=0,59)	0,47 (p=0,07)	0,55 (p=0,03)	0,18 (p=0,5)
POD	0,33 (p=0,21)	0,08 (p=0,98)	0,12 (p=0,68)	0,09 (p=0,75)	-0,57 (p=0,02)	-0,34 (p=0,19)
PAPs	-0,12 (p=0,65)	0,27 (0,31)	0,50 (p=0,06)	-0,18 (0,5)	-0,04 (p=0,9)	-0,37 (p=0,16)
PAPm	-0,12 (p=0,65)	0,3 (p=0,27)	0,53 (p=0,04)	0,18 (p=0,5)	-0,14 (0,96)	-0,35 (p=0,18)
PAPd	0,13 (p=0,63)	0,096 (p=0,72)	0,49 (p=0,06)	-0,04 (p=0,89)	-0,48 (p=0,86)	-0,4 (p=0,13)
RVP	0,5 (p=0,06)	-0,09 (p=0,76)	0,37 (0,22)	-0,46 (p=0,87)	-0,33 (p=0,22)	-0,4 (0,15)

Tableau 15 : Corrélation paramètres standards au repos – cathétérisme cardiaque droit à l'effort

L'IC évalué en échographie au repos est corrélé à l'IC mesurée par le cathétérisme cardiaque droit à l'effort ($r=0,64$; $p=0,01$). Il en est de même pour la STDVD au repos qui est inversement corrélée à l'IC ($r=-0,72$; $p=0,002$) évalué par le cathétérisme cardiaque à l'effort.

Par ailleurs, l'IT évaluée au repos est corrélée à la PAPm mesurée à l'effort ($r=0,53$; $p=0,04$).

Le TAPSE de repos est corrélé avec l'IC mesuré par le cathétérisme à l'effort ($r=0,55$; $p=0,03$) et est inversement corrélé à la POD ($r=-0,57$; $p=0,02$).

3.2.4.6 Corrélation échographie au repos (strain) – cathétérisme à l'effort

écho repos KT effort	<i>Strain</i> global	<i>Strain</i> 6 seg	<i>Strain</i> Lat	<i>Strain</i> Inf	<i>Strain</i> Sept
IC	0,47 (p=0,06)	0,55 (p=0,03)	0,53 (p=0,03)	0,32 (p=0,23)	0,30 (p=0,26)
PAPo	0,51 (p=0,05)	0,59 (p=0,02)	0,41 (p=0,13)	0,37 (p=0,18)	0,53 (p=0,04)
POD	-0,5 (p=0,05)	-0,43 (p=0,09)	-0,53 (p=0,03)	-0,47 (p=0,07)	-0,11 (p=0,69)
PAPs	-0,07 (p=0,81)	0,11 (p=0,68)	-0,015 (p=0,96)	-0,3 (p=0,27)	0,23 (p=0,38)
PAPm	0,07 (0,79)	0,12 (p=0,64)	-0,02 (p=0,94)	-0,34 (p=0,2)	0,28 (p=0,29)
PAPd	-0,26 (p=0,33)	-0,67 (p=0,81)	-0,2 (p=0,47)	-0,5 (p=0,05)	0,17 (p=0,53)
RVP	-0,49 (p=0,07)	-0,37 (p=0,18)	-0,35 (p=0,2)	-0,59 (p=0,02)	-0,22 (p=0,43)

Tableau 16 : Corrélation *strain* de repos – cathétérisme cardiaque droit à l'effort

Le *strain* global de repos est corrélé à la PAPo d'effort ($r=0,51$; $p=0,05$) et est inversement corrélé à la POD d'effort ($r=0,5$; $p=0,05$) évaluées par le cathétérisme cardiaque.

Le *strain* 6 segments est corrélé à l'IC ($r=0,55$; $p=0,03$) et à la PAPo ($r=0,59$; $p=0,02$)

Le *strain* de la paroi latérale est corrélé à l'IC d'effort ($r=0,53$; $p=0,03$) et à la POD d'effort ($r=0,53$; $p=0,03$) évalués par le cathétérisme cardiaque.

Le *strain* de la paroi inférieure est inversement corrélé à la PAPd d'effort ($r=-0,5$; $p=0,05$) et aux RVP d'effort ($r=-0,59$; $p=0,02$) évalués par le cathétérisme cardiaque.

3.3 DISCUSSION

Le but de notre étude était d'évaluer la fonction ventriculaire droite et les paramètres hémodynamiques au repos et à l'effort par l'échocardiographie à l'aide de paramètres dits traditionnels, ainsi que par l'analyse des déformations myocardiques (2DSTI).

A notre connaissance, il s'agit de la première étude comparant les paramètres hémodynamiques obtenus au repos et à l'effort lors du cathétérisme cardiaque droit avec ceux obtenus lors d'une échocardiographie de repos et d'effort chez des patients atteints d'HTP pré-capillaire. Il s'agit d'une étude préliminaire de faisabilité de la technique dont les résultats demandent bien sûr à être confirmés en continuant la série.

Nous avons ainsi démontré la faisabilité de l'échographie d'effort chez les patients atteints d'HTP. Nos principaux résultats sont les suivants :

- 1) par rapport à des sujets sains, les différents paramètres classiques d'évaluation de la fonction ventriculaire droite n'augmentent pas à l'effort chez les patients atteints d'HTP.
- 2) de même, l'étude des paramètres de déformation myocardique à l'effort n'a pas montré de variation significative de ceux-ci. Ces résultats témoignent donc d'une faible réserve contractile du VD chez ces patients.
- 3) Certains paramètres échocardiographiques de repos et d'effort sont corrélés avec des mesures invasives de repos et d'effort

3.3.1 Fonction ventriculaire droite et conditions de charge

Les performances du VD sont largement dépendantes des conditions de charge, et sont influencées par la respiration et par l'effort.

Ainsi, la relative compliance du VD lui permet de faire face à d'importantes variations de la précharge, comme celles induites par l'effort, en augmentant son volume télédiastolique sans augmenter sa PTDVD. Le mécanisme de Franck-Starling entre ainsi en jeu et augmente la contractilité du VD à l'effort.

Par ailleurs, le VD est beaucoup plus sensible que le VG aux variations de la postcharge : alors que la postcharge du VG est modérée au repos et légèrement modifiée à l'exercice, la postcharge du VD est quasi-nulle au repos chez les patients sains. Chez un sujet sain, à l'exercice, les capacités de distension et de recrutement du lit microvasculaire pulmonaire permettent d'absorber l'augmentation du retour veineux sans augmentation majeure des pressions pulmonaires. Inversement, chez les patients atteints d'une pathologie vasculo-pulmonaire, ces mécanismes d'adaptation sont défaillants et la postcharge augmente considérablement à l'exercice.

Tous les paramètres d'évaluation de la fonction ventriculaire droite, à commencer par la FeVD, qui est pourtant considérée comme le « gold standard », sont très sensibles aux conditions de charge, et il n'y a pas de réel paramètre de contractilité du VD qui soit indépendant de celles-ci, mis à part peut-être l'élastance pulmonaire mesurée à partir des boucles pressions volume en hémodynamique. [28]

Functional Parameters	Normal Value	Load Dependence*	Clinical Utility
RVEF, %	61 ± 7% (47%–76%) ⁸	+ + +	Clinical validation, wide acceptance
	>40%–45%		Prognostic value in cardiopulmonary disorders ⁹
RVFAC, %	>32% ⁴⁶	+ + +	Good correlation with RVEF
			Prognostic value in MI and bypass surgery ⁴⁸
TAPSE, mm	>15 ⁴⁸	+ + +	Simple measure not limited by endocardial border recognition: Good correlation with RVEF
Srn annular, cm/s	>12 ⁶³	+ + +	Good sensitivity and specificity for RVEF <50% ⁶³
Strain	Basal: 19 ± 6 ⁶⁸	+ + +	Correlates with stroke volume ^{69,70}
	Mid: 27 ± 6		
	Apical: 32 ± 6		
Strain rate, s ⁻¹	Basal: 1.50 ± 0.41 ⁶⁸	+ +	Correlates with contractility ^{69,70}
	Mid: 1.72 ± 0.27		
	Apical: 2.04 ± 0.41		
RVMPI	0.28 ± 0.04 ⁵⁹	+ +	Global nongeometric index of systolic and diastolic function, prognostic value PH, CHD ⁶⁰⁻⁶²
dP/dt max, mm Hg/s	100–250 ⁹	+ +	Not a reliable index of contractility ⁶⁵
			More useful in assessing directional change when preload accounted for
IVA, m/s ²	1.4 ± 0.5 ⁶⁴	+	Promising new noninvasive index of contractility, studies in CHD ^{64,65}
Maximal RV elastance, mm Hg/mL	1.30 ± 0.84 ²⁰	+	Most reliable index of contractility ⁹

RVFAC indicates RV fractional area change; MI, myocardial infarction; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; Srn, tissue Doppler maximal systolic velocity at the tricuspid annulus; RVMPI, RV myocardial performance index; PH, pulmonary hypertension; and CHD, congenital heart disease.

*Should be viewed as a general indication of load dependence.

