



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

Marine DI MÉGLIO

Le 1^{er} Avril 2016

INTÉRÊT DES VARIATIONS DES PARAMÈTRES ÉCHOCARDIOGRAPHIQUES APRÈS INITIATION THÉRAPEUTIQUE CIBLÉE DANS LA STRATIFICATION DU RISQUE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HYPERTENSION PULMONAIRE

Examineurs de la thèse :

M. Le Professeur Yves JUILLIÈRE	Président
M. Le Professeur François CHABOT	Juge
M. Le Professeur Edoardo CAMENZIND	Juge
Mme Le Docteur Christine SELTON-SUTY	Juge et directrice

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Asseseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUJEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER
Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND
Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
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
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL
Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT
Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre CRANCE
- Professeure Michèle KESSLER
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeure Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC
Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

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

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 René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

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

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

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

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

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

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

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

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

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

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

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

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

Professeur François ALLA - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

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)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

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

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

Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeur Gilbert FAURE

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

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

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

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

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

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

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

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

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

Professeur Jean-Claude MARCHAL

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

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

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

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)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

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

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

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

Professeure Annick BARBAUD - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

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

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

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

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

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

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

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

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL

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

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

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

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

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN

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

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

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

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure 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

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE 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 - Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER - Docteure Françoise TOUATI

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

Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Jean-Marie ESCANYE

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

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

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

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

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

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

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

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

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

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

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

Docteure Anne DEBOURGOGNE

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

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

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

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

Docteure Isabelle THAON

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

Docteur Laurent MARTRILLE

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

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

Docteure Aurore PERROT

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

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

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

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

Docteur Antoine KIMMOUN (*stagiaire*)

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

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

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

Docteur Nicolas GIRERD (*stagiaire*)

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

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

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

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

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

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

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

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

Docteur Stéphane ZUILY

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

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

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

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

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

Docteure Laure JOLY

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

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

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GÉNÉRALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

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

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON - Docteure Sophie SIEGRIST

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À notre Maître et Président du Jury, Monsieur le Pr Yves JUILLIÈRE

Professeur de Cardiologie et Maladies Vasculaires

Vous nous faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Nous vous en sommes très reconnaissants.

Nous n'oublierons pas votre dynamisme et votre investissement dans notre formation. Vos grandes connaissances dans le domaine de l'insuffisance cardiaque furent une base solide et inépuisable tout au long de notre parcours.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre plus grande gratitude et de notre plus profond respect.

À notre Maître et Juge, Monsieur le Pr François CHABOT

Professeur de Pneumologie

Nous vous remercions de nous avoir permis de mener à bien ce travail.

Votre rigueur et vos compétences scientifiques dans le domaine de l'hypertension pulmonaire forcent notre admiration.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de nos remerciements et notre profond respect.

À notre Maître et Juge, Monsieur le Pr Edoardo CAMENZIND

Professeur de Cardiologie et Maladies Vasculaires

Nous sommes honorés que vous ayez accepté de juger ce travail.

Nous avons grandement apprécié votre disponibilité et votre sens pédagogique.

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

À notre Maître et juge, Madame le Dr Christine SELTON-SUTY

Docteur en Cardiologie et Maladies Vasculaires

Je te remercie infiniment pour la confiance que tu m'as accordée en me proposant ce travail et espère en avoir été digne.

Ta patience, ta disponibilité et ton engagement tout au long de son élaboration furent d'une aide précieuse.

Je me souviendrai toujours de la passion et du talent avec lesquels tu exerces ce métier.

Puisses-tu trouver dans ce travail toute ma gratitude et mon profond respect.

À nos Maîtres d'internat ayant participé à notre formation :

- Mesdames les Dr V. Thuus, S. Henrion et Monsieur le Dr P. Admant : Merci pour votre accueil et vos enseignements lors de mes premiers pas d'interne dans votre service. Ce semestre à vos côtés fût riche en découvertes et m'a permis d'acquérir une base solide pour ma formation.
- Messieurs les Professeurs JP. Villemot et T. Folliguet, Mesdames les Dr MF. Mattei, C. Sirbu, C. Joseph, S. Kara-Mostefa, MR. Hirshi et MC. Delolme, Messieurs les Dr D. Grandmougin, M. Elfarra, F. Vanhuyse, M. Clavey, T. Hubert, H. Stancu : Merci pour votre accueil bienveillant dans le service de chirurgie-cardiovasculaire.
- Monsieur le Pr PE. Bollaert et S. Gibot, Mesdames les Dr M. Conrad, A. Cravoisy et Messieurs les Dr D. Barraud et L. Nace : Découvrir à vos côtés le monde de la réanimation fût un réel plaisir et un vrai privilège. Je conserve de ce stage des souvenirs qui me sont chers, et vous remercie pour votre gentillesse et pour la qualité de votre enseignement tant pratique que théorique.
- Mesdames les Dr N. Zannad, A. Zanutto, G. Tsintzila et Messieurs les Dr K. Khalife, M. Boursier, M. Yassine, J. Bertrand, M. Valla et F. Héliot : Merci pour votre investissement et votre dynamisme qui ont fait de ces six mois dans votre service une expérience très enrichissante.
- Messieurs les Pr E. Aliot, C. De Chillou et F. Zannad, Mesdames les Dr B. Brembilla-Perrot, C et I. Magnin-Poull, Messieurs les Dr O. Huttin, S. Lemoine, JM. Sellal, PA. Metzdorf, M. Andronache, F. Moulin, M. Angioi, B. Popovic, L. Freysz, N. Girerd, H. Blangy, K. Djaballah et S. Zully : je vous suis très reconnaissante pour l'ensemble de vos enseignements tout au long de mon parcours et de ces nombreux semestres passés à vos côtés. J'en retire aujourd'hui une solide expérience.

À tous mes chefs de clinique,

Pierre-Yves, Jérôme, Arnaud, Sylvain, Damien, Vladimir, Thibault, Clément, Charles-Henry: Merci pour votre présence tout au long de mon internat, vos compétences et votre gentillesse. Ce fût un plaisir d'approfondir ma formation auprès de vous. Votre enthousiasme et la confiance que m'avez accordée sont autant de souvenirs que je conserverai du travail effectué à vos côtés.

À ma grand-mère,

Qui a toujours cru en mes rêves, les a protégés et m'a offert la force de leur donner vie. Merci pour ta présence, tes conseils et ton écoute qui ont inspiré ma vie. De ce parcours si long, tu as suivi chaque étape de près comme de loin, et c'est une immense fierté de t'avoir près de moi aujourd'hui. Quatre-vingts années et tant d'élégance, tu es une grande dame ma petite mamy.

Et à mon grand-père,

Qui me manque tant et qui serait bien capable de descendre ici-bas pour s'asseoir à tes côtés et me regarder devenir médecin. Je sais combien il en serait fier. Continue à surveiller mon chemin de là-haut, à me persuader qu'une étoile précieuse veille sur moi.

À ma mère,

Pour la si belle personne que tu es, sans jamais te l'avoir assez dit. J'espère t'offrir aujourd'hui un peu de ce bonheur que tu mérites tant. Merci d'être cette maman si forte. Peu importent le monde et les détours que j'emprunte, tu n'es jamais loin de moi.

À mon père,

Qui doit trouver bien étrange aujourd'hui de me voir partager ce diplôme. Merci pour l'exemple que tu m'insuffles en ce domaine, pour l'excellent médecin que tu as été et que tu seras toujours.

Aux Nîmois,

Antoine, Fred, Linh, Florence, Luc, Noëllie, Colin, Nêmo, Djoudi, Claire. Vous avez ponctué ces années de quelques perles inoubliables. Merci à tous, malgré nos bien longues distances, de continuer à être présents chaque année pour rajouter une pierre à cet édifice.

À Cécile, qui a migré dans ce groupe d'illuminés, c'est un plaisir de voir nos chemins se retrouver à Nancy et de te voir devenir l'excellente pédiatre que tu promettais d'être lors de notre externat.

À Marie,

Qui fût d'abord une chef avant d'être une amie et m'a tant apporté dans chacun de ces rôles qu'il serait vain d'essayer d'y poser des mots. Merci de mettre de l'humour et de l'esprit dans chaque occasion. Et à ta si belle petite famille, Pierre-Yves et vos deux merveilleux garçons Siméon et Thomas. Je vous souhaite un bonheur sans mesure.

Aux Spinaliens,

Qui ont fait de l'internat d'Épinal, haut lieu de la décrépitude architecturale Vosgienne, un souvenir grandiose.

Anne, pour ta joie de vivre communicative et ton amour du chaource.
Morgane, peut être qu'un jour réussirons-nous à croiser nos routes sur le globe, toi qui aimes aussi visiter le monde. Je te souhaite une belle balade sur la planète et tout le bonheur que tu mérites.

À Camille, merci pour ta verve agressive mais toujours amicale et ton sens si parisien de la classe.

À Guillaume, Clotilde et leur magnifique petite Agathe, j'espère que vous allez agrandir cette déjà bien belle famille.

À Julie, en souvenir de ces nombreuses soirées des îles, merci pour ta gentillesse et ton accueil lors de mes premiers jours en terre du Nord Nancéenne.

À Laure et Yohann, pour vos innombrables RDV Barbecue... On peut dire que vous savez recevoir.

À mes co-internes de cardiologie, et surtout désormais amis, Ceux de ma promotion avec qui j'ai vécu tant de bons moments : Sarah, Julie, Guillaume, Nicolas, Charlotte, quatre belles années auprès de vous... Nicolas, avec qui j'ai partagé les stages, l'amitié, les soirées roulées et les fresques picturales. Merci d'avoir donné à la cardiologie autant de couleurs, avec ton calme et ta bonne humeur, ce fut un plaisir de vivre tout ça avec toi. Et bien sûr, à Maggy, notre fleur solaire, puisses tu un jour me pardonner d'avoir perdu sa tête dans un bus Martiniquais...

Julie, ma bonne Geneviève, par le dieu ventricule et par le sinus coronaire, je te souhaite un bel avenir dans le monde de la rythmologie ! Ce fût un plaisir de partager ce secteur 3 avec toi et de voir aujourd'hui cette amitié perdurer. Sarah, la bien nommée Dorlette, pour ton phrasé unique et poétique, ta répartie à fleur de peau, tu nous manques bien trop ici, j'en veux aux Parisiens de t'avoir déracinée...

Charlotte, parcours la planète et raconte-moi ce que tu y trouves ! Peut-être se croisera-t-on au fin fond d'un pays inconnu. Je te souhaite de vivre tous tes rêves.

Babeth rilette, ma belle Élisabeth !!! Qui fût présente pour mes tout premiers pas d'interne et m'a aidée à découvrir ce monde avec tant de bienveillance. En souvenir de ce pari tenu pour ta propre thèse, je te remercie du fond du cœur de l'absence de vengeance...

Rumas dont nos conversations nous ont toujours fait voyager, Pierre Adrien qui dans une bonne humeur perpétuelle m'a beaucoup appris, mon gentil chef

Charles-Henry qui répond toujours présent. Et aux plus jeunes, Marc, Pierre-Cyril, Samuel, Sarah, Mathieu Becker, Mathieu Bercker, Mathieu Echivard, Matthieu Ruppel, Sélin, Jordan, Raphaël, Gauthier, Nathalie Noirclerc, Nathalie Pace, Jérôme, Hugo : Ce fût un plaisir de travailler à vos côtés. Un merci particulier à Fabien qui aura partagé mon tout dernier semestre d'interne en USIC, merci pour ton aide précieuse et ta patience.

À mes co-internes de Réanimation, Léa, Amandine, Alice, et Aurélie, toutes devenues grandes et diplômées avec un talent que je vous envie.

À toutes les équipes soignantes, médicales, paramédicales, secrétaires, qui m'ont permis de trouver ma place dans chaque stage où j'ai exercé, merci pour votre gentillesse.

À cette grande équipe d'USIC, tous autant que vous êtes, merci pour votre compétence, votre disponibilité, votre calme et votre bonne humeur. Je perdrais trop de lecteurs à vous citer un par un tant vous êtes nombreux, mais je me souviendrai de chacun de vous. Vous offrez à ce métier parfois difficile, des moments magnifiques.

Aux filles du labo d'échographie, merci pour votre patience infinie, et plus particulièrement à Marie-Odile et Yamina pour leur amitié et leur bienveillance.

À ma troupe de théâtre, qui me permet d'improviser la vie...

À toutes les routes du monde qui continuent d'inspirer la mienne, et aux merveilleuses personnes que j'ai pu y rencontrer et qui m'ont donné tant de leçons de vie.

À Léo delibes, dont les trois actes de Lakmé ont largement contribué à l'écriture de cette thèse...

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS	22
RAPPELS THÉORIQUES.....	24
Partie 1 : L'hypertension pulmonaire.....	25
1. Définition.....	25
2. Épidémiologie.....	26
3. Classification	27
4. Diagnostic.....	29
4.1. Clinique.....	29
4.2. Radiographie thoracique	29
4.3. Explorations fonctionnelles respiratoires et gaz du sang.....	30
4.4. Électrocardiogramme.....	30
4.5. Scintigraphie ventilation-perfusion	31
4.6. Test de marche de 6 minutes	31
4.7. Bilan biologique.....	31
4.8. Échographie cardiaque (voir §3, <i>partie 2</i>).....	31
4.9. Cathétérisme cardiaque droit	31
4.9.1. Réalisation et principes du cathétérisme cardiaque droit.....	32
4.9.2. Mesures hémodynamiques.....	33
4.9.3. Les résultats du cathétérisme cardiaque droit	34
5. Évaluation pronostique.....	34
5.1. Évaluation pronostique clinique	36
5.2. Évaluation pronostique hémodynamique	37
5.3. Évaluation pronostique échographique.....	37
6. Traitement.....	38
6.1. Traitement conventionnel	38
6.1.1. Mesures générales.....	38

6.1.2. L'anticoagulation	39
6.1.3. Les diurétiques	39
6.1.4. Oxygénothérapie	39
6.1.5. Inhibiteurs calciques	39
6.2. Traitements spécifiques	40
6.2.1. Les inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline	40
6.2.2. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase.....	40
6.2.3. La prostacycline et ses analogues	41
6.3. Traitements combinés.....	42
6.4. Traitement chirurgical	43
6.4.1. L'atrioseptostomie	43
6.4.2. La thromboendartériectomie chirurgicale.....	44
6.4.3. La transplantation pulmonaire	44
6.5. Arbre décisionnel.....	45
Partie 2 : Le ventricule droit.....	46
1. Anatomie et physiologie.....	46
2. Le cœur droit dans l'HTAP	48
3. Évaluation échographique et fonction ventriculaire droite	49
3.1. Analyse morphologique.....	50
3.1.1. Mesure de l'oreillette droite.....	50
3.1.2. Mesure du ventricule droit	51
3.1.3. Index d'excentricité du VG.....	51
3.2. Évaluation de la fonction systolique du VD	51
3.2.1. Indices globaux	51
3.2.2. Indices régionaux	54
3.3. Évaluation de la fonction diastolique	57
3.3.1. Le flux tricuspide	57
3.3.2. Le doppler tissulaire à l'anneau tricuspide	58

3.3.3. Le temps de relaxation isovolumique du VD (TRIV)	58
3.4. Classification des paramètres de fonction diastolique et systolique du VD.....	59
3.5. Évaluation hémodynamique	59
3.5.1. Estimation de la PAPs.....	59
3.5.2. Estimation de la pression de l'oreillette droite	61
3.5.3. Estimation des résistances vasculaires pulmonaires	63
BILBIOGRAPHIE.....	64
ARTICLE : Interest of Echocardiographic Parameters Variations after Targeted Therapy Initiation in the Risk Stratification Among Patients with Pulmonary Hypertension.....	70
Abstract.....	72
Introduction.....	73
Methods.....	74
Results.....	77
Discussion.....	79
Conclusion.....	83
Figures and tables.....	84
DISCUSSION COMPLEMENTAIRE.....	90
BIBLIOGRAPHIE.....	100

ABRÉVIATIONS

- ASE : American Society of Echocardiography
- BNP : Brain Natriuretic Peptide
- BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
- CIA : Communication inter auriculaire
- CO : Monoxyde de carbone
- DTI : Doppler Tissulaire (Doppler Tissular Imaging)
- EACVI : European Association of Cardiovascular Imaging
- ECG : Électrocardiogramme
- EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires
- ETT : Échocardiographie transthoracique
- ESC : European Society of Cardiology
- FC : Fréquence Cardiaque
- FEVD: Fraction d'Éjection du Ventricule Droit
- FEVG: Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche
- FRsVD: Fraction de Raccourcissement du Ventricule Droit
- HTAP: Hypertension Artérielle Pulmonaire
- HTP : Hypertension Pulmonaire
- IC : Index cardiaque
- IP : Insuffisance Pulmonaire
- IPM : Index de performance myocardique
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- IT : Insuffisance Tricuspidienne
- ITV : Intégrale Temps Vitesse
- IVA : Isovolumic acceleration
- NO : Monoxyde d'Azote
- NYHA : New York Heart Association
- OD : Oreillette Droite
- OG : Oreillette Gauche
- OMS : Organisation mondiale de la Santé
- 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

- SaO₂ : Saturation en oxygène du sang artériel
- TAPSE : Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
- sGCs : Cellules satellites Gliales
- SvO₂ : Saturation en oxygène du sang veineux mêlé
- TCI : Temps de contraction isovolumique
- TM : Mode Temps-Mouvement
- TRIV : 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 Humaine
- 2DSTI : Mode 2D Speckle-Tracking Imaging

RAPPELS THÉORIQUES

Partie 1 : L'hypertension pulmonaire

1. Définition

L'hypertension pulmonaire (HTP), affection rare et mal connue, 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, objectivée lors de la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit (1).

L'HTP est considérée comme pré-capillaire quand la pression capillaire d'occlusion (ou pression capillaire moyenne) est inférieure à 15 mm Hg, et comme post capillaire si elle est supérieure à 15 mmHg.

Sous le terme d'« hypertension artérielle pulmonaire » (HTAP) sont regroupées différentes maladies touchant les artères pulmonaires de petit calibre entraînant une augmentation progressive des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) (> 3 unités Wood) en l'absence d'autres causes d'HTP pré-capillaires (maladies respiratoires, maladies thromboemboliques chroniques ou autres maladies rares). Elles aboutissent, lorsque les capacités d'adaptation du ventricule droit à l'augmentation des pressions pulmonaires sont dépassées, à une insuffisance cardiaque droite et au décès.

Table 3 Haemodynamic definitions of pulmonary hypertension^a

Definition	Characteristics ^a	Clinical group(s) ^b
PH	PAPm ≥ 25 mmHg	All
Pre-capillary PH	PAPm ≥ 25 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg	1. Pulmonary arterial hypertension 3. PH due to lung diseases 4. Chronic thromboembolic PH 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Post-capillary PH	PAPm ≥ 25 mmHg PAWP > 15 mmHg	2. PH due to left heart disease 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Isolated post-capillary PH (Ipc-PH)	DPG < 7 mmHg and/or PVR ≤ 3 WU ^c	
Combined post-capillary and pre-capillary PH (Cpc-PH)	DPG ≥ 7 mmHg and/or PVR > 3 WU ^c	

CO = cardiac output; DPG = diastolic pressure gradient (diastolic PAP – mean PAWP); mPAP = mean pulmonary arterial pressure; PAWP = pulmonary arterial wedge pressure; PH = pulmonary hypertension; PVR = pulmonary vascular resistance; WU = Wood units.

^aAll values measured at rest; see also section 8.0.

^bAccording to Table 4.

^cWood Units are preferred to dynes.cm⁻⁵.

Tableau 1 : définition hémodynamique de l’HTP selon les recommandations de l’ESC de 2015 (1).

2. Épidémiologie

L’incidence annuelle en France de l’hypertension artérielle pulmonaire est estimée à 2,4 cas par million d’habitants/an, ce qui correspond à une prévalence estimée à 15 cas/million d’habitants, avec une prédominance féminine (1,9 femmes pour un homme) selon le dernier registre national Français mené entre 2002 et 2003 auprès de 17 centres (2). Bien que pouvant survenir à tout âge, le pic de fréquence de l’HTAP se situe aux alentours de 50 ± 15 ans. 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, avec un taux de survie à 3 ans des cas incidents à 55% (3).

L’HTAP survient en général sous la forme de cas sporadiques (4). Un contexte familial est cependant retrouvé dans au moins 4 % des cas, bien que des études ultérieures aient avancé des valeurs supérieures, de l’ordre de 10 à 20%.

3. Classification

La classification des HTP, qui est régulièrement révisée au cours de congrès mondiaux, a pour objectif d'individualiser des situations présentant des similitudes physiopathologiques, cliniques et de prise en charge thérapeutique, et de les organiser en sous-groupes.

La première classification des HTP a été proposée par l'*Organisation Mondiale de la Santé* (OMS) en 1998 lors du World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension à Évian, puis revue et modifiée en 2003 à Venise (5) puis en 2008 à Dana Point (6) avec notamment la création d'un groupe 1' pour la maladie veino-occlusive.

La dernière classification des HTP a été proposée en 2013 à l'occasion du symposium mondial de l'HTAP qui s'est déroulé à Nice en février 2013 (6) et reprend les cinq groupes déjà reconnus depuis le symposium d'Évian en 1998, lorsque les termes d'HTP « primitives » et « secondaires » furent abandonnés.

Le groupe 1 se définit par les HTAP, le groupe 2 par les HTP associées à des maladies du cœur gauche, le groupe 3 par les HTP associées à des maladies respiratoires chroniques, le groupe 4 par les HTP post emboliques, et enfin le groupe 5 par les HTP associées à des mécanismes multifactoriels incertains.

Les dernières recommandations de l'*European Society of Cardiology* (ESC) sur l'HTP datant de 2015, reprennent cette classification (1).

Table 4 Comprehensive clinical classification of pulmonary hypertension (updated from Simonneau et al ⁵)

<p>I. Pulmonary arterial hypertension</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.1 Idiopathic 1.2 Heritable <ul style="list-style-type: none"> 1.2.1 BMPR2 mutation 1.2.2 Other mutations 1.3 Drugs and toxins induced 1.4 Associated with: <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1 Connective tissue disease 1.4.2 Human immunodeficiency virus (HIV) infection 1.4.3 Portal hypertension 1.4.4 Congenital heart disease (Table 6) 1.4.5 Schistosomiasis
<p>I'. Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomatosis</p> <ul style="list-style-type: none"> 1'.1 Idiopathic 1'.2 Heritable <ul style="list-style-type: none"> 1'.2.1 EIF2AK4 mutation 1'.2.2 Other mutations 1'.3 Drugs, toxins and radiation induced 1'.4 Associated with: <ul style="list-style-type: none"> 1'.4.1 Connective tissue disease 1'.4.2 HIV infection
<p>I''. Persistent pulmonary hypertension of the newborn</p>
<p>2. Pulmonary hypertension due to left heart disease</p> <ul style="list-style-type: none"> 2.1 Left ventricular systolic dysfunction 2.2 Left ventricular diastolic dysfunction 2.3 Valvular disease 2.4 Congenital / acquired left heart inflow/outflow tract obstruction and congenital cardiomyopathies 2.5 Congenital /acquired pulmonary veins stenosis
<p>3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia</p> <ul style="list-style-type: none"> 3.1 Chronic obstructive pulmonary disease 3.2 Interstitial lung disease 3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern 3.4 Sleep-disordered breathing 3.5 Alveolar hypoventilation disorders 3.6 Chronic exposure to high altitude 3.7 Developmental lung diseases (Web Table III)
<p>4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and other pulmonary artery obstructions</p> <ul style="list-style-type: none"> 4.1 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension 4.2 Other pulmonary artery obstructions <ul style="list-style-type: none"> 4.2.1 Angiosarcoma 4.2.2 Other intravascular tumors 4.2.3 Arteritis 4.2.4 Congenital pulmonary arteries stenoses 4.2.5 Parasites (hydatidosis)
<p>5. Pulmonary hypertension with unclear and/or multifactorial mechanisms</p> <ul style="list-style-type: none"> 5.1 Haematological disorders: chronic haemolytic anaemia, myeloproliferative disorders, splenectomy 5.2 Systemic disorders, sarcoidosis, pulmonary histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis 5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders 5.4 Others: pulmonary tumoral thrombotic microangiopathy, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure (with/without dialysis), segmental pulmonary hypertension

BMPR2 = bone morphogenetic protein receptor, type 2; EIF2AK4 = eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4; HIV = human immunodeficiency virus.