Figure 16 : Indices de contraction du VD [28]

3.3.2 Intérêt des paramètres de déformation

3.3.2.1 Généralités

Le *strain* est défini comme le degré de déformation d'un objet, alors que le *strain rate* représente la vitesse de déformation de cet objet. Les paramètres standards utilisés en routine évaluent de façon globale la fonction ventriculaire, mais ne renseignent absolument pas sur d'éventuelles variations régionales de la contraction. Le *strain*, quant à lui, renseigne sur la déformation régionale, ce qui est un probable intérêt supplémentaire. L'intérêt des paramètres de déformation par rapport aux paramètres d'amplitude de déplacement ou de vitesse est qu'ils prennent en compte la notion de déplacement relatif d'un point du myocarde par rapport à un autre point du myocarde et non par rapport à la sonde thoracique. Le déplacement global du cœur dans le thorax, et le déplacement d'une paroi qui n'a pas de contraction propre mais qui est mobilisée par une paroi adjacente contractile (comme dans les nécroses myocardiques par exemple) n'est donc pas pris en compte par ces paramètres de *strain* et de *strain rate*.

Il a déjà été prouvé que le *strain* longitudinal et le *strain rate* sont de bons marqueurs de la fonction ventriculaire droite. [93], [94] En l'absence de fréquence cardiaque trop élevée, le *strain* longitudinal dérivé du 2DSTI est probablement plus performant que le *strain* dérivé du TDI en raison de sa meilleure résolution spatiale et de l'absence d'obligation d'un quelconque alignement pour sa réalisation. C'est ce que suggère Perk *et al.* qui ont comparé les deux méthodes et ont montré des résultats en faveur du 2DSTI en termes de valeur diagnostique. [95] D'ailleurs, Dandel *et al.* rapportent l'expérience de leur service et constatent que le 2DSTI a supplanté le *strain* dérivé du TDI dans la pratique quotidienne. [96] Enfin, Teske *et al.* affirment que ces 2 techniques d'évaluation de la déformation ventriculaire droite sont modérément corrélées ($r=0,59$). [97]

Le *strain* et le *strain rate* sont considérés comme étant « angle-indépendants » et moins « charge-dépendants » que les paramètres classiques d'évaluation du VD, mais cette notion de « charge-indépendance » du *strain* est controversée. La Gerche *et al.* soulignent que les discussions concernant les conditions de charge sont particulièrement applicables au VD. [98] Les auteurs suggèrent qu'une diminution des paramètres de déformation du VD ne traduit pas forcément une dysfonction ventriculaire dans un contexte d'augmentation de la postcharge. En effet, le *strain* et le *strain rate* qui évaluent la déformation myocardique sont

le résultat d'une interaction complexe entre la force contractile intrinsèque et les conditions de charge extrinsèques : ces marqueurs ne sont donc pas des indicateurs directs de la contraction myocardique. [99]

Le *strain* est donc un paramètre dépendant des conditions de charge. [100] Cependant, Kjaergaard *et al.* ont montré sur des sujets sains que des modifications modérées de la précharge et de la postcharge n'entraînaient pas de modification significative du *strain*, ce qui peut plaider pour un certain degré d'indépendance du *strain* par rapport aux conditions de charge du VD. [101]

Le *strain rate* correspond à la vitesse de déformation des parois. Ce paramètre s'avère être très peu sensible aux conditions de charge et serait donc un meilleur marqueur de la fonction systolique. Nous aurions donc pu étudier les valeurs du *strain rate* des différentes parois du VD afin d'évaluer la fonction ventriculaire droite, mais la détermination du *strain rate* s'avère moins facile que la mesure du *strain* et il a peu été étudié au niveau du VD. Ceci est d'autant plus vrai à l'effort où l'intégration du *strain* par rapport au temps se fait sur un temps systolique plus court et nécessite donc de hautes cadences d'images pas toujours possibles en pratique.

En pratique, le *strain* mesuré en 2DSTI est un paramètre qui est réalisable sur une coupe standard apicale 4 cavités centrée sur le VD, enregistrée en routine lors de tout examen échocardiographique, nécessitant entre 5 et 10 minutes de post-traitement, ce qui en fait un paramètre rapide et simple d'utilisation et d'interprétation pour estimer la fonction ventriculaire droite. En outre, le *strain* présente 2 avantages potentiels : il serait a priori moins « charge-dépendant » que les autres paramètres classiques et il n'est pas « angle-dépendant ». Une de ses limites, notamment pour son utilisation à l'effort, est la cadence d'images de l'échographie bidimensionnelle avec des mesures réalisables entre des cadences de 50 à 100 images par seconde.

3.3.2.2 Paramètres de déformation et HTP

Plusieurs études ont validé la technique du 2DSTI pour étudier la fonction ventriculaire droite au repos chez les patients atteints d'HTAP. [61] [95] L'étude de Pirat *et al.* a démontré que les fonctions systoliques globale et régionale du VD peuvent être évaluées par le 2DSTI. Ainsi, le pic systolique de vélocité myocardique, le *strain* et le *strain rate* de la paroi libre et de la

paroi septale du VD sont plus bas chez les patients présentant une HTAP. [102] Ces données ont été confirmées par Meris *et al.* qui mettent en évidence une diminution du *strain* longitudinal global et régional chez les patients qui présentent une dysfonction ventriculaire droite ($-13.7 \pm 3.6\%$ vs $-24.2 \pm -2.9\%$). [103] Cette étude a également mis en évidence une corrélation entre le 2DSTI et la fonction ventriculaire droite évaluée par le TAPSE ($r=-0,83$; $p<0,001$).

Puwanant *et al.* confirment que la déformation longitudinale du VD chez les patients atteints d'HTAP est réduite comparée aux sujets sains ; ces différences seraient, selon cette étude, dues à l'élévation chronique de la postcharge du VD conduisant à une modification des sarcomères et des myocytes du VD à l'origine d'une détérioration structurale et fonctionnelle. [93]

Dans notre étude, nous avons choisi de considérer séparément le *strain* longitudinal de chacune des 3 parois (latérale, inférieure et septale) du VD, puis le *strain* 4 cavités ou 6 segments regroupant la paroi latérale et la paroi septale et enfin le *strain* global (regroupant les 9 segments des parois latérale, septale et inférieure).

Toutes les valeurs du *strain* longitudinal dérivé du 2DSTI au repos sont plus basses chez les patients atteints d'HTP que chez les sujets sains ($p<0,001$), ce qui conforte les résultats obtenus avec les paramètres standards, à savoir une fonction ventriculaire droite altérée de manière globale et homogène chez les patients atteints d'HTP.

La valeur du *strain* longitudinal du VD des patients atteints d'HTP est donc d'une manière générale inférieure à celle des sujets sains. Néanmoins, des résultats discordants ont été rapportés en ce qui concerne le *strain* de la paroi septale. Puwanant *et al.* décrivent également un *strain* septal diminué chez les patients atteints d'HTAP. [93] En revanche, Fukuda *et al.*, outre un *strain* de la paroi libre du VD abaissé, mettent en évidence un *strain* de la paroi septale conservé chez les sujets HTAP par rapport aux sujets normaux. [94] Une explication possible à ces résultats divergents serait que les logiciels actuels permettant le calcul du *strain* dérivé du 2DSTI ne sont pas capables de distinguer la composante septale du VG de la composante septale du VD. De plus, l'évaluation échographique objective un aspect de septum paradoxal, ce qui peut aboutir à un pic systolique de *strain* longitudinal potentiellement décalé dans le temps, contribuant ainsi à la difficulté d'interprétation du *strain* de la paroi septale.

3.3.3. Adaptation hémodynamique à l'effort chez les sujets sains

Physiologiquement, le VD est très compliant et tolère une augmentation importante de son volume télé-diastolique (donc de sa précharge). Cette capacité à se dilater provoque, selon la loi de Frank-Starling, une amélioration de la contraction suivante, et permet ainsi de faire face aux variations importantes du retour veineux à l'effort. En revanche, le VD est très sensible à toute augmentation de la postcharge. De manière physiologique, afin de maintenir une pression pulmonaire basse face aux variations importantes de volume sanguin éjecté par le VD à l'exercice, les RVP diminuent en réponse au recrutement du lit microvasculaire pulmonaire et à la dilatation d'artères et artérioles périphériques.

Quelques études ont utilisé le TDI pour suivre l'évolution du *strain* et du *strain rate* à l'effort chez les sujets sains. Goebel *et al.* ont montré que les vitesses pariétales ainsi que le *strain rate* augmentent à l'effort mais pas le pic de *strain*. [104] Dans l'étude de Curren *et al.*, les paramètres sont enregistrés immédiatement à l'arrêt de l'exercice, et la FRSVD ainsi que les vitesses et le *strain* des segments basal et médian de la paroi libre du VD augmentent juste après l'effort. [105]

Néanmoins, l'utilisation du DTI à l'effort est sujette à discussion en raison de son caractère «angle-dépendant». De plus, la technique du 2DSTI commence à être largement utilisée à l'effort pour l'évaluation du VG et à se généraliser pour l'étude du VD à l'effort.

Ainsi, Voilliot *et al.* [106] ont utilisé l'échocardiographie d'effort chez des sujets sains en suivant l'évolution des paramètres de fonction VD. Ils ont montré que les paramètres classiques d'évaluation de la fonction ventriculaire droite augmentent à l'exercice chez les sujets sains mais que, en revanche, le *strain* longitudinal dérivé du 2DSTI n'augmente pas lors du même exercice, voire diminue. Ces résultats pourraient être expliqués par les résultats de Weidemann *et al.* [107] qui ont montré que le *strain* diminue à partir de 130 battements par minutes, malgré une contractibilité inchangée, en raison d'une baisse de la précharge et d'une diminution du temps d'éjection, le *strain* étant très corrélé au volume d'éjection systolique, comme l'a démontré Urheim *et al.* [108] De leur côté, Voilliot *et al.* avaient également suggéré que ces résultats étaient dus aux réponses différentes des fibres myocardiques circonférentielles et longitudinales du VD à l'exercice, résultant d'une relative diminution de la déformation longitudinale et d'une élévation compensatrice de la déformation

circonférentielle.

Cet argument est relayé par La Gerche *et al.* qui suggèrent que les déformations radiales et circonférentielles sont davantage impliquées lorsque la postcharge augmente. [109] Enfin, Stefani *et al.* mettent en évidence une élévation du *strain* longitudinal à l'effort au niveau de la paroi libre du VD uniquement chez les athlètes et non chez les sujets normaux. [110]

Ceci permet d'introduire la notion de réserve contractile ventriculaire développée par Haddad *et al.* [111] qui se définit comme la réponse du ventricule à un stress (exercice ou stimulation pharmacologique par Dobutamine). L'utilité de l'évaluation de la réserve contractile est basée sur le fait que la réponse ventriculaire à un stress est un meilleur marqueur diagnostique et pronostique dans différentes pathologies que les différents paramètres d'évaluation ventriculaire au repos. Cette notion est développée par La Gerche *et al.* qui ont comparé le *strain* longitudinal à l'effort chez des sujets sains normaux et chez des athlètes de haut niveau. [112] En effet, il est connu que les performances du VD évaluées par les paramètres échocardiographiques chez les athlètes au repos sont inférieures à celles de sujets non-athlètes, tout en restant dans les limites de la normale, ce qui peut poser un problème de diagnostic différentiel avec une cardiopathie sous-jacente débutante. Dans l'étude de La Gerche, la réserve contractile est analysée par le *strain* et le *strain rate*: il est mis en évidence à l'exercice une élévation du *strain* global évalué par le DTI et une diminution du *strain* global évalué par le 2DSTI. Par ailleurs, il est montré une élévation du *strain rate* à l'effort avec une corrélation linéaire entre la fréquence cardiaque et le *strain rate* qui est la même pour les athlètes et les non-athlètes. Ces résultats suggèrent donc que les valeurs diminuées au repos chez les athlètes sont plutôt dues à des modifications physiologiques qu'à une altération infra-clinique du myocarde. Les auteurs insistent sur l'intérêt du *strain* et du *strain rate* dans l'évaluation de la réserve contractile, dans la mesure où l'exercice provoque physiologiquement une élévation des pressions du VD et que le *strain* est moins « charge-dépendant » que les paramètres classiques d'évaluation du VD. [112]

3.3.4 Adaptation hémodynamique à l'effort dans l'HTP

Contrairement aux sujets sains, l'adaptation du débit cardiaque à l'effort chez les patients atteints d'HTP est liée à l'augmentation de la fréquence cardiaque sans majoration du volume systolique. En effet, l'altération de la fonction du VD ne permet pas l'élévation du volume d'éjection systolique du VD nécessaire au maintien d'un débit cardiaque adapté, ce qui signifie donc que l'augmentation du débit cardiaque droit est en grande partie due à l'élévation de la fréquence cardiaque. De plus, l'absence d'adaptation du lit vasculaire pulmonaire signifie que l'élévation de débit cardiaque est associée à une élévation de la PAP et de la postcharge du VD mais sans élévation des RVP ni de la PCP qui ne sont pas modifiées à l'effort. [34], [113], [114]

Les données hémodynamiques d'effort de nos patients confirment l'absence de variation des RVP (contrairement aux sujets sains chez qui on observe une diminution de ces RVP), ainsi que l'élévation des pressions pulmonaires à l'effort.

Sur le plan échocardiographique, au repos, les valeurs moyennes de la FRSVD ($p < 0,001$), du TAPSE ($p = 0,003$) et de l'onde S tricuspide ($p = 0,01$) sont plus basses chez les patients avec HTP que chez les sujets normaux, et témoignent d'une fonction ventriculaire droite altérée par rapport à celle des sujets sains. Cependant, les valeurs moyennes de FRSVD $> 30\%$ ($31,94 \pm 5,51$), de TAPSE $> 15\text{mm}$ ($19,63 \pm 5,07$) et de l'onde S tricuspide $> 11,5\text{ cm/s}$ ($12,56 \pm 3,61$) chez les patients atteints d'HTP dans notre étude reflètent davantage une fonction ventriculaire droite modérément altérée qu'une réelle dysfonction ventriculaire. Ainsi les valeurs de TAPSE sont supérieures chez ces patients aux valeurs seuils ($< 18\text{ mm}$) rapportées dans les études pronostiques. [56] Nous n'avons effectivement inclus dans cette étude de faisabilité de l'échocardiographie d'effort chez les patients atteints d'HTP que des patients moyennement sévères et conservant une capacité fonctionnelle relativement correcte.

A l'effort, et à la différence de ce qui est observé chez les sujets sains, nous n'avons pas mis en évidence de variation du TAPSE lors de l'exercice chez les patients atteints d'HTP. Hacobian *et al.* ont étudié 20 patients atteints d'HTAP en échocardiographie d'effort. [115] Ils montrent qu'une diminution d'au moins 20% de la valeur du TAPSE à l'effort est prédictive de la survenue d'événements majeurs définis comme décès, transplantation, hospitalisation, majoration du traitement spécifique et diminution d'au moins 20% du test de marche de 6 min

dans l'année suivante.

Le TAPSE a cependant des limites, liées au fait que l'évaluation ne concerne que la fonction longitudinale de la paroi libre du VD, sans tenir compte de la contribution du septum inter-ventriculaire, de la fonction radiale ni de la fonction circonférentielle, alors que ceux-ci pourraient avoir un rôle important dans le maintien de la fonction ventriculaire droite lorsque la contraction longitudinale diminue.

Chez nos patients, la valeur de l'onde S tricuspide évaluée par le TDI augmente progressivement à l'effort, ce qui est assez logique, puisque l'amplitude de déplacement systolique reste la même, mais sur une durée de systole raccourcie. Néanmoins, l'augmentation de l'onde S à l'effort est moins importante que chez les sujets sains.

Ces deux paramètres, TAPSE et onde S tricuspide, sont représentatifs de la contraction longitudinale du VD, et sont utilisés comme marqueurs de la fonction systolique ventriculaire droite.

Une de leurs limites est qu'ils mesurent l'amplitude ou la vitesse de déplacement d'un point par rapport à la position de la sonde sur le thorax, et donc que leur évolution à l'effort inclut la majoration de l'amplitude des mouvements thoraciques liés à la respiration.

De la même manière, la FRSVD ne varie pas significativement au cours de l'exercice. La FRSVD est bien corrélée à la FeVD évaluée par l'IRM myocardique et est supérieure aux autres méthodes d'évaluation bidimensionnelle. [54] De plus, la FRSVD a pour principal avantage de prendre en compte la participation du septum interventriculaire. [53] Cependant, les nombreuses trabéculations du VD rendent difficile la délimitation de l'endocarde et sont source de biais. Cette non-augmentation de la FRSVD à l'effort est un argument supplémentaire en faveur de l'absence de variation de la fonction ventriculaire droite globale.

A notre connaissance, le VD du patient atteint d'HTP n'a jamais été étudié à l'effort avec la méthode du *strain* dérivé du 2DSTI. Notre étude ne met pas en évidence de variation significative des différentes valeurs de *strain* longitudinal du VD à l'effort. Ces résultats vont dans le sens de ceux obtenus par l'analyse des paramètres standards qui ne montre pas d'altération de ces paramètres de fonction ventriculaire droite à l'effort. Bien que la fonction ventriculaire droite évaluée par le 2DSTI ne semble pas se dégrader à l'effort, les valeurs du *strain* sont inférieures à celles mesurées chez les sujets normaux ($p < 0,001$ pour le *strain* global, le *strain* 6 segments, le *strain* inférieur et le *strain* latéral à l'effort maximal), traduisant malgré tout une altération relative de la fonction ventriculaire droite chez les

patients atteints d'HTP. L'étude de Pirat *et al.* montre que le *strain* et le *strain rate* de la paroi libre et de la paroi septale du VD sont plus bas au repos chez les patients avec HTAP. Nous avons montré que ceci est également vrai à l'effort. [102]

Ainsi donc, comparativement aux sujets normaux, les principaux paramètres de fonction VD restent stables au cours de l'effort chez les patients atteints d'HTP avec dysfonction VD modérée. Parallèlement, le gradient maximal de l'IT augmente, témoignant de l'augmentation des pressions pulmonaires. Chez les quelques patients pour lesquels nous avons fait cette mesure, le rapport $IT_{VMax} / ITV_{\text{sous-pulmonaire}}$ reste stable ou augmente modérément, témoignant d'une stabilité ou d'une augmentation des RVP à l'effort.

Dans la mesure où les patients de notre étude avaient une fonction ventriculaire droite de base relativement préservée, nous émettons l'hypothèse que les patients ne dégradent pas leurs paramètres de fonction ventriculaire à l'effort (alors que la postcharge augmente comme en atteste l'élévation de la PAP et la non-décroissance des RVP) en raison de l'intervention de la réserve contractile du VD. Les paramètres étant dépendants de la charge devraient théoriquement s'aggraver à l'effort, mais l'augmentation de la contractilité du VD compense cette altération des paramètres. A l'opposé, chez des sujets sains, la postcharge augmente peu et la contractilité du VD s'améliore à l'effort, ce qui entraîne une augmentation des paramètres de la fonction ventriculaire droite à l'effort.