Tableau 2 : Classification de l'HTP selon les recommandations de l'ESC de 2015 (1).

4. Diagnostic

4.1. Clinique

De pronostic sombre, cette pathologie nécessite un diagnostic précoce et une prise en charge thérapeutique adaptée. Malheureusement, les signes cliniques de l'HTAP sont aspécifiques, tardifs, et variés, et de par son caractère rare, cette maladie fait encore l'objet d'une suspicion clinique faible.

Il y a trente ans, le temps moyen entre l'apparition des symptômes et le diagnostic était de 2 ans (7).

Les données provenant des registres les plus récents suggèrent encore un retard diagnostique persistant malgré une reconnaissance accrue et la disponibilité répandue de l'échocardiographie (3).

Les manifestations cliniques initiales de l'HTAP sont subtiles et aspécifiques, les patients rapportent généralement une altération de l'état général associé à une dyspnée d'effort.

Cette dernière, serait présente chez plus de 95% d'entre eux (8)(9), mais son apparition, progressive et négligée, explique le fréquent retard à la prise en charge.

En effet, ces symptômes ne sont souvent déclarés que lorsqu'ils limitent les activités physiques normales du patient, et traduisent déjà le retentissement de la maladie sur le cœur droit (cœur pulmonaire chronique).

Des douleurs thoraciques, des lipothymies ou des syncopes peuvent survenir, en particulier à l'effort, et représentent des critères majeurs de gravité de la maladie.

La recherche de signes d'insuffisance ventriculaire droite, survenant tardivement, doit être systématique.

4.2. Radiographie thoracique

Elle peut mettre en évidence une dilatation des cavités droites (cardiomégalie), du tronc pulmonaire, et des artères pulmonaires proximales. Seront également recherchés des signes en faveur d'une atteinte broncho-pulmonaire chronique, dans le cadre du bilan étiologique

4.3. Explorations fonctionnelles respiratoires et gaz du sang

Ils montrent habituellement un trouble ventilatoire restrictif discret, une hypoxémie et une hypocapnie de gravité variable avec alcalose respiratoire. La capacité de diffusion du monoxyde de carbone (TLCO) est habituellement abaissée de plus de 20% par rapport à la valeur théorique chez environ 75% des patients, reflétant l'atteinte vasculaire. On observe également une réduction légère à modérée des volumes pulmonaires.

Ces examens doivent être réalisés dans le cadre du bilan étiologique afin de rechercher une pathologie pulmonaire sous-jacente, pour mettre en évidence une insuffisance respiratoire chronique éventuelle, et pour obtenir une mesure de référence de la capacité de diffusion.

4.4. Électrocardiogramme

Les signes évocateurs sont 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 < onde S en V6, troubles de la repolarisation), une déviation axiale droite. Ces anomalies s'observent préférentiellement dans les cas d'HTP sévère et un ECG normal ne peut exclure le diagnostic.



Figure 1 : ECG d'un patient atteint d'HTP.

4.5. Scintigraphie ventilation-perfusion

Réalisée de manière systématique, elle est à la recherche d'une étiologie thromboembolique, ou toute autre pathologie obstructive de la circulation pulmonaire.

Elle peut éventuellement être remplacée par une angiographie pulmonaire ou par un angioscanner pulmonaire. Elle peut s'avérer normale ou objectiver des défauts perfusionnels hétérogènes diffus. La scintigraphie pulmonaire peut aussi révéler un shunt vrai en cas de passage extra-pulmonaire du marqueur.

4.6. 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 (10). Il permet une évaluation objective, simple et reproductible de la capacité fonctionnelle à l'effort. Cet examen devrait être réalisé avant toute introduction thérapeutique afin de servir de référence.

Une distance de marche < 332 m (11) et une désaturation en oxygène > 10% (12) indiquent un pronostic plus sombre chez les patients porteurs d'HTAP.

4.7. Bilan biologique

A visée principalement étiologique, il est nécessaire de pratiquer un bilan biologique initial comprenant entre autres : sérologie VIH, bilan hépatique, bilan thyroïdien et bilan immunologique (à la recherche notamment d'un lupus, d'une sclérodermie, d'une polyarthrite rhumatoïde...). Il sera complété par le dosage des BNP, utile au suivi et à l'évaluation pronostique (13).

4.8. Échographie cardiaque (voir §3, *partie 2*)

L'échographie cardiaque transthoracique de bonne qualité est indispensable, permettant une évaluation diagnostique, fonctionnelle et hémodynamique de l'hypertension pulmonaire (14).

4.9. Cathétérisme cardiaque droit

Le diagnostic de certitude de l'HTP et de l'HTAP repose sur le cathétérisme cardiaque droit, réalisé avec un cathéter de Swan-Ganz. Cet examen se doit d'être réalisé dans des

conditions standardisées, par des équipes entraînées afin d'en assurer la reproductibilité, 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 Pression artérielle Pulmonaire systolique (PAPs), la PAPm, la pression artérielle pulmonaire diastolique (PAPd), la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO), mais aussi les pressions auriculaires et ventriculaires droites, le débit cardiaque et donc l'index cardiaque (IC), les résistances vasculaires pulmonaires et systémiques.

Les mesures issues des cathétérismes se font à débit constant.

Une fois l'HTP confirmée, un test de vasoréactivité s'avère nécessaire.

4.9.1. Réalisation et principes du cathétérisme cardiaque droit

Le cathétérisme cardiaque droit s'effectue chez un patient en décubitus dorsal, au cours d'une anesthésie locale, 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 sous surveillance permanente de la morphologie des courbes de pressions afin de repérer la cavité dans laquelle se situe l'extrémité de la sonde et de vérifier l'absence de troubles du rythme induit. 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.

Le cathétérisme cardiaque droit permet de mesurer la PAPs, la PAPm, la PAPd, la PAPO, la pression de l'oreillette droite (POD), la pression du ventricule droit (VD), le débit cardiaque et donc l'index cardiaque (IC), les RVP ainsi que les résistances vasculaires systémiques.

Lorsque 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 positif en cas de diminution de la PAPm > 10 mmHg pour obtenir une valeur absolue de la PAPm < 40 mmHg et avec un débit cardiaque augmenté ou inchangé.

4.9.2. Mesures hémodynamiques

a) La PAPO

La PAPO est mesurée au-delà d'un ballonnet gonflé, obstruant une branche distale de l'artère pulmonaire. De ce fait, 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).

b) 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.

c) 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 (Q_c) par le rapport entre la consommation d' O_2 (VO_2) et la différence artério-veineuse en oxygène : $Q_c = VO_2 / (CaO_2 - CvO_2)$. La VO_2 est le produit du volume d'air expiré, et de la différence de contenu en O_2 de l'air inspiré et de l'air expiré. Le contenu en oxygène du sang veineux mêlé (CvO_2) se mesure dans l'artère pulmonaire et le contenu en oxygène du sang artériel (CaO_2) 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.

d) 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 ($1 UW : 1mmHg.min.L^{-1} = 80 dynes.s.cm^{-5}$).

4.9.3. Les résultats du cathétérisme cardiaque droit

Les valeurs moyennes des principales variables hémodynamiques sont répertoriées dans le tableau 3. Elles sont issues de données de plusieurs études internationales menées sur des volontaires sains (15)(16).

Variables Hémodynamiques	Valeurs moyennes
PAPm (mmHg)	14 ± 3
POD (mmHg)	1 – 6
Index cardiaque (L/min/m ²)	2,4 – 4
RVP (Unités Wood)	< 3

Tableau 3 : Valeurs normales des principales variables hémodynamiques pulmonaires (16).

5. Évaluation pronostique

Elle nécessite une approche multidisciplinaire, basée sur la clinique, la biologie, les évaluations à l'effort (test de marche de 6 minutes, cathétérisme cardiaque d'effort et analyse de la VO₂), l'échographie cardiaque et l'évaluation hémodynamique.

Dans les années 80, l'étude du registre de la « National Institutes of Health (NIH) » aux États Unis, a proposé l'utilisation d'une équation basée sur des variables

hémodynamiques lors de l'évaluation initiale des patients atteints d'HTP, dans l'estimation de la survie : La PAPm, la POD et l'IC (7).

En 2006, l'étude menée sur le registre REVEAL sur 2716 patients a formulé une équation pronostique utile à la détermination de la survie dans l'HTAP, prenant en compte un cortège de variables issues de la clinique, l'hémodynamique et l'imagerie : le sexe, la classe fonctionnelle selon la New York Heart Association (NYHA), le test de marche de 6 minutes, l'origine de l'HTAP, l'âge, les résistances vasculaires pulmonaires, la POD, l'insuffisance rénale, la tension artérielle de repos et la fréquence cardiaque, le taux de BNP, la présence d'un épanchement péricardique et la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO). L'utilisation de cette équation est considérée comme fiable à la fois lors de l'évaluation initiale du patient mais également lors de toute nouvelle évaluation lors de son suivi médical, permettant une approche pronostique continue (17).

L'étude du registre Français de Humbert *et al.* a retenu, en analyse multivariée, une équation pour l'évaluation du risque basée sur 3 facteurs indépendants au moment du diagnostic : le sexe, le test de marche des 6 minutes et l'IC (18).

Selon les dernières recommandations ESC 2015, les patients sont classés en catégorie de risque en termes de dégradation clinique ou de décès.

Le but du traitement est de maintenir les patients dans la catégorie à bas risque (définie avec une mortalité à un an < 5%), preuve d'une bonne efficacité thérapeutique, associant une bonne capacité à l'effort, une bonne qualité de vie et une bonne hémodynamique.

Chez les patients stables, le suivi est recommandé tous les 3 à 6 mois (grade IC).

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

6MWD = 6-minute walking distance; BNP = brain natriuretic peptide; CI = cardiac index; CMR = cardiac magnetic resonance; NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide; pred. = predicted; RA = right atrium; RAP = right atrial pressure; SvO₂ = mixed venous oxygen saturation; VE/VCO₂ = ventilatory equivalents for carbon dioxide; VO₂ = oxygen consumption; WHO = World Health Organization.

Tableau 4 : Évaluation du risque dans l'HTAP (1).

5.1. Évaluation pronostique clinique

La valeur pronostique des symptômes cliniques est à mettre en lien avec la progression de l'insuffisance cardiaque droite, conduisant à terme à une insuffisance cardiaque globale. La clinique donne ainsi des éléments essentiels sur la sévérité de la maladie, son retentissement fonctionnel et son évolution.

Lors des visites de suivi, il convient de rechercher à l'interrogatoire l'apparition d'une limitation à l'exercice, d'épisodes de douleurs thoraciques, d'arythmie, d'hémoptysie ou de syncope. L'examen physique quant à lui, recherche la présence de cyanose périphérique, et à un stade avancé, un cortège de signes d'insuffisance ventriculaire droite, tels que les œdèmes des membres inférieurs, l'hépatalgie/hépatomégalie, le reflux hépato-jugulaire, l'ascite, signant déjà une atteinte ventriculaire sévère.

Malgré sa variabilité inter-observateur (19), la classification de la dyspnée selon la NYHA demeure le facteur prédictif de survie le plus puissant, aussi bien au moment du diagnostic que lors du suivi. (20)(21).

Les résultats du test de marche de 6 minutes sont également un outil prédictif de mortalité. L'étude de Miyamoto *et al.* menée sur 43 patients porteurs d'HTP a en effet montré qu'une distance de marche < 332 m impliquait un taux de survie significativement plus bas chez ces patients (11). De plus, il s'agit d'un test de réalisation simple et non coûteux. Il est le plus couramment utilisé dans les centres de référence d'HTP.

5.2. Évaluation pronostique hémodynamique

Trois facteurs hémodynamiques essentiels sont retenus dans les dernières recommandations comme facteurs pronostiques : la POD, l'IC et la saturation veineuse en oxygène (SvO₂).

En 2012, Nickel *et al.* ont étudié ces paramètres ainsi que leur évolution au cours du traitement chez des patients porteurs d'HTAP. Au diagnostic, une POD élevée et une altération de l'IC et de la SvO₂ étaient associés à un mauvais pronostic (22).

5.3. Évaluation pronostique échographique

Selon les dernières recommandations, les deux principaux facteurs pronostiques en imagerie sont la surface de l'oreillette droite (OD) et l'épanchement péricardique. La catégorie de patients à bas risque est en effet définie par une surface de l'OD < 18 cm² et l'absence d'effusion péricardique.

Dans une étude prospective menée sur 25 patients, Bustamante *et al.* ont identifié la surface de l'OD et l'insuffisance tricuspide comme facteurs de risque indépendants de transplantation et de décès chez les patients porteurs d'HTP (23). L'étude de Raymond *et al.* conforte ces résultats en identifiant la surface de l'OD mais également l'épanchement péricardique et l'index d'excentricité diastolique comme facteurs pronostiques chez 81 patients atteints d'HTP sévère (24)

Entre 1999 et 2007, l'étude de Batal *et al.* menée sur une large série de 200 patients avec HTAP, a mis en lumière l'impact pronostique de la présence d'un épanchement péricardique en échographie et de sa persistance au cours du suivi. En effet, cet épanchement se retrouvait chez 20% des patients lors de l'évaluation initiale, ceux-là même qui présentaient une POD et des résistances vasculaires pulmonaires significativement plus hautes que les autres, ainsi qu'un index cardiaque plus altéré. La présence de cet épanchement à la première évaluation mais également sa persistance au cours du suivi, étaient chacune associées à un pronostic péjoratif. De plus cet épanchement apparaissait comme un facteur

prédictif indépendant de survie après ajustement sur l'âge, la classe NYHA et l'évaluation hémodynamique (25).

Forfia *et al.* ont démontré dans une étude prospective de 63 patients atteints d'HTP, la valeur du TAPSE comme marqueur de fonction ventriculaire droite et comme facteur pronostique (26).

Ameloot *et al.* ont identifié le dp/dt avec une valeur seuil < 410 mmHg/s comme facteur prédictif indépendant de mortalité chez des patients atteints d'HTP de groupe 1 ou 4 (27).

Dans une étude menée en 1999 par Mahapatra *et al.* chez 54 patients atteints d'HTP, la capacitance pulmonaire vasculaire était le facteur pronostique non invasif le plus puissant et le seul identifié en analyse multivariée (28).

L'étude de Yeo *et al.* a identifié l'indice de Tei (valeur seuil $> 0,83$) comme facteur pronostique dans l'HTP (29).

En conclusion, l'évaluation pronostique des patients porteurs d'HTP est essentielle pour caractériser la maladie, son évolution et son retentissement, et passe par une approche multidisciplinaire afin d'en étudier tous les aspects, cliniques, hémodynamiques et échographiques. Cette évaluation reste toujours à confronter à des paramètres éventuellement confondants, notamment la présence d'une maladie intercurrente.

6. Traitement

6.1. Traitement conventionnel

6.1.1. Mesures générales

Les recommandations de 2009 encourageaient une activité minimale en limitant les efforts à l'apparition d'une dyspnée. Cependant plusieurs études suggèrent le rôle bénéfique de la réadaptation à l'effort chez les patients avec HTAP. L'essai contrôlé randomisé de Mereles *et al.* avait déjà démontré une amélioration de la capacité fonctionnelle d'effort, et de la qualité de vie, chez les patients avec HTP prenant part à un programme d'entraînement, en comparaison au groupe non entraîné (30). Depuis, plusieurs études sont venues asseoir ces données en étudiant différents modèles d'entraînement à l'effort (31)(32).

La grossesse est contre-indiquée en raison de ses conséquences hémodynamiques qui entraînent un risque accru pour la mère et l'enfant.

L'hypoxie entraînant une vasoconstriction pulmonaire et majorant ainsi l'HTAP, les séjours en altitude doivent être évités.

Les anesthésies générales sont limitées au cas de nécessité absolue, auprès d'une équipe spécialisée.

Les vaccinations antigrippales et anti-pneumococciques sont fortement conseillées.

6.1.2. L'anticoagulation

Compte tenu de l'importance des lésions thrombotiques in situ observées chez les patients atteints d'HTP, un traitement anticoagulant oral est conseillé, et s'avère bénéfique sur la mortalité (33).

La place des nouveaux anticoagulants n'a toutefois pas encore été évaluée, de nouvelles études sont en cours dans cette optique.

6.1.3. Les diurétiques

Basée sur l'expérience clinique, leur prescription est bénéfique chez les patients avec signes d'insuffisance cardiaque droite. Ils diminuent la volémie et la congestion hépatique.

Le choix des diurétiques ainsi que leur adaptation posologique, sont laissés à la faveur du praticien, et doivent répondre aux données cliniques (poids, œdèmes des membres inférieurs), échographiques (taille de la veine cave inférieure...) et hémodynamiques.

6.1.4. Oxygénothérapie

Elle est prescrite en cas d'hypoxémie ($PaO_2 < 60\text{mmg}$) et s'avère essentiellement bénéfique à l'effort. En cas de shunt droit-gauche son intérêt est plus discutable car il s'agit dans ce cas d'une hypoxémie réfractaire non corrigée par l'administration d'oxygène.

6.1.5. Inhibiteurs calciques

Ils sont utilisés en cas de positivité du test de réversibilité au NO effectué lors du cathétérisme droit. Les patients sont considérés comme répondeurs en cas de baisse de la PAPm de plus de 10mmHg pour atteindre une valeur inférieure à 40mmHg avec débit cardiaque normal ou élevé (34).

6.2. Traitements spécifiques

Il suit les trois principales voies physiopathologiques :

6.2.1. Les inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline

Le Bosentan (Tracleer®) est un inhibiteur mixte des récepteurs ETA et ETB. Administré par voie orale, il est indiqué dans l'HTAP chez les patients en classe fonctionnelle NYHA II et III. 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 (35). Dans l'étude EARLY prospective randomisée et contrôlée, portant sur des patients de stade II, Galié *et al.* ont montré que le Bosentan administré pendant six 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 d'en moyenne 11,2 m par rapport au placebo. Ces résultats affirmaient le rôle important d'un traitement précoce (36)

L'Ambrisentan (Volibris®) est également un inhibiteur sélectif des récepteurs ETA de l'endothéline qui s'administre par voie orale. Il est indiqué dans l'HTAP de classe II et III, et améliore la capacité à l'effort (37)

Le Macitentan (Opsumit®), inhibiteur mixte des récepteurs Eta et ETB, administré par voie orale, est indiqué dans l'HTAP de classe II et III (38). Les dernières études menées objectivent une réduction significative du critère composite de morbi-mortalité chez les patients porteurs d'HTAP, et une amélioration de la capacité à l'effort.

6.2.2. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase

Le Sildenafil (Revatio®) et le Tadalafil (Adcirca®) sont des vasodilatateurs inhibant la phosphodiesterase de type 5 (PDE5). La PDE5 est une enzyme indispensable à 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 qu'à l'inverse la PDE5 la freine. L'action de PDE5 favorise donc la vasoconstriction des vaisseaux pulmonaires et de ce fait l'hypertension.

Le Sildénafil qui agit comme bloqueur de l'action de la PDE5, favorise ainsi la vasodilatation pulmonaire. Administré par voie orale en trois prises par jour, Les études cliniques ont montré

une amélioration significative du test de marche de 6 minutes, une stabilisation ou une amélioration du stade de la classification NYHA et une amélioration des paramètres hémodynamiques mesurés par cathétérisme cardiaque droit (39).

Le Tadalafil en une prise par jour améliore la capacité d'effort, les symptômes, les données hémodynamiques (40) et le délai avant dégradation clinique.

Le Riociguat (Adempas®), à l'instar du Tadalafil, Sildenafil et Vardenafil, qui améliorent la voie du NO-cGMP en ralentissant la dégradation du cGMP, améliore la production de cGMP. Un essai contrôlé randomisé mené sur 443 patients traités par Riociguat 2,5 mg a montré des résultats favorables sur la capacité à l'effort et les données hémodynamiques. L'effet indésirable principal en comparaison au placebo fût la survenue de syncope (respectivement 4% vs 1%) (41).

6.2.3. La prostacycline et ses analogues

La prostacycline, produite principalement par les cellules endothéliales, induit une vasodilatation puissante de tous les lits vasculaires. Ce composé est un inhibiteur endogène de l'agrégation plaquettaire, dont les deux rôles principaux sont la cytoprotection et l'action antiproliférative (42). Des études ont déjà mis en lumière la dérégulation des voies métaboliques de la prostacycline chez les patients porteurs d'HTAP avec notamment une réduction de l'expression de la prostacycline synthase et de ses métabolites dans les artères pulmonaires.

L'Époprosténol (Flolan®), prostacycline synthétique à courte demi-vie, est donc utilisé à des fins thérapeutiques, chez les patients en stade fonctionnel III ou IV, améliorant les symptômes, la capacité à l'effort et les données hémodynamiques (43). Du fait de sa courte demi-vie, son inconvénient principal reste son mode d'administration sur 24H par voie intraveineuse (IV) via un cathéter tunnélisé. Outre ces contraintes d'administration, ses principaux effets indésirables sont des céphalées, un flush facial, des nausées, vomissements, ainsi qu'une inflammation au point d'injection de la perfusion.

Bien que l'étude de Sitbon *et al.* (20) ait démontré que le pronostic après 3 mois de traitement était meilleur chez les patients classés en stade I et II par rapport à ceux de classe III ou IV, le traitement de longue durée à l'Époprosténol n'est pas idéal de par ses effets secondaires et ses contraintes d'administration.

Le Beraprost est le premier analogue oral de la prostacycline. Une première étude menée en Europe (44) et une seconde aux USA (45), ont montré une amélioration de la capacité d'exercice, mais sans amélioration hémodynamique notable, ni bénéfice sur le long terme.

L'Iloprost (Ventavis®) est utilisé en inhalation, avec des séances de nébulisation d'environ 15 minutes, entre 6 et 12 fois par jour (durée d'action de 2 heures) (46). Il est recommandé chez les patients NYHA II. L'administration IV continue d'Iloprost apparaît aussi efficace que l'Époprosténol dans de petites séries de patients chez les patients avec HTAP ou hypertension pulmonaire chronique thrombo-embolique (47).

Le Tréprostinil (Remodulin®) est administrable en continu par voie intraveineuse ou sous cutanée. La différence majeure avec l'Époprosténol est sa demi-vie, relativement plus longue (2 à 4 heures). Une étude comparant placebo et Tréprostinil par voie sous cutanée, menée sur 12 semaines, a montré une amélioration de la capacité d'effort, de la classe fonctionnelle et de la qualité de vie sous Tréprostinil. Le principal effet indésirable reste la douleur au point de ponction (48).

Le Selexipag est un agoniste oral spécifique des récepteurs à la prostaglandine I2. Dans un récent essai pilote mené chez des patients avec HTAP, le Selexipag a démontré une réduction des RVP après 17 semaines (49).

6.3. Traitements combinés

La combinaison de plusieurs thérapies, associant 2 classes ou plus, est une option attractive pour le contrôle de l'HTAP. En effet, chacune des trois voies physiopathologiques impliquées dans la maladie peuvent être spécifiquement ciblées par les thérapies : la voie des prostacyclines, la voie de l'endothéline et la voie du NO [PDE 5 et cellules stellites gliales (sGCs)].