De plus, il est actuellement discuté que l'exercice (ou un stress pharmacologique) peut démasquer une dysfonction du VD ou une HTP qui n'est pas présente au repos. C'est sur cet argument que s'appuient les auteurs qui considèrent que l'HTP induite par l'exercice est une manifestation précoce de la maladie vasculaire pulmonaire. [111] Ce mécanisme physiologique d'adaptation pourrait donc expliquer l'absence de dégradation des paramètres de fonction ventriculaire droite à l'effort dans notre étude chez des sujets qui ont des valeurs de repos modérément altérées.

3.3.5 Comparaison des mesures hémodynamiques et échocardiographiques

Nous avons tout à fait conscience que l'étude des corrélations entre les paramètres échocardiographiques et hémodynamiques n'est pas de grande valeur statistique, compte tenu du faible effectif étudié. Nous commenterons néanmoins les tendances les plus significatives.

3.3.5.1 Au repos

Au repos, le gradient maximal d'IT est faiblement corrélé avec la PAPs ($r=0,66$; $p=0,07$), la PAPm ($r=0,67$; $p=0,06$) et la PAPd ($r=0,52$; $p=0,047$) de repos évaluées par le cathétérisme cardiaque droit. Ces faibles corrélations s'expliquent en partie par la non-prise en considération de la POD qu'il aurait fallu rajouter au gradient d'IT pour mieux estimer la PAP. Elles s'expliquent aussi par le faible intervalle de valeurs de PAP dans cette population très sélectionnée.

Le *strain* de la paroi inférieure au repos est corrélé avec la PTDVD, la PAPs, la PAPm, la PAPd et avec les RVP. Le *strain* global est également corrélé à la PAPm et à la PAPd alors que le *strain* de la paroi latérale est corrélé à la PAPd. Ceci confirme la dépendance de ce paramètre par rapport à la postcharge.

Nos résultats sont en accord avec ceux de Pirat *et al.* [102], où le pic de vélocité systolique, le *strain* et le *strain* rate de la paroi libre du VD sont inversement corrélés à la PAPs ($r=0,61$; $p<0,05$) évaluée par le cathétérisme cardiaque droit au repos. De même, Fukuda *et al.* ont mis en évidence une corrélation entre le *strain* de la paroi libre du VD et les paramètres hémodynamiques tels que les PAP et les RVP. Les auteurs concluent que l'analyse de la paroi libre du VD a le potentiel pour être validée dans le cadre du suivi des patients présentant une HTAP. [94]

Par ailleurs, Cameli *et al.* ont comparé la fonction ventriculaire droite évaluée par le 2DSTI avec l'index cardiaque du VD évalué par le cathétérisme cardiaque droit chez les patients présentant une insuffisance cardiaque gauche et mettent en évidence une corrélation inverse entre le *strain* longitudinal global et l'IC du VD, ce qui n'est pas le cas pour les paramètres échocardiographiques standards. Cette étude conclue donc à une meilleure évaluation de la fonction ventriculaire droite par les nouveaux paramètres de déformation. [116]

3.3.5.2 A l'effort

A l'effort, les pressions du VD évaluées par le gradient maximal d'IT augmentent au cours de l'exercice et diminuent lors de la phase de récupération chez les patients atteints d'HTAP, sans recouvrer la valeur de base. Néanmoins, nous ne mettons pas en évidence de corrélation entre l'IT à l'effort et le résultat du cathétérisme cardiaque droit à l'effort.

Inversement, Kovacs *et al.* [66] ne trouvent pas de différence significative entre la PAPs échographique, évaluée par le gradient maximal de l'IT et par la POD estimée par l'analyse de la VCI, et la mesure de la PAPs par le cathétérisme à tous les stades de l'effort. Cependant, les patients de l'étude de Kovacs étaient en cours de bilan d'une connectivite, n'avaient pas d'HTAP connue et avaient donc des valeurs de PAPs à l'effort moindre (PAPs échographique: 55 ± 10 versus 83 ± 23 dans notre étude). Cet argument est relayé par Lindqvist *et al.* [53] qui insistent sur les limites de l'évaluation du gradient d'IT lorsqu'il augmente à l'effort et que le gradient d'IT devient important.

En fait, la POD augmente à l'effort sous l'effet de l'augmentation du retour veineux. Etant donné que l'évaluation de la PAP par le gradient d'IT ne tient pas compte de cette élévation de pression de la POD, il n'est pas surprenant que l'IT et la PAP à l'effort ne soient pas corrélées.

Par ailleurs, notre étude ne met pas en évidence de corrélation entre l'index cardiaque évalué par le cathétérisme cardiaque et la fonction cardiaque évaluée par les paramètres standards de l'échocardiographie au repos. Il est cependant probable que ces résultats soient en rapport avec le faible nombre de patients inclus. En revanche, à l'effort, nous montrons une corrélation entre l'index cardiaque évalué par le cathétérisme cardiaque et l'index cardiaque évalué par l'échographie.

Enfin, nous notons une corrélation du TAPSE et de l'onde S tricuspide à l'effort avec les RVP à l'effort, ce qui témoigne là encore de la dépendance à la postcharge de ces paramètres.

3.3.5.3 Paramètres de déformation

Dans l'étude de Pirat, le pic de vitesse systolique, le *strain* et le *strain rate* de la paroi libre du VD au repos sont inversement corrélés à la PAPs évaluée par le cathétérisme cardiaque droit au repos. [102]

Notre étude permet de conclure que ces résultats sont également valables à l'effort. De même que le *strain* est corrélé avec les PAP au repos, nous montrons qu'il existe une corrélation à

l'effort entre le *strain* global et la STDVD, entre le *strain* inférieur et la PAPm et la PAPd, et entre les RVP et le *strain* global, le *strain* 6 segments, le *strain* latéral et le *strain* inférieur. De plus, certaines valeurs du *strain* de repos sont corrélées avec les résultats du cathétérisme cardiaque droit d'effort, suggérant que le *strain* n'est peut-être pas qu'un simple marqueur de la fonction cardiaque mais qu'il est aussi déterminé en partie par l'hémodynamique.

Dans notre étude, le *strain* de la paroi inférieure semble mieux corrélé aux différents paramètres hémodynamiques que celui des autres parois. A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à l'analyse spécifique de la paroi inférieure du VD par le 2DSTI ou par le DTI. Cependant, l'analyse segmentaire des différentes parois du VD, notamment sur la contraction des segments basaux, médiaux et apicaux, a déjà fait l'objet de nombreuses études [97] [117] [118] qui rapportent des résultats contradictoires témoignant donc de l'hétérogénéité et peut-être aussi de la variabilité des mesures régionales des valeurs de *strain* et de *strain rate*. La meilleure valeur diagnostique de la paroi inférieure est peut-être à mettre en rapport avec l'anatomie du VD et un stress pariétal plus important dans la paroi inférieure qui est plus épaisse avec un moindre rayon de courbure que la paroi latérale, laquelle est assez plate (figure 17). D'ailleurs, les auteurs de cette étude insistent sur l'hétérogénéité de la contraction du VD avec une prédominance des régions inférieure et apicale. [119]

Myocardial fibre architecture

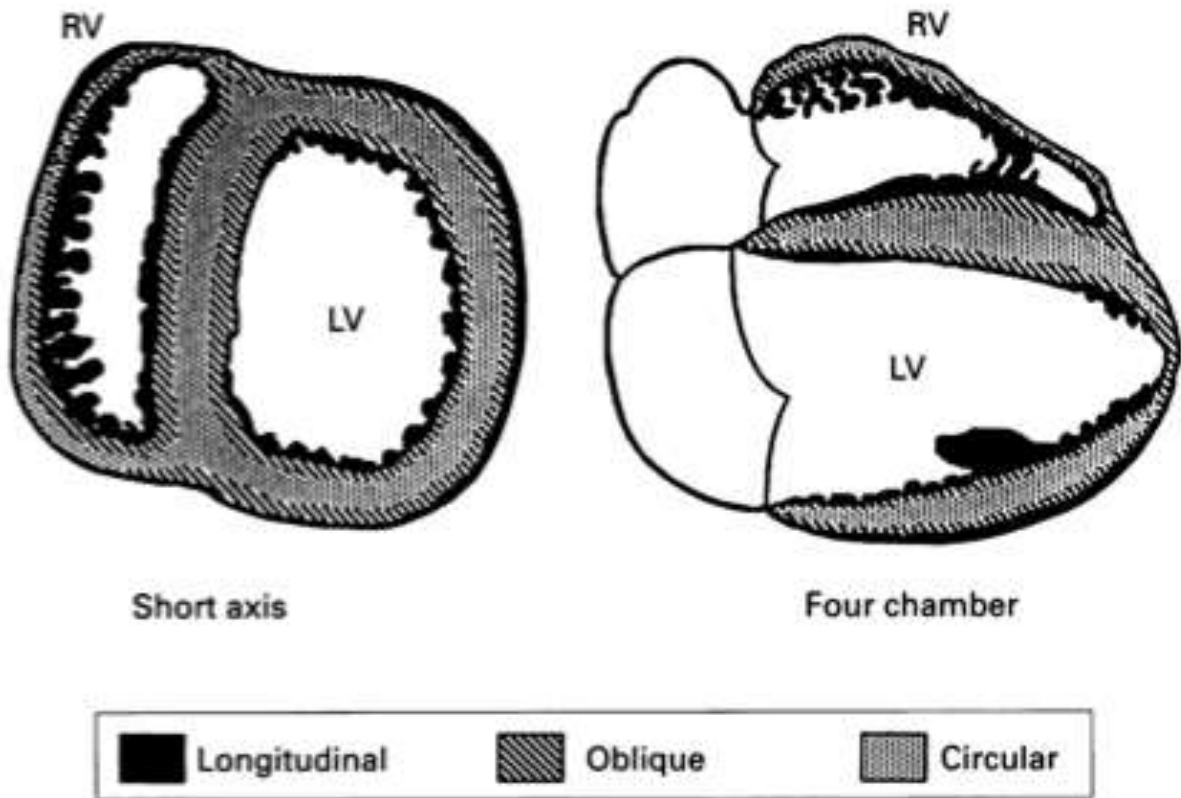


Figure 17: Répartition des fibres myocardiques

3.3.6 Limites de l'étude

3.3.6.1 Biais liés à la technique

a. cycloergomètre

L'épreuve d'effort se déroule sur un cycloergomètre, adapté à la réalisation d'une échographie cardiaque, en position semi-assise et en décubitus latéral gauche. Il est possible que, pour les patients souffrant d'HTP, l'installation sur l'ergocycloergomètre constitue déjà un effort.