L'expérience des thérapies combinées croît dans la prise en charge des HTAP, et à ce titre une récente méta-analyse portant sur 6 essais randomisés contrôlés incluant 858 patients a été publiée (50). Comparée au groupe contrôle la thérapie combinée réduit le risque d'aggravation clinique (risque relatif (RR) 0,48, intervalle de confiance (IC) 95% = [0,26-0,91], $p = 0,023$), améliore de 22 m le test de marche de 6 minutes, et réduit la PAP, la POD et les RVP, alors que l'incidence d'effets indésirables était similaire dans les deux groupes.

La combinaison séquentielle des thérapies est la méthode la plus largement utilisée, à la fois dans les essais cliniques et dans la pratique clinique : À partir d'une monothérapie, s'ajoute une seconde puis une troisième ligne de thérapie en cas de résultats cliniques décevants ou de détérioration.

Measure/treatment	Class ^a -Level ^b						Ref. ^c
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
Ambrisentan + tadalafil ^d	I	B	I	B	IIb	C	247
Other ERA + PDE-5i	IIa	C	IIa	C	IIb	C	-
Bosentan + sildenafil + i.v. epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C	246
Bosentan + i.v. epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C	198,245
Other ERA or PDE-5i + s.c. treprostinil			IIb	C	IIb	C	-
Other ERA or PDE-5i + other i.v. prostacyclin analogues			IIb	C	IIb	C	-

ERA = endothelin receptor antagonist; i.v. = intravenous; PDE-5i = phosphodiesterase type 5 inhibitor; RCT = randomized controlled trial; s.c. = subcutaneous; WHO-FC = World Health Organization functional class.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

^dTime to clinical failure as primary endpoint in RCTs or drugs with demonstrated reduction in all-cause mortality (prospectively defined).

Tableau 5 : Recommandation pour l'efficacité des thérapies combinées initiales dans l'HTAP (groupe 1) selon l'Organisation Mondiale de la Santé.

6.4. Traitement chirurgical

6.4.1. L'atrioseptostomie

Elle consiste à créer un shunt droit-gauche, permettant 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 (51)(52). Cette technique, réservée aux patients en échappement thérapeutique, en attente d'une transplantation, n'a jamais fait la preuve de son efficacité lors d'essais cliniques contrôlés. Devant être considérée comme un geste palliatif, elle n'est que rarement proposée bien que des effets spectaculaires sur la symptomatologie aient été rapportés (53).

6.4.2. La thromboendartériectomie chirurgicale

Elle est indiquée dans les HTP post emboliques, en stade III ou IV NYHA, et lorsque les RVP sont élevées. Cette intervention est réalisable lorsque le thrombus est accessible par voie chirurgicale (artère pulmonaire, branches lobaires).

6.4.3. La transplantation pulmonaire

C'est le seul traitement curatif. Elle peut être bi-pulmonaire ou cardio-pulmonaire. Elle est réservée aux patients dont l'atteinte est évoluée (stade III ou IV) sous traitement médical. Le taux de survie à 5 ans est de 45-50% avec des preuves d'amélioration de la qualité de vie (54).

6.5. Arbre décisionnel

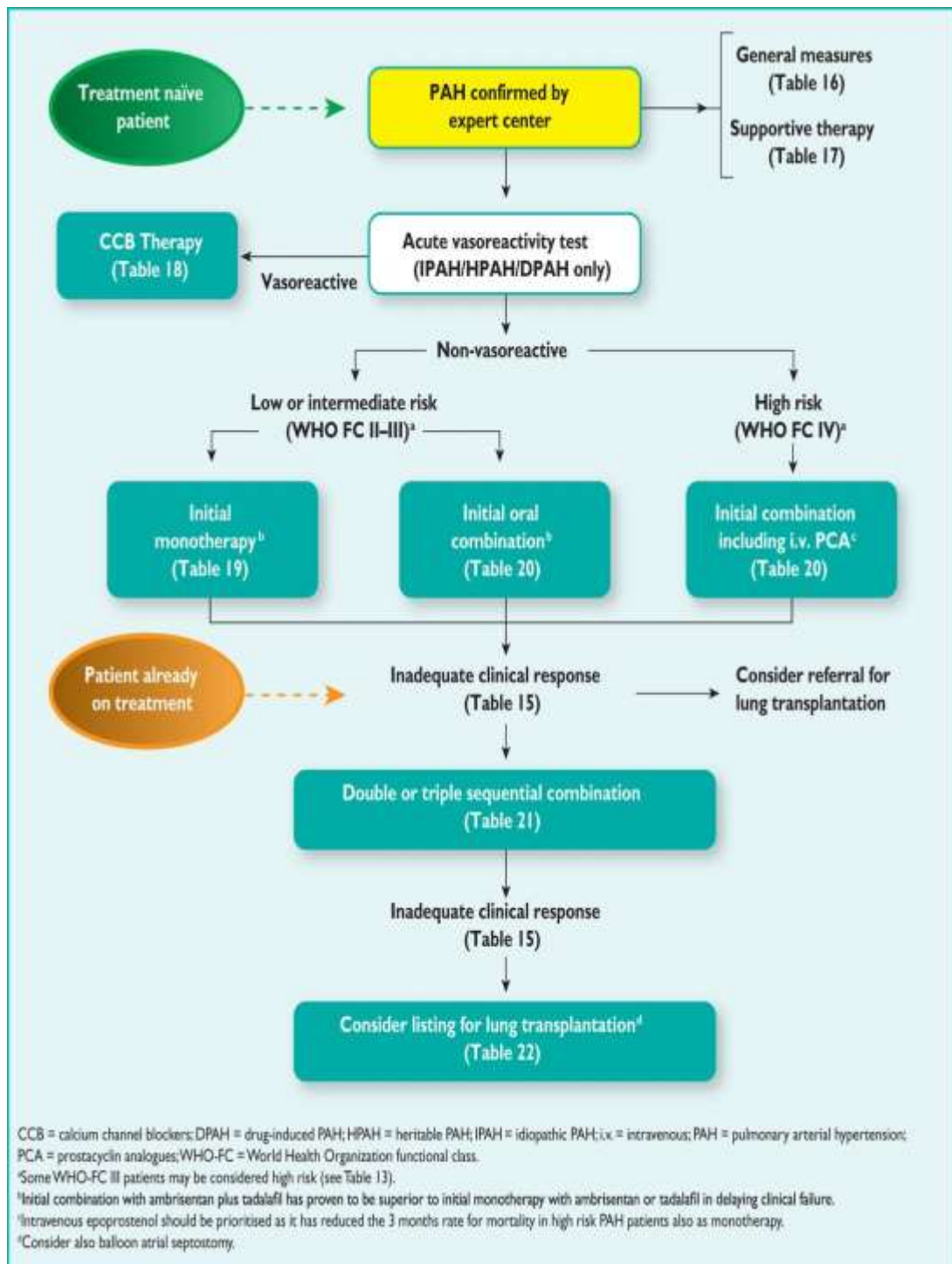


Figure 2 : Algorithme décisionnel thérapeutique dans l'HTAP selon les recommandations de l'ESC 2015 (1).

Partie 2 : Le ventricule droit

1. Anatomie et physiologie

Longtemps considéré comme accessoire en cardiologie au point qu'il fût un temps appelé « the forgotten chamber » (55)(56), ce n'est que récemment que le VD a gagné en intérêt, jusqu'à devenir maintenant une priorité dans la recherche cardiovasculaire. Cette prise de conscience est notamment advenue avec la démonstration du rôle central de la dysfonction VD dans le pronostic et le devenir de nombreuses cardiopathies acquises ou congénitales (57). 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.

Dans le cœur normal, le VD est la cavité cardiaque la plus antérieure, située immédiatement en arrière du sternum, qui délimite le bord inférieur de la silhouette cardiaque. Sa géométrie complexe est très différente de la forme ellipsoïde et concentrique du ventricule gauche (VG) et de ce fait plus difficile à modéliser. 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.

Les voies d'admission et d'éjection du VD sont respectivement limitées par les anneaux valvulaires pulmonaire et tricuspide. Le VD peut être subdivisé en 3 composantes : L'appareil valvulaire tricuspide (valve tricuspide, cordages, muscles papillaires) ou chambre d'admission ; la partie apicale composée de fibres trabéculées ; et une zone infundibulaire qui représente la chambre d'éjection.

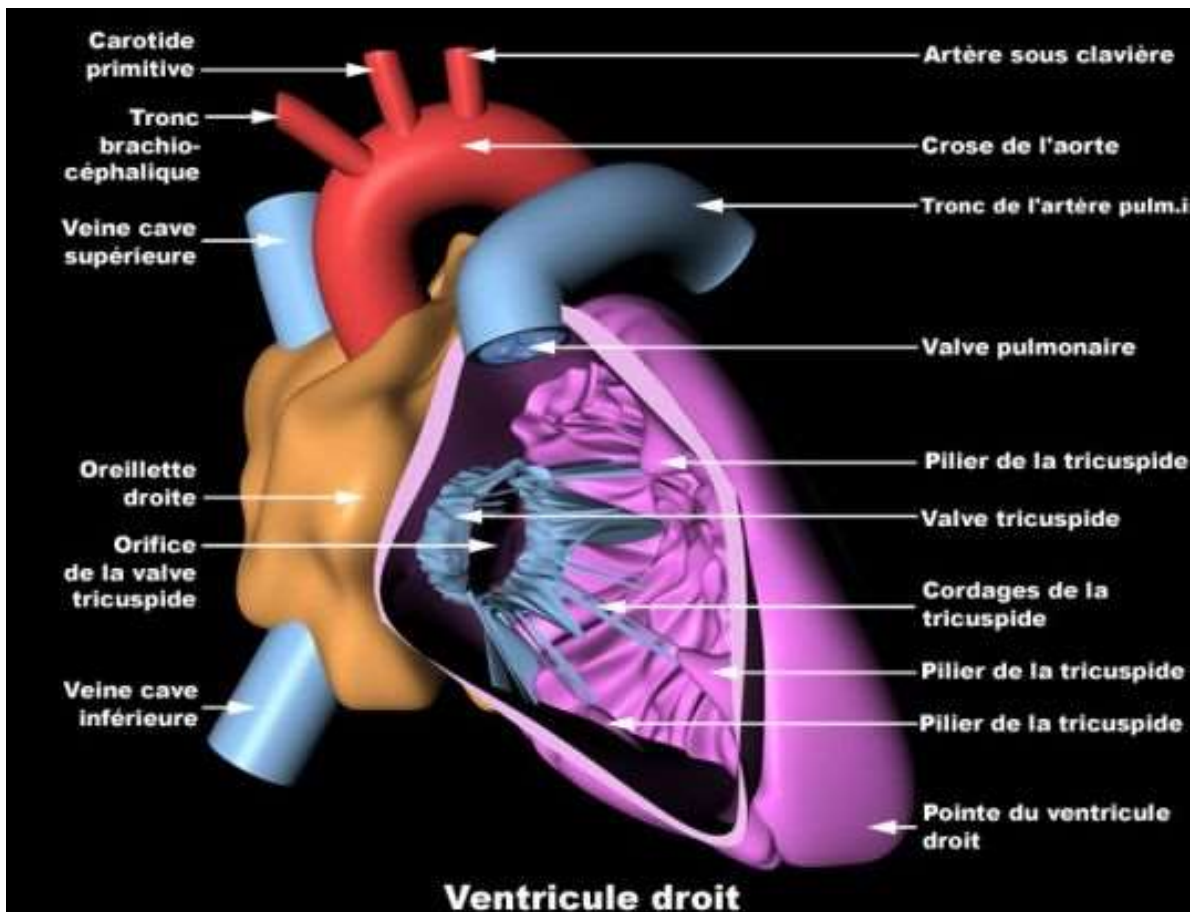


Figure 3 : Schéma d'un ventricule droit ouvert.

Contrairement au VG qui contient une couche 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. En situation normale, le VD a pour fonction d'éjecter le sang vers les artères pulmonaires contre des résistances plus faibles que celles auxquelles le VG est confronté. De ce fait le myocarde du VD est plus fin, entre 2 et 3 mm d'épaisseur en diastole, contre 8 à 11 mm pour la paroi du VG.

Le rôle du VD est également de recevoir le retour veineux systémique (en maintenant une pression veineuse systémique basse pour éviter la congestion en amont) et d'éjecter ce volume sanguin vers l'artère pulmonaire (en maintenant une pression de perfusion pulmonaire permettant les échanges gazeux au niveau des alvéoles pulmonaires). Habituellement donc, 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) du fait 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 relativement constant (57)(58).

Trois mouvements essentiels composent la contraction du VD :

-*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 circonférentiel*, due à la contraction du VG.

Cette contraction suit un mouvement péristaltique, avec une contraction de l'infundibulum qui survient 25 à 50 ms après celle de la chambre d'admission (59). Parmi ces mouvements, le raccourcissement longitudinal est le principal artisan de la fonction contractile du VD (60).

Le mouvement de contraction du VD est étroitement lié à celui du VG pour 3 raisons essentielles :

- Ils partagent le septum inter-ventriculaire
- Le bord libre du VD est relié au VG au niveau du septum inter-ventriculaire antérieur et postérieur
- Ils sont mutuellement encerclés par les fibres épicaudiques et partagent le même espace intrapéricardique.

2. Le cœur droit dans l'HTAP

Le fonctionnement du VD est au centre de la physiopathologie clinique de l'HTAP (61). De par la finesse de sa paroi, il s'avère très compliant et peut s'adapter à de grandes variations de volume et débit en conservant des pressions physiologiques. Il est cependant bien plus sensible que le VG aux variations de la post charge. Il est néanmoins protégé par les capacités d'adaptation de la circulation pulmonaire (recrutement et distensibilité des artérioles) qui permettent d'éviter une élévation trop importante des pressions pulmonaires lorsque le débit augmente, notamment à l'effort.

En cas d'élévation chronique des pressions pulmonaires, on observe successivement :

- Une hypertrophie du myocarde. En effet en cas d'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 selon la loi de Laplace.
- Une dysfonction systolique du VD lentement progressive. Les mécanismes possiblement impliqués dans la progression de la dysfonction 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 dilatation de l'anneau tricuspide avec élévation des pressions télédiastoliques, entraînant une insuffisance tricuspide fonctionnelle
- Une élévation des pressions de remplissage du VD et une dysfonction diastolique, le VD ne peut alors plus amortir les variations du retour veineux en maintenant un débit pulmonaire constant. L'hypovolémie conduit à une baisse du débit pulmonaire et à une hypoxémie.

Avec l'hypertrophie et la dilatation, le VD devient progressivement plus sphérique, s'élargit et le septum interventriculaire s'aplatit jusqu'à devenir paradoxal, ce qui favorise la dysfonction diastolique du VG.

3. Évaluation échographique et fonction ventriculaire droite

Il est désormais admis que la fonction ventriculaire droite est un facteur pronostique dans l'HTP. L'évaluation de la morphologie et de la fonction VD est donc un enjeu primordial.

L'échographie cardiaque est une méthode simple, non invasive, accessible, relativement peu coûteuse et sans effet secondaire. Ses nombreux avantages font de cet examen une référence pour l'évaluation de la morphologie et de la fonction du VD dans la pratique clinique. Toujours en développement avec notamment l'éclosion de nouvelles techniques (échographie 3D, strain...), elle offre de nouvelles méthodes d'analyse du VD, chacune ayant des avantages et des inconvénients (62).

Malheureusement, de par sa géométrie complexe, ses trabéculations prononcées rendant imprécise la délimitation de l'endocarde, et sa position anatomique antérieure, l'étude du VD reste délicate en échographie et nécessite plusieurs incidences pour une évaluation structurelle complète.

Les mesures recueillies dans notre étude sont basées sur les dernières recommandations de l'*American Society of Echocardiography* (ASE) et de l'*European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI) datant de 2015 (63).

3.1. Analyse morphologique

3.1.1. Mesure de l'oreillette droite

L'oreillette droite (OD) est un réservoir pour le retour veineux systémique lorsque la valve tricuspide (VT) est fermée ; elle se comporte comme un conduit passif à la phase précoce de la diastole lorsque la VT s'ouvre, et comme un conduit actif en fin de diastole durant la contraction atriale.

La mesure de surface de l'OD se fait en coupe apicale 4 cavités, qui est l'incidence acoustique de choix pour son évaluation morphologique. La mesure s'effectue en télésystole lorsque le volume de l'OD est maximal. Le tracé débute du bord latéral de l'anneau tricuspide, suit le contour de l'endocarde de l'oreillette et se termine au bord septal de l'anneau, en prenant soin d'exclure l'aire entre l'anneau et les feuillets de la valve tricuspide, la veine cave inférieure et supérieure ainsi que l'auricule droit. L'OD est considérée dilatée lorsqu'elle dépasse 18 cm².

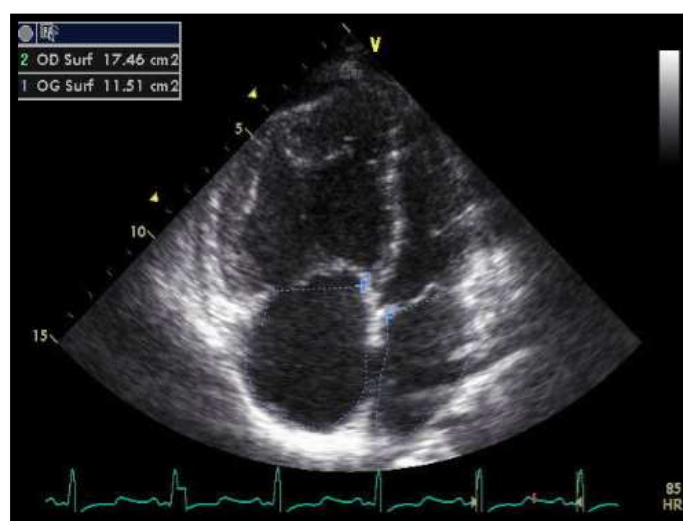


Figure 4 : Mesure des surfaces atriales.

3.1.2. Mesure du ventricule droit

Bien que ne pouvant décrire parfaitement la forme complexe du VD, ses dimensions se mesurent depuis la coupe apicale 4 cavités, en télédiastole. En situation normale, le VD apparaît plus petit que le VG, ne dépassant généralement pas les deux tiers de la taille de ce dernier. Un rapport VD/VG supérieur à 0,6 est en faveur d'une dilatation du VD.

Plus précisément, 3 mesures sont réalisées : diamètre basal, médian et longitudinal.

Un diamètre basal > 41 mm, médian > 35 mm et longitudinal > 83 mm, sont le reflet d'un VD dilaté. À noter que lors d'une dilatation importante du VD, le VG qui occupe normalement l'apex est refoulé par le VD qui l'occupe donc majoritairement.

3.1.3. Index d'excentricité du VG

En raison de l'interdépendance des deux ventricules, la surcharge volumétrique et/ou barométrique du VD se traduit par un aplatissement voire une inversion de la courbure septale (on parle alors de septum paradoxal). Cette anomalie s'objective via la mesure de l'index d'excentricité qui correspond au rapport « diamètre antéro-postérieure/diamètre septolatéral du VG ». La mesure des diamètres est réalisée en télédiastole et en télésystole sur une coupe parasternale petit axe médioventriculaire. Ce rapport est normalement égal à 1. Une valeur > 1 en télédiastole suggère une surcharge volumétrique du VD, une valeur > 1 en télédiastole et télésystole suggère une surcharge barométrique.

3.2. Évaluation de la fonction systolique du VD

3.2.1. Indices globaux

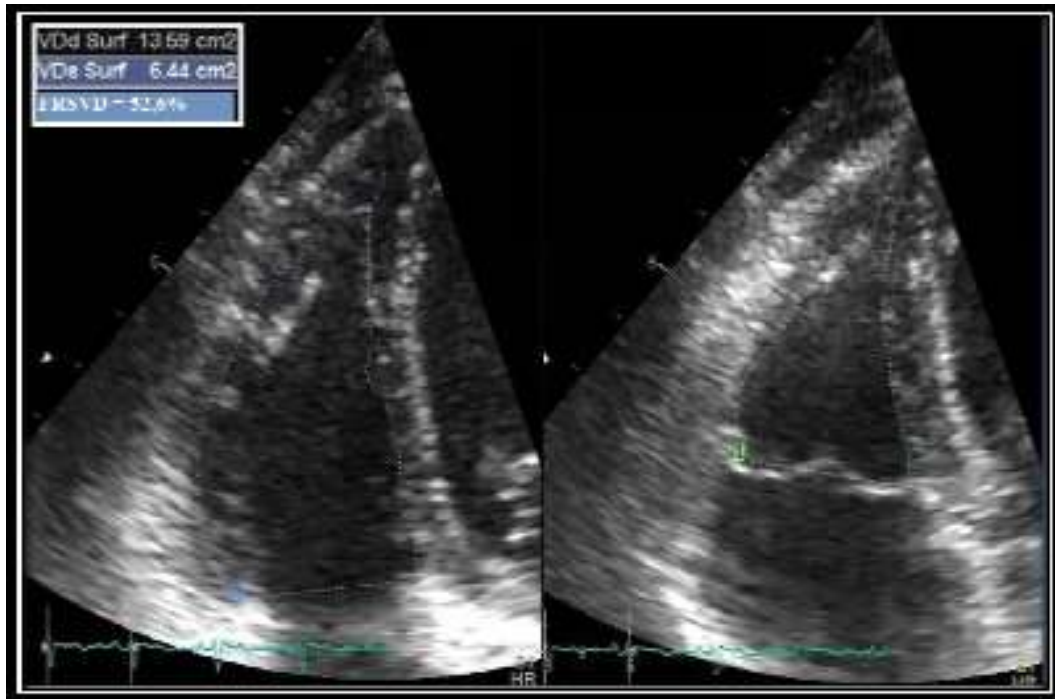
a) Fraction de raccourcissement de surface

Elle est définie par le rapport :

$$\frac{\text{Surface TD} - \text{Surface TS}}{\text{Surface TD}} \times 100$$

Sa valeur normale de référence est > 35%, mais sa limite essentielle est son manque de reproductibilité dû à la difficulté de délimitation des parois du VD, limite qui devient

néanmoins moins gênante avec l'amélioration de la qualité des images. Elle est obtenue en traçant les contours de l'endocarde du VD en coupe apicale 4 cavités, en systole et diastole, en prenant soin d'exclure les trabéculations. Une bonne corrélation avec la FEVD obtenue en IRM a été démontrée (64)



Surface télédiastolique

Surface Télésystolique

Figure 5 : Fraction de raccourcissement de la surface du VD.

b) dP/dT

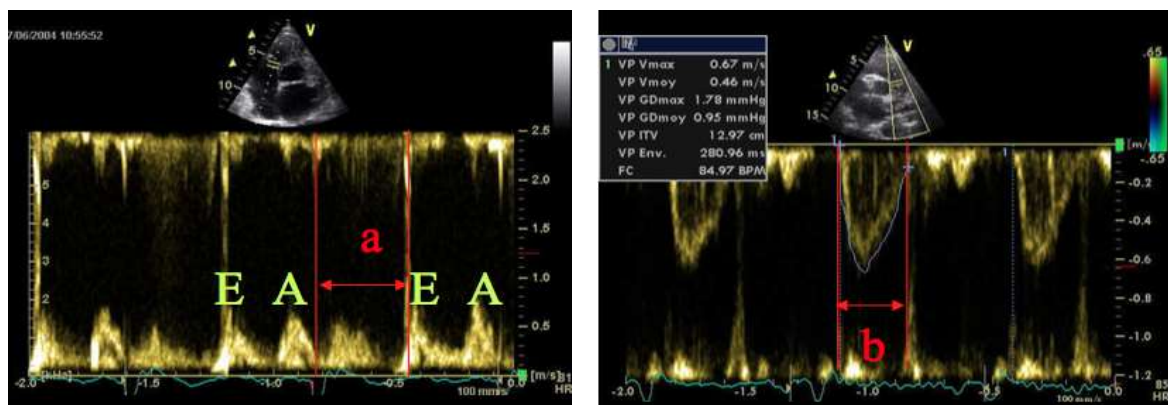
Ce paramètre correspond en hémodynamique au pic maximum de la dérivée première de la pression ventriculaire. Il est considéré comme un indice de contractilité.