Par ailleurs, l'élévation de la tension artérielle systolique (TAs) à l'effort devrait être prise en compte dans l'interprétation de l'élévation de la PAP à l'exercice. Par exemple, une augmentation de la PAPs de 35 à 70 mm Hg dans un contexte d'une augmentation de la TAs de 120 à 210 mm Hg indique une élévation toute relative des PAP. Dans notre étude, la TAs au repos est à 132 ± 16 mm Hg et la TAs à 40 W est à 168 ± 32 mm Hg. L'interprétation de l'élévation des PAP à l'exercice est donc très délicate et il n'y a d'ailleurs pas de normes clairement établies dans ce domaine.

b. échographie

En raison de l'absence de logiciel pour le 2DTSI dédié au VD, nous avons utilisé pour notre étude un programme de 2DSTI développé pour le VG. Cependant, d'autres études ont récemment utilisé un logiciel dédié au VG pour évaluer le VD, et il avait été démontré que la faisabilité et la reproductibilité étaient acceptables. [103]

Par ailleurs, la dilatation des cavités droites chez les patients atteints d'HTP et l'atteinte pulmonaire associée peuvent rendre l'acquisition, et notamment celle de la paroi latérale du VD, difficile. Cette mauvaise échogénicité est d'ailleurs accentuée à l'effort en raison de mouvements respiratoire plus amples. Pour pallier ce problème dans certains cas, nous avons dû diminuer le nombre d'images par seconde afin d'obtenir des images échographiques de qualité, au détriment de la fiabilité du 2DSTI.

Enfin, la technique du 2DSTI est de plus en plus utilisée mais n'est pas validée par les guidelines pour l'évaluation du VD, qui la considèrent encore comme expérimentale. [64]

3.3.6.2 *Biais dus à la population*

Notre étude est un travail mono-centrique constitué d'un petit échantillon, d'où une puissance statistique faible. Ceci peut expliquer parfois le manque de significativité de nos résultats. Ainsi, les valeurs de l'index cardiaque sont proches de la significativité en échographie ($p=0,08$) et il est probable qu'avec un nombre plus important de patients, ce paramètre deviendrait significatif, comme cela est retrouvé dans la majorité des études comparant l'échographie à l'hémodynamique. Rappelons par ailleurs que parmi les 15 patients atteints d'HTP pré-capillaire de notre étude, seuls 12 patients ont une HTAP. Nous n'avons malheureusement pas pu inclure plus de patients sur cette année en raison notamment de problèmes techniques liés à la table d'échographie qui ont diminué la vitesse d'inclusion des patients. De plus, une pré-sélection a été faite pour n'inclure dans un premier temps que des sujets relativement jeunes avec une capacité fonctionnelle modérément limitée. Nous envisageons actuellement de poursuivre ce recrutement afin d'améliorer la fiabilité de nos résultats.

3.3.7 Place potentielle de l'échographie d'effort dans l'HTP

Bien que l'échographie cardiaque soit devenue un examen essentiel pour évaluer les PAP au repos [32], [50] [83] l'échocardiographie d'effort n'est donc pas encore clairement validée pour l'évaluation de l'HTP. D'ailleurs, un consensus d'experts récent de l'American College of Cardiology / American Heart Association recommande qu'aucune décision de traitement ne se fasse sur les données de l'échocardiographie d'effort. [83]

En effet, l'évaluation à l'effort de ces patients lors du cathétérisme est un sujet qui nécessite encore d'être approfondi et qui est discuté. Ainsi, alors que l'apparition d'une PAPm supérieure à 30 mm Hg faisait partie des critères diagnostiques de l'HTP dans les précédentes recommandations, ce critère a disparu des recommandations récentes.

Au vu de notre étude et des études hémodynamiques, il apparaît que l'évaluation à l'effort des patients atteints d'HTP devrait idéalement coupler analyse hémodynamique avec quantification à la fois des pressions pulmonaires, du débit et des RVP, voire de la POD, mais aussi analyse fonctionnelle du ventricule droit. L'échocardiographie devrait donc potentiellement pouvoir réunir ces différents éléments.

Le problème actuel réside dans l'absence de paramètre de fonction VD qui ne soit pas influencé par la postcharge. Néanmoins, l'amélioration, stabilité ou dégradation des paramètres échocardiographiques de fonction VD à l'effort peuvent probablement nous donner des indices sur la présence ou non d'une réserve contractile du VD. En effet, la faible réserve fonctionnelle du VD est probablement l'un des mécanismes de la limitation à l'exercice dans l'HTP, et il est fort probable que les patients avec réserve contractile et meilleure adaptation à l'effort auront un meilleur pronostic.

Cette évaluation échocardiographique devra probablement se faire par l'intermédiaire de plusieurs paramètres. Le TAPSE et l'onde S analysent la contraction longitudinale, la FRSVD prend en compte les autres mouvements aboutissant à l'éjection du VD, mais dans un seul plan. La place du *strain* et du *strain rate* reste encore à déterminer. Le fait que le *strain* évolue différemment des autres paramètres chez les sujets sains laisse à penser qu'il n'analyse pas exactement la même chose, et qu'il prend en compte d'une manière différente les variations relatives de la charge et de la contractilité. La mesure du *strain rate* (qui serait un meilleur marqueur de contractilité que le *strain*) à l'effort nécessite de hautes cadences images et la technique doit encore progresser pour le rendre facilement utilisable dans cette indication.

3.4 CONCLUSION

L'HTAP est une affection rare dont les récents progrès thérapeutiques ont largement amélioré le pronostic. Le cathétérisme cardiaque droit reste la méthode de référence pour le diagnostic mais son caractère invasif limite la répétition de cet examen. Le caractère non invasif de l'échographie permet son utilisation répétée tout au long du suivi du patient. Elle permet aussi de détecter précocement une aggravation de la maladie, justifiant une intensification thérapeutique.

L'évaluation à l'effort des patients atteints d'HTP se fait de manière routinière lors des cathétérismes dans certains des centres de compétence de l'HTP sévère, dont celui du CHU de Nancy. Compte tenu du développement actuel de l'échographie d'effort, il nous est donc apparu logique d'étudier la faisabilité de cette technique dans ce groupe de patients.

Notre étude montre donc la faisabilité de la mesure des paramètres hémodynamiques et fonctionnels d'évaluation du VD lors de l'échocardiographie d'effort à partir des paramètres standards et leur analyse souligne l'apport des nouveaux paramètres de déformation du myocarde comme le 2DSTI.

Ainsi, nous avons pu constater que la fonction ventriculaire droite évaluée par les paramètres standards et par le *strain* dérivé du 2DSTI n'est pas modifiée à l'effort chez les patients atteints d'HTP. Ces données peuvent être expliquées par la persistance d'une réserve contractile du VD face à l'augmentation de la postcharge à l'effort chez les patients étudiés qui avaient par ailleurs une fonction ventriculaire droite subnormale au repos. De plus, certains paramètres hémodynamiques et fonctionnels recueillis par les paramètres standards et le 2DSTI sont corrélés avec les résultats du cathétérisme cardiaque droit de repos et d'effort. Des études avec un plus grand échantillon et plus de puissance sont nécessaires pour déterminer la place de l'échocardiographie d'effort afin qu'à terme, elle puisse dans certains cas se substituer à l'exploration hémodynamique invasive.