En échographie il s'obtient à partir du flux d'IT en mesurant le temps s'écoulant entre les vitesses de 0,5 à 2 m/s ; La pression entre ces deux points se calcule selon la formule de Bernoulli à 15 mmHg. Le dP/dT correspond à ces 15 mmhg divisés par ce temps en seconde. Les valeurs normales sont supérieures à 400mmHg.

Son inconvénient principal est sa forte dépendance aux conditions de charge (65).

c) Index de performance myocardique (IPM)

Cet indice fût pour la première fois décrit par Tei *et al.* et en a gardé la dénomination. Il s'agit d'un index de fonction ventriculaire globale, caractérisant à la fois la contraction et la relaxation du myocarde. Il correspond au temps de relaxation (TRI) et de contraction isovolumique (TCI), divisé par le temps d'éjection (TE). Il peut se mesurer selon deux méthodes différentes : via le doppler tissulaire pulsé sur le bord latéral de l'anneau tricuspide ou via le doppler pulsé sur le flux tricuspide et d'éjection du VD. La méthode utilisant le doppler tissulaire a le gros avantage de mesurer l'ensemble des paramètres sur un même cycle, contrairement à la méthode avec doppler pulsé conventionnel qui se base sur des cycles différents et contraint donc à vérifier la régularité des cycles. La valeur normale via le doppler pulsé est inférieure à 0,43 et inférieure à 0,54 via le doppler tissulaire. En cas d'HTAP, le TRI et le TCI s'allongent alors que le TE diminue, aboutissant à une augmentation de l'indice de Tei aux alentours de 0,90. Ses avantages principaux sont sa faisabilité et sa reproductibilité, mais il ne doit pas être mesuré sur des intervalles R-R irréguliers comme dans la fibrillation atriale et il reste par ailleurs dépendant des conditions de charge.



$IPM = (a-b)/b$ avec a : temps de fermeture et d'ouverture de la VT, b : temps d'éjection

Figure 6 : Mesure de l'IPM.

3.2.2. Indices régionaux

a) TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion)

Cet indice relativement ancien utilise une analyse en mode temps-mouvement du déplacement antérograde de l'anneau tricuspide vers l'apex pendant la systole du VD, sur une coupe apicale 4 cavités. Le faisceau ultrasonore passe par la jonction anneau tricuspide-paroi latérale. Ses avantages sont sa facilité de mesure, sa bonne reproductibilité, et sa très bonne corrélation avec la FEVD isotopique (66). Son principal inconvénient est sa dépendance aux conditions de charge et à l'angle de tir TM. D'autre part, son évaluation ne concerne que la fonction longitudinale de la portion basale 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. La valeur limite inférieure TAPSE retenue est de 17mm.

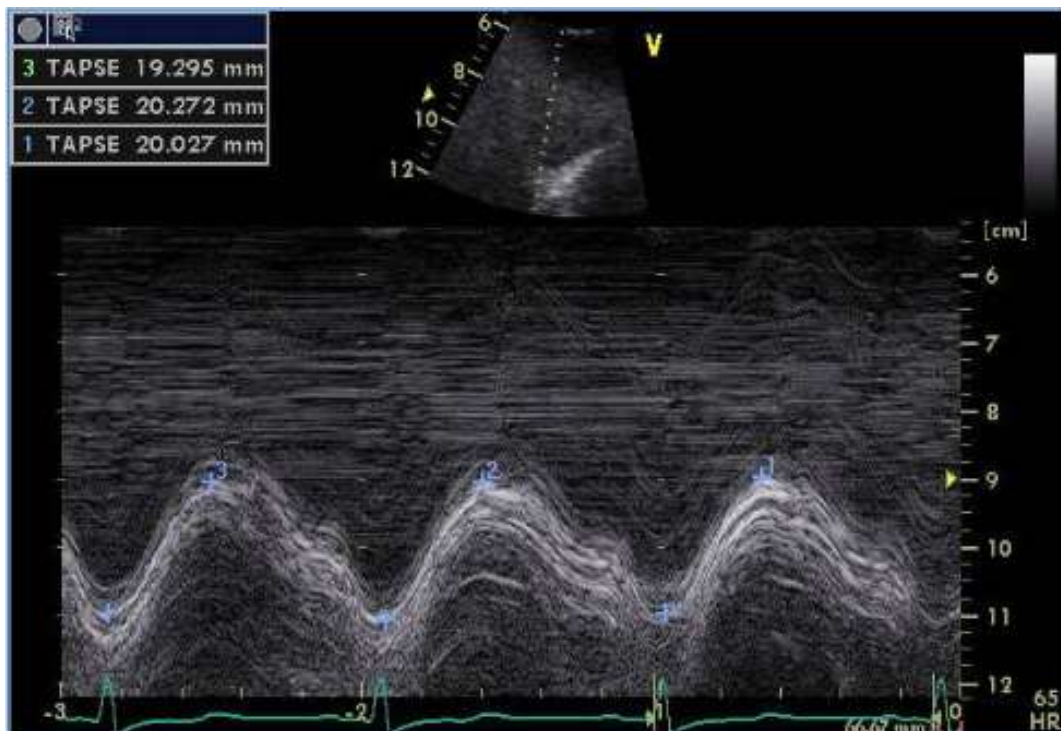


Figure 7: Mesure du TAPSE.

b) Doppler tissulaire (DTI)

La mesure de l'onde S' en doppler tissulaire au niveau de la paroi latérale de l'anneau tricuspide est une méthode simple et reproductible d'évaluation de la fonction systolique de la partie basale de la paroi libre du VD. Une valeur inférieure à 9,5 cm/s est considérée comme anormale.

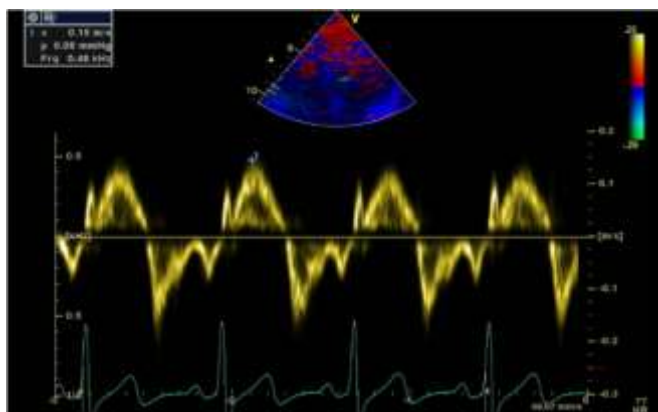


Figure 8 : Mesure de la vitesse maximale de l'anneau tricuspide pendant la systole : pic de l'onde S.

c) Strain et strain rate

Ce sont des indices de déformation du myocarde, qui peuvent se calculer à l'aide du doppler tissulaire qui mesure directement les vitesses ou bien à partir du logiciel 2D Speckle tracking imaging (2DSTI).

Le strain correspond à la déformation et le strain rate à la vitesse de déformation des parois myocardiques. 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 (67).

Le 2DSTI repose sur l'analyse de tâches 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.

Une valeur seuil de strain de -25% identifie une FEVD isotopique supérieure à 50% avec une sensibilité de 81% et une spécificité de 82%. La valeur limite de -20% a été retenue pour objectiver une dysfonction VD avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 63%. Le strain longitudinal de la paroi libre du VD est diminué en cas d'HTAP avérée (68).

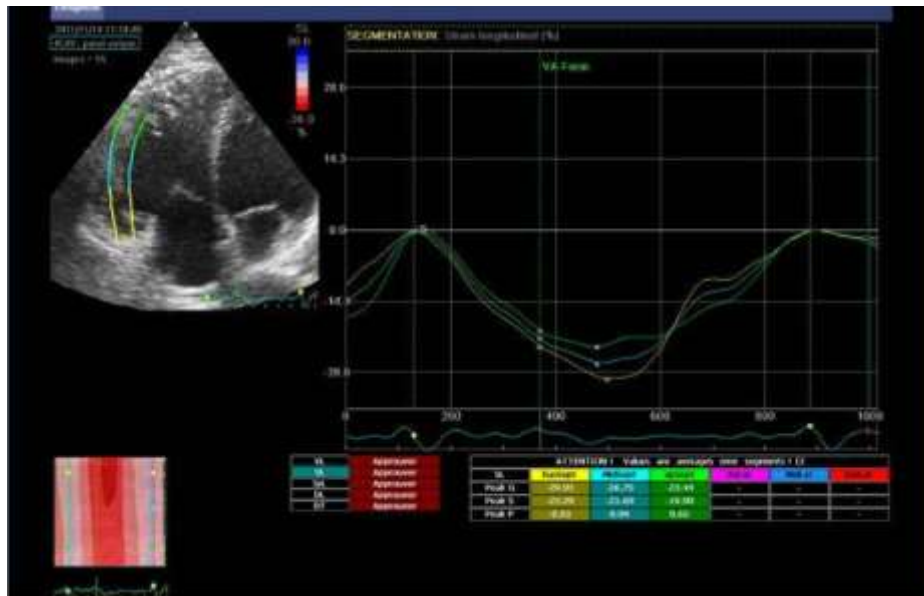


Figure 9 : Strain dérivé du 2DSTI.

d) Accélération myocardique durant la contraction isovolumique (IVA)

Ce paramètre est défini par le rapport vitesse maximale de contraction isovolumique / durée du début de la contraction à son pic. Il se mesure en doppler tissulaire mode pulsé au bord latéral de l'anneau tricuspide. Les courbes de vélocité tissulaire comportent en proto-systole un premier pic positif qui précède l'onde S'. Ce pic correspond au mouvement de l'anneau pendant la phase de contraction isovolumique, après la fermeture de la tricuspide mais avant l'ouverture de la valve pulmonaire. La pente de ce pic, c'est à dire l'accélération moyenne de l'anneau pendant la phase de contraction isovolumique, a été proposée et validée comme indice de fonction ventriculaire droite, et semble indépendant de la pré et post charge du VD (69)(70). Son principal inconvénient est sa dépendance à l'angle de tir des ultrasons. La valeur limite inférieure retenue est de 2,2 m/s².

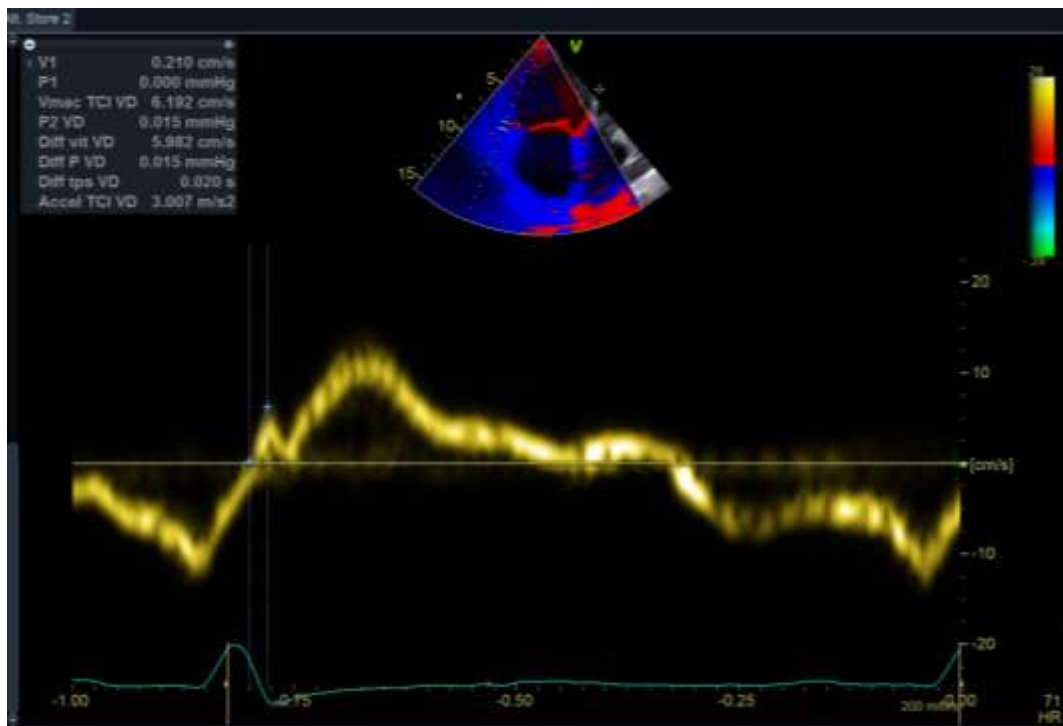


Figure 10 : Mesure de l'accélération isovolumique de l'anneau tricuspide.

3.3. Évaluation de la fonction diastolique

3.3.1. Le flux tricuspide

Il s'obtient en coupe apicale 4 cavités, en utilisant le doppler pulsé avec le volume d'échantillonnage placé à l'extrémité des feuillets valvulaires de la tricuspide en prenant soin d'être aligné avec le flux doppler couleur. Les paramètres utilisés dans l'évaluation diastolique du VD sont sensiblement les mêmes que ceux utilisés pour le VG : l'onde E protodiastolique, l'onde A correspondant à la contraction atriale et le rapport E/A. Néanmoins, l'étude de la fonction diastolique du VD est beaucoup moins routinière, notamment du fait des variations respiratoires relativement importantes du flux tricuspide antérograde, qui la rendent peu reproductible. L'enregistrement doit donc se faire en fin d'expiration spontanée. Par ailleurs, ces paramètres varient avec l'âge (diminution du rapport E/A) et la tachycardie (augmentation des l'onde E, diminution de l'onde A et du rapport E/A). Ces mesures ne sont pas réalisables en fibrillation atriale ou en cas d'insuffisance tricuspидienne (IT) sévère.

3.3.2. Le doppler tissulaire à l'anneau tricuspide

Le mode doppler tissulaire permet le recueil de plusieurs paramètres : Ea, Aa, et le rapport E/Ea. Ils seraient moins dépendants des conditions de charge.

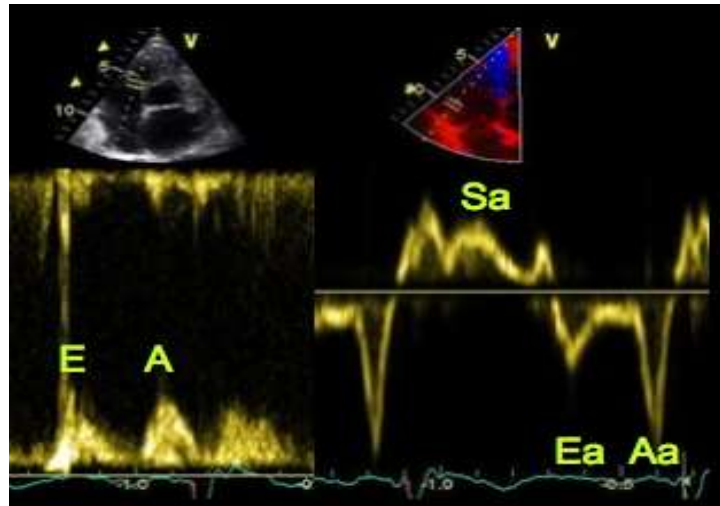


Figure 11 : Doppler tissulaire à l'anneau tricuspide.

3.3.3. Le temps de relaxation isovolumique du VD (TRIV)

Il est mesuré en mode tissulaire pulsé au niveau de l'anneau tricuspide latéral, en coupe apicale 4 cavités, entre la fin de l'onde S' et le début de l'onde E'. Chez les sujets sains, le TRIV du VD est quasi inexistant. Un allongement doit faire suspecter une élévation de la PAPs. Sa valeur normale est inférieure à 70ms.



Figure 12 : Temps de relaxation isovolumique du VD.

3.4. Classification des paramètres de fonction diastolique et systolique du VD

Table 10 Normal values for parameters of RV function

Parameter	Mean \pm SD	Abnormality threshold
TAPSE (mm)	24 \pm 3.5	<17
Pulsed Doppler S wave (cm/sec)	14.1 \pm 2.3	<9.5
Color Doppler S wave (cm/sec)	9.7 \pm 1.85	<6.0
RV fractional area change (%)	49 \pm 7	<35
RV free wall 2D strain* (%)	-29 \pm 4.5	>-20 (<20 in magnitude with the negative sign)
RV 3D EF (%)	58 \pm 6.5	<45
Pulsed Doppler MPI	0.26 \pm 0.085	>0.43
Tissue Doppler MPI	0.38 \pm 0.08	>0.54
E wave deceleration time (msec)	180 \pm 31	<119 or >242
E/A	1.4 \pm 0.3	<0.8 or >2.0
e'/a'	1.18 \pm 0.33	<0.52
e'	14.0 \pm 3.1	<7.8
E/e'	4.0 \pm 1.0	>6.0

MPI, Myocardial performance index.

*Limited data; values may vary depending on vendor and software version.

Tableau 5 : Valeurs normales des principaux paramètres de fonction systolique et diastolique du VD selon les recommandations de l'ASE 2015.

3.5. Évaluation hémodynamique

3.5.1. Estimation de la PAPs

La PAPs est accessible en ETT dans plus de 70% des cas et peut être estimée de plusieurs manières.

-À Partir du flux d'IT en doppler continu, elle est obtenue grâce à la formule de Bernoulli simplifiée ($\Delta P = 4 V_{max} IT^2$) à laquelle on additionne la pression de l'OD estimée par le diamètre de la veine cave inférieure (VCI) (71). Cette estimation de la PAPs n'est pas applicable en cas d'IT laminaire. En cas de sténose pulmonaire, la PAPs est obtenue en retranchant de la pression systolique du VD le gradient de pression calculé à partir de la vitesse maximale du flux de sténose pulmonaire.

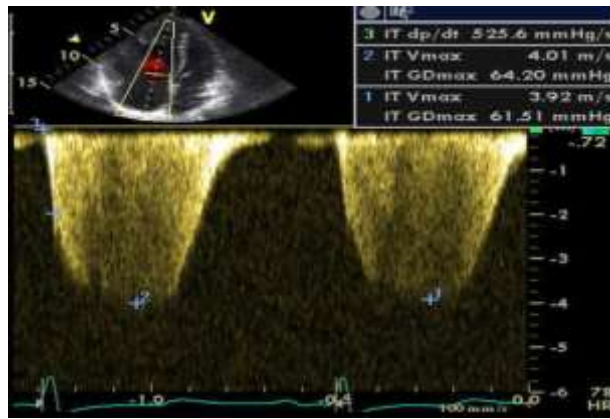


Figure 13 : Flux d'insuffisance tricuspide

-Si un flux d'insuffisance pulmonaire est présent, il permet d'obtenir la PAPm qui correspond à la vitesse protodiastolique et à la PAPd qui correspond à la vitesse télédiastolique de l'insuffisance pulmonaire. La PAPs est ensuite obtenue selon la formule $PAPs = 3 PAPm + 2 PAPd$. Le flux pulmonaire antérograde est modifié en cas d'HTAP avec un aspect de crochetage de la portion ascendante. Le temps d'accélération pulmonaire (mesuré entre le début du flux pulmonaire et son pic de vélocité) est diminué en deçà de 100 ms.



Figure 14 : Flux d'insuffisance pulmonaire.

Une valeur estimée de la PAPs supérieure à 35-40mmHg chez l'adulte jeune est évocatrice d'HTP et doit faire envisager d'autres examens en fonction du contexte clinique pour déterminer s'il existe bien une HTP. L'examen de référence reste le cathétérisme cardiaque droit.

3.5.2. Estimation de la pression de l'oreillette droite

L'estimation de la POD repose sur l'analyse des variations respiratoires du diamètre de la VCI. En effet, lorsque la pression dans l'OD augmente, elle est transmise en amont à la VCI qui se dilate et dont le collapsus inspiratoire diminue. La voie sous costale permet de visualiser la VCI dans son axe longitudinal. La mesure de son diamètre est réalisée en fin d'expiration puis en inspiration lors d'une respiration spontanée ou lors d'un sniff test, juste en amont des veines sus-hépatiques, soit 0,5 à 3 cm avant l'abouchement de la VCI dans l'OD.

Les recommandations de l'*American Society of Echocardiography* (ASE) de 2010 proposent l'algorithme suivant pour l'estimation de la POD (figure 16) :

- si le diamètre de la VCI est ≤ 21 mm et son collapsus > 50 %, la POD peut être estimée à 3 mmHg ;
- si le diamètre de la VCI est > 21 mm et son collapsus < 50 %, la POD peut être estimée à 15 mmHg ;
- dans les autres situations, on peut estimer la POD à 8 mmHg ou utiliser des méthodes complémentaires (analyse du flux des veines sus-hépatiques, analyse du remplissage ventriculaire droit, rapport E/e' tricuspide) pour faire basculer l'évaluation de la POD vers une valeur de 3 mmHg ou au contraire de 15 mmHg comme indiqué sur la figure 16. Cet algorithme n'est pas utilisable en cas de ventilation mécanique.

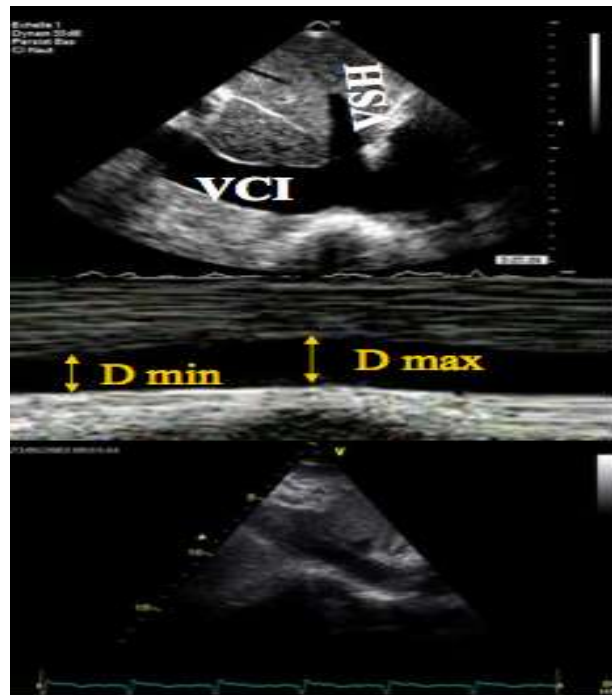


Figure 15 : Veine cave inférieure en vue sous costale.

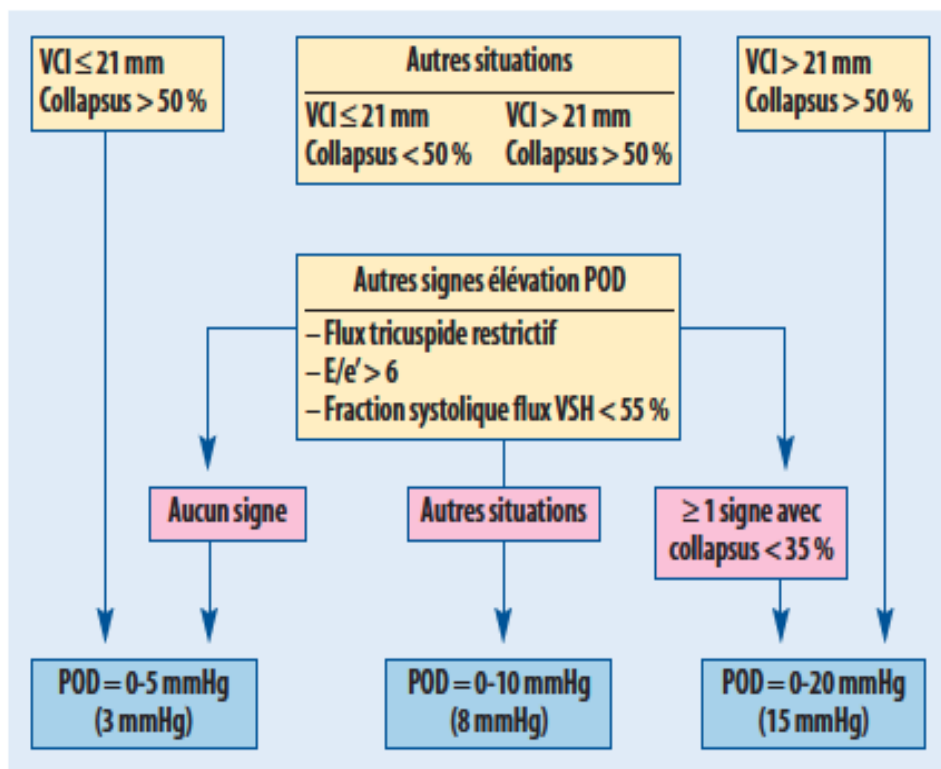


Figure 16 : Estimation de la POD à partir de l'analyse de la VCI selon les recommandations de l'ASE de 2010 (72).

3.5.3. Estimation des résistances vasculaires pulmonaires

Les résistances vasculaires pulmonaires résultent en hémodynamique de la différence entre la PAPm et la POG que divise le débit cardiaque et sont estimées en échographie par la formule :

$$\text{RVP (UW)} = 10 \times (\text{Vmax IT/ITV pulmonaire}) + 0,16.$$

Abbas (73) a considéré pour sa formule que la vitesse maximale de la fuite tricuspide est liée à la différence de pression et que l'intégrale temps-vélocité (ITV) du flux pulmonaire antérograde est lié au débit cardiaque. Cette formule peut être simplifiée en utilisant le rapport Vmax IT/ ITV pulmonaire comme approche des RVP. Un rapport supérieur à 0,2 est en faveur d'une élévation des RVP au-delà de 2 UW (sensibilité de 77%, spécificité de 81%).

BIBLIOGRAPHIE

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. oct 2015;46(4):903-75.
2. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mai 2006;173(9):1023-30.
3. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary Arterial Hypertension: Epidemiology and Registries. *J Am Coll Cardiol*. 24 déc 2013;62(25, Supplement):D51-9.
4. Newman JH, Wheeler L, Lane KB, Loyd E, Gaddipati R, Phillips JA, et al. 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*. 2 août 2001;345(5):319-24.
5. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 16 juin 2004;43(12 Suppl S):5S-12S.
6. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 24 déc 2013;62(25 Suppl):D34-41.
7. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1 sept 1991;115(5):343-9.
8. Rubin LJ. Primary Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*. 9 janv 1997;336(2):111-7.
9. Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet Lond Engl*. 3 mai 2003;361(9368):1533-44.
10. ATS Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juill 2002;166(1):111-7.
11. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. févr 2000;161(2 Pt 1):487-92.
12. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. avr 2001;17(4):647-52.
13. Al-Naamani N, Palevsky HI, Lederer DJ, Horn EM, Mathai SC, Roberts KE, et al. Prognostic Significance of Biomarkers in Pulmonary Arterial Hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 26 oct 2015;13(1):25-30.

14. Bossone E, Citro R, Blasi F, Allegra L. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension*: An essential tool. *Chest*. 1 févr 2007;131(2):339-41.
15. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 1 oct 2009;34(4):888-94.
16. Rosenkranz S, Preston IR. Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 1 déc 2015;24(138):642-52.
17. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 13 juill 2010;122(2):164-72.
18. Humbert M, Sitbon O, Yaïci A, Montani D, O'Callaghan DS, Jaïs X, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. sept 2010;36(3):549-55.
19. Taichman DB, McGoon MD, Harhay MO, Archer-Chicko C, Sager JS, Murugappan M, et al. Wide Variation in Clinicians' Assessment of New York Heart Association/World Health Organization Functional Class in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Mayo Clin Proc*. juill 2009;84(7):586-92.
20. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 21 août 2002;40(4):780-8.
21. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest*. juill 2013;144(1):160-8.
22. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. mars 2012;39(3):589-96.
23. Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente RL, Stutzbach P, De La Hoz RP, Torino A, et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. oct 2002;15(10 Pt 2):1160-4.
24. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 3 avr 2002;39(7):1214-9.
25. Batal O, Dardari Z, Costabile C, Gorcsan J, Arena VC, Mathier MA. Prognostic Value of Pericardial Effusion on Serial Echocardiograms in Pulmonary Arterial Hypertension. *Echocardiogr Mt Kisco N*. oct 2015;32(10):1471-6.
26. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 nov 2006;174(9):1034-41.

27. Ameloot K, Palmers P-J, Vande Bruaene A, Gerits A, Budts W, Voigt J-U, et al. Clinical value of echocardiographic Doppler-derived right ventricular dp/dt in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. déc 2014;15(12):1411-9.
28. Mahapatra S, Nishimura RA, Oh JK, McGoon MD. The prognostic value of pulmonary vascular capacitance determined by Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. août 2006;19(8):1045-50.
29. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1 mai 1998;81(9):1157-61.
30. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 3 oct 2006;114(14):1482-9.
31. de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, van 't Hul AJ, Abbink J, Koppers RJH, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. sept 2009;34(3):669-75.
32. Becker-Grünig T, Klose H, Ehlken N, Lichtblau M, Nagel C, Fischer C, et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 20 sept 2013;168(1):375-81.
33. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*. oct 1984;70(4):580-7.
34. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 9 juill 1992;327(2):76-81.
35. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 21 mars 2002;346(12):896-903.
36. Galiè N, Rubin L, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 21 juin 2008;371(9630):2093-100.
37. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 10 juin 2008;117(23):3010-9.
38. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani H-A, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 29 août 2013;369(9):809-18.
39. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol*. 7 avr 2004;43(7):1149-53.

40. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 9 juin 2009;119(22):2894-903.
41. Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z-C, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 25 juill 2013;369(4):330-40.
42. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol*. nov 1995;48(5):890-6.
43. 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*. mars 1998;41(3):466-9.
44. Galiè N, Humbert M, Vachiéry J-L, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 1 mai 2002;39(9):1496-502.
45. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 18 juin 2003;41(12):2119-25.
46. Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med Drugs Devices Interv*. 2003;2(2):123-37.
47. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart Br Card Soc*. août 1998;80(2):151-5.
48. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mars 2002;165(6):800-4.
49. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlócai K, Galiè N, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. oct 2012;40(4):874-80.
50. Galiè N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J*. sept 2010;31(17):2080-6.
51. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martínez-Guerra ML, Zeballos M, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol*. août 1998;32(2):297-304.
52. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, Fijalkowska A, Pruszczyk P, Opolski G, et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. avr 2007;131(4):977-83.

53. Sandoval J, Rothman A, Pulido T. Atrial septostomy for pulmonary hypertension. *Clin Chest Med.* sept 2001;22(3):547-60.
54. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart-lung transplantation report--2006. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* août 2006;25(8):880-92.
55. Mor-Avi V, Sugeng L, Lindner JR. Imaging the Forgotten Chamber: Is the Devil in the Boundary? *J Am Soc Echocardiogr.* 1 févr 2010;23(2):141-3.
56. Rigolin VH, Robiolio PA, Wilson JS, Harrison JK, Bashore TM. The forgotten chamber: the importance of the right ventricle. *Cathet Cardiovasc Diagn.* mai 1995;35(1):18-28.
57. 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.* 18 mars 2008;117(11):1436-48.
58. Selton-Suty C, Juillière Y. Non-invasive investigations of the right heart: how and why? *Arch Cardiovasc Dis.* mars 2009;102(3):219-32.
59. Dell'Italia LJ. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. *Curr Probl Cardiol.* oct 1991;16(10):653-720.
60. 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 Off Publ Am Soc Echocardiogr.* mars 2000;13(3):194-204.
61. Vonk Noordegraaf A, Galiè N. The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* déc 2011;20(122):243-53.
62. Smith BCF, Dobson G, Dawson D, Charalampopoulos A, Grapsa J, Nihoyannopoulos P. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 8 juill 2014;64(1):41-51.
63. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* mars 2015;16(3):233-70.
64. Anavekar NS, Gerson D, Skali H, Kwong RY, Yucel EK, Solomon SD. Two-dimensional assessment of right ventricular function: an echocardiographic-MRI correlative study. *Echocardiogr Mt Kisco N.* mai 2007;24(5):452-6.
65. Anconina J, Danchin N, Selton-Suty C, Isaaz K, Juilliere Y, Buffet P, et al. Noninvasive estimation of right ventricular dP/dt in patients with tricuspid valve regurgitation. *Am J Cardiol.* 15 juin 1993;71(16):1495-7.
66. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J.* mars 1984;107(3):526-31.

67. 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 Off Publ Am Soc Echocardiogr*. juill 2004;17(7):788-802.
68. 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*. 15 août 2005;96(4):602-6.
69. Vogel M, Schmidt MR, Kristiansen SB, Cheung M, White PA, Sorensen K, et al. Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel noninvasive index of right ventricular contractility: comparison with ventricular pressure-volume relations in an animal model. *Circulation*. 9 avr 2002;105(14):1693-9.
70. Lindqvist P, Waldenström A, Wikström G, Kazzam E. The use of isovolumic contraction velocity to determine right ventricular state of contractility and filling pressures A pulsed Doppler tissue imaging study. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. août 2005;6(4):264-70.
71. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*. oct 1984;70(4):657-62.
72. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. juill 2010;23(7):685-713; quiz 786-8.
73. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol*. 19 mars 2003;41(6):1021-7.

ARTICLE :

Interest of Echocardiographic Parameters Variations after Targeted Therapy Initiation in the Risk Stratification Among Patients with Pulmonary Hypertension

Interest of Echocardiographic Parameters Variations after Targeted Therapy Initiation in the Risk Stratification Among Patients with Pulmonary Hypertension

Marine Di Méglio, Olivier Huttin, MD¹, Clément Venner, MD¹, Anne Guillaumot, MD², Ari Chaouat, MD², François Chabot, MD², Yves Juillière, MD¹, PhD, FESC¹, Christine Selton-Suty, MD¹

¹ University Hospital of Nancy, Department of Cardiology, Vandœuvre Lès Nancy, France

² University Hospital of Nancy, Department of Pneumology, Vandœuvre Lès Nancy, France

Corresponding author:

Christine Selton-Suty
Department of Cardiology
Institut Lorrain du Cœur et des vaisseaux
CHU Nancy Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandœuvre lès Nancy
FRANCE
Tel: +33.3.83.15.32.28
E-mail : c.suty-selton@chu-nancy.fr

ABSTRACT

BACKGROUND: Recent guidelines defined low-risk criteria to assess prognosis in patients with pulmonary hypertension.

AIM OF THE STUDY: To analyse if echocardiographic parameters and their changes between two consecutive visits were able to identify patients with low risk as defined by the following thresholds of right heart catheterisation (RHC) parameters: right atrial pressure (RAP) < 8mmHg, cardiac index (CI) ≥ 2.5 l/min/m² and mixed venous oxygen saturation (SvO₂) >65%.

METHODS: A complete transthoracic echocardiography (TTE) and RHC in a delay < 3 days were performed in 56 incident patients (57% of women, mean age 59 \pm 14 years) with group 1 (82%) or group 4 (18%) pulmonary hypertension (PH), at two consecutive visits, one before (V1) and one after (V2) initiation of specific medical PH therapy. Patients were divided in 2 groups according to the results of the second visit RHC. Low risk (LR) group had all the low risk criteria at RHC (n =19) and intermediate or high risk (IHR) group had at least one criteria not in LR category (n = 37).

RESULTS: At V1, RV basal diameter (40.9 \pm 6.1 vs 46.4 \pm 7.7 mm, p=0.006), RV/LV ratio (1.06 \pm 0.22 vs 1.36 \pm 0.32, p=0.001), RA area (19.0 \pm 5.2 vs 22.8 \pm 7.0 cm², p=0.028) were significantly lower in the LR group. Among echography derived hemodynamic parameters, only RV outflow tract (RVOT) acceleration time (AT) (88.4 \pm 24.2 vs 67.2 \pm 17.5 ms, p=0.003) was significantly longer in LR group. When considering delta of change between V1 and V2, significant differences between both groups were seen for RV systolic area (-4.2 \pm 4.9 vs -0.9 \pm 5.2 cm², p=0.027), TAPSE (5.1 \pm 4.1 vs 1.5 \pm 4.7 mm, p=0.005), cardiac index (0.59 \pm 0.79 vs 0.12 \pm 0.61 L/min/m², p=0.032) and RVOT time-velocity integral (TVI) (37.7 \pm 37.8 vs 9.2 \pm 31.2 mm, p=0.009). Binary logistic regression identified delta VTI_{RVOT} (OR = 1.097[CI 95% = 1.028 ; 1.172]), baseline RA area (OR = 0.711 [CI 95% 0.529 ; 0.955]) and baseline RVOT acceleration time (OR = 1.187[CI 95% = 1.045 ; 1.349]) as predictors of LR group.

CONCLUSION: Echocardiographic parameters assessing right heart morphology, function and pulmonary flow and their changes between before and after initiation of specific PH therapy are interesting to discriminate low-risk from high-risk patients with type 1 or 4 PH. These echocardiographic results together with clinical and functional (TM6) evaluation could perhaps avoid repeated RHC in some patients.

Introduction

Pulmonary hypertension (PH) is a rare but life-threatening disease. It is a progressive and seriously debilitating disease characterised by pathological lesions of the pulmonary arteries progressing from early medial hypertrophy to end-stage plexiform fibrosis and leading to an increase in pulmonary artery pressure.

However the level of pulmonary artery pressure itself has only modest prognostic significance in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). It is rather the ability of the right ventricle (RV) to cope with the progressive increase in pulmonary arterial pressure that mainly determines both the patients' functional capacity and survival (1).

Several studies have shown that RAP, CI and mixed-venous oxygen saturation (SvO₂), assessed by right heart catheterisation (RHC) are powerful and robust independent predictors of mortality (2)(3).

The current European guidelines for PH extend their role further, suggesting use of these three parameters together with clinical, functional, biological and echocardiographic parameters, in categorising patients as low, intermediate and high risk, both at the time of diagnosis and during follow-up (4).

Nevertheless, the prognostic assessment of patients with pulmonary hypertension remains a major problem. A non-invasive and practical evaluation by means of echocardiography could therefore be extremely useful to classify PH patients according to their risk level and prognosis. Furthermore, daily practice shows us that some patients with a similar degree of severity at baseline have a different response to therapy and a different prognosis. The observation of those changes and evolution under treatment could then be an interesting mean to evaluate prognosis.

The purpose of this study was to analyse the value of echocardiographic parameters to assess the risk level and prognosis in a consecutive series of patients with PH by taking into account not only baseline parameters but also their changes between two consecutive hemodynamic assessments.

Methods

1) Study population

This is a retrospective single center study conducted in the cardiology and pneumology departments of the University Hospital of Nancy, which is a French reference center for PH. Between January 2006 and February 2015, 406 patients underwent right heart catheterisation (RHC) for suspicion of pulmonary hypertension (PH).

Patients were distributed into 5 groups according to the classification of PH (4) :

Group 1: Pulmonary arterial hypertension (PAH)

Group 2: PH associated with left heart disease

Group 3: PH associated with respiratory disease

Group 4: PH secondary to chronic thromboembolic disease (CTEPH)

Group 5: PH of multifactorial mechanisms

To assess a homogeneous population, we only selected 180 patients from group 1 or 4 of the PH classification in our study (figure 1).

All patients underwent at baseline (V1) a complete transthoracic echocardiography (TTE) and RHC. Both exams were reiterated at second assessment (V2) after initiation of specific medical treatment of PH.

We excluded 70 patients who did not have a second assessment within one year of enrolment.

Seven Patients with more than 3 days between RHC and TTE either at V1 or at V2 and 44 patients with a lack of data or poor image quality of the RV were excluded. Three patients who underwent either atrial septostomy, transplantation or thromboendarterectomy were also excluded.

Finally, the study included 56 incident patients.

According to the current ESC guidelines 2015 for PH, we used cut-off values from catheterisation parameters at V2 to stratify patients into two groups of risk level.

The first group represents the low risk group (LR group) (one year mortality < 5%) and is defined by the combination of the three hemodynamic parameters collected at the second assessment within the target ranges, which are $RAP < 8$ mmHg, $CI \geq 2,5$ ml/min/m² and $SvO_2 > 65\%$.

All other patients, who had at least one, two or three parameters not in the low risk category, defined the second group: intermediate and high-risk group (IHR group).

2) Echocardiographic assessment

Transthoracic echocardiographies were recorded on Vivid systems from various generations (GE Vingmed Ultrasound, V7 and V9) and analyses were performed off-line on an EchoPAC workstation (GE Healthcare, Milwaukee, MI). All measurements were made according to actual recommendations of the American Society of Echocardiography (5) (6).

Right heart morphology

The following parameters of RV morphology were obtained from an apical 4 chambers view focused on the right heart chambers: RV basal systolic and diastolic diameters, RV end-systolic and end-diastolic areas, RV/LV diameters ratio and RA area.

RV systolic function

TAPSE was acquired by placing the M-mode cursor through the tricuspid annulus from the apical 4-chambers view. In the same view, the measurement of systolic excursion velocity S' was performed using pulsed tissue Doppler at the RV free wall. Myocardial Performance Index (MPI) was calculated as the ratio of the sum of isovolumic contraction and relaxation times on ejection time derived from the pulsed Doppler recordings of pulmonary and tricuspid flows. From the apical 4-chambers view, RV end-diastolic and end-systolic areas were measured to calculate RV fractional area change (RVFAC). Myocardial acceleration during isovolumic contraction (IVA) was measured using pulsed tissue Doppler. This parameter is defined as the peak isovolumic myocardial velocity divided by time to peak velocity. RV strain was measured by 2D speckle imaging from the RV free wall. RV dp/dt was calculated from the ascending limb of TR continuous Doppler wave.

TTE derived hemodynamic parameters

Tricuspid regurgitation peak velocity (TRV) was measured from the tricuspid regurgitation (TR) flow. Pulmonary artery systolic pressure (PAPS) was estimated from the TR flow using continuous-wave Doppler and inferior vena cava diameter and respiratory variations. Pulmonary acceleration time and time velocity integral (TVI) of the right

ventricular outflow tract (TVI_{RVOT}) were measured from the RVOT flow. We used the equation $TRV/TVI_{RVOT} \times 10 + 0.16$ to assess pulmonary vascular resistance (PVR).

3) Right heart catheterisation

All patients underwent right heart catheterisation as part of the initial evaluation and all pulmonary haemodynamic measurements were performed using a Swan-Ganz catheter in the supine position, at rest. Hemodynamic parameters included heart rate, cardiac output and index, pulmonary artery systolic, diastolic and mean pressure, mean pulmonary capillary wedge pressure, right atrial pressure, pulmonary vascular resistance, and mixed venous oxygen saturation.

4) Follow-up examination

All patients received clinical care during the study period in accordance with existing guidelines. To evaluate whether the disease progressed or to determine the effect of PAH-specific drugs, repeated examinations including TTE and RHC were successfully performed in 56 incident patients at V2, within one year of the first evaluation.

The follow-up of patients was done by consulting the hospital files and by a telephonic interview with the patient's general physician if necessary. The study endpoint was death from cardiopulmonary cause or last patient's consultation date.

5) Statistical analysis

All statistical analyses were performed using IBM SPSS 22.0 software. Categorical variables are described with absolute and relative frequency distributions. Continuous variables are expressed as mean value \pm standard deviation (SD).

We calculated the deltas of change for all echocardiographic parameters as the differences between V2 and V1 value. We then compared baseline echocardiographic values and their delta of change between the 2 groups of risk defined in the population section by using unpaired *t* test.

A binary logistic regression was carried out to identify independent echocardiographic determinants of the low risk category patients. Results were expressed as odd ratio (OR) with a 95% confidence interval. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to

determine the sensitivity and specificity of different parameters to discriminate patients that were in the LR group during follow-up.

Kaplan-Meier survival curves were built and compared between both groups using log rank test.

For all tests, a p-value < 0,05 was considered statistically significant.

Results

Population characteristics

Among the 56 patients (32 female (57%), mean age 59.0 ± 13.9 years) included in the study, 46 patients (82%) had PAH and 10 patients (18%) had PH secondary to chronic thromboembolic disease (CTEPH) (Figure 1). All patients were in sinus rhythm. The mean time between V1 and V2 was 6.0 ± 2.6 months.

Nineteen patients (34%) were in LR group and 37 patients (66%) in IHR group. Among IHR group patients, 15 patients had only one parameter out of target range, 14 had two parameters, and 8 patients had all parameters out of target range (Figure 1).

Comparison between groups of risk

Baseline assessment

The baseline general, echocardiographic and RHC characteristics of the two groups are shown in Table 1. There was no significant difference on general characteristics, including age, weight, size, BMI and heart rate between the two groups.

In terms of RV morphology; RV diameter ($p = 0.006$), RA area ($p = 0.028$) and RV/LV ratio ($p = 0.001$) were significantly lower in the LR group than in the IHR group.

No significant difference was found about baseline systolic function of the RV between the two groups, only pulmonary acceleration time ($p = 0.003$) was significantly greater in the LR group.

Among baseline RHC parameters, SvO₂ ($p < 0.001$), RHC-CI ($p = 0.001$), systolic ejection volume (0.013), RA pressure ($p < 0.001$) and PVR ($p = 0.034$) were significantly different between both groups.

Delta of change of echocardiographic parameters between V1 and V2.

The deltas of change between V1 and V2 parameters of TTE and RHC are presented in Table 2.

Compared to IHR group, deltas of change in morphologic RV parameters for RV systolic area ($p = 0.027$), in systolic RV parameters for TAPSE ($p = 0.05$), VTI_{RVOT} ($p = 0.009$) and in hemodynamic parameter for cardiac index ($p=0.032$) were significantly greater in LR group. The delta of change in PAPS ($p = 0.083$) was limit of significance and delta of change in PVR ($p = 0.345$) was not significantly different between the two groups.

Compared to IHR group, delta of changes in RCH-CI ($p = 0.036$) and systolic ejection volume ($p = 0,004$) were significantly greater in the LR group. The delta of change in PVR ($p = 0.257$), SvO_2 ($p = 0.573$) and RA pressure ($p = 0.139$) were not significantly different between the two groups.

Determinants of levels of risk

Among the whole study population, binary logistic regression identified delta VTI_{RVOT} (OR = 1.097 [CI 95% = 1.028 - 1.172], $p = 0.005$), baseline RA area (OR = 0.711 [CI 95% = 0.529 - 0.955], $p = 0.023$) and baseline RVOT acceleration time (OR = 1.187 [CI 95% = 1.045 - 1.349], $p = 0.008$) as predictors of LR group.

The most significant ROC areas under the curve (AUC) in predicting the affiliations to the low risk group at V2 were for delta of change in TAPSE (AUC = 0.709) with a cut off value of 2.5 mm (sensitivity = 0.63 and specificity = 0.62) and delta of change in VTI_{RVOT} (AUC = 0.720) with a cut off value of 23 mm (sensitivity = 0.63 and specificity = 0.65) (Figure 2 and 3).

Follow-up

The mean follow-up period was 3.46 ± 1.77 years (range 0.75 - 8.17 years). During the follow-up, 14 patients (25%) died, 11 patients (20%) of cardiovascular cause. Among them, 4 patients were in the LR group (2 deaths of a cardiovascular cause, 1 from an edematous ascitic decompensation in a context of alcoholism, and the other one from a unexplained death at home) (mean time to death from 1st examination was 3.31 ± 1.69 years), and 10 were in the IHR group (9 deaths of cardiovascular cause, mean time to death from 1st examination was 3.34 ± 1.61 years).

The Kaplan-Meier curves for cumulative survival did not show a significant difference according to the group of risk ($p = 0,244$) (Figure 4).

Discussion

Current guidelines suggest to stratify the risk of PH patients in terms of mortality rate in order to assess prognosis and to guide therapeutic decisions. The present study identifies echocardiographic variables able to predict those with the lowest risk among incident patients with PAH or CTEPH. The interest of this study is that it takes into account not only baseline variables but also their delta of change between two consecutive assessments. At time of diagnosis, the main differences observed between groups of risk were not about intrinsic RV function but more about right heart remodeling, with a lower RA area, RV diameter and lower RV/LV ratio for the group with lowest risk. At second assessment, deltas of changes in parameters of systolic RV function and hemodynamics were also significantly different between groups of risk. Finally, binary analysis identified baseline RA area, baseline pulmonary acceleration time, and degree of change in VTI_{RVOT} as predictors of low risk patients.

Prognostic prediction in patients with PH has often been studied. One consistent finding among studies is that survival in PH is closely related to RV adaptation to the increased pressure overload (7). Hemodynamic studies have demonstrated the predictive value of RA pressure, cardiac index and SvO_2 (1)(8)(9)(10)(11). TTE studies have highlighted the predictive value of TAPSE, RV myocardial performance index, eccentricity index, pulmonary capacitance, dp/dt , RA area and pericardial effusion (12)(13)(14)(15)(16)(17).

Prognostic impact of RHC-derived hemodynamic parameters

In terms of RHC-derived hemodynamic parameters, we found that baseline SvO_2 , CI, systolic ejection volume, RA pressure and PVR were significantly different in the low risk group which is in accordance with previous studies (11)(19). In the eighties, D'Alonzo *et al.* investigated factors associated with survival in a first prospective study for 194 patients with primary pulmonary hypertension (PPH). Their essential conclusion was that mortality was most closely associated with RV hemodynamics, compared to functional, demographic, life-style and pulmonary function variables, and could be characterized by means of an equation using three baseline variables collected by RHC: mPAP, RAP and CI (8). Sandoval *et al.* showed in a prospective study including 61 patients with PPH, that poor survival was associated with elevated mPAP, decreased CI and decreased SvO_2 at baseline (1). In light of these previous studies, hemodynamic parameters appear to be solid tools to predict outcomes

compared to functional, pulmonary or demographic and life-style variables and that justified our choice to stratify our cohort in two levels of risk according only to those hemodynamic parameters. However, RHC remains an invasive technique and patients often complain of their repetition. So, it could be very interesting if echocardiography was able to identify patients at low risk in whom some RHC could be avoided.

Prognostic impact of echocardiographic assessment of right heart morphology

Bustamante *et al.* showed in a prospective study of 25 patients with PPH that RA area was an independent risk factor of transplantation and death (16). Ghio *et al.* showed in a prospective study of 72 patients with IPAH that a larger RV diameter was a marker of poor prognosis (17). Both studies are in agreement with our study where RA area and RV diameter were significantly higher in IHR group than in LR group. Furthermore, we found that RV/LV ratio, a parameter that also reflects RV morphology and LV-RV interaction, was lower in the low risk group. So our study shows that baseline right heart morphology (RA area, RV diameter and LV/RV ratio) is significantly less altered in the group with low risk.

In the absence of primary abnormalities of tricuspid valve, RA enlargement is generally a manifestation of high right atrial pressure due to functional tricuspid regurgitation and/or elevated right ventricular diastolic pressure, both consequences of right ventricular failure. Enlargement of the RV chamber, particularly in the free wall to septum minor axis, rather than in the long axis, is the main mechanism of adaptation to volume overload (18). So, our results are consistent with the idea that patients with better prognosis are those who have a lesser extent of RV and RA remodeling at baseline and a greater ability to cope with an increased afterload. The evidence provided in the present study that RV chambers geometry at standard TTE is related to prognosis should therefore be considered of clinical relevance.

Prognostic impact of echocardiographic assessment of right heart function

Numerous studies have demonstrated the importance of RV function in predicting outcome in patients with PH. Forfia *et al.* observed in a prospective study of 63 patients with PH, that TAPSE was a robust measure of RV function and a powerful predictor of survival in PH. Indeed patients with TAPSE less than 18 mm had dramatically reduced survival over a median follow-up of 19 months (14). In our study we did not confirm the prognostic role of baseline measurements, but showed that delta of increase in TAPSE was more important in low risk patients than in others and had a good diagnostic value in the prediction of LR patients with a threshold value of 2.5 mm.

Prognostic interest of delta of change of RV hemodynamic, morphological and functional parameters

In clinical practice, it appears that some patients who have the same level of pulmonary arterial pressure or PVR at baseline do not have a similar prognosis, even since the response to the first initiated therapy. Therefore, the analysis of variations of various parameters could be interesting. These variations can be assessed either during an exercise or between two consecutive visits.

The ability of the RV to increase the cardiac index during exercise has been shown to be an important determinant of exercise capacity in patients with PH and has a strong prognostic value (20)(21). An exercise evaluation can therefore be an interesting approach to analyse the potential reserve of improvement of the cardiopulmonary unit.

On another hand, improvement in RV morphological and functional parameters over time and under various therapies has already been described. However, the prognostic value of these changes has rarely been studied. In 2012, Nickel *et al.* studied the prognostic impact of changes in hemodynamics parameters after initiation of targeted therapy in 109 patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. At baseline, high RAP, low cardiac index and low SvO₂ were associated with poor outcome by univariate analysis and all these parameters remained statistically significant in the multivariable model. During follow-up, changes in RAP, mPAP and pulmonary vascular resistance (PVR) from baseline to follow-up were not linked to survival, whereas deteriorations in cardiac index and SvO₂ were significantly associated with a poor outcome (both in a single and multivariable model) (11). We found similar results regarding RHC derived hemodynamic parameters

The recent study made by Tonelli *et al.* on 48 patients with PAH is the only one assessing variations of echocardiographic parameters and their prognostic value. The authors reported an improvement in TAPSE, a reduction in RA and RV sizes, and an improvement in RVOT acceleration time after one year of parenteral prostacyclin analogue treatment. They showed that the change in RV end-diastolic area, tricuspid valve regurgitation velocity, RVOT velocity-time integral and subjective RV function were associated with overall mortality (22). However, this study included patients who received parenteral prostacyclin analogues for at least a year and those patients were not incident patients. As compared to Tonelli study, one strength of our study is that we included only incident patients and compared their baseline parameters when they were naïve of any specific therapy with a second visit under specific therapy. Another strength of our study is that we quantified RV function with the help of many echocardiographic parameters and not only subjectively. As

already said, we showed that an improvement of TAPSE under therapy was an interesting prognostic factor.

As in the two previous studies analyzing the prognostic interest of change of various parameters, our study showed that delta of change in CI either measured by TTE or by RCH was significantly different between classes of risk at follow-up, with a greater increase for the low risk patients. Furthermore, binary logistic regression identified delta VTI_{RVOT} as the most important determinant of risk prognostication. VTI_{RVOT} multiplied by RVOT area allows the estimation of right heart output and is highly correlated with RCH-CI ($r = 0.648$, $p < 0.001$ in our population). Echocardiographic estimation of cardiac index is usually performed from the recording of LVOT flow. However, in this population, binary regression analysis identified RVOT flow as more powerful than LVOT flow. This probably reflects the fact that RVOT flow morphology and velocity is not only influenced by cardiac output, but also by pulmonary pressures and resistance, and by pulmonary wave reflection. Indeed, VTI_{RVOT} is used in the estimation of TTE-PVR. Furthermore, RVOT flow acceleration time, which was also identified as a baseline prognostic factor by regression analysis, has been shown to be linked to the level of pulmonary artery pressure (23)(24). Finally, the presence of RVOT flow mid systolic deceleration or notching, which is linked to RVOT acceleration time is supposed to reflect the phenomenon of wave reflection (25). So the recording of RVOT flow and the measurement of its derived parameters allow an interesting approach of many aspects of the cardiopulmonary unit and the analysis of their variation under therapy is of paramount interest in the echocardiographic and prognostic assessment of patients with PH.

Study limitations

Due to the relatively small single-center population we could not address the issue of how the prognostic information portended by the echocardiographic parameters relates to other well-known prognostics indicators in particular to the functional capacity assessed by means of the 6 minutes walking test, the BNP plasma level and clinical signs or symptoms. Because we only observed patients who had both baseline exam and first follow-up exam, those who died within this period and never had the follow-up examination, were not included, leading to immortal time bias (26). Another limitation of the present study is that the enrolment of patients expanded over several years during which the pharmacological approach of PH changed and improved. Finally, the last critical point is that delays between assessments varied among our population and future studies are needed to determine the best time interval to repeat studies after the initiation of targeted PH therapy.

Conclusion

All our findings, together with those previously published, support the hypothesis that a strict baseline evaluation of TTE and hemodynamic parameters is not sufficient to evaluate disease severity, outcomes, mortality and functional capacity in patients with PHE. The evaluation of echocardiographic parameters before medical treatment initiation and the monitoring of their delta of change during follow-up seem interesting tools to classify patients in groups of risk.

In regard to the current guidelines, the identification of patients at low risk could perhaps lead to decrease the frequency of invasive evaluations in those patients. On another hand, patients at intermediate and high-risk should also be diagnosed by this approach and treated more aggressively in order to improve their prognosis.

Figures and Tables

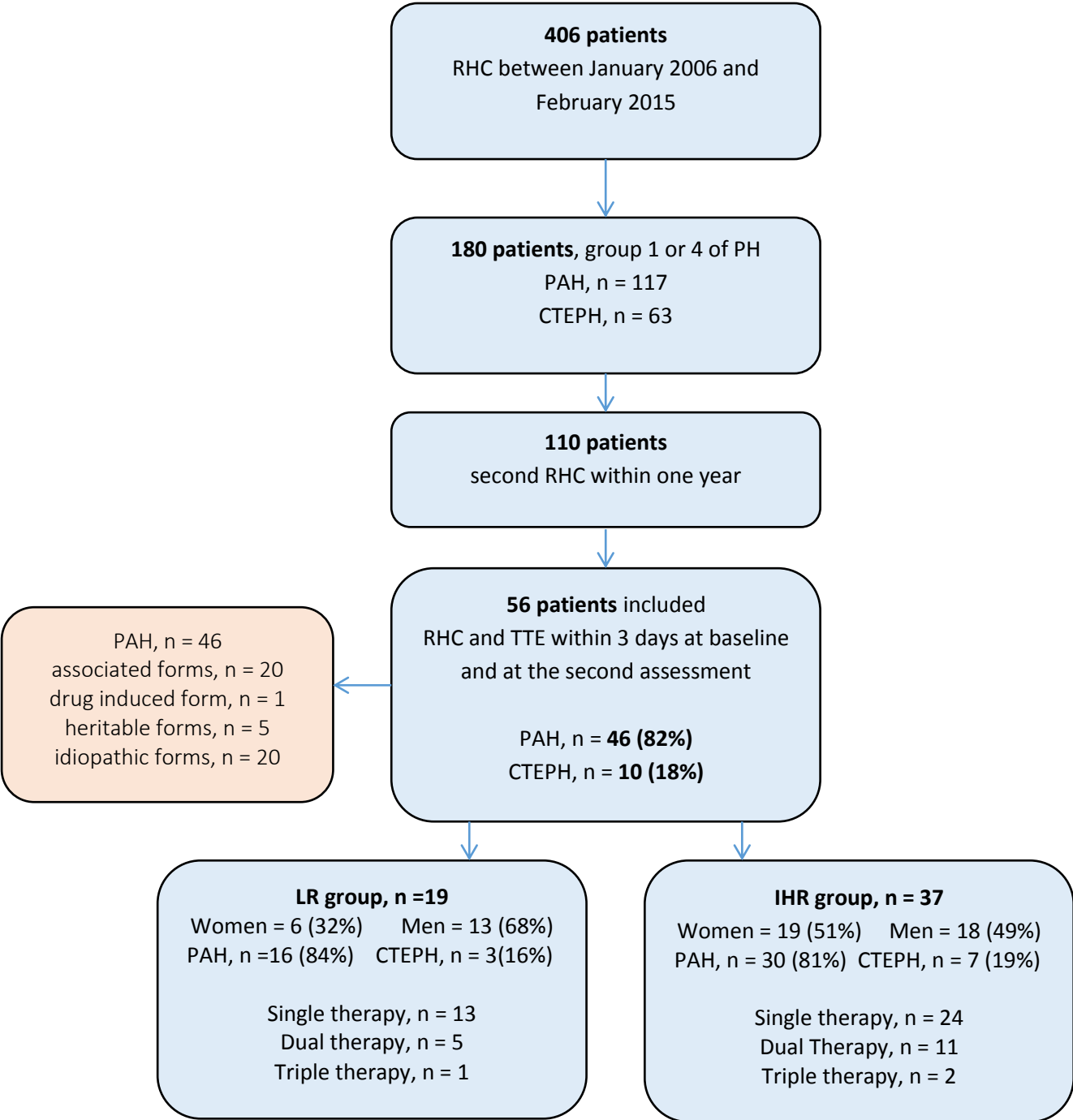


Figure 1: Patients Flowchart

LR group, Low risk group; IHR group, Intermediate and high risk group; TTE, Trans thoracic echography; RHC, Right heart catheterisation; PAH, Pulmonary arterial hypertension; CTEPH, Chronic thromboembolic pulmonary hypertension “Associated” in PAH corresponds to connectivite tissue disease, human immunodeficiency virus infection and portal hypertension.

Table 1: Comparison of general, echocardiographic and hemodynamic parameters at baseline (V1) according to groups of risk

<i>Variables</i>	LR group	IHR group	p-value
<u>General characteristics</u>			
Age, years	55.04 ± 12.98	61.05 ± 14.14	0.119
Weight, kg	67.58 ± 12.81	73.38 ± 16.83	0.158
Size, m	1.65 ± 0.09	1.66 ± 0.008	0.662
BMI, kg/m ²	25.01 ± 5.41	26.62 ± 5.72	0.305
Heart rate, bpm	78.63 ± 11.08	80.81 ± 15.8	0.552
<u>Right heart morphology</u>			
RV diameter, mm	40.92 ± 6.11	46.36 ± 7.68	0.006
RV diastolic area, cm ²	26.74 ± 7.46	28.15 ± 7.5	0.515
RV systolic area, cm ²	19.1 ± 5.76	19.89 ± 6.78	0.656
RV/LV ratio	1.06 ± 0.22	1.36 ± 0.32	0.001
RA area, cm ²	19.00 ± 5.23	22.77 ± 7.01	0.028
<u>RV systolic function</u>			
IVA, m/s ²	2.77 ± 1.18	2.46 ± 1.23	0.357
TAPSE, mm	19.67 ± 4.89	18.33 ± 4.47	0.356
TDI S', cm/s	11.92 ± 4.14	10.95 ± 3.25	0.378
MPI	0.55 ± 0.24	0.65 ± 0.32	0.203
RVFAC	0.33 ± 0.11	0.29 ± 0.1	0.282
Free wall strain, %	17.13 ± 9.04	13.39 ± 5.36	0.153
TVI _{RVOT} , mm	140.79 ± 35.16	122.09 ± 40.99	0.110
<u>TTE-estimated hemodynamic</u>			
TR peak velocity, m/s	3.96 ± 0.69	3.94 ± 0.57	0.911
PASP, mmHg	74.26 ± 23.79	74.62 ± 20.81	0.956
Pulmonary acceleration time, ms	88.4 ± 24.17	67.22 ± 17.52	0.003
PVR, UW	3.18 ± 1.18	3.84 ± 1.79	0.110
Cardiac index, L/min/m ²	2.94 ± 0.93	2.55 ± 0.74	0.121
<u>RHC parameters</u>			
SvO ₂ , %	65.4 ± 7.5	57.1 ± 7.96	<0.001
Cardiac index, L/min/m ²	2.68 ± 0.73	1.98 ± 0.54	0.001
Systolic ejection volume, cm ³	62.68 ± 19.09	49.11 ± 17.04	0.013
RA pressure, mmHg	3.79 ± 3.11	7.68 ± 4.41	<0.001
PASP, mmHg	67.79 ± 19.01	73.43 ± 17.95	0.291
PADP, mmHg	25.79 ± 7.05	29.05 ± 8.02	0.125
PAMP, mmHg	42 ± 10.09	45.49 ± 10.83	0.24
PVR, dynes/sec/cm ⁻⁵	660.6 ± 322.6	876.4 ± 354.6	0.034

LR, low risk; IHR, intermediate and high; BMI, body mass index; RV, right ventricle; LV, left ventricle; RA, right atrium; IVA, isovolumic acceleration; TDI, tissue Doppler imaging; MPI, myocardial performance index; RVFAC, right ventricle fraction area change; TVI, time velocity integral; TR, tricuspid regurgitation; RHC, right heart catheterisation; PASP, pulmonary arterial systolic pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; RVOT, right ventricular outflow tract; SvO₂, mixed venous oxygen saturation; PADP, pulmonary arterial diastolic pressure; PAMP, pulmonary arterial mean pressure.

Table 2: Comparison of delta of change in echocardiographic and hemodynamic parameters between V1 and V2 according to groups of risk

Δ Variables	LR group (n = 19)	IHR group (n = 37)	p-value
<u>Right heart morphology</u>			
Δ RV diameter, mm	-1.4 \pm 9.44	-1.5 \pm 7.25	0.967
Δ RV diastolic area, cm ²	-2.53 \pm 4.49	-0.89 \pm 5.79	0.256
Δ RV systolic area, cm ²	-4.2 \pm 4.92	-0.87 \pm 5.19	0.027
Δ RV/LV ratio	-0.07 \pm 0.27	-0.1 \pm 0.33	0.766
Δ RA area, cm ²	-1.19 \pm 5.71	0.44 \pm 5.86	0.322
<u>RV systolic function</u>			
Δ IVA, m/s ²	0.32 \pm 1.3	0.04 \pm 1.49	0.461
Δ TAPSE, mm	5.12 \pm 4.08	1.51 \pm 4.72	0.005
Δ TDI S', cm/s	1.15 \pm 4.8	0.95 \pm 2.85	0.871
Δ MPI	-0.16 \pm 0.26	-0.11 \pm 0.34	0.606
Δ RVFAC	0.06 \pm 0.11	0.02 \pm 0.12	0.206
Δ Free wall strain, %	3.4 \pm 10.45	3.03 \pm 4.39	0.898
Δ TVI _{RVOT} , mm	37.68 \pm 37.8	9.23 \pm 31.2	0.009
<u>TTE-estimated hemodynamic parameters</u>			
Δ TR peak velocity, m/s	-0.26 \pm 0.57	-0.05 \pm 0.52	0.2
Δ PASP, mmHg	-11.47 \pm 16.88	-3.06 \pm 16.14	0.083
Δ Pulmonary acceleration time, ms	6.01 \pm 15.62	12.11 \pm 19.82	0.23
Δ PVR, UW	0.13 \pm 0.17	0.04 \pm 0.15	0.345
Δ Cardiac index, L/min/m ²	0.59 \pm 0.79	0.12 \pm 0.61	0.032
<u>RHC parameters</u>			
Δ SvO ₂ , %	5.16 \pm 6.49	4.05 \pm 7.61	0.573
Δ Cardiac index, L/min/m ²	0.73 \pm 0.74	0.32 \pm 0.41	0.036
Δ Systolic ejection volume, cm ³	23.26 \pm 15.96	10.11 \pm 11.56	0.004
Δ RA pressure, mmHg	-0.05 \pm 2.9	-1.49 \pm 4.15	0.139
Δ PASP, mmHg	-8.32 \pm 8.98	-5.35 \pm 11.14	0.288
Δ PADP, mmHg	-6.11 \pm 4.7	-4.76 \pm 6.18	0.368
Δ PAMP, mmHg	-5.95 \pm 5.03	-4.3 \pm 7.7	0.340
Δ PVR, dynes/sec/cm ⁻⁵	-285.3 \pm 241.6	-200.5 \pm 239.4	0.257

LR, low risk; IHR, intermediate and high; Δ , delta of change; TR, tricuspid regurgitation; BMI, body mass index; RV, right ventricle; LV, left ventricle; RA, right atrium; IVA, isovolumic regurgitation; TDI, tissue Doppler imaging; MPI, myocardial performance index; RVFAC, right ventricle fraction area change; TVI, time velocity integral; RHC, right heart catheterisation; PASP, pulmonary arterial systolic pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; RVOT, right ventricle outflow tract; SvO₂, mixed venous oxygen saturation; PAMP, pulmonary arterial mean pressure; PADP, pulmonary arterial diastolic pressure.

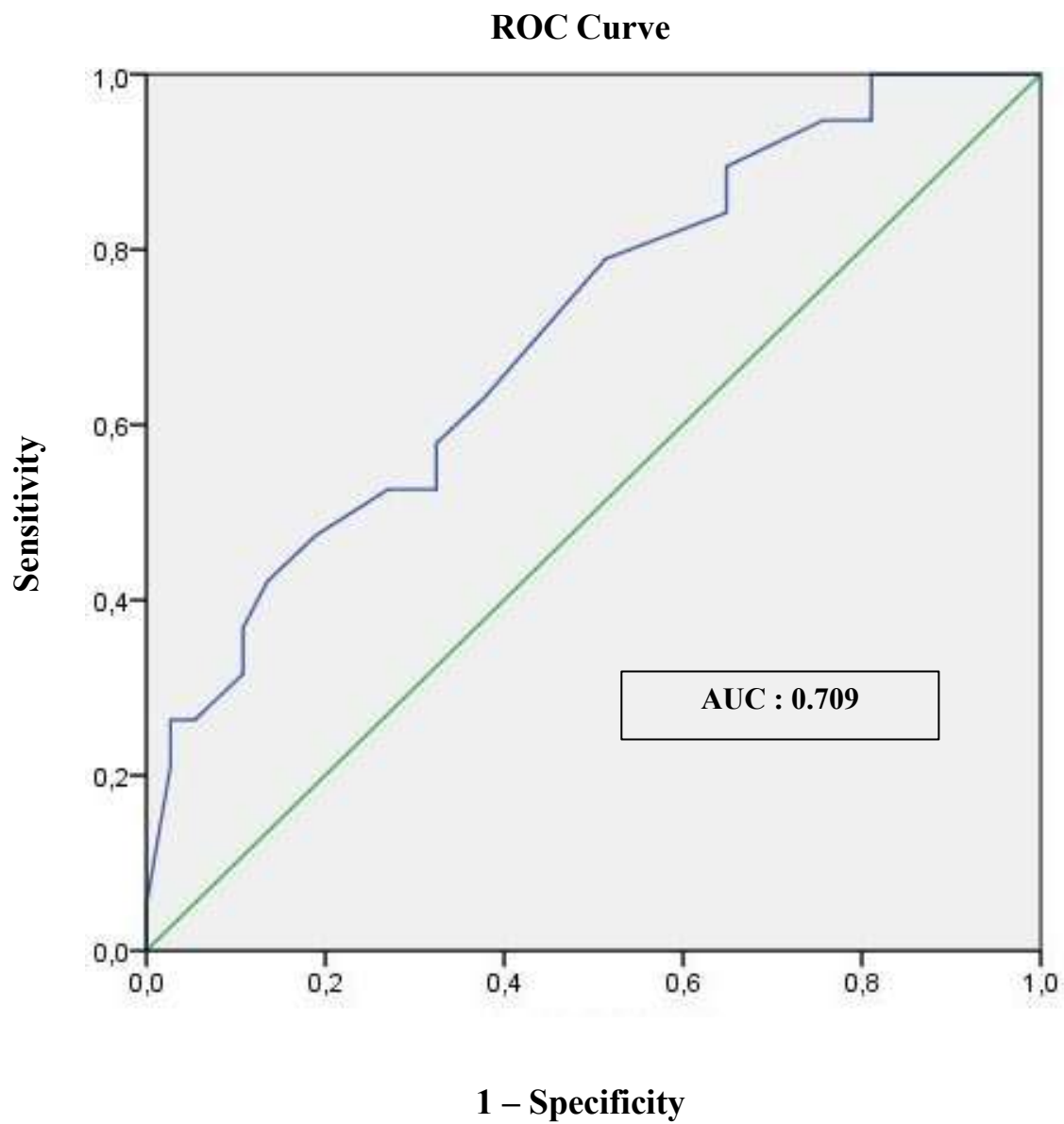


Figure 2: ROC curve for delta TAPSE to predict the appurtenance to low risk group at second visit

AUC, area under curve

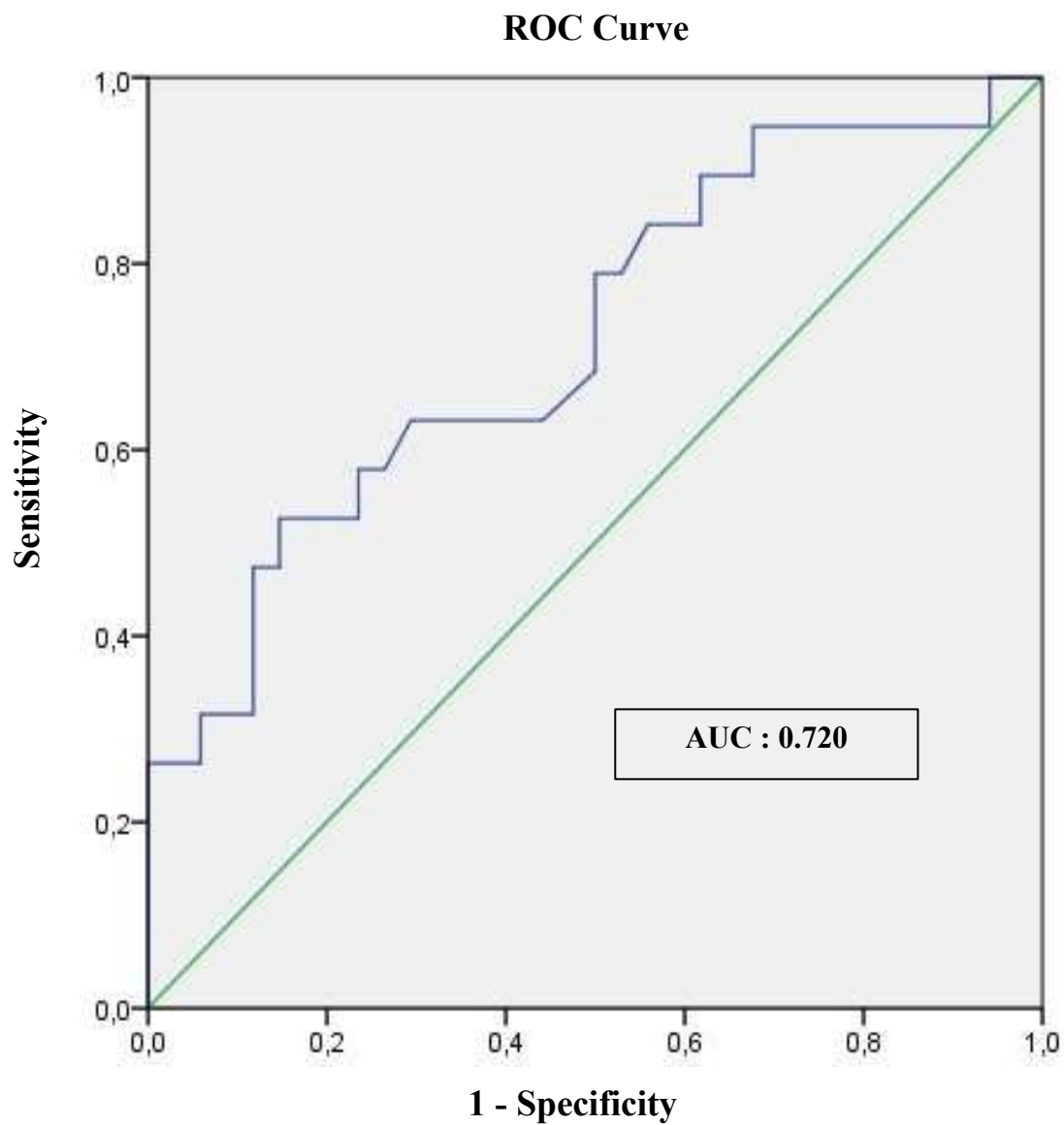


Figure 3: ROC curve for delta VTI_{RVOT} to predict the appartenance to low risk group at second visit

AUC, area under curve

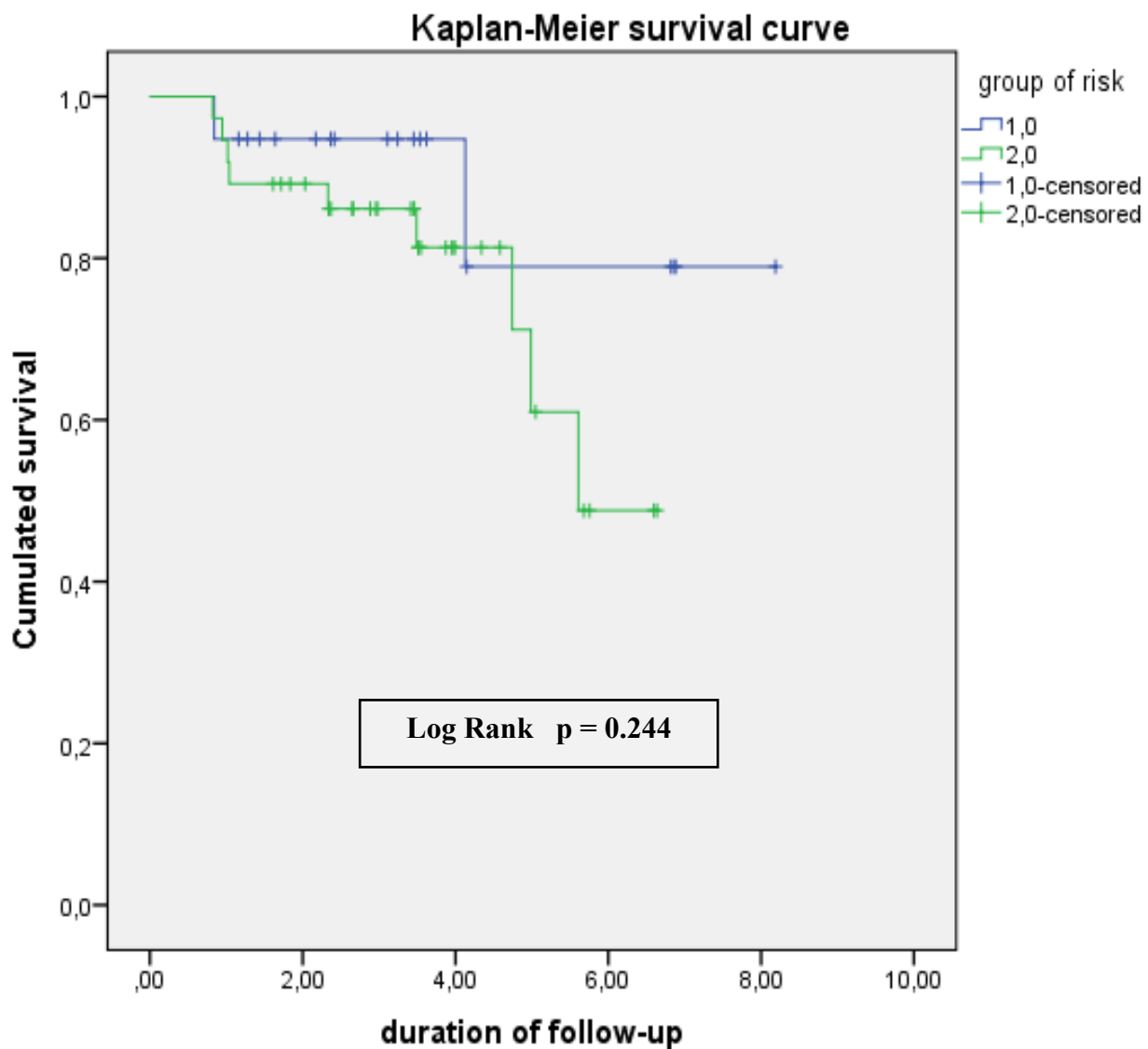


Figure 4: Kaplan Meier Survival Analysis according to the group risk category. The curve compared the survival between patients in LR group and patients in IHR group.

Discussion complémentaire

Lorsque nous avons abordé ce sujet de thèse, plusieurs options d'analyse se sont proposées à nous.

Tout d'abord, nous pouvions analyser les variations de paramètres en calculant soit leur variation absolue, soit leur pourcentage de variation. Nous avons opté pour le premier choix qui nous paraissait plus simple en matière d'application pratique. Par exemple, calculer la variation du TAPSE entre deux visites semblait plus accessible que de calculer son pourcentage de variation.

Ensuite, se posait le problème de savoir à quoi se comparait l'échographie. Nous avons donc successivement envisagé de nous comparer au delta ou au pourcentage de variation soit de l'index cardiaque calculé en hémodynamique, soit des RVP calculées en hémodynamique. Nous avons donc dans un premier temps étudié les corrélations des variations des paramètres échographiques avec les variations des paramètres hémodynamiques. Puis nous avons créé des groupes en fonction des médianes ou des terciles de variation de ces paramètres et analysé la valeur des paramètres échographiques dans la prédiction des groupes à plus mauvaise évolution.

Nous avons également envisagé d'analyser la valeur prédictive de l'échographie quant à la mortalité cardiovasculaire au long cours, mais ceci manquait un peu d'originalité.

Enfin, nous avons eu l'idée de prendre appui sur les récentes recommandations, et de séparer les patients en deux groupes de pronostic, les très bons versus les autres, et ce sont ces résultats que nous avons finalement retenus et présentés dans l'article.

Néanmoins, nous profitons de ces quelques pages supplémentaires pour vous présenter quelques autres résultats intéressants parmi les différents essais que nous avons réalisés au préalable.

Analyse de la mortalité cardiovasculaire

Nous avons effectué une comparaison des différents paramètres étudiés en fonction de la mortalité au long cours.

Analyse univariée

Parmi les paramètres échographiques, il y avait une différence significative entre patients vivants et patients décédés lors du suivi pour : le diamètre basal du VD à V1 ($p = 0,049$), le delta de la Vmax de l'insuffisance tricuspide (IT) ($p = 0,027$), le delta de l'onde S' ($p = 0,034$), le delta PAPS ($p = 0,031$), le delta de la surface de l'OD ($p = 0,046$), le delta de

l'index cardiaque ($p = 0,028$), le delta des RVP ($p = 0,027$) et le delta de l'ITV sous pulmonaire ($p = 0,03$).

Parmi les paramètres du cathétérisme cardiaque, il y avait une différence significative entre patients vivants et patients décédés lors du suivi pour : le delta de l'index cardiaque ($p = 0,037$), le delta PAPS ($p = 0,036$), le delta du volume d'éjection systolique ($p = 0,019$), le delta de la PAP moyenne ($P = 0,01$) et le delta RVP ($p = 0,004$).

En revanche aucun paramètre de l'évaluation initiale à V1 n'était significativement différent entre les deux groupes.

Enfin, dans notre étude la pression de l'OD n'était pas significativement différente entre patients vivants et patients décédés lors du suivi (tableaux 1 et 2).

Analyse multivariée

L'analyse par modèle de Cox a identifié le delta de l'onde S' (HR 0,745, IC95% [0,604 - 0,918], $p = 0,006$) et le delta de la Vmax de l'IT (HR 6,470 IC95% [1,412 - 29,646], $p = 0,016$) comme les seuls paramètres indépendants échocardiographiques prédictifs de mortalité cardiovasculaire.

Discussion

Ces résultats nous paraissent intéressants car ils remettent en cause le dogme de la non-valeur pronostique du niveau de PAP, un point déjà retrouvé dans l'étude de Tonelli (22). Il est probable que les nouvelles thérapeutiques spécifiques ainsi que leurs associations permettent de meilleures réponses cliniques avec notamment une diminution du niveau de PAP pouvant parfois être importante, et qui retrouve alors une valeur pronostique.

Analyse en fonction de terciles d'évolution de l'index cardiaque.

Dans notre étude, nous avons également réalisé une étude en sous-groupes, catégorisant les patients selon le delta de l'index cardiaque (obtenu par cathétérisme cardiaque droit) entre l'inclusion et la visite de suivi. Les groupes obtenus correspondaient à des terciles d'évolution progressivement croissante de l'index cardiaque, avec un groupe 1 représentant le tercile d'évolution défavorable ($n = 21$), le groupe 2 le tercile globalement stable ou peu favorable ($n = 16$), enfin le groupe 3 représentant le tercile d'évolution le plus favorable ($n = 19$).

Analyse univariée

Assez curieusement, lors de la première visite, les patients présentant le tercile d'évolution défavorable (groupe 1) de l'index cardiaque, avaient un TAPSE à $21,19 \pm 4,93$ ($p = 0,019$) et un Tei VD à $0,57 \pm 0,27$ ($p = 0,039$) significativement meilleurs que les autres (Tableau 3).

Au cours du suivi sous traitement médical, le degré d'amélioration de paramètres systoliques et hémodynamiques s'est avéré significativement différent entre ces trois groupes d'évolution de l'IC. (Tableau 4)

En terme de morphologie, les patients du groupe 1 avaient un degré d'évolution des surfaces ventriculaires diastoliques ($\Delta 1,42 \pm 4,18$, $p = 0,006$) et systoliques ($\Delta 1,35 \pm 3,64$, $p < 0,001$) significativement différent des deux autres groupes. En effet les groupes 2 et 3 diminuaient ces paramètres entre la première évaluation et celle de suivi.

Par ailleurs il apparaît qu'en terme de fonction intrinsèque du VD, le groupe 1 présentait une moindre variation dans l'évolution du TAPSE : $\Delta -0,05 \pm 4,61$ ($p = 0,02$), tandis que les autres groupes 2 et 3 amélioraient leur TAPSE respectivement : $\Delta 3,67 \pm 3,99$ et $\Delta 5,01 \pm 4,27$.

Le Tei VD et le strain de la paroi inférieure du groupe 1 présentaient un faible degré d'évolution, respectivement : $\Delta -0,01 \pm 0,34$ ($p = 0,062$) et $\Delta -0,67 \pm 7,28$ ($p = 0,037$).

En s'axant sur l'estimation des paramètres hémodynamiques, nous avons noté que le degré d'évolution de ces paramètres pour le groupe 1 est à la fois faible et statistiquement différent comparé aux deux autres classes d'évolution de l'IC, avec Δ RVP à $-0,22 \pm 0,94$ ($p = 0,054$), Δ ITV sous pulmonaire à $4,6 \pm 24,77$ ($p = 0,008$) et Δ Vmax sous pulmonaire à $0,01 \pm 0,14$ ($0,055$).

Il est à noter l'évolution cohérente de l'index cardiaque obtenu en échographie avec la répartition en tercile selon cette même valeur obtenue en cathétérisme cardiaque.

Analyse des courbes ROC

L'observation des courbes ROC avec aires sous la courbe (AUC) montre que les deltas de la surface télédiastolique (AUC : 0,746 ; valeur seuil -0,59 ; sensibilité à 0,71 et spécificité à 0,71) et télésystolique du VD (AUC : 0,826 ; valeur seuil -2,78 ; sensibilité à 0,95 et spécificité à 0,62), le delta du TAPSE (AUC : 0,764 ; valeur seuil 0,46 ; sensibilité à 0,524, spécificité à 0,89), le delta du strain de la paroi inférieure (AUC : 0,707 ; valeur seuil -1,5 ; sensibilité à 0,5 et spécificité 0,86) et de la paroi libre du VD (AUC : 0,706 ; valeur seuil 4,5 ; sensibilité à 0,88 et spécificité à 0,55), et le delta de la Vmax sous pulmonaire

(0,720, valeur seuil 0,125 ; sensibilité 0,9 et spécificité 0,55) sont les marqueurs les plus performants pour identifier les patients dont l'évolution de l'index cardiaque est la moins favorable (figures 1 et 2).

Discussion

En conclusion, ces résultats suggèrent que la dégradation hémodynamique sous traitement en termes d'index cardiaque, semble liée à la dégradation franche des paramètres de fonction intrinsèque du ventricule droit. De même, une mauvaise capacité d'adaptation morphologique du VD en réponse à l'élévation de sa post charge, a un impact délétère sur le long terme, conduisant à une dégradation de sa fonction contractile et à l'effondrement conséquentiel des paramètres hémodynamiques.

D'autre part, l'analyse des variations des paramètres échographiques entre la première visite et la visite de suivi après initiation thérapeutique est un outil intéressant pour évaluer l'évolution de l'index cardiaque, paramètre directement corrélé aux capacités fonctionnelles et donc à la qualité de vie des patients atteints d'hypertension pulmonaire. Une prise en charge ciblée et précoce de ces patients pourrait de ce fait s'avérer d'un grand intérêt thérapeutique.

Cependant l'ensemble de ces résultats est à mettre en rapport avec d'éventuels facteurs confondants notamment cliniques, non étudiés dans notre cohorte, par des études complémentaires autorisant un suivi rapproché et à long terme de ces patients.

Tableau 1: Analyse univariée des facteurs échographiques et hémodynamiques à V1 en fonction de la mortalité cardiovasculaire.

<i>Variables</i>	Décès CV	Vivants	p
<u>Caractéristiques générales</u>			
Age, années	62,3 ± 10,5	58,2 ± 14,6	0,295
IMC, kg/m ²	28,1 ± 6,3	25,6 ± 5,4	0,238
<u>Morphologie du VD</u>			
Diamètre VD, mm	47,96 ± 5,58	43,67 ± 7,82	0,049
Surface diastolique VD, cm ²	31,15 ± 7,1	26,83 ± 7,36	0,092
Surface systolique VD, cm ²	20,95 ± 7,63	19,31 ± 6,13	0,454
Rapport VD/VG	1,35 ± 0,33	1,23 ± 0,32	0,306
Surface OD, cm ²	21,82 ± 5,22	21,41 ± 7,02	0,830
<u>Fonction systolique du VD</u>			
IVA, m/s ²	2,51 ± 1,28	2,58 ± 1,21	0,870
TAPSE, mm	19,09 ± 5,49	18,71 ± 5,28	0,839
TDI S', cm/s	12,85 ± 5,28	10,89 ± 2,97	0,260
Tei VD	0,55 ± 0,24	0,63 ± 0,31	0,352
FRsVD	0,33 ± 0,11	0,30 ± 0,11	0,479
Strain paroi libre, %	17,5 ± 8,81	13,79 ± 6,15	0,235
ITV sous pulmonaire, mm	137,73 ± 31,4	126,36 ± 41,6	0,330
<u>Paramètres hémodynamiques</u>			
Vmax IT, m/s	3,85 ± 0,69	3,97 ± 0,59	0,580
PAPs, mmHg	73,64 ± 20,51	74,71 ± 22,14	0,880
VP temps d'accélération, ms	73,91 ± 30,31	74,55 ± 20,07	0,948
RVP, UW	3,07 ± 0,91	3,74 ± 1,74	0,089
Index cardiaque, L/min/m ²	2,86 ± 0,63	2,63 ± 0,86	0,337
<u>Paramètres KT</u>			
SvO ₂ , %	33,01 ± 9,21	35,1 ± 11,21	0,857
Index cardiaque, L/min/m ²	2,45 ± 0,86	2,16 ± 0,64	0,316
Volume éjection systolique, cm ³	59,73 ± 19,06	52,24 ± 18,58	0,259
Pression de l'OD, mmHg	7,46 ± 4,72	6,09 ± 4,34	0,397
PAPs, mmHg	70,64 ± 23,59	71,73 ± 17,14	0,887
PAPd, mmHg	28,27 ± 7,47	27,87 ± 7,95	0,875
PAPm, mmHg	43,18 ± 12,33	44,58 ± 10,3	0,734
RVP, dynes/sec/cm ⁻⁵	688,9 ± 342,2	830,8 ± 357,7	0,245

CV, cardiovasculaire; IMC, indice de masse corporelle; VD, ventricule droit, VG; ventricule gauche; OD, oreillette droite; IVA, isovolumic acceleration; FRsVD, fraction de raccourcissement du VD; ITV, intégrale temps vitesse; IT, insuffisance tricuspide; PAPs, pression artérielle pulmonaire systolique; VP, valve pulmonaire; RVP, résistances vasculaires pulmonaires; SvO₂, saturation veineuse en oxygène; PAPd, pression artérielle pulmonaire diastolique; PAPm, pression artérielle pulmonaire moyenne; KT, cathétérisme cardiaque droit.

Tableau 2: Analyse univariée des variations de facteurs échographiques et hémodynamiques en fonction de la mortalité cardiovasculaire.

<i>Δ Variables</i>	Décès CV (n = 11)	Vivants (n = 45)	p-value
<u>Morphologie VD</u>			
Δ diamètre VD, mm	-1,5 ± 11,33	-1,45 ± 7,09	0,99
Δ surface diastolique VD, cm ²	-1,92 ± 5,65	-1,31 ± 5,41	0,748
Δ surface systolique VD, cm ²	-0,98 ± 5,63	-2,2 ± 5,25	0,499
Δ rapport VD/VG	-0,09 ± 0,37	-0,09 ± 0,3	0,947
Δ surface de l'OD, cm ²	2,93 ± 5,07	-0,86 ± 5,79	0,046
<u>Fonction systolique VD</u>			
Δ IVA, m/s ²	-0,33 ± 1,51	0,25 ± 1,39	0,268
Δ TAPSE, mm	0,73 ± 3,74	3,22 ± 4,93	0,079
Δ TDI S', cm/s	-1,53 ± 4,16	1,64 ± 3,19	0,034
Δ Tei VD	-0,09 ± 0,16	-0,13 ± 0,34	0,55
Δ FRsVD	-0,01 ± 0,11	0,04 ± 0,12	0,213
Δ strain paroi libre, %	0,78 ± 12,12	3,73 ± 4,92	0,493
Δ ITV sous pulmonaire, mm	-2,7 ± 31,7	24,57 ± 35,4	0,03
<u>Paramètres hémodynamiques estimés en ETT</u>			
Δ Vmax IT, m/s	0,2 ± 0,48	-0,2 ± 0,53	0,027
Δ PAPs, mmHg	3,18 ± 13,83	-8,25 ± 16,76	0,031
Δ VP temps d'accélération, ms	5,83 ± 27,01	10,99 ± 16,21	0,574
Δ RVP, UW	0,24 ± 1,17	-0,81 ± 1,51	0,027
Δ index cardiaque, L/min/m ²	-0,09 ± 0,54	0,37 ± 0,72	0,028
<u>Paramètres KT</u>			
Δ SvO ₂ , %	4,09 ± 5,61	4,51 ± 7,6	0,839
Δ index cardiaque, L/min/m ²	0,18 ± 0,42	0,52 ± 0,59	0,037
Δ volume éjection systolique, cm ³	5,45 ± 16,69	16,8 ± 13,18	0,019
Δ pression de l'OD, mmHg	-0,55 ± 16,69	-1,11 ± 3,47	0,735
Δ PAPs, mmHg	-0,45 ± 10,36	-7,8 ± 10,09	0,036
Δ PAPd, mmHg	-3,45 ± 6,62	-5,64 ± 5,47	0,328
Δ PAPm, mmHg	-0,18 ± 5,83	-6 ± 6,71	0,01
Δ RVP, dynes/sec/cm ⁻⁵	-62,1 ± 161,6	-270,8 ± 240,9	0,004

CV, cardiovasculaire; IMC, indice de masse corporelle; VD, ventricule droit, VG; ventricule gauche; OD, oreillette droite; FRsVD, fraction de raccourcissement du VD; ITV, intégrale temps vitesse; IT, insuffisance tricuspide; PAPs, pression artérielle pulmonaire systolique; VP, valve pulmonaire; RVP, résistances vasculaires pulmonaires; SvO₂, saturation veineuse en oxygène; PAPd, pression artérielle pulmonaire diastolique; PAPm, pression artérielle pulmonaire moyenne ; KT, cathétérisme cardiaque droit.

Tableau 3 : Paramètres initiaux généraux et échographiques selon les terciles d'évolution de l'index cardiaque

<i>Variables</i>	Classe 1 IC (n = 21)	Classe 2 IC (n = 16)	Classe 3 IC (n = 19)	p-value
<u>Caractéristiques générales</u>				
Age, années	64,55 ± 12,45	57,11 ± 12,56	54,49 ± 15,14	0,058
Poids, kg	73,05 ± 14,19	74 ± 16,86	67,42 ± 16,36	0,396
FC, bpm	77,19 ± 12,75	85,19 ± 17,9	78,95 ± 11,98	0,225
<u>Morphologie du VD</u>				
Diamètre VD, mm	43,79 ± 7,37	45,75 ± 8,56	44,27 ± 7,24	0,736
Surface diastolique VD, cm ²	26,21 ± 7,03	29,37 ± 6,71	28,01 ± 8,46	0,450
Surface systolique VD, cm ²	17,67 ± 5,24	20,90 ± 6,62	20,8 ± 7,19	0,206
Rapport VD/VG	1,21 ± 0,27	1,36 ± 0,41	1,21 ± 0,28	0,284
Surface OD, cm ²	19,47 ± 6,02	22,97 ± 7,03	22,48 ± 6,81	0,212
<u>Fonction systolique VD</u>				
IVA, m/s ²	2,57 ± 1,11	2,61 ± 1,3	2,52 ± 1,3	0,977
TAPSE, mm	21,19 ± 4,93	18,14 ± 5,24	16,67 ± 4,83	0,019
Onde S', cm/s	12,38 ± 3,97	10,63 ± 3	10,59 ± 3,4	0,2
Tei VD	0,57 ± 0,27	0,52 ± 0,23	0,75 ± 0,34	0,039
FRsVD	0,33 ± 0,08	0,28 ± 0,1	0,31 ± 0,13	0,52
Strain paroi libre, %	14,89 ± 7,37	14,86 ± 5,78	13,94 ± 7,48	0,909
Strain paroi inf, %	14,33 ± 6,79	13,5 ± 7,54	14,68 ± 7,3	0,900
ITV ss pulm, mm	137,75 ± 35,75	121,6 ± 41,94	124,74 ± 42,21	0,433
<u>Paramètres hémodynamiques estimés</u>				
Vmax IT, m/s	4,09 ± 0,55	3,76 ± 0,58	3,95 ± 0,67	0,266
PAPs, mmHg	77,19 ± 21,5	68,31 ± 21,87	76,74 ± 21,73	0,407
VP temps d'accélération, ms	73,56 ± 21,85	71,03 ± 20,94	78,19 ± 24,32	0,648
Vmax ss pulm, m/s	0,71 ± 0,18	0,66 ± 0,13	0,66 ± 0,23	0,651
RVP, UW	3,35 ± 1,14	3,55 ± 1,31	3,91 ± 2,2	0,559
Index cardiaque, L/min/m ²	2,81 ± 0,78	2,59 ± 0,78	2,61 ± 0,93	0,657

IC, Index Cardiaque ; IMC, indice de masse corporelle ; FC, fréquence cardiaque ; bpm, battements par minute ; VD, ventricule droit ; VG, ventricule gauche, OD, oreillette droite ; IVA, temps d'accélération isovolumique, FRsVD, fraction de raccourcissement du VD, ITV, intégrale temps vitesse ; TRIV, temps de relaxation isovolumique ; IT, insuffisance tricuspide ; PAPs, pression artérielle pulmonaire systolique ; RVP, résistances vasculaires pulmonaires.

Tableau 4: Delta des paramètres généraux et échographiques après initiation thérapeutique selon les terciles d'évolution de l'index cardiaque.

<i>Δ Variables</i>	Classe 1 IC (n= 21)	Classe 2 IC (n = 16)	Classe 3 IC (N = 19)	p-value
<u>Caractéristiques générales</u>				
Δ Age, années	0,55 ± 0,25	0,43 ± 0,18	0,5 ± 0,18	0,297
Δ Poids, Kg	-0,9 ± 3,34	0,13 ± 3,63	-1 ± 3,52	0,583
Δ FC, bpm	-6,9 ± 11,76	-5,31 ± 11,12	-3,95 ± 11,97	0,726
<u>Morphologie du VD</u>				
Δ Diamètre VD, mm	0,99 ± 7,56	-3,8 ± 8,57	-2,21 ± 7,56	0,172
Δ Surface diastolique VD, cm ²	1,42 ± 4,18	-2,8 ± 5,82	-3,5 ± 5,15	0,006
Δ Surface systolique VD, cm ²	1,35 ± 3,64	-3,04 ± 5,37	-4,75 ± 5,01	<0,001
Δ Rapport VD/VG	-0,08 ± 0,23	-0,17 ± 0,38	-0,023 ± 0,33	0,403
Δ Surface OD, cm ²	1,58 ± 4,89	-0,51 ± 6,94	-1,65 ± 5,52	0,206
<u>Fonction systolique VD</u>				
Δ IVA, m/s ²	-0,02 ± 1,31	-0,06 ± 1,2	0,47 ± 1,7	0,453
Δ TAPSE, mm	-0,05 ± 4,61	3,67 ± 3,99	5,01 ± 4,27	0,002
Δ Onde S', cm/s	-0,26 ± 3,85	1,9 ± 3,38	1,69 ± 3,21	0,116
Δ Tei VD	-0,01 ± 0,34	-0,07 ± 0,25	-0,26 ± 0,3	0,062
Δ FRsVD	-0,01 ± 0,12	0,07 ± 0,12	0,04 ± 0,12	0,124
Δ Strain paroi libre, %	0,76 ± 8,6	3,31 ± 4,05	5,56 ± 5,99	0,131
Δ Strain paroi inf, %	-0,67 ± 7,28	3,92 ± 4,68	5,44 ± 8,04	0,037
Δ ITV ss pulm, mm	4,6 ± 24,77	14,49 ± 32,8	38,68 ± 41,02	0,008
<u>Paramètres hémodynamiques estimés</u>				
Δ Vmax IT, m/s	-0,2 ± 0,41	0,04 ± 0,62	-0,17 ± 0,59	0,382
Δ PAPs, mmHg	-4,9 ± 16,4	-1,44 ± 17,88	-10,89 ± 15,7	0,238
Δ VP temps d'accélération, ms	9,18 ± 19,8	14,75 ± 18,89	7,23 ± 17,18	0,516
Δ Vmax sspulm, m/s	0,01 ± 0,14	0,1 ± 0,17	0,13 ± 0,15	0,055
Δ RVP, UW	-0,22 ± 0,94	-0,27 ± 1,37	-1,27 ± 1,88	0,054
Δ Index cardiaque, L/min/m ²	0,03 ± 0,59	0,23 ± 0,79	0,59 ± 0,66	0,036

FC, fréquence cardiaque ; bpm, battements par minute ; VD, ventricule droit ; VG, ventricule gauche, OD, oreillette droite ; IVA, temps d'accélération isovolumique, FRsVD, fraction de raccourcissement du VD, ITV, intégrale temps vitesse ; TRIV, temps de relaxation isovolumique ; IT, insuffisance tricuspide ; PAPs, pression artérielle pulmonaire systolique ; RVP, résistances vasculaires pulmonaires.

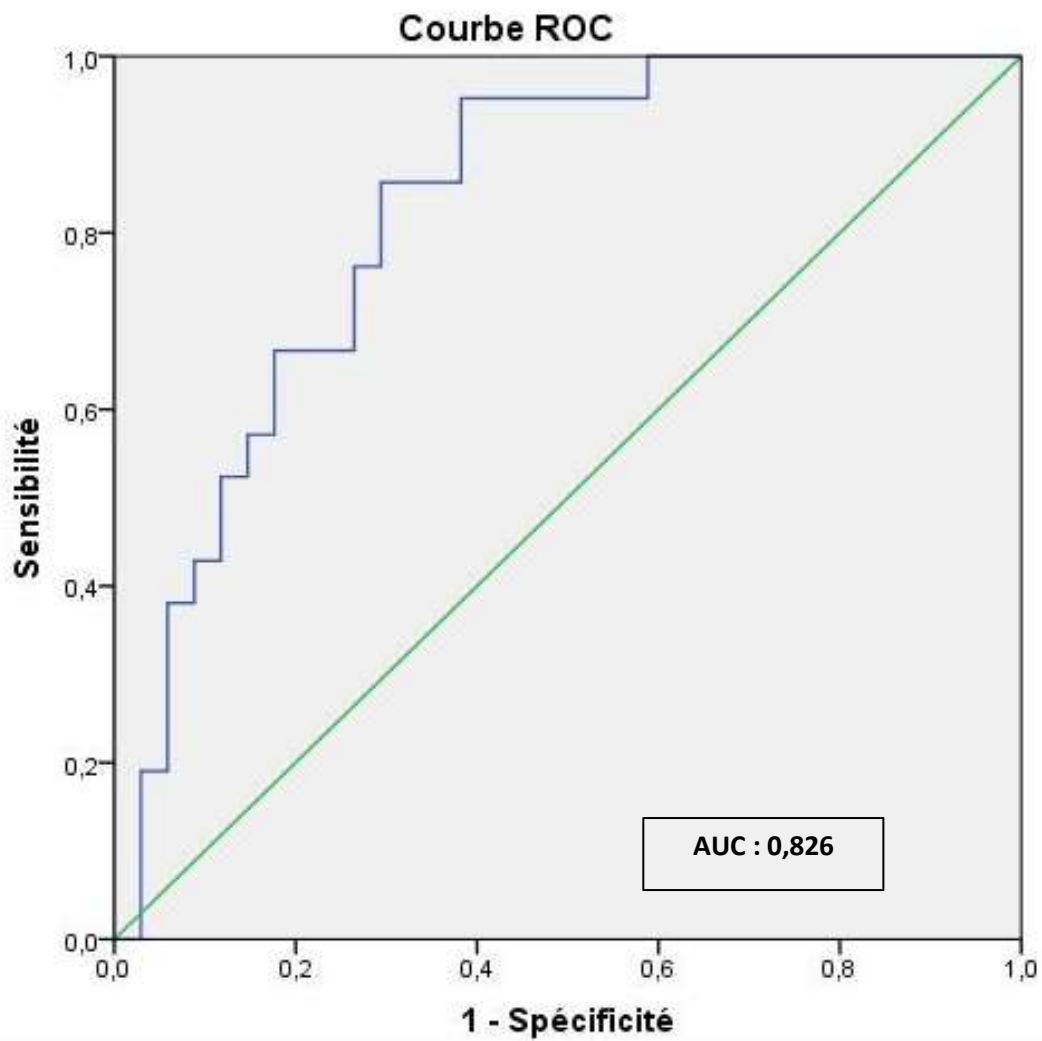


Figure 1 : Courbe ROC delta surface télésystolique du VD pour la prédiction de l'appartenance au groupe 1 des terciles d'index cardiaque

AUC : area under curve

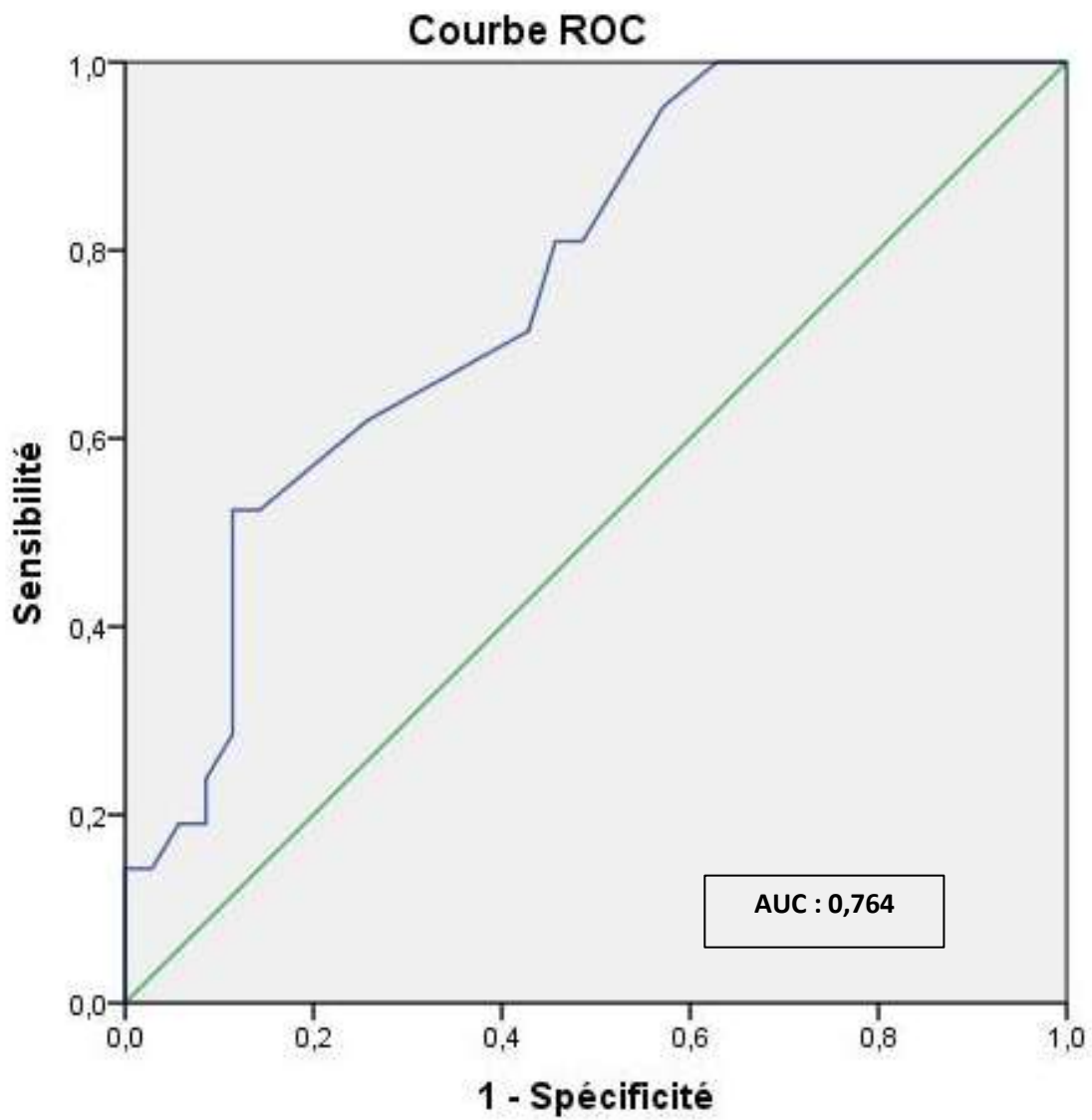


Figure 2 : Courbe ROC delta TAPSE pour la prédiction de l'appartenance au groupe 1 des terciles d'index cardiaque

AUC : area under curve

BIBLIOGRAPHIE

1. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, Gómez A, Martínez-Guerra ML, Beltrán M, et al. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation*. avr 1994;89(4):1733-44.
2. Humbert M, Sitbon O, Yaïci A, Montani D, O'Callaghan DS, Jaïs X, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. sept 2010;36(3):549-55.
3. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 13 juill 2010;122(2):164-72.
4. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. oct 2015;46(4):903-75.
5. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. mars 2015;16(3):233-70.
6. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. juill 2010;23(7):685-713; quiz 786-8.
7. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol*. 24 déc 2013;62(25 Suppl):D22-33.
8. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1 sept 1991;115(5):343-9.
9. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 13 juill 2010;122(2):156-63.

10. Thenappan T, Glassner C, Gomberg-Maitland M. Validation of the pulmonary hypertension connection equation for survival prediction in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. mars 2012;141(3):642-50.
11. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. mars 2012;39(3):589-96.
12. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 3 avr 2002;39(7):1214-9.
13. Batal O, Dardari Z, Costabile C, Gorcsan J, Arena VC, Mathier MA. Prognostic Value of Pericardial Effusion on Serial Echocardiograms in Pulmonary Arterial Hypertension. *Echocardiogr Mt Kisco N*. oct 2015;32(10):1471-6.
14. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 nov 2006;174(9):1034-41.
15. Mahapatra S, Nishimura RA, Oh JK, McGoon MD. The prognostic value of pulmonary vascular capacitance determined by Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. août 2006;19(8):1045-50.
16. Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente RL, Stutzbach P, De La Hoz RP, Torino A, et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. oct 2002;15(10 Pt 2):1160-4.
17. Ghio S, Pazzano AS, Klersy C, Scelsi L, Raineri C, Camporotondo R, et al. Clinical and prognostic relevance of echocardiographic evaluation of right ventricular geometry in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 15 févr 2011;107(4):628-32.
18. Reynertson SI, Kundur R, Mullen GM, Costanzo MR, McKiernan TL, Louie EK. Asymmetry of right ventricular enlargement in response to tricuspid regurgitation. *Circulation*. 3 août 1999;100(5):465-7.
19. Grapsa J, Nunes MCP, Tan TC, Cabrita IZ, Coulter T, Smith BCF, et al. Echocardiographic and Hemodynamic Predictors of Survival in Precapillary Pulmonary Hypertension Seven-Year Follow-Up. *Circ Cardiovasc Imaging*. 6 janv 2015;8(6):e002107.
20. Chaouat A, Sitbon O, Mercy M, Ponçot-Mongars R, Provencher S, Guillaumot A, et al. Prognostic value of exercise pulmonary haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. sept 2014;44(3):704-13.

21. Blumberg FC, Arzt M, Lange T, Schroll S, Pfeifer M, Wensel R. Impact of right ventricular reserve on exercise capacity and survival in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail.* 1 juill 2013;15(7):771-5.
22. Tonelli AR, Conci D, Tamarappoo BK, Newman J, Dweik RA. Prognostic value of echocardiographic changes in patients with pulmonary arterial hypertension receiving parenteral prostacyclin therapy. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* juill 2014;27(7):733-41.e2.
23. 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.* sept 1986;74(3):484-92.
24. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. Echocardiographic determination of mean pulmonary artery pressure. *Am J Cardiol.* 1 déc 2003;92(11):1373-6.
25. Naeije R, Huez S. Reflections on wave reflections in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 1 avr 2007;28(7):785-7.
26. Suissa S. Immortal Time Bias in Pharmacoepidemiology. *Am J Epidemiol.* 15 févr 2008;167(4):492-9.

VU

NANCY, le **24 février 2016**

Le Président de Thèse
Médecine

Professeur Yves JUILLIERE

NANCY, le **26 février 2016**

Le Doyen de la Faculté de

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9087

NANCY, le **1^{er} mars 2016**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,
Par délégation la Directrice Générale des Services Adjointe

Edwige HELMER-LAURENT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

INTRODUCTION : Les récentes recommandations définissent des critères de classification de niveau de risque pour évaluer le pronostic chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire (HTP). Le but de notre étude était d'analyser les paramètres échographiques et leurs variations entre deux visites de suivi consécutives, capables d'identifier ces patients à bas risque, comme définis par les seuils obtenus lors du cathétérisme cardiaque droit : Pression oreillette droite (POD) < 8mmHg, index cardiaque (IC) $\geq 2,5$ l/min/m² et saturation veineuse en oxygène (SvO₂) > 65%.

MÉTHODE: Une échocardiographie complète (ETT) et un cathétérisme cardiaque droit (KT) dans un délai ≤ 3 jours ont été réalisés chez 56 patients incidents (57% de femmes, âge moyen 59 ± 14 ans) atteints d'hypertension pulmonaire (HTP) de groupe 1 (82%) et groupe 4 (18%), lors de deux visites consécutives, une avant (V1) et une après (V2) initiation d'un traitement médical spécifique de l'HTP. Les patients furent divisés en 2 groupes selon les résultats du KT lors de la seconde visite. Le groupe à bas risque avait tous les critères de bas risque au KT (n =19), et le groupe à risque intermédiaire ou élevé avait au moins un critère ne correspondant pas au bas risque (n=37).

RÉSULTATS: A V1, le diamètre basal du VD (40.9 ± 6.1 vs 46.4 ± 7.7 mm, $p=0.006$), le rapport VD/VG (1.06 ± 0.22 vs 1.36 ± 0.32 , $p=0.001$), la surface de l'OD (19.0 ± 5.2 vs 22.8 ± 7.0 cm², $p=0.03$) étaient significativement plus bas dans le groupe à bas risque. Parmi les paramètres hémodynamiques dérivés de l'ETT, seul le temps d'accélération du flux pulmonaire (88.4 ± 24.2 vs 67.2 ± 17.5 ms, $p=0.003$) était significativement plus long dans le groupe à bas risque. En considérant les deltas des variations entre V1 et V2, la surface télésystolique du VD (-4.2 ± 4.9 vs -0.9 ± 5.2 cm², $p=0.03$), le TAPSE (5.1 ± 4.1 vs 1.5 ± 4.7 mm, $p=0.005$), l'index cardiaque (0.59 ± 0.79 vs 0.12 ± 0.61 l/min/m², $p=0.032$) et l'intégrale temps vitesse (ITV) sous pulmonaire (37.7 ± 37.8 vs 9.2 ± 31.2 mm, $p=0.009$) étaient significativement différents entre les groupes. La régression logistique binaire a identifié le delta de l'ITV sous pulmonaire (OR = 1.097[IC 95% = 1.028 ; 1.172], $p=0.005$), la surface de l'OD à V1 (OR = 0.711 [IC 95% = 0.529 ; 0.955], $p=0.023$), et le temps d'accélération du flux pulmonaire à V1 (OR = 1.187[IC 95% = 1.045 ; 1.349], $p=0.008$) comme facteurs prédictifs du groupe à bas risque.

CONCLUSION: Les paramètres échographiques étudiant la morphologie du VD, sa fonction, le flux pulmonaire et leur évolution après initiation d'un traitement spécifique de l'HTP sont intéressants pour classer les patients de groupe 1 ou 4 d'HTP en niveau de risque. Ces résultats échographiques associés aux données cliniques et fonctionnelles pourraient éviter la répétition des cathétérismes cardiaques chez certains patients.

TITRE EN ANGLAIS

Interest of Echocardiographic Parameters Variations after Targeted Therapy Initiation in the Risk Stratification Among Patients with Pulmonary Hypertension

THÈSE: MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2016

MOTS CLÉS: hypertension pulmonaire, échocardiographie, pronostic

INTITULÉS ET ADRESSE DE L'UFR:

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