1. G. Simonneau, I. M. Robbins, M. Beghetti, R. N. Channick, M. Delcroix, C. P. Denton, C. G. Elliott, S. P. Gaine, M. T. Gladwin, Z.-C. Jing, M. J. Krowka, D. Langleben, N. Nakanishi, et R. Souza Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54:S43–54.
2. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet.* 1998; 352:719–725.
3. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007; 30:104–109.
4. M. Humbert, O. Sitbon, A. Chaouat, M. Bertocchi, G. Habib, V. Gressin, A. Yaici, E. Weitzenblum, J.-F. Cordier, F. Chabot, C. Dromer, C. Pison, M. Reynaud-Gaubert, A. Haloun, M. Laurent, E. Hachulla, et G. Simonneau Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173:1023–1030.
5. J. H. Newman, L. Wheeler, K. B. Lane, E. Loyd, R. Gaddipati, J. A. Phillips 3rd, et J. E. Loyd, Mutation in the gene for bone morphogenetic protein receptor II as a cause of primary pulmonary hypertension in a large kindred. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345:319–324.
6. R. J. Hughes, X. Jais, D. Bonderman, J. Suntharalingam, M. Humbert, I. Lang, G. Simonneau, et J. Pepke-Zaba The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur. Respir. J.* 2006; 28:138–143.
7. J. D. Cogan, M. W. Pauciulo, A. P. Batchman, M. A. Prince, I. M. Robbins, L. K. Hedges, K. C. Stanton, L. A. Wheeler, J. A. Phillips 3rd, J. E. Loyd, et W. C. Nichols High frequency of BMPR2 exonic deletions/duplications in familial pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174:590–598.
8. M. A. Aldred, J. Vijayakrishnan, V. James, F. Soubrier, M. A. Gomez-Sanchez, G. Martensson, N. Galie, A. Manes, P. Corris, G. Simonneau, M. Humbert, N. W. Morrell, et R. C. Trembath BMPR2 gene rearrangements account for a significant proportion of mutations in familial and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Hum. Mutat.* 2006; 27:212–213.
9. J. R. Thomson, R. D. Machado, M. W. Pauciulo, N. V. Morgan, M. Humbert, G. C. Elliott, K. Ward, M. Yacoub, G. Mikhail, P. Rogers, J. Newman, L. Wheeler, T. Higenbottam, J. S. Gibbs, J. Egan, A. Crozier, A. Peacock, R. Allcock, P. Corris, J. E. Loyd, R. C. Trembath, et W. C. Nichols Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF- β family. *J. Med. Genet.* 2000; 37:741–745.
10. Chaouat A, Coulet F, Favre C, Simonneau G, Weitzenblum E, Soubrier F, Humbert M. Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax.* 2004; 59:446–448.

11. R. Souza, M. Humbert, B. Sztrymf, X. Jaïs, A. Yaïci, J. Le Pavec, F. Parent, P. Hervé, F. Soubrier, O. Sitbon, et G. Simonneau Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases. *Eur. Respir. J.* 2008; 31:343–348.
12. Kay JM, Smith P, Heath D. Aminorex and the pulmonary circulation. *Thorax.* 1971; 26:262–270.
13. L. Abenhaim, Y. Moride, F. Brenot, S. Rich, J. Benichou, X. Kurz, T. Higenbottam, C. Oakley, E. Wouters, M. Aubier, G. Simonneau, et B. Bégaud, Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335:609–616.
14. A. M. Walker, D. Langleben, J. J. Korelitz, S. Rich, L. J. Rubin, B. L. Strom, R. Gonin, S. Keast, D. Badesch, R. J. Barst, R. C. Bourge, R. Channick, A. Frost, S. Gaine, M. McGoon, V. McLaughlin, S. Murali, R. J. Oudiz, I. M. Robbins, V. Tapson, L. Abenhaim, et G. Constantine, Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: an American experience. *Am. Heart J.* 2006; 152:521–526.
15. M. L. Alkotob, P. Soltani, M. A. Sheatt, M. C. Katsetos, N. Rothfield, W. D. Hager, R. J. Foley, et D. I. Silverman, Reduced exercise capacity and stress-induced pulmonary hypertension in patients with scleroderma. *Chest.* 2006; 130:176–181.
16. E. Hachulla, V. Gressin, L. Guillevin, P. Carpentier, E. Diot, J. Sibilia, A. Kahan, J. Cabane, C. Francès, D. Launay, L. Mouthon, Y. Allanore, K. P. Tiev, P. Clerson, P. de Groote, et M. Humbert, Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:3792–3800.
17. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-Related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. *Chest.* 2000; 118:1133–1141.
18. O. Sitbon, C. Lascoux-Combe, J.-F. Delfraissy, P. G. Yeni, F. Raffi, D. De Zuttere, V. Gressin, P. Clerson, D. Sereni, et G. Simonneau, Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177:108–113.
19. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology.* 1991; 100:520–528.
20. M. Lapa, B. Dias, C. Jardim, C. J. C. Fernandes, P. M. M. Dourado, M. Figueiredo, A. Farias, J. Tsutsui, M. Terra-Filho, M. Humbert, et R. Souza, Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation.* 2009; 119:1518–1523.
21. M. T. Gladwin, V. Sachdev, M. L. Jison, Y. Shizukuda, J. F. Plehn, K. Minter, B. Brown, W. A. Coles, J. S. Nichols, I. Ernst, L. A. Hunter, W. C. Blackwelder, A. N. Schechter, G. P. Rodgers, O. Castro, et F. P. Ognibene, Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350:886–895.

22. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin. Chest Med.* 2007; 28:233–241, x.
23. G. E. D'Alonzo, R. J. Barst, S. M. Ayres, E. H. Bergofsky, B. H. Brundage, K. M. Detre, A. P. Fishman, R. M. Goldring, B. M. Groves, et J. T. Kernis,. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115:343–349.
24. Houtchens J, Martin D, Klinger JR. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension. *Pulm Med.* 2011; 2011:845864.
25. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328:1732–1739.
26. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351:1425–1436.
27. Selton-Suty C, Juillière Y. Non-invasive investigations of the right heart: how and why? *Arch Cardiovasc Dis.* 2009; 102:219–232.
28. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation.* 2008; 117:1436–1448.
29. Kukulski T, Hübbert L, Arnold M, Wranne B, Hatle L, Sutherland GR. Normal regional right ventricular function and its change with age: a Doppler myocardial imaging study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000; 13:194–204.
30. Arcasoy SM et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167:735–740.
31. Vonk Noordegraaf A, Galiè N. The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2011; 20:243–253.
32. Bossone E, Citro R, Blasi F, Allegra L. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: An essential tool. *Chest.* 2007; 131:339–341.
33. Chen EP, Craig DM, Bittner HB, Davis RD, Van Trigt P. Pharmacological strategies for improving diastolic dysfunction in the setting of chronic pulmonary hypertension. *Circulation.* 1998; 97:1606–1612.
34. Janicki JS, Weber KT, Likoff MJ, Fishman AP. Exercise testing to evaluate patients with pulmonary vascular disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129:S93–95.
35. Fowler RM, Gain KR, Gabbay E. Exercise intolerance in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Med.* 2012; 2012:359204.

36. Laskey WK, Ferrari VA, Palevsky HI, Kussmaul WG. Pulmonary artery hemodynamics in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993
37. Nootens M, Wolfkiel CJ, Chomka EV, Rich S. Understanding right and left ventricular systolic function and interactions at rest and with exercise in primary pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1995; 75:374–377.
38. Chabot F, Schrijen F, Borgna M, Malvestio P, Polu J. Six Minutes walking test is related to pulmonary hemodynamic data on exercise in patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002
39. www.htapfrance.com [Internet]. [cited 2012 Sep 11];Available from: about:home
40. L. Zhao, N. A. Mason, N. W. Morrell, B. Kojonazarov, A. Sadykov, A. Maripov, M. M. Mirrakhimov, A. Aldashev, et M. R. Wilkins, Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001; 104:424–428.
41. Menon N, McAlpine L, Peacock AJ, Madhok R. The acute effects of prostacyclin on pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary hypertension secondary to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1998; 41:466–469.
42. Humbert M, Sanchez O, Fartoukh M, Jagot JL, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of severe pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases with continuous IV epoprostenol (prostacyclin). *Chest.* 1998; 114:80S–82S.
43. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, Rainisio M, Simonneau G. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40:780–788.
44. Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med.* 2003; 2:123–137.
45. G. Simonneau, R. J. Barst, N. Galie, R. Naeije, S. Rich, R. C. Bourge, A. Keogh, R. Oudiz, A. Frost, S. D. Blackburn, J. W. Crow, et L. J. Rubin, Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165:800–804.
46. L. J. Rubin, D. B. Badesch, R. J. Barst, N. Galie, C. M. Black, A. Keogh, T. Pulido, A. Frost, S. Roux, I. Leconte, M. Landzberg, et G. Simonneau, Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346:896–903.
47. N. Galiè, L. Rubin, M. Hoeper, P. Jansa, H. Al-Hiti, G. Meyer, E. Chiossi, A. Kusic-Pajic, et G. Simonneau, Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371:2093–2100.

48. N. Galiè, H. Olschewski, R. J. Oudiz, F. Torres, A. Frost, H. A. Ghofrani, D. B. Badesch, M. D. McGoon, V. V. McLaughlin, E. B. Roecker, M. J. Gerber, C. Dufton, B. L. Wiens, et L. J. Rubin,. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double- blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008; 117:3010–3019.
49. Sandoval J, Rothman A, Pulido T. Atrial septostomy for pulmonary hypertension. *Clin. Chest Med*. 2001; 22:547–560.
50. N. Galiè, M. M. Hoeper, M. Humbert, A. Torbicki, J.-L. Vachiery, J. A. Barbera, M. Beghetti, P. Corris, S. Gaine, J. S. Gibbs, M. A. Gomez-Sanchez, G. Jondeau, W. Klepetko, C. Opitz, A. Peacock, L. Rubin, M. Zellweger, et G. Simonneau, Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J*. 2009; 30:2493–2537.
51. Naeije R, Mélot C, Niset G, Delcroix M, Wagner PD. Mechanisms of improved arterial oxygenation after peripheral chemoreceptor stimulation during hypoxic exercise. *J. Appl. Physiol*. 1993; 74:1666–1671.
52. Jurcut R, Giusca S, La Gerche A, Vasile S, Ginhina C, Voigt J-U. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? *Eur J Echocardiogr*. 2010; 11:81–96.
53. Lindqvist P, Calcuttea A, Henein M. Echocardiography in the assessment of right heart function. *Eur J Echocardiogr*. 2008; 9:225–234.
54. Anavekar NS, Gerson D, Skali H, Kwong RY, Yucel EK, Solomon SD. Two-dimensional assessment of right ventricular function: an echocardiographic-MRI correlative study. *Echocardiography*. 2007; 24:452–456.
55. Kind T, Mauritz G-J, Marcus JT, van de Veerdonk M, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A. Right ventricular ejection fraction is better reflected by transverse rather than longitudinal wall motion in pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010; 12:35.
56. P. R. Forfia, M. R. Fisher, S. C. Mathai, T. Houston-Harris, A. R. Hemnes, B. A. Borlaug, E. Chamara, M. C. Corretti, H. C. Champion, T. P. Abraham, R. E. Girgis, et P. M. Hassoun, Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 174:1034–1041.
57. J. Meluzín, L. Spinarová, J. Bakala, J. Toman, J. Krejčí, P. Hude, T. Kára, et M. Soucek, Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur. Heart J*. 2001; 22:340–348.

58. Kjaergaard J, Petersen CL, Kjaer A, Schaadt BK, Oh JK, Hassager C. Evaluation of right ventricular volume and function by 2D and 3D echocardiography compared to MRI. *Eur J Echocardiogr.* 2006; 7:430–438.
59. Jenkins C, Chan J, Bricknell K, Strudwick M, Marwick TH. Reproducibility of right ventricular volumes and ejection fraction using real-time three-dimensional echocardiography: comparison with cardiac MRI. *Chest.* 2007; 131:1844–1851.
60. P. S. Niemann, L. Pinho, T. Balbach, C. Galuschky, M. Blankenhagen, M. Silberbach, C. Broberg, M. Jerosch-Herold, et D. J. Sahn, Anatomically oriented right ventricular volume measurements with dynamic three-dimensional echocardiography validated by 3-Tesla magnetic resonance imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50:1668–1676.
61. H. Geyer, G. Caracciolo, H. Abe, S. Wilansky, S. Carerj, F. Gentile, H.-J. Nesser, B. Khandheria, J. Narula, et P. P. Sengupta, Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23:351–369; quiz 453–455.
62. Borges AC, Knebel F, Eddicks S, Panda A, Schattke S, Witt C, Baumann G. Right ventricular function assessed by two-dimensional *strain* and tissue Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension and effect of vasodilator therapy. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98:530–534.
63. López-Candales A, Dohi K, Bazaz R, Edelman K. Relation of right ventricular free wall mechanical delay to right ventricular dysfunction as determined by tissue Doppler imaging. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96:602–606.
64. L. G. Rudski, W. W. Lai, J. Afilalo, L. Hua, M. D. Handschumacher, K. Chandrasekaran, S. D. Solomon, E. K. Louie, et N. B. Schiller, Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23:685–713; quiz 786–788.
65. Selton-Suty C, Gallet B. Calcul des pressions pulmonaires
66. G. Kovacs, R. Maier, E. Aberer, M. Brodmann, S. Scheidl, C. Hesse, N. Troester, W. Salmhofer, R. Stauber, F. C. Fuerst, R. Thonhofer, P. Ofner-Kopeinig, E. Gruenig, et et H. Olschewski, «Assessment of pulmonary arterial pressure during exercise in collagen vascular disease: echocardiography vs right-sided heart catheterization. *Chest.* 2010; 138:270–278.
67. L. R. Lopes, M. J. Loureiro, R. Miranda, S. Almeida, A. R. Almeida, A. Cordeiro, C. Cotrim, et M. Carrageta,. The usefulness of contrast during exercise echocardiography for the assessment of systolic pulmonary pressure. *Cardiovasc Ultrasound.* 2008; 6:51.

68. J. F. Aduen, R. Castello, J. T. Daniels, J. A. Diaz, R. E. Safford, M. G. Heckman, J. E. Crook, et C. D. Burger, Accuracy and precision of three echocardiographic methods for estimating mean pulmonary artery pressure. *Chest*. 2011; 139:347–352.
69. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*. 1984; 70:657–662.
70. P. J. Currie, J. B. Seward, K. L. Chan, D. A. Fyfe, D. J. Hagler, D. D. Mair, G. S. Reeder, R. A. Nishimura, et A. J. Tajik, Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1985; 6:750–756.
71. Milan A, Magnino C, Veglio F. Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23:225–239; quiz 332–334.
72. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, Corretti MC, Hassoun PM. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009; 179:615–621.
73. Sánchez-Román J, Opitz CF, Kowal-Bielecka O, García-Hernández FJ, Castillo-Palma MJ, Pittrow D. Screening for PAH in patients with systemic sclerosis: focus on Doppler echocardiography. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47 Suppl 5:v33–35.
74. Bréchet N, Gambotti L, Lafitte S, Roudaut R. Usefulness of right ventricular isovolumic relaxation time in predicting systolic pulmonary artery pressure. *Eur J Echocardiogr*. 2008; 9:547–554.
75. Chemla D, Castelain V, Humbert M, Hébert J-L, Simonneau G, Lecarpentier Y, Hervé P. New formula for predicting mean pulmonary artery pressure using systolic pulmonary artery pressure. *Chest*. 2004; 126:1313–1317.
76. Masuyama T, Kodama K, Kitabatake A, Sato H, Nanto S, Inoue M. Continuous- wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. *Circulation*. 1986; 74:484–492.
77. Brennan JM, Blair JE, Goonewardena S, Ronan A, Shah D, Vasaiwala S, Kirkpatrick JN, Spencer KT. Reappraisal of the use of inferior vena cava for estimating right atrial pressure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20:857–861.
78. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003; 41:1021–1027.

79. N. Selimovic, B. Rundqvist, C.-H. Bergh, B. Andersson, S. Petersson, L. Johansson, et O. Bech-Hanssen, Assessment of pulmonary vascular resistance by Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *J. Heart Lung Transplant.* 2007; 26:927–934.
80. F. Haddad, R. Zamanian, A.-S. Beraud, I. Schnittger, J. Feinstein, T. Peterson, P. Yang, R. Doyle, et D. Rosenthal. A novel non-invasive method of estimating pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22:523–529.
81. E. Grünig, S. Weissmann, N. Ehlken, A. Fijalkowska, C. Fischer, T. Fourme, N. Galié, A. Ghofrani, R. E. Harrison, S. Huez, M. Humbert, B. Janssen, J. Kober, R. Koehler, R. D. Machado, D. Mereles, R. Naeije, H. Olschewski, S. Provencher, F. Reichenberger, K. Retailleau, G. Rocchi, G. Simonneau, A. Torbicki, R. Trembath, et W. Seeger, Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation.* 2009; 119:1747–1757.
82. Mahjoub H, Levy F, Cassol M, Meimoun P, Peltier M, Rusinaru D, Tribouilloy C. Effects of age on pulmonary artery systolic pressure at rest and during exercise in normal adults. *Eur J Echocardiogr.* 2009; 10:635–640.
83. V. V. McLaughlin, S. L. Archer, D. B. Badesch, R. J. Barst, H. W. Farber, J. R. Lindner, M. A. Mathier, M. D. McGoon, M. H. Park, R. S. Rosenson, L. J. Rubin, V. F. Tapson, J. Varga, R. A. Harrington, J. L. Anderson, E. R. Bates, C. R. Bridges, M. J. Eisenberg, V. A. Ferrari, C. L. Grines, M. A. Hlatky, A. K. Jacobs, S. Kaul, R. C. Lichtenberg, J. R. Lindner, D. J. Moliterno, D. Mukherjee, G. M. Pohost, R. S. Rosenson, R. S. Schofield, S. J. Shubrooks, J. H. Stein, C. M. Tracy, H. H. Weitz, et D. J. Wesley, ACC/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation.* 2009; 119:2250–2294.
84. Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects-a systematic review. *The European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* [Internet]. 2011 [cited 2011 Dec 4]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885394>
85. Tolle JJ, Waxman AB, Van Horn TL, Pappagianopoulos PP, Systrom DM. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2008; 118:2183–2189.
86. Weitzenblum E, Chaouat A. Cor pulmonale. *Chron Respir Dis.* 2009; 6:177–185.

87. Bossone E, Rubenfire M, Bach DS, Ricciardi M, Armstrong WF. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult men: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33:1662–1666.
88. Bidart CM, Abbas AE, Parish JM, Chaliki HP, Moreno CA, Lester SJ. The noninvasive evaluation of exercise-induced changes in pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007; 20:270–275.
89. Castelain V, Chemla D, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G, Lecarpentier Y, Hervé P. Pulmonary artery pressure-flow relations after prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165:338–340.
90. Hacobian M Bicycle ergometry stress echocardiography in patients with PAH: protocol, feasibility, safety and reliability. *JACC* 2011.
91. Jamal F, Bergerot C, Argaud L, Loufouat J, Ovize M. Longitudinal *strain* quantitates regional right ventricular contractile function. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003; 285:H2842–2847.
92. S. Rajdev, N. C. Nanda, V. Patel, A. Singh, F. Mehmood, S. Vengala, L. Fang, V. Dasan, R. L. Benza, et R. C. Bourge, Tissue Doppler assessment of longitudinal right and left ventricular *strain* and *strain rate* in pulmonary artery hypertension. *Echocardiography.* 2006; 23:872–879.
93. S. Puwanant, M. Park, Z. B. Popović, W. H. W. Tang, S. Farha, D. George, J. Sharp, J. Puntawangkoon, J. E. Loyd, S. C. Erzurum, et J. D. Thomas. Ventricular geometry, strain, and rotational mechanics in pulmonary hypertension. *Circulation.* 2010; 121:259–266.
94. Y. Fukuda, H. Tanaka, D. Sugiyama, K. Ryo, T. Onishi, H. Fukuya, M. Nogami, Y. Ohno, N. Emoto, H. Kawai, et K.-I. Hirata, Utility of right ventricular free wall speckle-tracking *strain* for evaluation of right ventricular performance in patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011; 24:1101–1108.
95. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional *strain* imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007; 20:234–243.
96. Dandel M, Knosalla C, Lehmkuhl H, Hetzer R. Non-Doppler two-dimensional strain imaging-clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007; 20:1019.
97. Teske AJ, De Boeck BWL, Olimulder M, Prakken NH, Doevendans PAF, Cramer MJ. Echocardiographic assessment of regional right ventricular function: a head-to-head comparison between 2-dimensional and tissue Doppler-derived strain analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008; 21:275–283.
98. La Gerche A, Jurcut R, Voigt J-U. Right ventricular function by strain echocardiography. *Curr. Opin. Cardiol.* 2010; 25:430–436.

99. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'hooge J, Bijmens B. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004; 17:788–802.
100. Valsangiacomo Buechel ER, Mertens LL. Imaging the right heart: the use of integrated multimodality imaging. *Eur. Heart J.* 2012; 33:949–960.
101. Kjaergaard J, Snyder EM, Hassager C, Oh JK, Johnson BD. Impact of preload and afterload on global and regional right ventricular function and pressure: a quantitative echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006; 19:515–521.
102. Pirat B, McCulloch ML, Zoghbi WA. Evaluation of global and regional right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension using a novel speckle tracking method. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98:699–704.
103. A. Meris, F. Faletra, C. Conca, C. Klersy, F. Regoli, J. Klimusina, M. Penco, E. Pasotti, G. B. Pedrazzini, T. Moccetti, et A. Auricchio, Timing and magnitude of regional right ventricular function: a speckle tracking-derived strain study of normal subjects and patients with right ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23:823–831.
104. B. Goebel, R. Arnold, E. Koletzki, H. E. Ulmer, J. Eichhorn, M. Borggrefe, H. R. Figulla, et T. C. Poerner,. Exercise tissue Doppler echocardiography with strain rate imaging in healthy young individuals: feasibility, normal values and reproducibility. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2007; 23:149–155.
105. Curren M, López-Candales A, Edelman K, Gulyasy B. Normal parameters of right ventricular mechanics with exertion in healthy individuals: a tissue Doppler imaging study. *Am. J. Med. Sci.* 2011; 341:23–27.
106. Voilliot D et al. Assessment of right ventricular mechanics during physiological exercise in healthy individuals□: a 2D speckle imaging study, *Publication en cours*
107. F. Weidemann, F. Jamal, G. R. Sutherland, P. Claus, M. Kowalski, L. Hatle, I. De Scheerder, B. Bijmens, et F. E. Rademakers,. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002; 283:792–799.
108. S. Urheim, S. Cauduro, R. Frantz, M. McGoon, M. Belohlavek, T. Green, F. Miller, K. Bailey, J. Seward, J. Tajik, et T. P. Abraham Relation of tissue displacement and strain to invasively determined right ventricular stroke volume. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96:1173–1178.
109. A. La Gerche, A. T. Burns, D. J. Mooney, W. J. Inder, A. J. Taylor, J. Bogaert, A. I. Macisaac, H. Heidbüchel, et D. L. Prior. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *Eur. Heart J.* 2012; 33:998–1006.

110. Stefani L, Pedrizzetti G, De Luca A, Mercuri R, Innocenti G, Galanti G. Real-time evaluation of longitudinal peak systolic strain (speckle tracking measurement) in left and right ventricles of athletes. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009; 7:17.
111. Haddad F, Vrtovec B, Ashley EA, Deschamps A, Haddad H, Denault AY. The concept of ventricular reserve in heart failure and pulmonary hypertension: an old metric that brings us one step closer in our quest for prediction. *Curr. Opin. Cardiol*. 2011; 26:123–131.
112. La Gerche A, Burns AT, D’Hooge J, Macisaac AI, Heidbüchel H, Prior DL. Exercise strain rate imaging demonstrates normal right ventricular contractile reserve and clarifies ambiguous resting measures in endurance athletes. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012; 25:253–262.e1.
113. Saggar R, Sitbon O. Hemodynamics in pulmonary arterial hypertension: current and future perspectives. *Am. J. Cardiol*. 2012; 110:S9–S15.
114. Blumberg FC, Riegger GAJ, Pfeifer M. Hemodynamic effects of aerosolized iloprost in pulmonary hypertension at rest and during exercise. *Chest*. 2002; 121:1566–1571.
115. Hacobian M, Cohen MC, Atherton D, Wirth JA. Right ventricular exercise Echocardiographic Predictors Of Worsened Clinical Status In Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011.
116. M. Cameli, M. Lisi, F. M. Righini, C. Tsioulpas, S. Bernazzali, M. Maccherini, G. Sani, P. Ballo, M. Galderisi, et S. Mondillo Right ventricular longitudinal strain correlates well with right ventricular stroke work index in patients with advanced heart failure referred for heart transplantation. *J. Card. Fail*. 2012; 18:208–215.
117. Kutty S, Deatsman SL, Nugent ML, Russell D, Frommelt PC. Assessment of regional right ventricular velocities, strain, and displacement in normal children using velocity vector imaging. *Echocardiography*. 2008; 25:294–307.
118. F. Weidemann, B. Eyskens, F. Jamal, L. Mertens, M. Kowalski, J. D’Hooge, B. Bijnens, M. Gewillig, F. Rademakers, L. Hatle, et G. R. Sutherland, Quantification of regional left and right ventricular radial and longitudinal function in healthy children using ultrasound-based strain rate and strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002; 15:20–28.
119. Naito H, Arisawa J, Harada K, Yamagami H, Kozuka T, Tamura S. Assessment of right ventricular regional contraction and comparison with the left ventricle in normal humans: a cine magnetic resonance study with presaturation myocardial tagging. *Br Heart J*. 1995; 74:186–191.

VU

NANCY, le **17 septembre 2012**

Le Président de Thèse

NANCY, le **19 septembre 2012**

Le Doyen de la Faculté de Médecin

Professeur E. ALIOT

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/5025

NANCY, le **1^{er} octobre 2012**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur P. MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'échocardiographie permet une évaluation non invasive des patients atteints d'hypertension pulmonaire (HTP). Les nouveaux paramètres de déformation échographique comme le *strain* par la méthode du 2D Speckle-Tracking Imaging (2DSTI) sont de plus en plus utilisés pour évaluer de ventricule droit (VD), en particulier le VD pathologique. Le but de notre étude est d'une part d'évaluer la fonction ventriculaire droite à l'effort chez les patients atteints d'une HTP pré-capillaire et de définir leur valeur pronostique, et d'autre part d'étudier la corrélation entre les données morphologiques et fonctionnelles recueillies en échographie avec les paramètres hémodynamiques obtenus lors de la réalisation du cathétérisme cardiaque droit d'effort.

Entre décembre 2011 et juillet 2012, 15 patients (dont 12 atteints d'une HTAP) ont été inclus lors d'un bilan de réévaluation de leur HTP avec évaluation complète par échocardiographie et cathétérisme cardiaque droit d'effort. Une échocardiographie couplée à une épreuve d'effort adaptée à la maladie était réalisée grâce à un ergocyclomètre et les mesures suivantes étaient réalisées : fraction de raccourcissement en surface du ventricule droit (FRSVD), amplitude d'excursion de l'anneau tricuspide (TAPSE), vitesse maximale de déplacement de l'anneau tricuspide au niveau de son bord libre (onde S tricuspide), flux d'insuffisance tricuspide (IT) au doppler continu, ainsi que des coupes centrées sur le VD en 2 et 4 cavités et permettant l'analyse en post-traitement du *strain* par la méthode du 2DSTI. Lors du cathétérisme cardiaque droit ont été mesurés la pression de l'oreillette droite (POD), les pressions artérielles pulmonaires (PAPs, PAPm et PAPd), la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) et l'index cardiaque (IC).

Nous avons montré que les paramètres standards d'évaluation de la fonction ventriculaire droite et le *strain* dérivé du 2DSTI ne sont pas modifiés à l'effort chez les patients atteints d'HTP (FRSVD : $p=0,244$ et TAPSE : $p=0,139$). Ces données pourraient être expliquées par la persistance d'une réserve contractile du VD face à l'augmentation de la postcharge à l'effort chez des patients qui avaient par ailleurs une fonction ventriculaire droite subnormale au repos. Il existe par ailleurs une bonne corrélation entre certains paramètres standards et le cathétérisme droit d'effort.

Nous avons montré que la réalisation d'une échocardiographie d'effort chez les patients atteints d'HTP est faisable et réalisable. Des études avec un plus grand échantillon et plus de puissance sont nécessaires pour déterminer la place de l'échocardiographie d'effort dans l'évaluation de l'HTP.

TITRE EN ANGLAIS

Assessment of the right ventricle at rest and at exercise by echocardiography in patients with pulmonary hypertension.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2012

MOTS CLEFS :

Hypertension artérielle pulmonaire - Echocardiographie – 2D Speckle-Tracking Imaging – strain – Cathétérisme cardiaque droit – Exercice - Charge

INTITULES ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex