



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-theses-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>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

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

par

BAYLE-BORGNA Mireille

le 23 octobre 2001



HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE PRIMITIVE
ADAPTATION HEMODYNAMIQUE A L'EFFORT
Comparaison avec l'HTAP post-embolique et l'HTAP des
bronchopneumopathies chroniques obstructives

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D 007 202374 8

Examineurs de la thèse :

M. J.M. Polu

Professeur

Président

M. Y. Martinet

Professeur }

M. Y. Juillièrè

Professeur }

Juges

M. F. Chabot

Professeur }

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

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

par

BAYLE-BORGNA Mireille

le 23 octobre 2001



HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE PRIMITIVE

ADAPTATION HEMODYNAMIQUE A L'EFFORT

**Comparaison avec l'HTAP post-embolique et l'HTAP des
bronchopneumopathies chroniques obstructives**

Examineurs de la thèse :

M. J.M. Polu	Professeur	Président
M. Y. Martinet	Professeur }	
M. Y. Juillièrè	Professeur }	Juges
M. F. Chabot	Professeur }	

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – François STREIFF – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Jean GROSDIDIER – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

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

Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

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

Professeur Jean-Claude HOFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

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

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

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

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

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

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

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

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

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

Professeur Alain LE FAOU

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

Professeur Bernard FORTIER

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

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

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

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

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

Professeur Guy PETIET

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

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

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

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN - Professeur Jean-François STOLTZ

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

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

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

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

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

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE – Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS

Professeur Hervé BOUAZIZ

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

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

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

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

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

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

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

Professeur Jean-Pierre KAHN

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

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

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

Professeur Jean-Marie ANDRE

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

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

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

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

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

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

Professeur Gérard FIEVE

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

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

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

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

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

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

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY

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

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

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

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT – Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5ème sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE

3ème sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

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

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

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

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

Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK
Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIEWSKI – Docteur Véronique VENARD

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

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Docteur Mickaël KRAMER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

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

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

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

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

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

5ème sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN .

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF - Professeur Daniel ANTHOÏNE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i>	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>
Professeur Paul MICHIELSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>
Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)</i>
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i>	
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	
Professeur Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>	
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i>	
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>	

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean-Marie POLU
Professeur de Pneumologie

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Vous nous avez initié à la pneumologie et chaleureusement accueilli dans votre service.

Nous espérons rester digne de votre confiance.

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

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Yves MARTINET
Professeur de Pneumologie

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir juger notre travail.
Qu'il nous soit permis d'exprimer ici notre gratitude et notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Yves JULLIERE

Professeur de cardiologie et de maladies vasculaires

Nous vous remercions de l'intérêt que vous nous avez manifesté en acceptant de siéger dans ce jury.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur François CHABOT
Professeur de Pneumologie

Vous nous avez formé à l'exercice de notre métier, dans la rigueur et le respect.
Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail. Nous espérons en
avoir été digne.

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

A mes parents qui m'ont toujours encouragée,
A mon frère Bernard,
A mon grand-père toujours présent à mes côtés,
A ma grand-mère chérie,
A toute ma famille.

A Pascal,

Qui m'a réconfortée par son amour.

A Léa,

Le plus beau cadeau qui m'ait été donné.

SERMENT

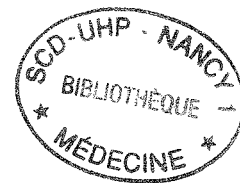
« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté. 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 le 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 inutilement 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 sont demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères et 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 ».



SOMMAIRE

INTRODUCTION	19
PREMIERE PARTIE	
Physiologie de la circulation pulmonaire et du cœur droit	
I La circulation pulmonaire au repos	22
A Anatomopathologie	22
B Caractéristiques mécaniques	23
C Régulation de la vasomotricité	23
1. La vasoconstriction hypoxique	23
2. Modulation de la vasoconstriction hypoxique	25
2.1. Rôle du système nerveux	25
2.2. Modulation endocrine	28
2.3. Le système paracrine : rôle de l'endothélium	29
II Le cœur droit	33
Hémodynamique à l'effort	
I Hémodynamique à l'effort chez le sujet sain	36
II Hémodynamique à l'effort chez les patients porteurs de maladies vasculaires	37
III Hémodynamique à l'effort chez les patients BPCO avec HTAP	38
Physiopathologie de l'HTAP	
I Hypothèses physiopathologiques de l'HTAP dite primitive	42
A Anatomopathologie	42
B Dysrégulation endothéliale	45
1. Rôle du NO	45
2. Rôle des prostaglandines et du thromboxane A2	45
3. Rôle de l'endothéline	46
4. Rôle de la sérotonine et des canaux ioniques	46
5. Autres facteurs	48
C Facteurs de risques associés	48
1. Age et sexe	48
2. Formes familiales	48
3. Anomalies immunologiques	49
4. Médicaments et produits toxiques	49
5. Hypertension portale	50
6. Infection par le VIH	50
7. Autres facteurs	51

II Physiopathologie de l'HTAP post-embolique	51
A Embolie pulmonaire massive	51
1. Anatomopathologie	51
2. Physiopathologie	52
B Thrombo-embolies pulmonaires chroniques	52
1. Anatomopathologie	53
2. Physiopathologie	53
III Mécanismes de l'HTAP des BPCO	54
A Hypoxie alvéolaire	54
1. Effets de l'hypoxie aiguë	54
2. Effets de l'hypoxie chronique	55
2.1 Remodelage du lit vasculaire pulmonaire	55
2.2 Dysrégulation endothéliale	56
B Autres causes d'augmentation des RVP	58
1. Causes anatomiques.	58
2. Causes fonctionnelles	58
C Facteurs aggravant l'HTAP	59
1. Exercice	59
2. Sommeil	60
3. Poussées aiguës de la maladie	61

Diagnostic de l'HTAP

I Présomption clinique de l'HTAP	63
A HTAPP et HTAP post-embolique	63
B HTAP des BPCO	64
II Estimation non invasive de l'HTAP	65
A Echocardiographie	65
B Autres examens paracliniques non invasifs	66
III Cathétérisme cardiaque droit	68
A Méthodologie	68
B Mesures hémodynamiques	69
C Inconvénients du cathétérisme cardiaque droit	72

Traitements

I Traitement de l'HTAP primitive	74
A Les vasodilatateurs	74
B Anticoagulation	78
C Autres traitements médicamenteux	78
D Transplantation pulmonaire	79
II Traitement de l'HTAP post-embolique	80



III Traitement de l'HTAP des BPCO	83
A Oxygénothérapie de longue durée	83
B Les vasodilatateurs	84
C Autres traitements médicamenteux	86
D Les traitements chirurgicaux	86
Evolution et Pronostic	
I De L'HTAP à L'IVD	89
II Evolution	90
A Evolution de l'HTAPP	91
B Evolution de l'HTAP post-embolique	91
C Evolution de l'HTAP des BPCO	91
III Pronostic	92
A Pronostic de l'HTAPP	92
B Pronostic de l'HTAP post-embolique	93
C Pronostic de l'HTAP des BPCO	93
DEUXIEME PARTIE	
I Objectifs de l'étude	96
II Méthode	96
III Analyse statistique	98
IV Résultats	99
V Discussion	107
CONCLUSION	114
BIBLIOGRAPHIE	116

INTRODUCTION



L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une affection mal connue qui peut relever de diverses étiologies. On distingue des HTAP post-capillaires liées à l'augmentation de la pression capillaire pulmonaire reflétant l'augmentation des pressions de remplissage du cœur gauche, les HTAP pré-capillaires pour lesquelles la pression capillaire pulmonaire est normale et les HTAP par hyperdébit.

Parmi les causes d'HTAP pré-capillaire, on distingue l'HTAP primitive, l'HTAP post-embolique et l'HTAP secondaire aux BPCO. Les HTAP secondaires à la prise d'anorexigènes, à des maladies de systèmes telles que les connectivites, associée à l'hypertension portale ou au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), sont rattachées à l'HTAP primitive.

Le principal symptôme de l'HTAPP est la dyspnée à l'effort, entravant de façon importante la vie au quotidien de ces patients. Les patients porteurs d'une HTAPP présentent une intolérance à l'effort avec dyspnée et fatigue. Les causes de cette limitation sont mieux connues à l'heure actuelle, mais aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement à l'évolution hémodynamique à l'effort.

L'objectif de notre travail est d'étudier les modifications hémodynamiques au cours de l'exercice chez des patients porteurs d'HTAPP afin d'essayer de préciser les causes de la limitation à l'effort de ces patients.

Dans un premier temps, nous reverrons la physiologie de la circulation pulmonaire, les connaissances actuelles de l'hémodynamique à l'effort, la physiopathologie de l'HTAP pré-capillaire, les moyens diagnostiques et les différents traitements actuellement disponibles pour ces patients. Dans un second temps, nous comparerons les résultats hémodynamiques des patients porteurs d'HTAPP, de ceux ayant une HTAP secondaire à une embolie pulmonaire ou aux insuffisances respiratoires chroniques obstructives.

PREMIERE PARTIE

**PHYSIOLOGIE DE LA CIRCULATION
PULMONAIRE ET DU CŒUR DROIT**

I. LA CIRCULATION PULMONAIRE AU REPOS.

A. Anatomopathologie (1).

La fonction principale de la circulation pulmonaire est de contribuer aux échanges gazeux. De ce fait, il existe des différences hémodynamiques avec la vascularisation systémique, telles qu'un important débit sanguin dans les poumons associé à une pression et une résistance à l'écoulement faibles, mais également des différences morphologiques.

Le tronc pulmonaire et les artères principales sont élastiques. Leurs lamelles élastiques ne sont pas parallèles et intactes, mais rompues et fragmentées.

Les artères intra-pulmonaires, depuis les artères lobaires jusqu'aux branches d'environ 1 mm de diamètre, sont également élastiques mais leurs lamelles sont intactes, régulières et parallèles.

Les branches de plus faible calibre sont musculaires : elles ont une média, formée de cellules musculaires organisées de façon à peu près circulaire, entourée de chaque côté par une lame élastique interne et externe. L'épaisseur de cette média est seulement d'environ 5% du diamètre externe, ce qui explique, du fait d'une lumière relativement large, le débit important et la faible résistance de la circulation pulmonaire.

Lorsque les artères pulmonaires atteignent un calibre de 100 μm ou moins, elles perdent leurs muscles lisses. Ces artérioles à paroi mince alimentent les capillaires alvéolaires d'où naissent les veinules pulmonaires ayant également une paroi mince et souvent difficile à distinguer des artérioles.

La paroi des veines est plus mince que celles des artères de même calibre. Elles comportent des fibres élastiques collagènes avec des cellules musculaires lisses, mais leurs lames élastiques sont distinctes et régulières sans couche musculaire bien définie.

B. Caractéristiques mécaniques.

La circulation pulmonaire est un système à haut débit, basse pression et faible résistance (2). En série avec la circulation systémique, elle assure le passage de l'intégralité du débit cardiaque alors que la pression artérielle pulmonaire (Pap) ne représente que 20% de la pression artérielle systémique. Le maintien d'un régime à basse pression et faible résistance résulte du caractère recrutables et distensibles de cette circulation, ainsi que d'un tonus quasi inexistant à l'état basal (3).

C . Régulation de la vasomotricité.

La circulation pulmonaire possède une vasomotricité particulière faisant intervenir la vasoconstriction hypoxique ainsi que des systèmes de régulation neurohumoraux endocrines et paracrines.

1. La vasoconstriction hypoxique (VCH).

La circulation pulmonaire est la seule circulation d'organe dotée de vasoconstriction hypoxique (3). En réponse à l'hypoxie, les artères pulmonaires se contractent alors que les artères systémiques se dilatent.

Cette différence de comportement à l'hypoxie correspond à des finalités différentes entre les deux types de circulation. La perfusion des organes périphériques est généralement destinée à assurer leurs besoins métaboliques, alors que la perfusion des poumons a pour fonction principale d'assurer les échanges gazeux.

La VCH a pour but principal, d'ajuster la perfusion capillaire pulmonaire à la ventilation alvéolaire. En cas d'hétérogénéité des rapports ventilation-perfusion (atélectasie, pneumonie, œdème pulmonaire) elle permet de réduire la perfusion de zones mal ventilées et donc d'améliorer l'oxygénation artérielle (4).

Le stimulus essentiel de la VCH est la baisse de la PO_2 du gaz alvéolaire, le seuil semblant se situer autour de 60 mmHg (4,5). L'effet de l'hypoxie est rapide, la

vasoconstriction s'installant en quelques secondes, rapidement réversible et parfaitement reproductible.

La pression artérielle en O_2 du sang veineux mêlé ($P\bar{v}O_2$) constitue un deuxième stimulus de moindre importance (4). Pour une pression alvéolaire supérieure à 60 mmHg, l'influence de la $P\bar{v}O_2$ est relativement faible (6). En revanche, lorsque la PAO_2 est inférieure à 60 mmHg, une diminution de la $P\bar{v}O_2$ renforce la VCH (6).

Le mécanisme exact de la vasoconstriction hypoxique reste discuté. On peut toutefois considérer les points suivants :

- Le mécanisme de la VCH semble intrapulmonaire, puisqu'elle survient au niveau du poumon isolé, dépourvu de connexion nerveuse (7).
- En réponse à l'hypoxie, une dépolarisation membranaire est responsable de l'entrée intracellulaire de calcium à travers les canaux calciques, conduisant à la contraction du muscle lisse des petites artères musculaires (calibre $< 300 \mu m$) (4,7,8,9).
- Un mécanisme indirect à la VCH a été évoqué.
 - De nombreux médiateurs synthétisés à distance, tels que la norépinéphrine, l'histamine, la sérotonine, les prostaglandines, l'angiotensine II, la bradykinine, la vasopressine, l'acétylcholine, le VIP, la substance P, l'acide lactique, le platelet activating factor, le leucotriène C4 ont été mis en cause (3,4,10).
 - Toutefois, des cellules musculaires lisses, isolées, obtenues à partir d'artères pulmonaires en culture, sont capables de se contracter en réponse à l'hypoxie (11), ce qui rend peu vraisemblable l'intervention de ces médiateurs et semble privilégier l'hypothèse de mécanismes directs.
 - On ne peut cependant pas écarter la possibilité d'un rôle potentialisateur ou permissif de ces substances sur la VCH (3).
- Un mécanisme direct semble plus vraisemblable.
 - Le mécanisme de détection du signal hypoxie reste hypothétique (3,4).

- Le rôle des canaux potassiques a été évoqué. Des inhibiteurs des canaux potassiques, comme le TEA ou le glybenclamide, administrés à des poumons isolés de rats, potentialisent la réponse pressive à l'hypoxie (12).
- L'hypothèse d'une détection du stimulus par une enzyme oxygénodépendante et notamment le cytochrome P450 a été évoquée. Celui-ci intervient dans la production d'ATP par l'intermédiaire de la phosphorylation oxydative (3). Lorsque des cellules sont soumises à l'hypoxie, la phosphorylation oxydative est inhibée et la production d'ATP diminue. L'état énergétique de la cellule musculaire lisse est alors modifié et pourrait être à l'origine de la dépolarisation membranaire du muscle lisse à l'hypoxie puis de l'entrée intramusculaire de calcium entraînant la vasoconstriction (4).

2. Modulation de la VCH.

La réactivité vasculaire pulmonaire à l'hypoxie est variable selon les espèces et d'un individu à l'autre (6), sous l'influence de mécanismes de régulation physiologiques représentés par les systèmes de régulation neurohumoraux, endocrines et paracrines.

2.1. Rôle du système nerveux.

2.1.1. Système nerveux sympathique.

L'innervation sympathique est un système majeur de contrôle du tonus vasculaire. Elle comporte deux types de récepteurs, α et β , induisant chacun une réponse vasculaire distincte. Plusieurs sous-classes de récepteurs ont été identifiées grâce à la combinaison de méthodes pharmacologiques, isotopiques et de biologie moléculaire (13,14).

L'innervation sympathique pulmonaire est principalement distribuée sur les gros troncs vasculaires pulmonaires, peu sur les artérioles et les veines (3). Chez l'homme, les récepteurs α prédominent sur les récepteurs β qui s'expriment davantage au niveau bronchique et cardiaque. L'activation des récepteurs α ou β induit respectivement une vasoconstriction ou une vasodilatation. Selon le mode de stimulation du tonus sympathique, on a décrit une potentialisation, une inhibition ou une absence de modification de la vasoconstriction hypoxique.

- Les récepteurs α .

L'activation des récepteurs α_1 induit une vasoconstriction qui agit principalement sur la compliance et la distensibilité de la vascularisation pulmonaire (13). L'effet de la stimulation des récepteurs α_2 reste discuté et varie selon les espèces (15). Ainsi, chez le porc leur stimulation induit une vasorelaxation (16) alors que chez le chat elle induit une vasoconstriction minime en comparaison à celle obtenue après stimulation des récepteurs α_1 (17).

L'effet des α -bloquants ne s'exprime pas dans les conditions normales mais uniquement lorsque le tonus vasoconstricteur est élevé (18). Ils possèdent également une action sur la fonction cardiaque. A faible dose ils augmentent la fréquence cardiaque et le blocage des récepteurs α_2 présynaptiques accroît la force de contraction isovolumétrique du myocarde et la vitesse maximale de croissance de la pression ventriculaire gauche.

- Récepteurs β -adrénergiques.

Les récepteurs β jouent un rôle moins important dans la régulation de la vasomotricité pulmonaire. Les β -stimulants en effet n'entraînent qu'une faible vasodilatation (19). Les β_1 -agonistes ont une action prépondérante sur le cœur où ils induisent une vasodilatation coronarienne distale, un effet chronotrope, inotrope et bathmotrope propre (20). Il a été montré qu'un β -bloquant non sélectif tel que le propranolol, augmente les résistances vasculaires pulmonaire du mouton au repos et à l'effort seulement si le tonus α est présent (21).

2.1.2. Système nerveux parasympathique.

Des terminaisons nerveuses parasympathiques ont été mises en évidence au niveau des artères pulmonaires de plusieurs espèces animales (3). L'administration d'acétylcholine ou la stimulation nerveuse parasympathique entraîne une vasodilatation artérielle pulmonaire et inhibe la vasoconstriction hypoxique (22). Ces effets sont bloqués par l'atropine et sont donc en rapport avec la stimulation de récepteurs muscariniques. Les artères pulmonaires se

relaxent en présence d'acétylcholine mais cette vasodilatation disparaît en l'absence d'endothélium. Il semble que la vasodilatation survienne par l'intermédiaire d'une libération de NO (23).

2.1.3. Système non adrénergique non cholinergique.

Les neurotransmetteurs du système non adrénergique non cholinergique (NANC) sont classés en médiateurs « stimulants » et « inhibiteurs ». L'adénosine triphosphate, stimulant NANC induit une vasoconstriction. Les neurokinines, telles que la substance P et le CGRP (calcitonin-gene related peptide) sont inhibiteurs NANC et induisent une vasodilatation pulmonaire (3). A la différence du CGRP, l'effet vasorelaxant de la substance P nécessite la présence de l'endothélium vasculaire pulmonaire. L'effet vasodilatateur lié à l'inhibition du système NANC pourrait être régulé par le NO, puisque les inhibiteurs du NO bloquent cet effet vasodilatateur (24).

Le tableau suivant résume l'action du système nerveux autonome sur le tonus vasculaire pulmonaire.

Récepteurs	Sous-types	Réponse	Dépendant de l'endothélium
Adrénergiques	$\alpha 1$	contraction	non
	$\alpha 2$	relaxation	oui
	$\beta 2$	relaxation	oui
Muscariniques	M3	relaxation	oui
VIP	?	relaxation	oui
CGRP	?	relaxation	non

Tableau 1 : les récepteurs du système nerveux autonome au niveau des vaisseaux pulmonaires (15)

2.2. Modulation endocrine.

De nombreuses substances hormonales jouent un rôle sur le tonus vasculaire pulmonaire : angiotensine, facteur atrial natriurétique (FAN), sérotonine, kinines, vasopressine, histamine, substance P... Les principales seront détaillées ci-dessous.

2.2.1. Rôle de l'angiotensine.

Le système rénine-angiotensine joue un rôle non négligeable dans le maintien du tonus vasculaire et du volume sanguin circulant.

L'angiotensine II va agir de deux façons sur le tonus vasculaire pulmonaire : directement en exerçant une action vasoconstrictrice sur le muscle lisse des artérioles et indirectement en stimulant la production d'aldostérone par le cortex surrénalien, entraînant une rétention hydrosodée puis l'augmentation du volume sanguin circulant (25).

Le poumon est la majeure source de production de l'angiotensine II à partir de son précurseur l'angiotensine I. L'angiotensine II augmente la vasoconstriction hypoxique dans le poumon isolé de rat (26) et augmente la réponse vasoconstrictive à l'hypoxie (27). L'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion semble prévenir la vasoconstriction hypoxique (28). Par ailleurs l'angiotensine II est nécessaire pour observer le développement des modifications vasculaires pulmonaires observées au cours de l'hypoxie chronique (29).

2.2.2. Rôle du F.A.N.

Le F.A.N semble jouer un rôle régulateur sur le tonus vasculaire pulmonaire, notamment au cours de l'hypoxie. Il est sécrété dans l'oreillette droite par le sinus coronaire et le poumon est le premier organe à recevoir ce peptide.

Il a été montré que le F.A.N induit une vasorelaxation artérielle pulmonaire (30), qu'il réduit la Papm et les résistances vasculaires pulmonaires des patients BPCO hypertendus pulmonaires (31) et inhibe la vasoconstriction hypoxique (32).

L'hypoxie aiguë s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion de F.A.N et la réponse pressive pulmonaire est inversement corrélée au niveau de F.A.N plasmatique. Les poumons sont très riches en récepteurs au F.A.N. Celui-ci inhibe la vasoconstriction hypoxique aiguë et atténue le développement de l'hypertension artérielle pulmonaire

hypoxique. Inversement, l'administration d'anticorps monoclonaux anti-F.A.N potentialise la vasoconstriction hypoxique et accentue l'hypertension artérielle pulmonaire hypoxique. L'augmentation de la sécrétion de F.A.N au cours de l'hypertension artérielle pulmonaire pourrait représenter un mécanisme d'adaptation s'opposant à l'augmentation du tonus vasculaire pulmonaire (3).

2.2.3. Rôle de la sérotonine.

La sérotonine, produite par les plaquettes et détruite au niveau de l'endothélium pulmonaire est reconnue comme un puissant vasoconstricteur pulmonaire dans de nombreuses espèces animales (15). Elle est principalement stockée au niveau des plaquettes. Lorsque les plaquettes sont détruites on observe alors un relargage de sérotonine qui peut être responsable d'hypertension pulmonaire. De la même façon, en cas d'agrégation plaquettaire, il existe une libération accrue de sérotonine qui peut être responsable d'un vasospasme lorsqu'elle survient dans la circulation pulmonaire. Cette agrégation plaquettaire est en partie médiée par les facteur VIII et le facteur von Willebrand dont les taux sont élevés au cours de l'HTAPP (33).

De plus, c'est également un facteur potentiel de stimulation de la prolifération des cellules musculaires lisses (34). En réponse à l'action vasoconstrictrice de la sérotonine, une libération de NO par la cellule endothéliale permet de maintenir le tonus pulmonaire à condition que l'endothélium vasculaire soit intact (35).

Nous reviendrons plus en détail sur le rôle de la sérotonine dans la physiopathologie de l'HTAP.

2.3. Le système paracrine : rôle de l'endothélium.

La cellule endothéliale joue un rôle primordial dans la régulation du tonus vasculaire pulmonaire, par l'intermédiaire des nombreux médiateurs paracrines qu'elle synthétise.

Ces substances vasoactives contrôlent le tonus du muscle lisse sous-jacent, la prolifération de certaines cellules de la paroi vasculaire pulmonaire et l'agrégation plaquettaire.

Elles se divisent en deux groupes, continuellement en balance : les vasoconstricteurs, représentés par la famille des endothélines et le thromboxane A2 et les vasodilatateurs, tels que la prostacycline (PGI2) et le monoxyde d'azote (NO) (36).

Il est probable que tout processus entraînant un dysfonctionnement de la cellule endothéliale (lésion endothéliale, hypoxie...) puisse perturber l'équilibre entre ces substances (37).

2.3.1. Le facteur relaxant dérivé de l'endothélium (EDRF) ou monoxyde d'azote (NO).

Le monoxyde d'azote (NO), anciennement dénommé EDRF, est synthétisé dans la cellule endothéliale à partir de deux précurseurs, un atome d'azote qui provient de la terminaison N-guanidine de l'acide aminé L-arginine et l'oxygène moléculaire. Cette synthèse se fait grâce à une enzyme, la NO-synthase (38). Le NO représente la première grande famille de vasodilatateurs synthétisés au niveau de l'endothélium vasculaire.

La NO-synthase est exprimée de façon constitutive dans les cellules endothéliales mais aussi les plaquettes, le système nerveux central et périphérique. Il en existe 3 isoformes : NOS constitutive, NOS neuronale et NOS inductible. La NOS constitutive s'exprime dans l'endothélium vasculaire. Elle est calcium-dépendante (39) et libère des quantités limitées de NO en réponse à des stimulus chimiques (thrombine, adénosine diphosphate, bradykinine) ou mécaniques (tension pariétale) (40).

Une fois synthétisé, le NO diffuse de la cellule endothéliale vers le muscle lisse où il induit une relaxation musculaire par activation de la guanylate cyclase. De plus il inhibe l'adhésion, l'activation et l'agrégation plaquettaire, ce qui confère à la cellule endothéliale une importante activité antithrombotique (40).

La prolifération vasculaire est également régulée par le NO qui inhibe la croissance des cellules musculaires lisses et stimule la migration et la prolifération des cellules endothéliales (40).

En normoxie, le NO participe à la capacité d'adaptation de la circulation pulmonaire aux augmentations de débit en plus des phénomènes de recrutement vasculaire et de vasodilatation passive. Le NO, par ailleurs, joue un rôle important dans l'adaptation de la vascularisation pulmonaire à l'hypoxie. En effet, sur des préparations de poumon isolé, perfusé, l'inhibition de la production de NO potentialise la VCH (35).

2.3.2. Prostaglandines.

Les prostaglandines (PGE₂, PGD₂ et PGI₂) représentent la deuxième grande famille de vasodilatateurs synthétisés au niveau de l'endothélium vasculaire. Elles sont synthétisées à partir de l'acide arachidonique par la voie de la cyclooxygénase (schéma 1) (41). La prostacycline (PGI₂) est sans doute la plus importante des prostaglandines d'origine pulmonaire, son activité vasorelaxante très puissante étant mise à profit à des fins thérapeutiques. Elle possède également une action anti-agrégante plaquettaire (42). L'hypoxie aiguë semble favoriser la libération de PGI₂. En effet, les inhibiteurs de la cyclooxygénase, potentialisent la réponse pressive pulmonaire à l'hypoxie, in vitro mais aussi in vivo suggérant que la PGI₂ exerce un effet modulateur sur la VCH (43).

2.3.3. Facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium (endothélium-derived-hyperpolarizing factor, EDHF).

Cette substance, produite par l'endothélium vasculaire, possède une action vasodilatatrice par l'intermédiaire d'une hyperpolarisation de membrane (44) et pourrait intervenir dans la régulation de la VCH puisque son inhibition potentialise la réponse pressive à l'hypoxie (12,36).

2.3.4. Endothélines.

L'endothéline est un peptide de 21 acides aminés présentant au moins trois formes moléculaires distinctes : ET-1, ET-2, ET-3. Sa synthèse a lieu dans la cellule endothéliale des différents territoires de l'organisme et peut être induite par de nombreux mécanismes (hypoxie, force de cisaillement...).

L'ET-1 est actuellement proposée comme le plus puissant vasoconstricteur (dix fois supérieur à l'angiotensine) (3). Son effet est cependant dose-dépendant et serait également modulé par l'état de la cellule endothéliale elle-même (45).

Dans la circulation pulmonaire, l'endothéline semble exercer principalement un effet vasodilatateur, celui-ci survenant à très faibles doses. L'effet vasoconstricteur de l'endothéline survient à des doses plus élevées que celles de l'état basal (3), et est d'autant plus important que l'endothélium est lésé (45).

Une fois libérée, l'endothéline peut agir selon deux modes, autocrine (en se fixant sur des récepteurs situés dans la cellule endothéliale, dits récepteurs ET_B qui semblent médiés une vasodilatation en relarguant du NO ou des prostaglandines) et paracrine (en se fixant sur des récepteurs du muscle lisse, dits récepteurs ET_A , qui semblent plutôt responsables de la vasoconstriction).

L'hypoxie alvéolaire chronique entraîne une élévation de l'ET-1 plasmatique, mais l'hypoxie aiguë de courte durée (inférieure à 30 minutes) n'affecte pas le taux plasmatique d'ET-1 alors que l'on constate une vasoconstriction pulmonaire (45).

2.3.5. Thromboxane A2.

Le thromboxane A2 (TXA2) est synthétisé par les plaquettes et les macrophages à partir de l'acide arachidonique par la voie de la cyclooxygénase (schéma 1) (41). Il est élaboré principalement au niveau des poumons où sa durée d'action est très courte.

Le TXA2 est un puissant agoniste de l'agrégation plaquettaire et un vasoconstricteur. Il a été rapporté plus récemment que le TXA2, via sa liaison avec la protéine kinase C fonctionnerait comme un facteur de croissance des cellules musculaires lisses pulmonaires (46).

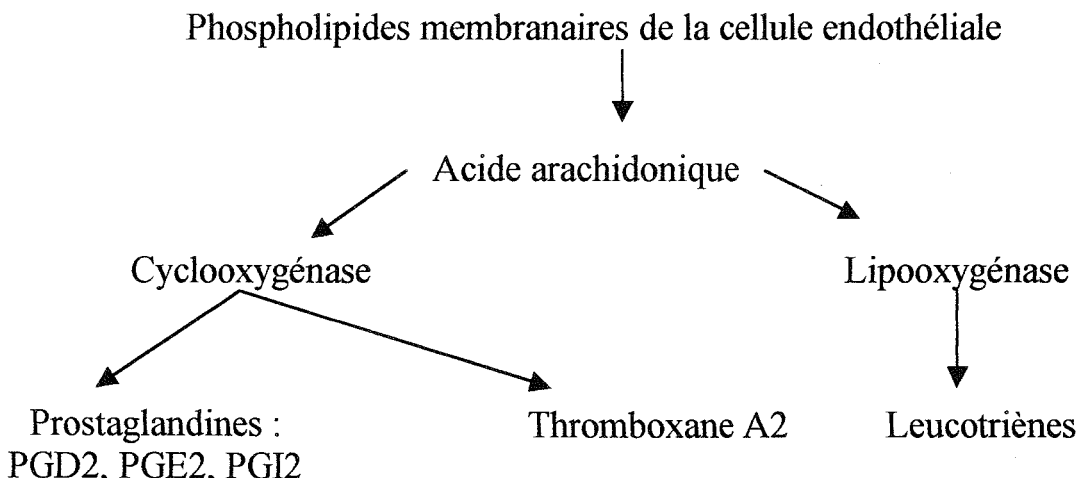


Schéma 1 : métabolisme de l'acide arachidonique (41)

L'hypoxie alvéolaire aiguë est donc responsable d'une vasoconstriction pulmonaire dont nous venons de voir les mécanismes et la régulation. L'hypoxie alvéolaire chronique est également responsable de modifications structurales du lit vasculaire pulmonaire et d'une dysrégulation endothéliale sur lesquelles nous reviendrons dans la physiopathologie de l'HTAP.

II. LE CŒUR DROIT AU REPOS.

D'après la loi de Starling, le travail du cœur dépend de la relation entre la pression de remplissage et le volume d'éjection systolique. Pour une fréquence cardiaque donnée, la performance ventriculaire, droite ou gauche, est déterminée par 3 facteurs : la précharge du ventricule, l'état inotrope du muscle et la postcharge ventriculaire (47).

- la précharge représente la tension pariétale (force/longueur) ventriculaire à la fin de la diastole. En pratique, ce terme est couramment utilisé pour désigner le volume télédiastolique ventriculaire. Ce volume dépend non seulement de la pression de remplissage mais également de la relation pression-volume diastolique (distensibilité) dont la pente en un point donné est désignée par le terme compliance. Normalement, la compliance diminue lorsque le volume augmente. Cette compliance, et donc le volume télédiastolique ventriculaire, est modifiée par de nombreux facteurs tels la masse ventriculaire, les propriétés élastiques des fibres myocardiennes, la fréquence cardiaque, la température, l'osmolarité sanguine et le volume ventriculaire droit (48).

- l'inotropisme cardiaque ou contractilité myocardique est principalement sous la dépendance du système nerveux sympathique agissant par l'intermédiaire de récepteurs β -adrénergiques. L'hypoxie myocardique sévère, l'ischémie, l'acidose et l'hypercapnie sont autant de dépresseurs myocardiques (47).

- la post-charge désigne la force de contraction développée pendant la contraction pour soulever le poids qui s'oppose au raccourcissement d'un muscle isolé. En pratique et en clinique, la post-charge correspond à la tension qui se développe dans la paroi ventriculaire au moment de l'éjection. Comme le laisse présumer la loi de Laplace, la post-charge dépend des dimensions ventriculaire au cours de la systole, de l'épaisseur pariétale et de la pression développée pendant la systole (Pap pour le ventricule droit) (48,49).

En résumé, l'augmentation de la précharge et de la contractilité myocardique augmente le raccourcissement des fibres musculaires et donc le volume d'éjection systolique alors qu'une augmentation de la postcharge le réduit.

Normalement, le débit du ventricule droit est équivalent à celui du ventricule gauche, mais la Pap étant inférieure à la PAS, la configuration et la performance des deux ventricules sont différentes. Le ventricule droit a une paroi latérale mince, un volume et une surface plus importants que le ventricule gauche, ce qui lui confère une compliance plus importante s'accommodant mieux aux augmentations de pressions. Une brusque augmentation de la postcharge du ventricule droit, augmente la pression télédiastolique, réduit la fraction d'éjection du ventricule droit et peut conduire à une chute du débit cardiaque. En pratique celui-ci reste longtemps normal voire augmenté, grâce à une tachycardie compensatrice (49).

HEMODYNAMIQUE A L'EFFORT

Nous n'avons pas l'intention de reprendre dans les pages qui vont suivre, tous les mécanismes d'adaptation du poumon à l'exercice. Nous nous limiterons à décrire l'évolution hémodynamique à l'effort chez les sujets sains, chez les patients présentant une maladie vasculaire pulmonaire (HTAPP et HTAP post-embolique) et chez les patients BPCO.

I. HEMODYNAMIQUE A L'EFFORT CHEZ LE SUJET SAIN (49,50,51).

A l'effort, le poumon et le cœur doivent répondre à une demande accrue d'oxygène des muscles périphériques. Pour cela, ils vont devoir s'adapter par différents mécanismes.

Le débit cardiaque va augmenter à l'effort afin de répondre à cette demande. Cette augmentation est principalement secondaire à une augmentation de la fréquence cardiaque. La fréquence cardiaque et donc le débit cardiaque augmentent linéairement par rapport au niveau de l'effort. Pour des efforts modérés, l'augmentation de la fréquence cardiaque est liée à l'inhibition parasympathique du nœud sinusal. Pour des efforts plus importants, l'augmentation de la fréquence cardiaque est également liée à la stimulation du système nerveux sympathique par stimulation des récepteurs β_1 adrénergiques et pour des niveaux encore plus importants par l'augmentation du taux de catécholamines circulantes.

On observe également une augmentation du volume systolique par deux mécanismes :

- augmentation de la conduction inotropique sympathique à l'effort, associée à une augmentation du taux de catécholamines circulantes, responsables d'une augmentation de la contractilité myocardique et donc de la fraction d'éjection ventriculaire.
- Augmentation du volume télédiastolique du ventricule droit par augmentation du retour veineux (activation de la pompe musculaire, augmentation du gradient de pression du retour veineux par augmentation progressive de la pression artérielle moyenne au cours de l'exercice et veinoconstriction médiée par le système sympathique réduisant la compliance veineuse).

Chez le sujet sain à l'exercice, la P_{apm} augmente peu malgré l'augmentation du débit cardiaque du fait d'une diminution des résistances vasculaires pulmonaires liée à la haute

compliance du réseau vasculaire pulmonaire et par des phénomènes de recrutement des vaisseaux collatéraux.

La différence artério-veineuse en oxygène, témoin de l'extraction de l'oxygène en périphérie, augmente au cours de l'effort afin de répondre à la demande musculaire.

Au niveau des échanges gazeux, on observe une diminution modérée de la PaO_2 à l'exercice ainsi qu'une diminution modérée de la $PaCO_2$ lors d'efforts modérés. La $PaCO_2$ peut augmenter légèrement en cas d'exercice brutal.

Le tableau suivant donne les principales valeurs hémodynamiques au repos et à l'effort en fonction de l'âge chez le sujet sain (52).

	REPOS $\dot{Q} = 5 \text{ l}$		EFFORT $\dot{Q} = 10 \text{ l}$	
	20 ans	60 ans	20 ans	60 ans
Papm mmHg	9-15	14-20	12-18	22-28
Paps mmHg	16-23	22-29	20-27	33-40
Papd mmHg	4-8	8-12	6-10	13-17
Pcp mmHg	3-8	8-13	3-8	13-18
Papm -Pcp	5-8	6-9	8-11	9-12

Tableau 2 : valeurs hémodynamiques au repos et à l'effort chez le sujet sain en fonction de l'âge (52).

II . HEMODYNAMIQUE A L'EFFORT CHEZ LES PATIENTS PORTEURS DE MALADIES VASCULAIRES (HTAPP et HTAP post embolie).

La dyspnée est une plainte fréquente chez les patients porteurs de maladie vasculaire. Les anomalies hémodynamiques et des échanges gazeux contribuent largement à l'intolérance à l'effort de ces patients.

Le débit cardiaque chez ces patients est nettement diminué au repos. Son augmentation à l'effort est liée à l'augmentation de la fréquence cardiaque sans majoration du volume systolique contrairement au sujet sain (53,54). Le volume systolique peut même diminuer

(55). L'augmentation du débit cardiaque n'est pas aussi importante pour un même niveau d'exercice chez les patients porteurs de maladie vasculaire que pour les sujets sains (56).

Classiquement, la Papm augmente à l'effort chez les patients porteurs d'une HTAPP ou d'une HTAP post-embolique (53,54,55,57) proportionnellement au débit cardiaque.

Les résistances vasculaires pulmonaires ne sont pas modifiées à l'exercice (53,54) ou modérément diminuées (58). Janicki (57) a montré que les patients porteurs de RVP > 1000 dynes.s.cm⁻⁵ étaient totalement dépendants de la fréquence cardiaque pour augmenter leur débit cardiaque.

On ne met pas en évidence de modifications de la Pcp à l'effort chez ces malades à l'exercice (54).

Le débit cardiaque est insuffisant au repos et à l'effort pour répondre à la demande en oxygène musculaire. On observe donc au repos et à l'effort une augmentation de la différence artério-veineuse en oxygène avec une diminution de la $S\bar{v}O_2$.

III . HEMODYNAMIQUE A L'EFFORT CHEZ LES PATIENTS BPCO AVEC HTAP.

Le débit cardiaque chez les patients BPCO porteurs d'une HTAP est généralement dans les limites inférieures de la normale au repos, mais augmente normalement à l'effort (56,59,60,61). L'augmentation du débit cardiaque à l'effort varie en fonction de l'intensité de l'effort. Cette augmentation est liée à la fois à l'augmentation du volume systolique et de la fréquence cardiaque (56,61).

Comme pour les patients porteurs d'une HTAPP ou d'une HTAP post-embolique, la Papm augmente à l'exercice. La Papm à l'exercice est étroitement liée à la Papm de repos. Il existe une corrélation entre la Papm et la diminution de la PaO_2 à l'exercice (61).

Les résistances vasculaires pulmonaires ne varient pas au cours de l'exercice (59). L'HTAP à l'exercice chez les patients BPCO est liée à l'augmentation des RVP, mais peut également être due à l'augmentation de la Pcp. Cette augmentation de la Pcp à l'exercice ne

semble pas être liée à une défaillance ventriculaire gauche mais à un phénomène de trappage des gaz et d'augmentation des pressions intra-thoraciques (62).

L'élévation des résistances artérielles pulmonaires représente le facteur principal de l'HTAP à l'exercice. Cette augmentation est liée à des facteurs anatomiques (réduction du lit vasculaire) et fonctionnels (vasoconstriction hypoxique), mais l'hypoxie semble surtout déterminer l'HTAP de repos dont dépend ensuite l'HTAP d'effort. Le rôle des facteurs mécaniques dans l'HTAP d'effort est également important. En effet, à l'exercice, il existe une augmentation des pressions intrathoraciques, favorisées par l'hyperventilation, qui semble capable d'influencer les résistances vasculaires pulmonaires (59,61). Stewart (61) a mis en évidence une altération plus importante des données de l'exploration fonctionnelle respiratoire (augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle et de la capacité pulmonaire totale, diminution du VEMS) chez des patients BPCO avec HTAP ayant un débit cardiaque diminué à l'effort. Dans ce même groupe de patient, les résistances vasculaires pulmonaires étaient également plus importantes que pour le groupe pour lequel le débit était normal à l'effort.

En conclusion, les patients porteurs d'une HTAP secondaire à une maladie vasculaire présentent une diminution importante du débit cardiaque au repos et à l'effort, ne permettant pas de répondre à la demande périphérique et responsable d'une limitation très rapide à l'effort. En revanche, les patients présentant une HTAP secondaire à une BPCO maintiennent longtemps un débit cardiaque dans les limites de la normales permettant une meilleure tolérance à l'exercice.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HTAP

L'hypertension artérielle pulmonaire est définie par l'élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (Papm) au-delà de 20 mmHg, mesurée dans des conditions de repos et de décubitus. Chez le sujet sain, la Papm est de l'ordre de 10 à 15 mmHg et augmente de façon physiologique avec le vieillissement, d'environ 1 mmHg par tranche de 10 ans (2).

La Papm représente la somme de la pression motrice à travers la circulation pulmonaire et de la pression de « sortie » du système qui est la pression « capillaire » pulmonaire (Pcp). La pression motrice qui représente la différence $Pap - Pcp$ est égale par définition au produit du débit sanguin pulmonaire (Q) et des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) (2).

$$Papm = Pcp + \dot{Q} \times RVP$$

D'après cette équation, une hypertension artérielle pulmonaire peut donc résulter :

- d'une augmentation de la pression capillaire pulmonaire comme c'est le cas pour les cardiopathies gauches et du rétrécissement mitral évolué. On parle d'hypertension artérielle pulmonaire « post-capillaire ».
- d'une élévation du débit sanguin pulmonaire. C'est le cas notamment des cardiopathies congénitales avec shunt de type gauche-droit.
- d'une élévation des résistances vasculaires pulmonaires. L'hypertension est alors dite « pré-capillaire ». C'est la cause principale des HTAP observées au cours des affections respiratoires chroniques, lors des hypertensions artérielles pulmonaires dites primitives ou secondaires à une embolie pulmonaire.

Nous reverrons ici les hypothèses physiopathologiques de l'HTAP dite primitive, la physiopathologie de l'HTAP post-embolique et enfin les causes possibles d'augmentation des RVP chez les BPCO

I . HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'HTAP DITE PRIMITIVE.

Le mécanisme initial de l'HTAPP n'est pas établi. Pour certains, la première manifestation serait un vasospasme pulmonaire diffus. Le stimulus pourrait être représenté par des facteurs extrinsèques agissant sur les cellules endothéliales pulmonaires, ou par modifications intrinsèques de ces cellules.

Deux phénomènes s'associent pour augmenter les résistances vasculaires des petits vaisseaux :

- obstruction de la lumière par la prolifération fibroblastique et musculaire
- vasoconstriction.

Ces deux phénomènes sont sous-tendus par deux mécanismes :

- dérèglement du contrôle de la croissance et de la différenciation musculaire lisse
- déséquilibre entre facteurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs.

A. Anatomopathologie de la vascularisation pulmonaire au cours de l'HTAPP (63).

Précédemment, les lésions antomo-pathologiques observées dans l'hypertension artérielle pulmonaire primitive étaient classées en 3 groupes : artériopathie plexogénique (ou plexiforme), artériopathie pulmonaire thrombotique et maladie veino-occlusive. En fait, cette classification semblait arbitraire, et il existait des formes mixtes, faisant de ces diverses lésions l'expression possiblement différente d'un même processus physiopathologique. L'OMS en 98 recommandait d'abandonner cette classification au profit d'un protocole principalement descriptif. Ce protocole permet de s'assurer que la description des anomalies observées soit compréhensible, reproductible et facile à suivre pour l'ensemble des pathologistes.

Le tissu pulmonaire sera étudié mais c'est principalement les lésions vasculaires qui permettront de classer la pathologie.

Dans la vascularisation on étudiera successivement :

- Vaisseaux : l'ensemble des vaisseaux doit être étudiés (artères, veines, capillaires, lymphatiques) avec description de leur lumière (existence ou non de thrombi récents ou anciens), et des différents composants cellulaire et de la matrice.

- Composants :

1. intima.

- composants cellulaires (cellules endothéliales et cellules musculaires lisses)
- matrice (élastine, collagène, mucopolysaccharides)

2. média.

- modèle (concentrique ou excentrique)
- composants cellulaires (cellules musculaires lisses et/ou autres cellules)
- matrice

3. adventice.

- composants cellulaires (fibroblastes)
- matrice

4. lésions vasculaires complexes : dilatations, lésions plexiformes, nécrose fibrinoïde, artérite, granulomes, hémossidérose ;

5. Cellules inflammatoires.

- types (neutrophiles ou cellules mononucléaires)
- sites (périvasculaires ou paroi vasculaire)

-Quantification.

Le nombre total de vaisseaux atteints doit être donné, en proportion avec le nombre total de vaisseaux. De même, le nombre de vaisseaux en relation avec les alvéoles doit être déterminé.

Les lésions les plus couramment retrouvées sont :

- endothéliales : un très grand nombre d'anomalies endothéliales peuvent se rencontrer dans l'hypertension artérielle pulmonaire. La nature et la sévérité des lésions sont variables d'un individu à l'autre. Des modifications physiques et chimiques locales peuvent altérer nettement l'endothélium. Des études histochimiques et d'hybridation in situ ont permis de montrer l'augmentation du taux de facteur VIII, de récepteur pour le VGEF (vascular endothelial growth factor) ou d'endothéline 1 ainsi qu'une diminution de NO synthase dans la cellule endothéliale. Ces marqueurs pourraient être utilisés pour le diagnostic des lésions précoces. On ne sait pas à quel stade apparaît la prolifération des cellules endothéliales, celle-ci n'étant pas décrite par tous les pathologistes. La présence d'une prolifération des cellules endothéliales initiale, si elle était confirmée, suggérerait qu'une mutation somatique est responsable de cette prolifération plutôt qu'une réponse non spécifique à une lésion. Au niveau de l'intima, on observe une augmentation de l'épaisseur, en relation avec le recrutement et la prolifération de cellules apparentées aux cellules musculaires lisses. On observe alors un aspect de muscularisation des artères normalement non muscularisées.

- cellules musculaires lisses : dans les artères élastiques et musculaires de large diamètre, on note une hypertrophie des cellules musculaires lisses et une augmentation du tissu conjonctif et de la matrice extracellulaire. On observe également fréquemment une destruction de la lame élastique. La complexité des lésions observées au niveau de la média et de l'adventice est liée à la présence de types différents de cellules musculaires lisses dans les différentes couches de la paroi.

- matrice extracellulaire : on observe des altérations de la matrice, secondaires à l'action d'enzymes protéolytiques. Ces anomalies sont responsables de la libération de facteurs de croissance entraînant la prolifération des cellules musculaires lisses. L'élastase, des métalloprotéinases et l'élastine semblent également intervenir dans la prolifération des cellules musculaires lisses.

- les lésions plexiformes : leur présence reste un mystère. Elles pourraient être la conséquence d'une destruction prédominante des cellules endothéliales par rapport à leur formation. Elles se présentent comme une masse de vaisseaux désorganisés avec prolifération des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses, des myofibroblastes et des macrophages.

B. Dysrégulation endothéliale.

Comme nous l'avons dit précédemment, la cellule endothéliale joue un rôle majeur dans la régulation du tonus vasculaire pulmonaire. Toutes les altérations morphologiques que nous venons de décrire sont sans doute le résultat d'un déséquilibre entre l'ensemble des médiateurs produits par la cellule endothéliale.

1. Rôle du NO.

Le NO est actuellement considéré comme le plus puissant vasodilatateur impliqué dans les mécanismes de régulation du tonus vasculaire pulmonaire, en physiologie comme en physiopathologie.

Giaid et Saleh ont montré que chez les patients porteurs d'une artériopathie plexogénique, l'expression de la NOS endothéliale était diminuée. Ils ont également observé que l'expression de cette enzyme était inversement corrélée aux résistances pulmonaires totales chez ces mêmes patients(64). Ils ont également retrouvé une corrélation inverse entre l'expression de la NOS et la sévérité du remodelage vasculaire. Pour certains auteurs, l'ensemble des anomalies morphologiques observées au cours des hypertensions artérielles pulmonaires primitives ou secondaires pourrait résulter d'une diminution de NO (40). Cette diminution aurait donc pour conséquence vasoconstriction, thrombose in situ et prolifération des cellules musculaires lisses. Il est difficile de déterminer si la diminution du NO et de l'expression de la NOS est la cause ou la conséquence de l'hypertension artérielle pulmonaire.

2. Rôle des prostaglandines et du thromboxane A2.

Nous avons vu précédemment que ces substances étaient issues de l'acide arachidonique à partir de la voie de la cyclooxygénase et qu'elles avaient des actions opposées sur le tonus vasculaire pulmonaire. Christman et coll. ont montré un déséquilibre de la balance PGI₂-thromboxane A₂ (65). Ils ont mis en évidence une augmentation de l'excrétion urinaire d'un métabolite du thromboxane A₂ chez les patients porteurs d'une hypertension artérielle pulmonaire primitive associée à une diminution d'un métabolite de la prostacycline.

3. Rôle de l'endothéline.

Giaid et coll. ont retrouvé une augmentation de la production locale d'endothéline-1 chez les patients porteurs d'une hypertension artérielle pulmonaire. Ceci explique probablement l'augmentation des taux d'endothéline retrouvés dans cette pathologie alors que celle-ci est habituellement non détectée chez le sujet sain. Par ailleurs, l'expression de l'endothéline-1 a été retrouvée dans les artères pulmonaires particulièrement touchées par les modifications anatomo-pathologiques observées dans l'hypertension artérielle pulmonaire (66). L'ensemble de ces données suggère que l'endothéline-1 contribue au développement de l'HTAP.

La même équipe a montré plus récemment qu'il existait également une augmentation de l'expression de l'enzyme de conversion de l'endothéline (ECE) responsable de la transformation d'une pro-endothéline-1 plus importante de 38 acides aminés en endothéline-1 active de 21 acides aminés. Cette enzyme est normalement exprimée par les cellules de l'épithélium des voies aériennes, les cellules musculaires lisses, les macrophages et les cellules de l'endothélium vasculaire. Son expression est importante dans les vaisseaux présentant des anomalies morphologiques caractéristiques d'hypertension pulmonaire (67).

4. Rôle de la sérotonine et des canaux ioniques.

De nombreuses études sur l'HTAPP secondaire à la prise de fenfluramine (anorexigène) ont permis d'envisager le rôle de la sérotonine dans la physiopathologie de l'HTAPP.

La fenfluramine, interagit avec les transporteurs de sérotonine, ce qui a pour effet un relargage de la sérotonine dans la circulation par les plaquettes et l'inhibition de sa recapture par celles-ci et les cellules de l'endothélium pulmonaire.

La diminution de stockage de sérotonine dans les plaquettes et le relargage de sérotonine libre dans la circulation ont été rapportés chez des patients souffrant d'HTAPP (68,69). Un taux élevé de sérotonine ne permet pas de prédire la sévérité de l'HTAP. Celui-ci évolue indépendamment du statut clinique ou hémodynamique (69). Le stockage de sérotonine par les plaquettes reste anormal après transplantation pulmonaire chez les patients

souffrant d'HTAPP alors qu'il est normal pour les patients souffrant d'une HTAP secondaire, ce qui montre que la dysfonction plaquettaire n'est pas secondaire à la pathologie vasculaire (68). Ces observations suggèrent que la fenfluramine peut être responsable d'HTAPP en aggravant ou en induisant un défaut dans le stockage plaquettaire de sérotonine.

Un autre mécanisme semble également impliqué. En effet, la fenfluramine interagirait également avec les récepteurs à la sérotonine localisés dans la paroi artérielle pulmonaire, ce qui est responsable de la prolifération des muscles lisses et de leur contraction. Le mécanisme de cette contraction est lié à l'inhibition des courants potassiques dans les artères musculaires lisses. Ceci entraîne une dépolarisation de la membrane permettant l'entrée de calcium à travers les canaux calciques et entraînent la contraction. Cette inhibition des canaux potassiques par la sérotonine est médiée par les récepteurs à la sérotonine (70). La sérotonine peut agir par l'intermédiaire de 17 récepteurs différents incluant les récepteurs 5HT_{1A-F}, 5HT_{2A-C}, 5HT₃, 5HT₄. Il semble que l'effet vasoconstricteur de la sérotonine au niveau de la circulation systémique soit médiée par les récepteurs 5HT_{2A}, alors que l'effet vasoconstricteur au niveau de la circulation pulmonaire serait médié par les récepteurs 5HT_{1D/B}. Ceci expliquerait pourquoi la ketansérine, antagoniste des récepteurs 5HT_{2A} s'est avérée inefficace dans le traitement des hypertensions artérielles pulmonaires (71).

Par ailleurs, l'HTAPP n'est pas retrouvée chez les patients porteurs d'un syndrome carcinoïde dans lequel la sérotonine est élevée, ce qui suggère que l'induction d'HTAPP par les anorexigènes n'est pas liée seulement à la sérotonine. Cela requiert une augmentation du calcium cytoplasmique, par inhibition des canaux potassique et dépolarisation membranaire et peut-être, par relargage de calcium par le réticulum sarcoplasmique.

Savoir si l'augmentation de la sérotonine est impliquée dans l'étiologie de l'HTAPP ou si c'est seulement le témoin d'une inhibition des canaux potassiques reste à déterminer.

L'association d'une augmentation du taux de sérotonine combinée avec la dépolarisation membranaire et l'augmentation du taux de calcium cytoplasmique dans les artères musculaires lisses serait responsable de la vasoconstriction et de la prolifération des cellules musculaires lisses (72).

5. Autres facteurs évoqués.

L'élastase (73), certaines protéines de l'inflammation (74) et l'enzyme de conversion de l'angiotensine (75) pourraient également jouer un rôle dans la physiopathologie de l'HTAPP.

C. Facteurs de risques associés.

L'étude de nombreux cas d'HTAPP a permis de mettre en évidence une corrélation avec l'âge et le sexe, des formes familiales, des cas secondaires à la prise de toxique ou encore associés à certaines pathologies.

1. Age et sexe.

Différentes études montrent qu'il existe un pic de fréquence de la maladie dans les troisième et quatrième décennies d'âge. La maladie touche plus les jeunes femmes (sex ratio : 2/1). Il existe également des atteintes plus tardives pour 9% des patients, où le diagnostic n'est fait qu'après 60 ans. Enfin, on note une augmentation de l'incidence chez les jeunes femmes de race noire (76,77).

2. Les formes familiales.

Des études menées en 1984 sur 13 familles nord-américaines ont montré que la transmission est de type autosomique dominante à pénétration incomplète, expliquant les sauts de génération (78). Ces formes familiales restent cependant rares : 6,4% aux USA, 3% en France.

On a noté que l'HTAPP se développe de plus en plus tôt dans les générations successivement atteintes. Ce phénomène est appelé anticipation génétique et est caractéristique de la forme familiale de la maladie (79). Le gène impliqué dans ces formes

familiales a été identifié sur le bras long du chromosome 2q33. Les formes familiales d'HTAPP sont causées par la mutation de BMPR2 qui code pour le récepteur TGF- β de type II (80).

3. Les anomalies immunologiques.

L'HTAP est une complication gravissime de certaines maladies auto-immunes telles que la sclérodermie (surtout le CREST syndrome), le lupus érythémateux disséminé ou les connectivites mixtes. Plus rarement, elle est associée à la polymyosite, la dermatomyosite et la polyarthrite rhumatoïde. En dehors de ces cadres nosologiques déterminés, l'HTAPP peut être associée à certaines anomalies immunologiques isolées :

- Le syndrome de Raynaud est présent chez 7 à 30% des patients atteints d'HTAPP notamment les femmes (77).
- La positivité de facteurs antinucléaires est également fréquente : 12 à 40% selon les études avec un taux au moins égal à 1/80^{ème} (81).

Il a été suggéré que ces patients pouvaient être atteints de maladie systémique localisée au poumon, mais aucune recherche n'a permis une conclusion formelle.

Enfin l'association d'HTAPP et dysfonction thyroïdienne a été signalée. La dysthyroïdie peut être clinique ou seulement biologique. On note alors une fréquence anormale, inhabituelle d'anticorps antithyroïdiens chez ces patients (82).

4. Médicaments et produits toxiques.

Il est maintenant bien établi que la consommation de certains produits anorexigènes est associée à une augmentation récente de l'incidence de l'HTAPP. Une étude récente (83) a montré que la consommation de fenfluramine, dexfenfluramine et autres dérivés amphétaminiques, multiplie le risque de développer une HTAPP par 6.3 par rapport à la population contrôle. Ce risque serait multiplié par 23.1 si la durée de la consommation a dépassé 3 mois, consécutifs ou non. Ces produits ont été retirés du marché en France. Nous avons vu plus haut le rôle physiopathologique de ces produits dans le développement d'une HTAPP.

Il a été également rapporté en 1981, des cas d'HTAPP comme complication du « toxic-oil syndrome » (84). Ce syndrome a touché plus de 20000 personnes en Espagne et été lié à la consommation d'huile industrielle frelatée. Les symptômes initiaux comprenaient tous fièvre et dyspnée associées à une pneumopathie interstitielle. Biologiquement on constatait une hyperéosinophilie associée à une augmentation des IgE totales. Au cours des 3 premiers mois (chez les survivants de l'atteinte respiratoire), apparaissaient une neuromyopathie, un phénomène de Raynaud et dans 2 à 3% des cas, surtout chez les femmes, une HTAP sévère dont certains cas ont été décrits au sein d'une même famille. Le registre du « toxic-oil syndrome » montre que plus de 8% des 914 patients suivis entre 1981 et 1992 ont développé une HTAPP.

5. Hypertension portale.

La première description de l'association d'une HTAPP et d'une hypertension portale date de 1951 (85). Elle a été ensuite largement confirmée par des études plus récentes en 1983 (86) et 1991 (87). En moyenne, la prévalence de l'association est de 0.73%.

La physiopathologie de cette association reste mystérieuse. Plusieurs hypothèses ont été avancées dont certaines définitivement abandonnées :

- Présence dans le courant sanguin pulmonaire de substances vasoconstrictives endogènes ou exogènes insuffisamment détoxifiées par le foie du fait du court-circuit hépatique (sérotonine ?).
- Hyperdébit par large shunt porto-systémique. Cette hypothèse a été éliminée par la réalisation de cathétérismes splanchniques.
- Embolies pulmonaires itératives à point de départ portal, éliminée par l'intermédiaire des autopsies réalisées chez ces patients.

6. Infection par le VIH.

Depuis 1987, de nombreux cas d'HTAPP associées au portage du VIH ont été rapportés. Cette HTAP se développe indépendamment du stade d'immunodépression et/ou des facteurs de risque pour l'infection par le VIH notamment l'usage de drogue par voie

intraveineuse. Par ailleurs, selon une étude publiée en 1994, il apparaît que la survie des patients ayant une HTAP n'est pas différente qu'ils soient séropositifs ou non (88).

7. Autres facteurs associés.

Il a été signalé quelques cas d'HTAPP survenant au cours ou au décours d'une grossesse (89). On sait que la grossesse peut être responsable d'une aggravation d'une HTAP préexistante mais l'on ignore si cela est dû à des facteurs hormonaux ou hémodynamiques. D'autres cas ont été relatés associés à la prise d'une contraception orale (90).

En conclusion, la physiopathologie de l'HTAP primitive est complexe, faisant appel à de nombreux mécanismes et n'est pas à l'heure actuelle totalement expliquée.

II. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HTAP POST-EMBOLIQUE.

L'embolie pulmonaire réduit la surface de section moyenne de la circulation pulmonaire et augmente donc les RVP.

Il faut distinguer deux types de situations : l'embolie pulmonaire massive ou l'HTAP est souvent peu importante et l'embolie pulmonaire récidivante.

A. Embolie pulmonaire massive.

1. Anatomo-pathologie.

Les thrombo-embolies importantes sont souvent fatales. En cas de survie, les thrombi échappant à la fibrinolyse vont s'organiser. Les myofibroblastes ou les cellules musculaires lisses de la média artérielle pénètrent la lame élastique interne et la couche endothéliale pour se développer dans le thrombus. Celui-ci est alors progressivement remplacé par du tissu conjonctif de plus en plus fibreux. Parfois les embolies pulmonaires massives peuvent être responsables d'infarctus pulmonaire. L'endothélium capillaire de la zone est généralement déficient et perméable de telle sorte que le tissu pulmonaire devient hémorragique (1).

2. Physiopathologie.

L'HTAP des thrombo-embolies pulmonaires aiguës est fréquente mais en général modeste et survient principalement lorsque l'oblitération intéresse plus de 50% du lit vasculaire. Une étude assez ancienne (91) montrait que l'on pouvait observer une HTAP après 20 ou 30% d'obstruction vasculaire. Cela suggère que d'autres facteurs complètent l'effet hémodynamique de l'oblitération vasculaire embolique, tels que la vasoconstriction hypoxique et l'augmentation du débit cardiaque (92). Cette disproportion entre le degré d'obstruction vasculaire et l'HTAP a également été attribuée à l'effet vasoconstricteur de la sérotonine relarguée par les plaquettes (93).

Par ailleurs, toujours selon l'étude de Mac Intyre et Sasahara (91), la réponse hémodynamique à une embolie pulmonaire aiguë est différente selon qu'elle survient en l'absence ou en présence de maladies cardio-pulmonaires.

- en l'absence de maladie cardio-pulmonaire, la Papm ne dépasse jamais 40 mmHg. Il semble que cette limite de 40 mmHg soit le maximum de pression qu'un ventricule droit puisse supporter brutalement. Des pressions de 30 à 40 mmHg doivent être considérées comme sévères lorsque l'embolie survient sur un cœur préalablement sain (92). Lorsque le ventricule droit est dépassé on observe alors une augmentation des pressions moyennes de l'oreillette droite. L'index cardiaque est presque toujours augmenté. S'il est diminué, il s'agit d'une embolie pulmonaire supérieure à 40 ou 50% et l'on observe alors une augmentation de la pression de remplissage du ventricule droit (91).

- lorsque l'embolie survient sur maladie cardiaque ou pulmonaire préexistante, la Papm est significativement plus haute à obstruction égale que chez les sujets à cœur et poumons sains. Cela indique que l'aptitude du ventricule droit à développer une pression est, dans ces cas, supérieure à la normale et la diminution de l'index cardiaque est presque constante, même dans les embolies pulmonaires de faible importance (91).

B. Thromboembolies pulmonaires chroniques.

Thrombo-embolie pulmonaire chronique n'est pas synonyme d'HTAP. Celle-ci est d'ailleurs rare (moins de 1% des embolies pulmonaires) alors que les thrombo-embolies chroniques sont relativement fréquentes (92).

1. Anatomopathologie.

On peut distinguer deux formes anatomo-cliniques (92) :

- thrombo-embolies pulmonaires chroniques des gros troncs artériels. Les thrombi observés sont d'âge différent, d'aspect chamois, oblitérant la lumière artérielle pulmonaire, souvent incorporés à la paroi sous forme de zones de fibrose intimale excentrée. Le reperméabilisation des thrombi crée des septa fibreux intra-artériels.
- thrombo-embolies pulmonaires chroniques distales. Ces embols périphériques sont reperméabilisés par des capillaires néoformés, induisant des lésions plexiformes souvent difficiles à distinguer des lésions observées dans l'HTAPP.

Les lésions thrombotiques sont fréquentes chez les patients porteurs d'une HTAP quelque soit sa cause ou le type morphologique des lésions vasculaires pulmonaires (1). L'altération de l'endothélium est l'explication la plus vraisemblable. En effet nous avons vu précédemment que l'altération de l'endothélium était responsable d'un déséquilibre dans la production des médiateurs de la cellule endothéliale. Comme nous l'avons dit plus haut, le NO confère à la cellule endothéliale une importante activité antithrombotique en inhibant l'adhésion, l'activation et l'agrégation plaquettaire. Par ailleurs, il inhibe la croissance des cellules musculaires lisses et stimule la migration et la prolifération des cellules endothéliales (40). Les prostaglandines possèdent également une action anti-agrégante plaquettaire (42). Le thromboxane A2 en revanche est un agoniste de l'agrégation plaquettaire ainsi qu'un facteur de croissance des cellules musculaires lisses (46). En cas d'altération de l'endothélium, il est alors facile d'observer un déséquilibre de ces médiateurs, favorisant les lésions thrombotiques.

2. Physiopathologie.

Contrairement aux embolies pulmonaires aiguës, l'HTAP des thrombo-embolies pulmonaires chroniques est généralement proportionnelle à l'étendue du lit vasculaire oblitéré (92).

Au stade précoce, il n'existe pas de retentissement vasculaire droit et la Papm de repos est dans les limites de la normale, l'HTAP n'apparaissant qu'à l'exercice par défaut de recrutement du lit vasculaire. A ce stade, le débit cardiaque est normal et augmente normalement à l'exercice (92).

L'aggravation est progressive, secondaire à des récives itératives, à l'extension des thrombi dans le lit vasculaire, mais aussi au développement de lésions vasculaires pulmonaires dans les territoires non occlus (l'HTAP entraînant alors le développement d'une maladie vasculaire pulmonaire diffuse) (94).

Progressivement apparaît un retentissement ventriculaire droit avec insuffisance ventriculaire droite. En effet, le ventricule droit est sensible à une augmentation même minime de la post-charge, à laquelle il réagit par une diminution du volume d'éjection systolique et une dilatation avec altération de la contractilité et inversion de la courbure septale (95).

Au stade de retentissement ventriculaire droit, l'HTAP est présente au repos et l'on observe également une élévation des pressions de remplissage du ventricule droit, puis, au stade de l'insuffisance ventriculaire droite on observe une augmentation des pressions auriculaires droites (92).

A l'exercice, le débit cardiaque augmente avec élévation importante de la Pap à l'exercice et parallèlement on observe une désaturation en oxygène. A un stade ultime, le débit cardiaque ne peut augmenter à l'exercice, expliquant l'absence d'augmentation de la Pap à l'exercice et de désaturation en oxygène avec parfois même resaturation paradoxale à l'exercice (92).

III. MECANISMES DE L'HTAP DES BPCO.

A. L'hypoxie alvéolaire.

L'hypoxie alvéolaire est le facteur le plus important d'augmentation des RVP. Il faut distinguer deux mécanismes d'hypoxie alvéolaire : l'hypoxie aiguë responsable d'une vasoconstriction et l'hypoxie chronique qui induit des changements de structure du lit vasculaire pulmonaire.

1. Effets de l'hypoxie aiguë..

Le rôle physiologique de la VCH est l'ajustement de la perfusion capillaire pulmonaire à la ventilation alvéolaire permettant de réduire la perfusion des territoires mal ventilés (3).

L'hypoxie alvéolaire aiguë induit chez l'homme, comme chez l'animal, une vasoconstriction responsable d'une élévation de la Pap (2). Lorsque l'hypoxie aiguë est limitée à un territoire du poumon, le retentissement sur la Pap est souvent nul.

La réponse à l'hypoxie alvéolaire est variable d'un individu à l'autre, chez le sujet sain comme chez le BPCO. On distingue des sujets « répondeurs », faiblement « répondeurs » ou « non-répondeurs » à l'hypoxie alvéolaire (96). On ignore les répercussions de la réactivité vasculaire pulmonaire sur le développement à long terme d'une HTAP (2).

L'hypoxie aiguë peut, dans plusieurs circonstances, favoriser des poussées d'HTAP, notamment au cours des épisodes d'insuffisance respiratoire aiguë, de l'exercice ou du sommeil (2, 59,97-100). Il existe une corrélation inverse entre les variations d'hypoxémie et le niveau de la Pap qui retourne à ses valeurs habituelles après correction de l'épisode aigu (97,98,99). Ces épisodes sont considérés comme de véritables « à-coup hypoxiques » responsables de poussées d'HTAP et pourraient constituer le facteur principal du « cœur pulmonaire » débutant (2). La durée quotidienne d'hypoxie pour induire une HTAP n'est pas connue.

2. Effets de l'hypoxie chronique.

2.1. Remodelage du lit vasculaire pulmonaire.

L'existence de modifications vasculaires secondaires à l'hypoxie chronique a tout d'abord été évoquée chez les personnes vivant en haute altitude. Les études morphologiques du lit vasculaire ont permis de mettre en évidence une hypertrophie de la média musculaire des petites artères pulmonaires, une muscularisation des artérioles pulmonaires ainsi qu'une fibrose intimale (2). Après un séjour au niveau de la mer, la Pap des sujets vivant en haute altitude se normalise laissant supposer que le remodelage du lit vasculaire est potentiellement réversible.

On a déduit de ces observations que l'hypoxie chronique au cours des BPCO peut conduire à des altérations du lit vasculaire pulmonaire responsable d'une élévation des RVP (2). Des études réalisées en post-mortem chez des patients BPCO avec HTAP, retrouvait non

seulement les lésions décrites précédemment mais également un épaissement de l'intima avec prolifération de cellules musculaires (101). Les lésions vasculaires observées varient en fonction du stade de la maladie pulmonaire. Ainsi, on observe principalement une prolifération des cellules musculaires des petites artères pulmonaires, isolée à la média en cas de BPCO modérée et étendue à l'intima pour des malades plus graves (101,102).

Par ailleurs, la Pap des BPCO hypertendus pulmonaires se normalise rarement sous oxygénothérapie prolongée, laissant supposer que l'hypoxie chronique n'est pas le seul facteur responsable des anomalies vasculaires constatées (102).

Contrairement aux personnes vivant en altitude, le poumon du malade bronchiteux chronique est le siège d'une inflammation bronchique et bronchiolaire, d'emphysème avec destruction du lit vasculaire (101,102). Pour certains auteurs, les modifications vasculaires observées pourraient être une extension directe de l'inflammation chronique des bronchioles aux artères musculaires pulmonaires adjacentes (103). Pour d'autres, sous l'effet de divers stimuli (forces de cisaillement liées aux changements de débit à travers les vaisseaux, hypoxie chronique), il se produirait une libération d'endothéline et de cytokines stimulant la croissance cellulaire et induisant la fibrose (101).

Certains auteurs se demandent si le remodelage vasculaire est la cause ou la conséquence de l'HTAP (3). Le rôle du remodelage vasculaire dans l'HTAP des maladies chroniques obstructives apparaît prépondérant car il semble conditionner l'efficacité des traitements (36).

2.2. Dysrégulation endothéliale.

Comme nous l'avons vu précédemment, la cellule endothéliale, par le biais des médiateurs qu'elle libère, joue un rôle essentiel dans la régulation du tonus vasculaire. Comme pour l'HTAPP, à la faveur de différentes agressions, la cellule endothéliale pourrait modifier son métabolisme et perturber l'équilibre physiologique vasodilatateurs-vasoconstricteurs (37).

Un certain nombre d'études ont été réalisées dans ce domaine permettant de dégager les points suivants :

- l'expression du NO est diminuée au cours de l'HTAP des BPCO (104). Cette anomalie serait proportionnelle à l'épaisseur de l'intima et au degré d'hypoxémie et d'hypercapnie (104). Giaid et Saleh dans la même étude que précédemment (64), ont montré la diminution de la NOS à la fois pour les patients porteurs d'HTAP primitive et secondaire.

- contrairement aux patients porteurs d'une HTAPP, la sérotonine ne semble pas jouer un rôle fondamental dans la régulation du tonus vasculaire pulmonaire au cours de l'HTAP des BPCO. En effet, normalement lorsque l'endothélium est lésé, le NO ne joue plus son rôle de contre-régulation et la sérotonine provoquerait alors une vasoconstriction en stimulant directement les cellules musculaires lisses (37). Or, cette hypothèse a été remise en question car, la kétanserine, inhibiteur de la sérotonine, n'affecte pas la PAP des patients BPCO hypertendus pulmonaires (105).

- comme pour l'HTAPP, il existe un déséquilibre de la balance PGI₂-Thromboxane A₂ chez les patients souffrant d'une HTAP secondaire à une BPCO (65). En revanche, chez les patients BPCO non hypertendus pulmonaires, les taux de métabolites urinaires de Thromboxane A₂ et de la PGI₂ sont comparables à ceux des patients témoins.

- enfin, on retrouve également une augmentation de l'expression cellulaire de l'endothéline-1 dans l'HTAP des BPCO (66).

Le dysfonctionnement endothélial semble donc induire ou aggraver une HTAP existante. A moins que l'HTAP elle-même induise ces anomalies.

B. Autres causes d'augmentation des RVP : anatomiques et fonctionnelles.

1. Causes anatomiques.

L'amputation du lit vasculaire, par obstruction ou destruction peut augmenter les RVP mais celle-ci doit être considérable, de l'ordre de 60% du lit vasculaire pour qu'apparaisse une hypertension pulmonaire de repos (2). De façon surprenante, on observe une HTAP dans 55% des cas d'emphysème centrolobulaire où le lit vasculaire est relativement respecté et dans seulement 14% dans l'emphysème panlobulaire (106). Il semble donc que l'HTAP soit en fait liée à d'autres mécanismes, notamment l'hypoxie alvéolaire. L'amputation vasculaire constatée au cours de l'emphysème est considérée comme un facteur aggravant, notamment lors des poussées aiguës de la maladie (98).

2. Causes fonctionnelles.

- hypercapnie et acidose.

L'acidose, métabolique ou respiratoire, potentialise l'effet vasoconstricteur de l'hypoxie (107). Chabot et coll. ont étudié l'effet d'une hypercapnie aiguë isolée (52 ± 5 mmHg), en l'absence d'hypoxémie, chez 7 patients BPCO, ventilés, sédatisés en état stable (108). Dans ces conditions, ils ont observé une élévation de la Pap (24 ± 2 à 32 ± 4 mmHg) après 60 minutes d'hypercapnie et une augmentation du débit cardiaque sans modification significative des autres paramètres hémodynamiques et sans variation des taux circulants de FAN, de rénine, d'angiotensine ou d'aldostérone.

Actuellement, l'action de l'hypercapnie sur la fonction ventriculaire gauche, est bien précisée. Elle réduit la contractilité myocardique mais augmente le débit cardiaque par diminution de la postcharge du ventricule gauche (abaissement des résistances vasculaires systémiques (RVS)), par augmentation de la fraction d'éjection systolique et de la fréquence cardiaque (109). Cette élévation du débit cardiaque pourrait expliquer l'augmentation modérée de la Pap constatée sans modification des RVP (106).

- hyperviscosité sanguine et polyglobulie.

La polyglobulie, classique dans les BPCO évoluées, correspond à une adaptation à l'hypoxie chronique, permettant d'augmenter le transport en oxygène. La polyglobulie est responsable d'une hyperviscosité sanguine. Il semble que les effets hémodynamiques de la polyglobulie soient simplement liés à ceux de l'hypervolémie concomitante et non l'hyperviscosité. L'hypervolémie augmente expérimentalement la Pap mais ne potentialise pas les effets de l'hypoxie chez les bronchiteux chroniques. L'hypervolémie ne modifie d'ailleurs pas les RVP mais élève les pressions statiques de la circulation pulmonaire, en particulier la pression capillaire pulmonaire (2).

- causes mécaniques.

L'élévation de la pression alvéolaire peut entraîner une augmentation des RVP mais le point d'impact éventuel de cette action n'est pas bien défini. L'hyperpression alvéolaire est responsable d'une compression des artérioles et/ou des capillaires pulmonaires réalisant une amputation « fonctionnelle » du lit vasculaire pulmonaire (2). Leur rôle pourrait être principalement retenu lors des poussées aiguës de la maladie (98,106), de l'exercice (59) ou en présence de grosses bulles d'emphysème (106).

Ces autres facteurs sont secondaires dans la physiopathologie de l'HTAP, comparés à l'hypoxie qui, à elle seule, peut élever considérablement les RVP et la Pap.

C. Facteurs aggravant l'HTAP : exercice, sommeil, exacerbation.

L'HTAP des BPCO est généralement modérée, avec des chiffres de Pap compris entre 25 et 30 mmHg (2). Toutefois un certain nombre de facteurs tels que l'exercice, le sommeil ou les épisodes aigus de la maladie peuvent majorer l'HTAP parfois de façon considérable.

1. L'exercice.

L'élévation de la Pap à l'exercice relève d'un certain nombre de phénomènes :

- chez le sujet sain, la Pap augmente peu à l'exercice malgré l'augmentation du débit cardiaque car les RVP chutent. Cette baisse s'explique par la haute compliance du réseau

vasculaire pulmonaire et par les phénomènes de recrutement des vaisseaux collatéraux (49). Chez le BPCO à l'exercice, on assiste au contraire au maintien ou à une augmentation des RVP (2,49,59,62,110). L'hypoxie et les modifications mécaniques survenant à l'exercice en sont les facteurs étiologiques dominants (59).

- la vasoconstriction hypoxique est le principal facteur d'élévation des RVP, la Pap s'élevant progressivement avec la baisse de la PAO_2 (2,59).

- L'hyperventilation couramment observée chez ces patients à l'effort s'accompagne d'un « hyperpression » intrathoracique et d'un phénomène de piégeage gazeux. Ceci entraîne une augmentation des pressions intrathoraciques et des volumes pulmonaires conduisant à une élévation des RVP (59). Par ailleurs, cette hyperpression peut être responsable d'un phénomène de compression du lit vasculaire pulmonaire entravant les phénomènes de recrutement vasculaire.

- le remodelage vasculaire secondaire à l'hypoxie chronique modifie la compliance du réseau vasculaire. L'élévation du débit cardiaque à l'exercice, longtemps conservé chez ces patients est responsable d'une élévation de la Pap (110). Cette augmentation de la Pap est indépendante de l'élévation des RVP (106).

2. Le sommeil.

L'hypoxémie peut s'aggraver de façon importante au cours du sommeil nocturne (2,59,100,111). Ces épisodes surviennent principalement lors du sommeil paradoxal et seraient liés le plus souvent à des inégalités ventilation-perfusion et/ou des hypoventilations alvéolaires profondes (112,113).

Cette hypoxémie paroxystique peut être sévère et s'accompagner d'une élévation de la Pap, le plus souvent modérée, mais pouvant être importante ; des variations de 20-25 mmHg par rapport au niveau d'éveil ont été rapportées (114). Ces épisodes d'HTAP sont transitoires, la Pap revenant généralement à son niveau de départ. La Pap diurne est plus étroitement corrélée avec la saturation en oxygène nocturne qu'avec la saturation en oxygène diurne, faisant suggérer que l'hypoxémie nocturne peut contribuer au développement d'une HTAP diurne (112,114).

Les épisodes de désaturation nocturnes sont plus importants pour les sujets les plus hypoxémiques le jour. A hypoxémie nocturne identique, la poussée d'HTAP est variable en intensité d'un individu à l'autre (97).

Cette élévation de la Pap nocturne s'explique d'une part par l'augmentation du débit cardiaque lors du sommeil (100) et d'autre part par la vasoconstriction hypoxique responsable d'une augmentation des RVP (97,100,111). Pour certains auteurs, l'hypoxémie nocturne des BPCO serait le principal facteur déclenchant de « cœur pulmonaire » débutant (2,49).

3. Les poussées aiguës de la maladie.

Il existe une augmentation de la Pap parfois de 20 à 30 mmHg, simultanément à l'aggravation de l'hypoxémie et de l'hypercapnie (111). Il existe également une augmentation des RVP principalement liée à la vasoconstriction hypoxique (98). On note aussi fréquemment une élévation modérée de la Pcp en dehors de toute cardiopathie gauche, pouvant également majorer la Pap. Cette augmentation de la Pcp est secondaire à l'augmentation de la pression alvéolaire qui devient supérieure à la pression intravasculaire entraînant une occlusion vasculaire des capillaires péri-alvéolaires. De plus, il existe une augmentation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche due aux variations de pressions intrathoraciques, ce qui participe à l'augmentation de la Pcp (62,98).

Lors des épisodes aigus de la maladie, on assiste à une augmentation de l'index cardiaque par stimulation sympathique responsable d'une augmentation de la fréquence cardiaque et du volume systolique (99). Cette augmentation du débit cardiaque a pour but l'élévation de l'oxygénation tissulaire en périphérie mais peut contribuer à la majoration d'une HTAP (98).

Le plus souvent la Pap retourne à sa valeur de base parallèlement à l'amélioration gazométrique (99) mais il peut y avoir des paliers d'aggravation de l'HTAP après une poussée d'insuffisance respiratoire aiguë (111).

Ainsi, ces autres facteurs semblent jouer un rôle important dans l'élévation de la Pap et peuvent contribuer au développement ou à l'aggravation d'une HTAP.

DIAGNOSTIC DE L'HTAP

Selon l'étiologie de l'HTAP, le diagnostic est plus difficile à poser. Il faut distinguer deux tableaux différents. Le diagnostic de l'HTAPP et de l'HTAP post-embolique est souvent difficile à poser précocement, les symptômes étant peu spécifiques et n'apparaissant que tardivement. Le diagnostic d'HTAP chez les BPCO est souvent plus facile car l'HTAP est une complication attendue dans l'évolution dès lors qu'il existe une hypoxémie.

I. PRESOMPTION CLINIQUE DE L'HTAP

A. HTAPP et HTAP post-embolique.

Les symptômes sont peu spécifiques. La dyspnée d'effort constitue le symptôme le plus précoce et quasi-constant au moment du diagnostic. Dans l'HTAP primitive elle est en général sévère. La fatigabilité est fréquente au moment du diagnostic. Les lipothymies ou les syncopes d'effort sont fréquemment observées, notamment dans les HTAP primitives. Elles traduisent l'adaptation insuffisante du débit cardiaque à l'orthostatisme ou à l'effort. Elles constituent un signe de gravité. Les douleurs thoraciques également sont un signe de gravité. Ce sont des douleurs pseudo-angineuses en relation avec une ischémie du ventricule droit secondaire à l'augmentation des besoins en O₂ du ventricule droit hypertrophié. Les hémoptysies sont rares. Elles peuvent se voir à l'effort et traduisent la rupture intra-alvéolaire d'anévrysmes microvasculaires développés au niveau des capillaires pulmonaires.

D'autres signes ont été plus rarement rapportés : raucité de la voix, exceptionnelle et tardive, liée à la compression du nerf laryngé gauche par la dilatation excessive de l'artère pulmonaire (syndrome d'Ortner) ; hépatalgie d'effort liée à la distension de la capsule de Glisson témoignant d'une insuffisance cardiaque droite(115) ; enfin, dans l'HTAP primitive, on a pu noter assez fréquemment l'existence d'un syndrome de Raynaud (14%) ou de migraine (9%) (76).

Les signes physiques témoignent généralement d'une HTAP évoluée. Le plus souvent ils sont pauvres au moment du diagnostic, l'examen clinique de repos pouvant se révéler normal. On peut distinguer les signes directement liés à l'HTAP, ceux liés à l'hypertrophie du ventricule droit, les signes en relation avec la dilatation du ventricule droit et les signes d'insuffisance ventriculaire droite (116) :

- signes liés à l'HTAP : éclat de B2 au foyer pulmonaire avec dédoublement serré de B2, click d'éjection pulmonaire, souffle diastolique d'insuffisance pulmonaire (signe de Graham Steel).
- signes liés à l'hypertrophie du ventricule droit : galop B4, soulèvement systolique parasternal gauche ou épigastrique.
- signes en rapport avec la dilatation du ventricule droit : souffle systolique d'insuffisance tricuspidiennne.
- signes d'insuffisance ventriculaire droite : galop B3, turgescence jugulaire, oedèmes des membres inférieurs et hépatomégalie congestive.

B. HTAP post-BPCO.

Les signes fonctionnels sont difficiles à distinguer de la maladie pulmonaire pré-existante.

L'insuffisance cardiaque droite débutante est parfois difficile à mettre en évidence, notamment chez les patients BPCO puisque la symptomatologie clinique est déterminée par les signes de la maladie causale ou par les conséquences des mécanismes de compensation rénaux ou humoraux (117). Les symptômes les plus courants (augmentation de la dyspnée, diminution de la tolérance à l'exercice) sont difficiles à distinguer de ceux de la maladie causale (49). Par ailleurs, même en l'absence d'une défaillance cardiaque droite, on peut observer chez les patients BPCO une élévation de la pression veineuse pendant le temps expiratoire, et l'on peut palper un foie de volume normal quand il est déplacé vers le bas du fait d'une distension pulmonaire (emphysème). Enfin, les oedèmes périphériques sont souvent présents chez ces malades mais peuvent relever de différents facteurs : altération de la fonction ventriculaire droite, rétention liquidienne en rapport avec une diminution du débit sanguin rénal (117).

II . ESTIMATION NON INVASIVE DE L'HTAP.

De nombreux examens réalisés devant l'apparition ou l'aggravation d'une dyspnée peuvent se révéler anormaux en cas d'hypertension artérielle pulmonaire mais ils traduisent alors une HTAP évoluée. Tout l'intérêt des examens paracliniques non invasifs est de poser le diagnostic précocement afin de mettre en route le traitement adapté. L'échographie cardiaque est l'examen clé pour le diagnostic de l'HTAP.

A . L'échocardiographie.

L'échocardiographie représente la méthode de choix de l'exploration non invasive du ventricule droit (115). Les mesures échographiques (mode bidimensionnel et mode TM) sont en mesure d'apporter des éléments étiologiques précis à la genèse de l'HTAP. Parfois, les mesures peuvent être difficiles à réaliser, notamment pour les patients BPCO qui sont souvent peu échogènes.

Les arguments en faveur d'une HTAP reposent sur le retentissement de la surcharge barométrique du ventricule droit (VD) en l'absence de sténose pulmonaire (115). Un certain nombre de signes pourront alors être mis en évidence (hypertrophie de la paroi libre du VD : épaisseur > 6 mm, allongement du temps de pré-éjection VD au-delà de 110 ms, allongement du temps de relaxation isovolumétrique du VD $> 0,06$ s).

Le diagnostic d'HTAP peut aussi être évoqué sur les signes d'un fléchissement de la tolérance ventriculaire droite à la surcharge de pression et l'on observera alors une dilatation de la cavité ventriculaire droite avec un diamètre télédiastolique supérieur à 26/27 mm.

Enfin, les modifications affectant la cinétique sigmoïdienne pulmonaire sont plus spécifiques mais plus tardives (atténuation ou disparition de l'onde a en télédiastole en rythme sinusal, refermeture mésosystolique en l'absence d'obstacle sous-orificiel ou de dilatation idiopathique du tronc de l'artère pulmonaire).

L'échocardiographie permet également de mettre en évidence très fréquemment un septum interventriculaire paradoxal. On peut également retrouver un shunt droit-gauche fonctionnel à l'étage auriculaire (*patent foramen ovale*).

Les mesures doppler, couplées à l'échocardiographie, permettent la mesure instantanée des vitesses et, par extrapolation, la quantification des gradients de pression. Ces gradients

permettent le calcul estimé des pressions artérielles pulmonaires systolique et diastolique (115).

- La mesure des pressions artérielles pulmonaires systoliques est fondée sur la mesure du gradient de pression ventricule droit-oreillette droite en systole. Elle impose la détection et la mesure de la vitesse maximale d'un jet d'insuffisance tricuspидienne par doppler continu. En l'absence de sténose pulmonaire, la Paps est égale à la pression ventriculaire droite systolique. Or celle-ci est égale au gradient ventriculo-auriculaire en systole + la pression de l'oreillette droite en systole. Selon la loi de Bernouilli, le gradient ventriculo-auriculaire est égal à :

$4 v_{\max}^2$, $v_{\max}$ étant la vitesse maximale du jet d'insuffisance tricuspидienne.

En pratique la Paps = $4 v_{\max}^2 + 5$ mmHg, la pression de l'oreillette droite en systole étant habituellement admise à 5 ou 10 mmHg.

- La mesure des pressions diastoliques se fait selon le même principe. Elle impose la détection et la mesure de la vitesse en proto et télédiastole d'un jet d'insuffisance pulmonaire

La Papd = PVDd + $4 V_{\max}^2$ ou la PVDd représente la pression du ventricule droit en télédiastole estimée entre 5 et 10 mmHg et $V_{\max}$, la vitesse maximal du flux d'insuffisance pulmonaire en télédiastole. Les mêmes mesures effectuées en protodiastole permettent l'évaluation de la Pap moyenne (Papm). Le calcul de la Papd et de la Papm permettent une estimation de la Paps par la formule $Paps = 3Papm - 2 Papd$.

L'exploration de la fonction ventriculaire gauche est le plus souvent normal même si celui-ci est souvent écrasé par les cavités droites dilatées.

B. Autres examens paracliniques non invasifs.

Lorsque l'HTAP est sévère, son retentissement peut s'observer sur la radiographie thoracique. On peut retrouver alors une réduction de la vascularisation périphérique avec élargissement de la zone claire périphérique, une saillie convexe du 2^{ème} arc du bord cardiaque gauche (saillie de l'infundibulum pulmonaire), une augmentation des hiles vasculaires qui sont plus denses, témoignant d'une augmentation du volume du tronc et des artères pulmonaires proximales. On peut également observer des images en jumelles correspondant à des images hilaires ou juxta-hilaires, constituées par la coupe frontale d'une artère pulmonaire et d'une bronche juxtaposées. En cas d'hypertension artérielle pulmonaire, on observe une dilatation isolée de l'« œil vasculaire » réalisant une image en « pain à cacheter » (118).

Le scanner thoracique peut également montrer des anomalies en faveur d'une HTAP. Tan et coll. ont mesuré le diamètre de l'artère pulmonaire principale (DAPP) au niveau de sa plus large portion avant sa bifurcation chez 28 patients souffrant d'HTAP secondaire à des affections respiratoires chroniques et 9 témoins (119). Pour l'ensemble du groupe, un DAPP ≥ 29 mm avait une sensibilité de 87%, une spécificité de 89% et une valeur prédictive positive de 97% quant à l'existence d'une HTAP. Dans une autre étude plus récente (120), les auteurs ont mesuré le diamètre de l'artère pulmonaire principale (dPA) et le ratio du diamètre de l'artère pulmonaire principale et de l'aorte ascendante (rPA) chez 50 patients porteurs d'une HTAP. Ils retrouvent une relation entre le dPA, le rPA et l'existence d'une HTAP. Pour une $P_{apm} > 20$ mmHg et un $rPA > 1$ la sensibilité était de 70%, la spécificité de 92%, la valeur prédictive positive de 96% et négative de 52%.

L'ECG est une méthode de référence de diagnostic de l'hypertrophie ventriculaire droite. Les signes électrocardiographiques sont cependant tardifs et peuvent manquer jusqu'à la fin de l'évolution de la maladie. L'ECG permet de diagnostiquer 20 à 40% des hypertrophies ventriculaires droites au cours des affections respiratoires (115). Un certain nombre de signes peuvent être observés en corrélation avec l'HTAP mais sont non spécifiques.

La scintigraphie myocardique au thallium 201 a été proposée pour dépister l'HTAP. Weitzenblum et coll. (121) ont montré, dans un groupe de 46 malades atteints d'insuffisance respiratoire chronique obstructive, que la sensibilité et la spécificité de cet examen étaient respectivement de 70 et 75%. La sensibilité est plus faible lorsque l'HTAP est modérée. Cette méthode ne permet pas une évaluation quantitative ou semi-quantitative de la Pap et son coût est élevé. Elle n'est plus utilisée à l'heure actuelle.

La fraction d'éjection ventriculaire droite est inversement proportionnelle à la pression artérielle pulmonaire (122). Une fraction d'éjection ventriculaire droite inférieure à 45% a été proposée comme critère d'HTAP mais la spécificité de cette méthode est mauvaise.

En pratique, on retrouve deux tableaux différents :

- dyspnée chez un sujet jeune, sans antécédents respiratoires. On doit évoquer le diagnostic d'HTAPP ou d'HTAP post-embolique. L'échographie cardiaque permettra de poser le diagnostic. Le cathétérisme cardiaque est alors nécessaire

pour répondre aux questions suivantes : degré de l'HTAP, mécanismes et réversibilité, conséquences ventriculaires droite.

- Dyspnée d'aggravation progressive chez un BPCO ou l'HTAP est attendue comme complication. Le diagnostic sera posé le plus souvent par l'échographie cardiaque, le cathétérisme cardiaque est alors rarement nécessaire.

III . CATHETERISME CARDIAQUE DROIT (48,50,52,115,123,124,125).

Le cathétérisme cardiaque droit est l'examen clé. Il permet de confirmer le diagnostic d'HTAP, de quantifier l'HTAP, de tester la réversibilité et d'apprécier le retentissement ventriculaire droit.

A. Méthodologie.

L'examen est réalisé en décubitus dorsal, sans prémédication. L'abord veineux se fera sous anesthésie locale le plus souvent par voie percutanée, parfois par dénudation. Il se fait en général soit par la veine sous-clavière soit par la veine jugulaire interne, parfois par la veine fémorale. La montée de la sonde peut être facilitée par un amplificateur de brillance. Le plus souvent le cathéter utilisé est de type Swan Ganz. Il s'agit d'une sonde munie à son extrémité distale d'un ballonnet et d'une thermistance. Cette extrémité distale est destinée à la mesure de la pression dans l'artère pulmonaire (Pap) et de la pression artérielle pulmonaire bloquée dite pression « capillaire pulmonaire » (Pcp). ainsi qu'au prélèvement de sang veineux mêlé. L'extrémité proximale est destinée à la mesure de la pression dans l'oreillette droite (POD) et à l'injection du traceur thermique pour la détermination du débit cardiaque. La mesure des pressions se fait par rapport à une pression de référence, le plus souvent la pression barométrique.

La mesure des gaz du sang veineux mêlé doit être systématiquement associée. On pourra également réaliser la mesure des gaz du sang artériel. Une solution est de laisser en place un cathéter artériel qui permettra également de mesurer la pression artérielle systémique.

La mesure du débit cardiaque peut se faire soit en application du principe de Fick, soit par thermodilution. La thermistance à l'extrémité distale de la sonde permet d'enregistrer les variations de température en fonction du temps. Par l'orifice proximal on injecte 5 à 10 ml de

sérum à température ambiante. L'injection se fait dans l'oreillette droite et la thermistance est placée dans l'artère pulmonaire. On mesure ainsi le débit ventriculaire droit qui est en principe égal à celui du ventricule gauche.

Les pressions sont mesurées au repos et, si possible, en fin d'examen, sera réalisée une épreuve d'effort. Celle-ci est réalisée en position de décubitus, de préférence avec une bicyclette ergométrique, soit à vide pour les patients les plus graves, soit contre résistance si l'état clinique le permet. La réalisation d'un test d'effort au cours de l'exploration hémodynamique peut s'avérer très utile lorsque des patients présentent un Pap normale au repos, l'HTAP suspectée par d'autres examens n'apparaissant qu'à l'effort. Une HTAP est alors admise lorsque la Papm est >30 mmHg à l'effort. Par ailleurs, lorsque la Pap est modérée au repos, la réalisation d'un test d'effort permet de rechercher une élévation anormale des pressions diastoliques du ventricule droit et de la POD, démasquant une insuffisance ventriculaire droite latente.

Dans le cadre de l'HTAPP, la recherche d'une réversibilité sous vasodilatateur est réalisée. Celle-ci se fait par l'intermédiaire du monoxyde d'azote, vasodilatateur pulmonaire sélectif. On admet une réversibilité lorsque les RVP chutent d'au moins 20% sous NO plus ou moins associées à une diminution de la Papm.

B .Mesures hémodynamiques.

L'évaluation de l'HTAP nécessite au minimum la mesure des pressions au niveau de l'oreillette droite (POD), du ventricule droit (PVD), de l'artère pulmonaire en systole et en diastole (Paps et Papd), et la mesure de la pression « capillaire pulmonaire » (Pcp).

- La mesure de la pression artérielle pulmonaire moyenne (Papm) permet d'affirmer et de classer l'HTAP :
 - HTAP modérée : Papm comprise entre 20 et 40 mmHg.
 - HTAP importante : Papm supérieure à 40 mmHg.

Le plus souvent cette valeur est directement déterminée par le moniteur de pression. Dans le cas contraire, on peut l'évaluer selon la formule suivante :

$$\text{Papm} = \text{Paps} + 2 \text{ Papd}$$

- Le débit cardiaque peut être mesuré selon 2 méthodes :

- les cathéters de Swan Ganz sont dotés d'une thermistance qui permet la détermination du débit sanguin par thermodilution. En l'absence de shunt intracardiaque, le débit sanguin pulmonaire est égal au débit cardiaque.

- le débit peut également être obtenu par la méthode de Fick, appliquée à l'oxygène :

$$Q = \dot{V} O_2 / Ca - C_v$$

Où $\dot{Q}$ est le débit cardiaque, $\dot{V} O_2$ la consommation en oxygène, Ca et C_v les contenus en oxygènes respectifs du sang artériel et veineux mêlé.

Il n'existe pas de valeur normale pour le débit, celui-ci dépendant notamment du poids, de la taille, de l'âge, du sexe et de l'état métabolique du patient. Afin de diminuer l'influence du poids et de la taille on utilise plus volontiers l'index cardiaque (IC) représentant le débit cardiaque rapporté à la surface corporelle (SC) et exprimé en l.mn-1.m⁻².

De la même façon, on peut calculer le volume systolique (VS) exprimé en ml. Il permet de séparer le rôle de la fréquence cardiaque des autres déterminants du débit cardiaque (pré-charge, contractilité, post-charge). L'index systolique (IS) correspond au volume systolique indexé à la SC. Il permet de comparer des sujets de poids et de taille différents.

- La mesure du débit cardiaque va permettre le calcul des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) suivant la formule suivante :

$$RVP = \frac{(P_{apm} - P_{cp}) \times 80}{Q} \text{ en dynes/s/cm-5}$$

- Les grandeurs habituellement mesurées par le cathétérisme cardiaque droit et leurs valeurs normales sont répertoriées dans le tableau 3.

Variables	Valeurs moyennes	Limites de la normale
Papm (mmHg)	13	9-20
Pcp (mmHg)	9	3-13
POD (mmHg)	5	2-9
Q (l/min)	6.5	4-8.3
IC (l/min/m ²)	3.6	2.6-4.5
RVP (dynes/sec/cm-5)	85	40-200

Tableau 3 :Données du cathétérisme cardiaque droit chez l'adulte jeune au repos et en décubitus dorsal (52,124).

➤ différence artério-veineuse en oxygène (Da-vO₂)

La Da- $\bar{v}$ O₂ est différence de contenu en oxygène entre le sang artériel (CaO₂) et le sang veineux mêlé (C $\bar{v}$ O₂) :

$$Da-\bar{v}O_2 = CaO_2 - C\bar{v}O_2$$

Valeur normale = 5ml/100ml de sang

➤ consommation en oxygène (VO₂)

La $\dot{V}O_2$ peut être déterminée de plusieurs manières :

. selon la méthode des gaz expirés, la plus fiable, où la $\dot{V}O_2$ désigne la différence entre le volume inspiré et le volume expiré par unité de temps :

$$\dot{V}O_2 = VI \times FIO_2 - VE \times FEO_2$$

Avec VI = volume inspiré par min ; VE = volume expiré par min ; FIO₂ = fraction d'O₂ dans l'air inspiré ; FEO₂= fraction d'O₂ dans l'air expiré

. selon la méthode de Fick :

$$\dot{V} O_2 = \dot{Q} \times (CaO_2 - C\bar{v}O_2)$$

Avec $\dot{Q}$ = débit cardiaque; CaO_2 = contenu artériel en O_2 ; $C\bar{v}O_2$ = contenu veineux en O_2 , valeurs accessibles lors du cathétérisme.

Valeurs normales au repos : $\dot{V} O_2 = 150 \text{ ml.mn}^{-1}.\text{m}^{-2}$, $\dot{V} O_2 = 4 \text{ à } 5 \text{ ml.mn}^{-1}.\text{Kg}^{-1}$

C. Inconvénients du cathétérisme cardiaque droit.

Ce cathétérisme, indispensable au diagnostic et au bilan thérapeutique, est une exploration qui peut être dangereuse chez ces patients.

Les principales complications potentielles du cathétérisme sont :

- complications mécaniques : pneumothorax, ponction artérielle, embolie gazeuse.
- Infections : localisée ou systémique.
- Thrombophlébite : au point de ponction, des veines centrales ou de l'artère pulmonaire.
- Embolie pulmonaire.
- Infarctus pulmonaire.
- Troubles du rythme cardiaque : transitoires ou persistants, bloc de branche droit.
- Endocardites.
- Perforation ou rupture de l'artère pulmonaire.
- Lésion de la valve tricuspide.
- Saignement persistant après retrait du cathéter.
- Nœud au niveau du cathéter.
- Rupture du ballon.

En principe les complications sont rares et les incidents le plus souvent bénins, représentés par des malaises vagues ou des troubles du rythme transitoire.

TRAITEMENT

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement curatif de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive en dehors de la greffe pulmonaire. L'ensemble des traitements que nous allons décrire, vise à réduire l'HTAP et à améliorer la tolérance à l'effort et la survie des patients. La prise en charge de l'HTAP est différente en fonction de l'étiologie et nous allons détailler successivement les traitements de l'HTAPP, de l'HTAP post-embolique et de l'HTAP au cours des BPCO.

I. TRAITEMENT DE L'HTAP PRIMITIVE.

A. Les traitements vasodilatateurs.

De nombreux progrès ont été réalisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire et les traitements vasodilatateurs ont prouvé leurs efficacité à moyen et long terme.

La réversibilité de l'HTAP est systématiquement recherchée lors des test en aigu au cours du cathétérisme cardiaque droit. Ces tests sont réalisés à l'aide du monoxyde d'azote, vasodilatateur pulmonaire sélectif ayant une demi-vie très courte. Un patient est considéré comme répondeur si les RVP chutent d'au moins 20% et la Pap de 20%. En fait, les critères d'efficacité d'un vasodilatateur diffèrent sensiblement selon les auteurs. D'après Brenot et Simmoneau l'effet vasodilatateur d'un médicament est défini comme une baisse des RVP lors du test en aigu d'au moins 2 écarts-types au-dessous de la valeur moyenne des résistances vasculaires pulmonaires à l'état basal (126). Pour d'autres auteurs, la chute des RVP doit être au moins de 30% pour présager d'une efficacité au long cours et d'accompagner d'une chute de la Pap (127). D'autres encore estiment qu'une chute des RVP supérieure à celle des résistances vasculaires systémiques, associée à une chute de la Pap sans modification de la pression artérielle systémique est suffisante (128).

Les vasodilatateurs les plus étudiés dans l'HTAPP sont les inhibiteurs calciques, la prostacycline et ses dérivés.

1. les inhibiteurs calciques.

Les inhibiteurs calciques sont la classe thérapeutique la plus étudiée pour le traitement de l'HTAP primitive. Rich et coll. en 1987 (129) ont montré un bénéfice en terme de survie à 5 ans chez les patients répondeurs, avec, en plus, un meilleur état fonctionnel et une diminution de l'hypertrophie ventriculaire droite. Les mêmes auteurs en 1992 (130) ont étudié l'effet de fortes doses d'inhibiteurs calciques sur les patients porteurs d'une HTAP primitive et le suivi à 5 ans. Sur 64 patients, 26% avaient une forte réduction de la Pap et des RVP, cet effet étant maintenu pendant les 5 ans. Ils ont également montré que la qualité de vie était restaurée avec moins de symptômes, une meilleure tolérance à l'exercice et une régression de l'hypertrophie ventriculaire droite. La survie était également augmentée à 5 ans pour les patients répondeurs (94%) par rapport aux patients non répondeurs (55%). Malheureusement, seulement 5 à 10% des patients porteurs d'une HTAP primitive sont répondeurs aux inhibiteurs calciques. Certains patients vont avoir une réduction des RVP, une augmentation du débit cardiaque mais sans réduction de la Pap, avec parfois une intolérance des inhibiteurs calciques responsable d'une défaillance ventriculaire droite et d'un œdème (131).

2. La prostacycline.

La perfusion continue de prostacycline ou prostaglandine I₂ (PGI₂) apparaît comme le traitement le plus efficace de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive chez les patients non répondeurs aux inhibiteurs calciques, ou lorsque les patients échappent à ce traitement per os.

De nombreuses études ont démontré l'efficacité au long cours de la prostacycline dans le traitement de l'HTAP primitive (132,133,134,135). Par ailleurs elle semble améliorer la survie des patients traités au long cours (134). Quand elle est efficace, la perfusion de prostacycline permet une réelle amélioration des symptômes cliniques et des capacités à l'exercice (135). Cette amélioration, observée aussi chez les patients ne répondant pas à la PGI₂ lors du test aigu, suggère que la PGI₂ n'agit pas seulement comme un vasodilatateur mais aussi par ses propriétés antithrombotiques et d'inhibition du remodelage vasculaire (37).

Les patients candidats doivent être atteints d'une dyspnée stade III ou IV de la NYHA sans amélioration par le traitement médical conventionnel et non répondeurs aux inhibiteurs calciques. Il existe un certain nombre d'effets secondaires, nécessitant d'effectuer des paliers

dans la posologie. Ces effets secondaires sont principalement observés au moment de l'augmentation de dose et sont parfois transitoires. On retrouve principalement : céphalées, diarrhée, flush, douleurs abdominales, contracture des mâchoires (signe d'imprégnation du produit), photosensibilisation, hypotension, tachycardie, anxiété (136). L'adéquation du traitement est jugée périodiquement sur les symptômes, les tests de marche, une échographie cardiaque et une étude hémodynamique. De nombreux patients voient leur besoin augmenter au fil des mois, suggérant un phénomène de tachyphylaxie (82).

L'utilisation de la PGI₂ est toutefois limitée par un certain nombre de contraintes. Elle doit être administrée par voie intraveineuse ce qui représente une contrainte pour le malade. En cas d'arrêt de la pompe on observe un rebond. L'administration intraveineuse par cathéter est source d'infection et de septicémie. Enfin, la PGI₂ n'est stable à température ambiante que moins de 12 heures, doit être protégée de la lumière et est chère (137).

L'*Iloprost* est un analogue synthétique de la PGI₂ qui peut être entreposé à température ambiante et qui possède une biodisponibilité orale de 13% rendant éventuellement possible une préparation orale (137). A l'heure actuelle, l'*Iloprost* est administré par aérosolthérapie.

En 1996, Olschewski et coll. (138) ont étudié l'effet comparé d'aérosols de prostacycline ou d'*iloprost* par rapport à l'inhalation de NO ou d'O₂ ou la perfusion intraveineuse de prostacycline, chez 6 patients souffrant d'HTAP (4 HTAP primitive et 2 secondaires à des maladies systémiques). Ils ont montré une efficacité identique pour les aérosols d'*iloprost* ou de prostacycline avec une diminution de la Pap et des RVP, une augmentation du débit cardiaque, de la saturation en O₂ du sang veineux mêlé et de la saturation artérielle en oxygène. La pression artérielle systémique n'était que peu affectée. Ces effets étaient identiques pour les deux molécules mais les effets étaient plus durables pour l'*iloprost* (60 à 120 minutes pour l'*iloprost* contre 10 à 30 minutes pour la prostacycline). La perfusion continue de prostacycline permettait une réduction des RVP sans diminution significative de la Pap mais avec un effet systémique plus important. Les auteurs concluaient que les aérosols de prostacycline ou de son analogue stable, l'*iloprost*, étaient responsables d'une vasodilatation pulmonaire sélective. Ces résultats ont été confirmés plus récemment dans d'autres études (139,140,141,142). L'*iloprost* est également capable d'améliorer les symptômes des patients porteurs d'HTAP primitive avec une diminution de la dyspnée et une

amélioration de la capacité à l'effort (140,141,142). Ces effets sont maintenus au long cours (140,142).

La prostaglandine E1 a également été testée pour le traitement de l'HTAP primitive (143). Elle semble aussi efficace que la PGI2 en diminuant les RVP.

Le *Beraprost* est un analogue oral de la prostacycline. En 1999, Nagaya et coll. (144) ont étudié l'effet du *Beraprost* chez 58 patients atteints d'HTAPP. Vingt-quatre patients étaient traités par *Beraprost*, 34 par prostacycline intraveineuse. Ils observaient une chute des RVP et de la Papm respectivement de 13% et 25% dans le groupe traité par *Beraprost*, et une augmentation du débit cardiaque de 17%. Ils montraient également une amélioration des courbes de survie de ces patients.

3. Antagonistes des récepteurs à l'endothéline.

L'endothéline-1 est impliquée dans la pathogénie de l'HTAPP via les récepteurs ET_A et ET_B. Il était donc licite d'envisager des traitements antagonistes des récepteurs à l'endothéline. Le *Bosentan*, est un antagoniste oral des récepteurs ET_A et ET_B. En 2000, Williamson et coll. (145) ont étudié l'effet du *Bosentan* chez 7 patientes atteintes d'HTAPP. Trois dosages ont été administrés : 50, 150 et 300 mg de *Bosentan*. Ils observaient une diminution significative, dose-dépendante, de la Papm et des RVP. Les résistances vasculaires systémiques et la pression artérielle systémique moyenne étaient également diminuées. Ces effets étaient observés même si les patientes n'avaient pas répondu au test de réversibilité au NO. Les auteurs concluaient que le *Bosentan* était un vasodilatateur artériel efficace mais non sélectif aux doses testées.

4. Autres vasodilatateurs.

L'hydralazine (*Nepressol*) est un vasodilatateur direct, essentiellement utilisé dans l'hypertension artérielle systémique. Des études anciennes et portant sur peu de patients montraient une efficacité modérée de ce traitement pour l'HTAPP (146,147).

Le *captopril*, inhibiteur de l'enzyme de conversion, utilisé avec succès dans le traitement de l'hypertension artérielle systémique et dans l'insuffisance cardiaque congestive,

a été testé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire avec des résultats médiocres (148,149).

B . Les traitements anticoagulants.

Comme nous l'avons vu précédemment, les thromboses font partie des lésions les plus couramment observées dans la circulation, quelque en soit la cause (1). Dans l'hypertension artérielle pulmonaire primitive on observe fréquemment des thrombi in situ probablement secondaire à une dysrégulation endothéliale. Fuster et coll. (150) ont étudié rétrospectivement 120 patients porteurs d'une HTAP primitive. Ils concluaient que l'anticoagulation était indiquée chez tous les patients porteurs d'une HTAP primitive. Une étude plus récente (130), confirme que la prescription d'une anticoagulation aux patients porteurs d'une HTAP primitive semble améliorer leur survie. Cohen et coll. rapportent également le cas d'un patient porteur d'une HTAP primitive (forme thrombotique prouvée par biopsie pulmonaire), non répondeur à l'oxygénothérapie et à la perfusion d'hydralazine, traité par warfarine et dipyridamole pendant deux ans. Le cathétérisme cardiaque de contrôle montrait une régression de l'HTAP. Du fait de l'absence de réponse aux vasodilatateurs, la warfarine semblait partiellement responsable de l'amélioration du patient (151).

Habituellement, les anticoagulants sont prescrits à la dose recommandée dans la prophylaxie de la maladie thromboembolique, avec un INR compris entre 1,5 et 2,5. Toutefois, le degré d'anticoagulation optimal n'est pas déterminé (130).

Il semble que l'héparine, du fait de ses effets inhibiteurs de la prolifération des cellules musculaires lisses, pourrait être l'anticoagulation de choix pour ces patients (130).

C . Autres traitements médicamenteux.

Le traitement de l'insuffisance ventriculaire droite n'est pas spécifique : régime désodé, repos, et digitalo-diurétiques.

L'oxygénothérapie de longue durée, lorsqu'elle devient nécessaire, permet d'éviter la majoration de la Pap par vasoconstriction hypoxique.

D . La transplantation pulmonaire (TP).

Les recommandations actuelles de la Société de Pneumologie de Langue Française concernant la TP ont été rédigées grâce à la synthèse des différentes études rétrospectives publiées et à l'expérience des équipes cumulée au fil des ans (152).

1. Les indications.

Différentes analyses ont démontré une forte corrélation entre la survie et 3 paramètres hémodynamiques. Les critères d'indications de la TP ont découlé de ces paramètres.

- maladie symptomatique progressive malgré un traitement médical (prostacycline) avec dyspnée de stade III ou IV (critères de la NYHA).
- Paramètres hémodynamiques avec une Papm $>55\text{mmHg}$, une POD $> 15\text{mmHg}$ et un index cardiaque $< 2\text{l/mn/m}^2$.

Classiquement on réalise une transplantation cardio-pulmonaire (TCP). La pénurie d'organes a conduit certaines équipes à pratiquer avec succès des transplantations bi-pulmonaires (TBP) puis des transplantations pulmonaires unilatérales (TPU). Toutefois les TPU se sont heurtées à des complications liées à des déséquilibre ventilation/perfusion faisant préférer les autres techniques.

2. Les contre-indications.

2.1. Contre-indications relatives.

- Age : les limites habituelles retenues sont de 50 ans pour les transplantations cardio-pulmonaires (TCP), de 55 ans pour les transplantations bipulmonaires (TBP) et de 60 ans pour les transplantations pulmonaires unilatérales (TPU).
- Recours à une ventilation mécanique invasive : majore le risque per et post opératoire de 2,4.
- Déséquilibre nutritionnels : soit par excès ($>130\%$) soit par défaut ($<70\%$) par rapport au poids idéal, pouvant générer une impotence fonctionnelle.
- Contre-indications chirurgicales : principalement représentées par la chirurgie thoracique antérieure génératrice de séquelles pouvant conduire à des complications et par les

déformations de la paroi thoracique ou des distorsions médiastinales majeures pouvant compromettre la réimplantation.

- Toxicomanies (tabac, alcool) : doivent être interrompues depuis au moins 6 mois.
- Problèmes psycho-sociaux graves : peuvent compromettre la prise en charge post transplantation.
- Infections bactériennes, virales, parasitaires ou fongiques évolutives nécessitant un traitement adapté avant inscription sur liste.

2.2. Contre-indications absolues.

- Infection à VIH, Hépatite B et/ou Hépatite C actives, et certains germes multi ou pan-résistants aux antibiotiques observés fréquemment chez les patients porteurs de broncheectasies, et constituant une contre-indication absolue.
- Néoplasie évolutive ou récente : un intervalle libre de 5 ans est communément admis.
- Dysfonctionnement irréversibles d'organes « nobles » notamment l'insuffisance rénale avec une clairance à la créatinine $< 50\text{ml/mn}$, contre-indiquant l'utilisation de certains médicaments immunosuppresseurs au décours de la greffe.

II. TRAITEMENT DE L'HTAP POST-EMBOLIQUE.

Les patients présentant une HTAP post-embolique, répondent peu au traitement médical. Les anticoagulants sont naturellement indiqués pour éviter les récives emboliques qui aggraveraient l'HTAP. Les traitements vasodilatateurs n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Oxygénothérapie et traitements de l'insuffisance ventriculaire droite sont indiqués lorsqu'ils deviennent nécessaire. L'évolution des techniques chirurgicales permet depuis quelque temps de considérer l'HTAP post-embolique comme potentiellement curable.

Après reconnaissance de la maladie, deux types d'intervention peuvent être proposées : thromboendartérectomie (TE) ou transplantation pulmonaire.

La thromboendartérectomie

De nombreuses études rendent compte de leurs résultats à court, moyen et long terme. Moser et coll. (153) rapportent les résultats de 42 patients porteurs d'HTAP post-embolique ayant bénéficié d'une TE. Les résultats hémodynamiques immédiats montraient une réduction de la Papm et des RVP, respectivement de $48,9 \pm 9,3$ mmHg à $29,6 \pm 8,3$ mmHg et de 897 ± 352 dynes.s.cm⁻⁵ à 278 ± 135 dynes.s.cm⁻⁵, avec augmentation du débit cardiaque de $3,86 \pm 0,84$ l/min à $5,67 \pm 1,08$ l/min. Ces résultats étaient maintenus à long terme (entre 4 et 12 mois après l'intervention) pour les 17 patients ayant accepté la réalisation d'un nouveau cathétérisme cardiaque droit. Il existait également, pour l'ensemble des patients, une amélioration fonctionnelle avec réduction de la dyspnée. Cette amélioration n'était observée que 9 à 12 mois après l'intervention.

Simonneau et coll. (154) rapportent une série de 72 patients porteurs d'une HTAP post-embolique dont 11 (15%) ont bénéficié d'une TE. Pour les 9 patients encore vivants à 3 mois, ils observaient également une nette diminution de la Papm de 39 ± 11 à 26 ± 8 mmHg, une diminution des RVP de 823 ± 505 à 393 ± 161 dynes.s.cm⁻⁵, ainsi qu'une augmentation de l'index cardiaque de $2,6 \pm 0,9$ à $3,3 \pm 0,8$ l/min/m². Ils notaient aussi une diminution de la dyspnée.

Archibald et coll. (155) ont étudié les résultats à long terme de 308 patients ayant bénéficié d'une TE. Ils retrouvaient une nette amélioration fonctionnelle respiratoire, tant sur la diminution de la dyspnée que sur leur capacité à l'exercice (test de marche, capacité à monter les escaliers), mais également une amélioration de la qualité de vie. Par ailleurs, la durée de vie des patients était supérieure après opération. Ils notaient une corrélation entre la capacité à l'exercice (test de marche, capacité à monter les escaliers) et les résultats des RVP et du débit cardiaque après intervention, ainsi qu'une corrélation entre la dyspnée et la qualité de vie et les RVP après intervention.

De l'ensemble des études portant sur les résultats de la TE pour des patients porteurs d'HTAP post-embolique on peut relever les différentes complications suivantes :

- décès lié à la persistance de l'HTAP ou à la récurrence des embolies pulmonaires (153,154,1155).
- décès lié à un infarctus du myocarde (153,155). La mortalité, toute cause confondue est de 8%.
- œdème de reperfusion : il s'agit d'un œdème de reperfusion limité aux zones où l'obstruction vasculaire a été enlevée (153). Cet œdème n'est pas du à l'augmentation de la

Pcp. Il s'agit d'un œdème lésionnel qui est responsable d'une hypoxémie post-opératoire qui peut durer de quelques jours à quelques semaines et qui semble liée au shunt des zones perfusées mais mal ventilées en raison de l'œdème (153).

- paralysie diaphragmatique bilatérale (153). Elle semble liée à une profonde hypothermie et est réversible chez la plupart des patients. De nouvelles méthodes chirurgicales, adoptées en 1984 pour préserver les nerfs phréniques ont permis d'éviter cette complication.
- psychoses transitoires (153). Observées principalement lors du passage en soins intensifs et totalement régressives.
- autres complications liées principalement à la chirurgie cardiaque (153) : hémorragies, arythmies, péricardites.

La plupart des patients porteurs d'une HTAP post-embolique relèvent d'un traitement médical associant anticoagulation et éventuellement une interruption de la veine cave inférieure par un filtre cave. Les indications de la TE sont (156) :

- dyspnée stade III ou IV.
- thrombus accessible à un traitement chirurgical
- RVP > 300 dynes.s-1.cm-5.
- Absences de tares importantes associées.

Cette intervention a d'autant plus de chance de réussite qu'elle est pratiquée chez des patients n'ayant pas une dysfonction ventriculaire majeure (153,154), la mortalité étant plus importante lorsque les patients ont une dyspnée de stade IV selon les critères de la NYHA (153).

La transplantation.

Les contre-indications sont les mêmes que pour l'HTAP primitive.

L'indication de transplantation n'est retenue que lorsque la thromboendartérectomie est impossible et lorsque les patients présentent une atteinte hémodynamique sévère (154). Les critères habituellement retenus dérivent de ceux pour l'HTAP primitive (154) :

- Dyspnée de stade III ou IV.
- Papm > 40mmHg, IC < 2,5l/mn/m2, PVR > 900 dynes.s-1.cm-5.
- Thrombi distaux inaccessibles à la thromboendartérectomie.

Les indications respectives de la TCP, la TBP ou la TPU doivent être évaluées.

III . TRAITEMENT DE L'HTAP DES BPCO.

A.Oxygénothérapie de longue durée.

Le principal déterminant de l'HTAP des BPCO est l'hypoxie alvéolaire. L'oxygénothérapie apparaît donc comme un traitement logique.

L'intérêt de l'oxygénothérapie de longue durée dans l'HTAP des BPCO a été précisé dans plusieurs études(157,158,159).

Dans l'étude NOTT (157), 203 patients BPCO hypoxémiques étaient randomisés pour recevoir de l'oxygène de façon continue (18 heures/j) ou discontinue (12 heures la nuit). Les deux groupes ont été suivis pendant une période de 12 mois. Les auteurs observaient une diminution de la mortalité ainsi qu'une diminution de la Pap et des RVP au repos et à l'exercice. La diminution des RVP était associée à une amélioration de la fonction cardiaque avec augmentation de l'index cardiaque et du volume d'éjection.

Weitzenblum et coll.(158) ont étudié l'effet à long terme de l'oxygénothérapie sur l'HTAP de 16 patients BPCO. Ceux-ci ont bénéficié de 3 cathétérismes cardiaques : un 47 ± 28 mois avant le début de l'oxygénothérapie (T0), un immédiatement avant la mise sous oxygène (T1) et le dernier 31 ± 19 mois après le début de l'oxygénothérapie (T2). L'oxygène était prescrit entre 15 et 18 heures par jour. Les auteurs ont observé entre T0 et T1, une diminution significative de la PaO_2 ainsi qu'une augmentation également significative de la Pap. En revanche, entre T1 et T2, le taux de PaO_2 était stable mais la Pap diminuait significativement sans toutefois revenir à la normale. Cette diminution n'était pas associée à des changements de débit cardiaque ou de la Pcp mais liés à des modifications des RVP. Les auteurs concluent que l'oxygénothérapie donnée entre 15 et 18 heures par jour peut « renverser » la progression de l'HTAP des patients BPCO mais que la normalisation de la Pap est rarement observée.

L'étude MRC (159), étudie 2 groupes de patients BPCO hypertendus sur 3 ans, l'un comportant 42 patients traités par oxygène pendant 15 heures par jour et l'autre de 45 patients non traités constituant le groupe contrôle. Un cathétérisme cardiaque était effectué chaque année. Les auteurs retrouvaient une stabilisation des Pap et des RVP des patients traités ayant

survécu plus de 500 jours alors qu'elles augmentaient pour les sujets contrôle survivants. Par ailleurs ils démontraient une efficacité à long terme (plus de 500 jours) en terme de survie.

L'ensemble de ces études montre l'efficacité à long terme d'une oxygénothérapie de longue durée chez les patients BPCO porteur d'une HTAP, avec soit une stabilisation de la Pap et des RVP, soit une diminution de celles-ci.

B. Vasodilatateurs.

Contrairement à l'HTAP primitive ou post-embolique, l'HTAP des BPCO est principalement secondaire à la vasoconstriction hypoxique. Il existe donc une composante fonctionnelle importante. L'HTAP secondaire aux maladies respiratoires chroniques semble être potentiellement réversible, et donc de ce fait, accessible à un traitement vasodilatateur.

De nombreuses études ont montré une chute de la Pap et des RVP, au repos comme à l'exercice sous *Nifédipine* (160,161). Parallèlement on observe une élévation du débit cardiaque sous *nifédipine*. En revanche, les autres inhibiteurs calciques comme le *diltiazem* ou le *vérapamil* n'ont pas démontré d'intérêt dans l'HTAP des BPCO. Leur action vasodilatatrice est moins efficace et moins constante et peuvent entraîner une bradycardie empêchant toute amélioration de la fonction cardiaque (160). Au long cours, les effets des inhibiteurs calciques sur l'HTAP des BPCO sont moins bien documentée. Il semble que l'effet vasodilatateur ne soit pas maintenu au long cours (162). Par ailleurs, toutes les études observent une chute de la PaO_2 sous *nifédipine* au repos et/ou à l'exercice (160,161) limitant nettement sa prescription au long cours.

Rubin et Peter (60) ont également étudié l'effet de l'hydralazine chez des patients souffrant de cœur pulmonaire secondaire à une affection respiratoire chronique, obstructive, restrictive ou mixte. Les effets hémodynamiques observés après 48 heures de traitement étaient les mêmes que pour l'hypertension artérielle pulmonaire primitive, à savoir, une diminution des RVP, une augmentation du débit cardiaque, au repos et à l'exercice, ainsi qu'une amélioration de l'hématose avec une diminution de la différence artério-veineuse en oxygène et une augmentation de la pression veineuse en oxygène. Les mêmes auteurs ont également étudié l'effet de l'hydralazine chez 14 patients présentant une insuffisance ventriculaire droite chronique pour des HTAP d'étiologies diverses (163). Ils observaient une

diminution de la pression télédiastolique du ventricule droit, une augmentation du débit cardiaque et de la fraction d'éjection ventriculaire droite. Neuf patients présentaient une diminution des RVP associée à une augmentation de l'index cardiaque sans diminution de la Pap. Les auteurs retrouvaient une forte corrélation entre la réduction des RVP et celle de la pression télédiastolique du ventricule droit. Ces résultats suggèrent que l'hydralazine peut augmenter le débit cardiaque et réduire la pression télédiastolique du ventricule droit même si la Pap n'est pas modifiée. Dans une étude plus récente, Luppi-Herrera et coll. (164) retrouvaient des effets à court terme moins favorables, mais leurs patients présentaient une atteinte fonctionnelle respiratoire plus sévère avec probablement une HTAP déjà fixée. Contrairement aux résultats des études sur l'HTAP primitive, les effets au long cours d'un traitement par hydralazine pour les patients BPCO avec HTAP semblent décevants (164).

Dans l'HTAP hypoxique, seule une étude (165) retrouvait une diminution de la Pap et des RVP après 3 jours de traitement par *Captopril* associée à une augmentation du débit cardiaque. Une autre étude réalisée en double aveugle (166), chez des patients BPCO avec HTAP, ne confirmait pas ces résultats, le *Captopril* ne produisant pas de vasodilatation pulmonaire (Pap et RVP inchangées) mais diminuant de façon significative la pression artérielle systémique et la Pcp, conséquence de la diminution de la post-charge du ventricule gauche.

La PGI₂ a été également testée avec succès dans l'HTAP des BPCO. Rubin et coll. (167) ont montré chez 5 patients atteints d'une affection respiratoire chronique avec cœur pulmonaire, une augmentation du débit cardiaque et du transport d'oxygène au repos et à l'exercice. Ils ont également retrouvé une diminution significative des RVP au repos et à l'exercice.

Le monoxyde d'azote est reconnu comme un vasodilatateur pulmonaire sélectif (168). De nombreuses études confirment l'action hémodynamique du NO avec une diminution significative de la Pap et des RVP sans effet systémique (169,170).

Par ailleurs le NO possède également la propriété d'améliorer l'hématose. Cette amélioration est due à la réduction du shunt, le débit sanguin pulmonaire étant redistribué vers des zones correctement ventilées (169,171). Toutefois, dans l'étude de Bello et coll. (170), certains patients présentaient une amélioration de l'hématose avec au contraire une augmentation du shunt. Cette amélioration de la PaO₂ pourrait être liée à des propriétés

bronchodilatatrices propres au NO (171). Dans d'autres études chez des patients BPCO hypertendus, certains auteurs ont montré au contraire une diminution de la PaO_2 sous NO, notamment au repos (172). A l'exercice, le NO diminue modérément la Pap mais semble améliorer la PaO_2 en augmentant la perfusion des territoires correctement ventilés (172).

C. Autres traitements médicamenteux.

Comme précédemment, le traitement de l'insuffisance ventriculaire droite se justifiera dès l'apparition des symptômes.

Le traitement de l'HTAP des BPCO, passe également par le traitement de la maladie causale (bronchodilatateurs, kinésithérapie...).

D. Les traitements chirurgicaux.

Dans de rares cas où d'importantes bulles d'emphysème compriment les artères pulmonaires et sont responsables d'une forte augmentation des pressions intrathoraciques, l'affaîssement chirurgical de ces cavités a pu améliorer l'état clinique et l'HTAP (106).

Une étude récente (173) retrouve une diminution de la Pcp à l'exercice mais sans réduction de la Pap au repos et à l'exercice, ni de la Pcp au repos après chirurgie. Ils concluent que la Pcp élevée avant l'intervention serait due à des anomalies de la mécanique ventilatoire corrigées par la chirurgie. Cette intervention permet une augmentation de l'index cardiaque au repos et à l'exercice, la Pap restant identique du fait de cette augmentation. En revanche dans cette étude (173), les auteurs retrouvaient une nette amélioration des données fonctionnelles respiratoires couramment décrites (diminution du volume résiduel et augmentation du VEMS). Il semble donc qu'une chirurgie de réduction volumétrique dans l'emphysème soit indiquée en cas d'anomalies fonctionnelles marquées mais difficile à retenir comme correction de l'HTAP dans l'emphysème majeur, l'HTAP sévère étant même une contre-indication de la chirurgie de réduction volumétrique.

Comme pour l'HTAP primitive ou post-embolique on pourra également avoir recours à la transplantation. Les contre-indications restent les mêmes que précédemment.

L'apparition d'une HTAP évolutive est un critère d'indication de greffe pulmonaire chez les patients BPCO. On réalisera alors une transplantation bi-pulmonaire ou cardio-pulmonaire.

En conclusion, les traitements de l'HTAP primitive diffèrent sensiblement de ceux proposés dans l'HTAP post-embolique ou secondaire aux BPCO. De très grandes avancées ont été réalisées concernant les traitements vasodilatateurs associés aux anticoagulants oraux permettant d'améliorer la symptomatologie clinique, la tolérance à l'effort et la survie à long terme.

EVOLUTION ET PRONOSTIC

Les mécanismes impliqués dans la réponse du cœur à l'HTAP restent difficiles à élucider. Le délai de survenue de l'IVD ne peut être prévu. Certaines HTAP modérées se compliquent rapidement de signes d'IVD alors que des HTAP sévères évolueront plusieurs années avant n'apparaissent les premiers signes d'IVD.

I . DE L'HTAP A L'IVD.

La réponse du cœur droit à l'HTAP chronique peut être schématiquement divisée en trois stades (117) :

- accroissement du VD
- dysfonction du VD
- Insuffisance VD

L'accroissement du VD comprend l'hypertrophie VD c'est à dire l'augmentation de la masse de sa paroi libre, et la dilatation, c'est à dire l'accroissement de la surface de sa paroi libre (117). En cas d'hypertension prolongée, apparaît un remodelage ventriculaire avec des modifications ultrastructurales qui permettraient d'augmenter la contractilité myocardique (109). L'hypertrophie qui en résulte est donc une adaptation bénéfique ; il y a amélioration de l'efficacité mécanique. Cependant, cette hypertrophie par surcharge de pression entraîne une altération progressive de la distensibilité diastolique du VD qui se traduit par une augmentation de la pression de remplissage VD par rapport au volume diastolique (117).

Le diagnostic à ce stade est plus facile lorsque les modifications de l'épaisseur de la paroi du VD et des dimensions de sa cavité sont plus prononcées et de ce fait plus facile à détecter, notamment lorsque l'HTAP est primitive ou lorsqu'elle est due à une maladie thrombo-embolique (117).

La dysfonction ventriculaire droite comporte une composante diastolique (fonction de pompe du VD) et systolique (contractilité myocardique du VD). Dans la dysfonction diastolique, la fraction d'éjection du VD reste dans les limites de la normale mais la vitesse initiale de remplissage du VD diminue. La fonction systolique du VD étant plus influencée par les variations de charge, le maintien de la fraction d'éjection nécessite des pressions de remplissage suffisantes (117).

Pour les patients BPCO, l'HTAP en règle générale est modérée, se développe progressivement et le VD est capable de s'adapter au travail demandé. Il peut donc soutenir des niveaux élevés de Pap sans défaillance cardiaque (49). A l'inverse, chez les patients présentant une HTAP post-embolique, l'augmentation de la Pap est souvent brutale, responsable d'une augmentation de la post-charge du ventricule droit d'où une augmentation de la tension pariétale du VD suivie d'une dilatation puis d'une dysfonction (171).

II. EVOLUTION DE L'HTAP.

Dans toutes les séries de malades ayant eu un cathétérisme cardiaque droit, on observe des cas d'HTAP modérée (20-40 mmHg) ou importante (>40mmHg), celle-ci s'accompagnant ou non d'une IVD. On avait tendance à admettre que l'évolution de l'HTAP passait par toutes ces phases avec apparition puis aggravation de l'HTAP. Plus récemment des études hémodynamiques itératives ont permis d'apprécier l'évolution de l'HTAP mais ces données doivent tenir compte d'un grand nombre de facteurs, soit physiologiques (fluctuation spontanée de la Pap), soit pathologiques (évolution de la Pap au cours des épisodes de décompensation). Enfin, l'évolution de l'HTAP dépend en grande partie de l'affection respiratoire sous-jacente (114).

La réalisation d'un test de marche de 6 minutes est intéressante pour le suivi évolutif des patients. Le patient doit parcourir la distance maximale pendant les 6 minutes. Les arrêts sont autorisés mais la durée totale du test n'est pas augmentée. Le médecin donne un encouragement verbal chaque fois que le patient passe au point de contrôle. Il présente plusieurs avantages : simplicité, absence de matériel coûteux et sophistiqué, bonne corrélation avec la $\dot{V} O_2$ max. Ce test est couplé à une mesure de la SaO_2 et de la fréquence cardiaque par un oxymètre de pouls (174,175).

A . Evolution de l'HTAP primitive.

On sait que dans cette affection la Pap est susceptible de variations spontanées importantes imprévisibles. Les variations de la Pap portent sur des intervalles de temps très variables allant de quelques minutes à plusieurs jours, mois ou années (176,177). Il est donc difficile d'apprécier l'évolution hémodynamique pulmonaire chez ce type de malade. L'HTAP peut s'améliorer spontanément, voire disparaître totalement en particulier dans les formes dites « secondaires » observée après ingestion d'huile toxique (58) ou, plus rarement, après prise de certaines drogues anorexigènes (83). Dans les formes dites « primitives », l'HTAP régresse exceptionnellement et à, au contraire, tendance à s'aggraver avec les temps (114), sauf en cas de traitement efficace.

B . Evolution de l'HTAP post-embolique.

Dans la maladie thrombo-embolique chronique on peut distinguer deux groupes : le premier, correspond à des malades qui ne présentent pas d'HTAP lors du premier cathétérisme et n'évoluant pratiquement pas vers l'HTAP. En revanche, certains patients présentent une HTAP dès le premier examen hémodynamique. Ils ne retrouvent jamais une Pap normale et celle-ci s'accroît progressivement (178) avec une évolution comparable à celle des HTAPP.

C . Evolution de l'HTAP des BPCO.

De nombreuses études concordent pour reconnaître la faible progression de l'HTAP (114,179,180). L'élévation de la Pap est très progressive, de l'ordre de 0,5 à 0,6 mmHg par an (179). L'analyse des différentes études permet de dégager les points suivants :

- chez les malades ayant au départ une Pap normale, l'évolution est très lente, avec parfois même une stabilité hémodynamique sur 2 à 8 ans en moyenne (114,180).
- chez les malades présentant au départ une HTAP l'évolution est plus discutée. Pour certains les variations de la Pap sont minimales, souvent non significatives ; la Pap pouvant même diminuer (180).

- il n'existe pas de différences significatives concernant les données fonctionnelles respiratoires ou hémodynamiques entre les patients présentant une aggravation plus rapide de la Pap et les autres (179). En revanche, chez les patients s'aggravant plus rapidement, on a pu mettre en évidence une dégradation plus rapide de leur hématoxémie, confirmant le rôle majeur de l'hypoxie dans le développement de l'HTAP (179).

III . PRONOSTIC DE L'HTAP.

De nombreux travaux ont été réalisés sur le pronostic des affections respiratoires chroniques et notamment chez les BPCO. L'étude de la valeur pronostique de la présence et du degré d'HTAP dans les maladies chroniques est plus récente.

A . Pronostic de l'HTAP primitive.

C'est une des rares affections où la valeur pronostique du niveau de la Pap a été discutée (177). Il a été récemment mis en évidence plusieurs facteurs de mauvais pronostic (181) :

- chiffres élevés de Pap moyenne : si la Papm est inférieure à 55 mmHg la durée moyenne de survie est de 48 mois. Si la Papm est supérieure à 85 mmHg, elle n'est plus que de 12 mois.

- chiffres élevés de RVP totales, $POD > 10 \text{ mmHg}$ ou $IC < 1,3 \text{ l/min/m}^2$, $S\bar{V}O_2 < 66\%$.

- absence de réponse au traitement vasodilatateur, détérioration fonctionnelle rapide, dyspnée de stade III ou IV.

Hors transplantation, la médiane de survie est de l'ordre de 2 à 3 ans à partir du diagnostic. Il semble toutefois exister deux populations distinctes (76) :

- HTAP de gravité modérée : $RVP < 20 \text{ UI/m}^2$, $IC > 2,2 \text{ l/min/m}^2$, $POD < 8 \text{ mmHg}$ avec ou sans traitement vasodilatateur, mais tous avec un traitement anticoagulant au long cours. Dans l'étude de Brenot et coll.(76), 44 patients correspondaient à ce groupe et avaient une survie actuarielle à 5 ans de 50%.

- HTAP malignes avec des critères cliniques et hémodynamiques de mauvais pronostic : $POD > 8 \text{ mmHg}$, $RVP > 20 \text{ UI/m}^2$, $IC < 2,2 \text{ l/min/m}^2$, sous traitement vasodilatateur ou non. Toujours dans l'étude de Brenot et coll.(76), 71 patients entraient dans cette catégorie avec une survie actuarielle de l'ordre de 10% à 2 ans.

Par ailleurs, la survie actuarielle est différente en fonction du traitement (182) :

- patients répondeurs aux inhibiteurs calciques : survie de 95% à 5 ans.
- patients traités par prostacycline et répondeurs : survie de 57% à 5 ans.

Enfin, les patients présentant une HTAP associée à une hypertension portale semblent avoir une survie prolongée par rapport à ceux ayant une HTAP primitive isolée (181).

B . Pronostic de l'HTAP post-embolique.

Riedel et coll. (178) ont suivi au long cours 76 patients porteurs d'une maladie thromboembolique. Ils ont montré que la mortalité était corrélée avec le chiffre de Papi et avec la présence d'une insuffisance ventriculaire droite. En revanche, aucune corrélation n'était retrouvée entre les changements à long terme de la Papi et l'âge, la durée de la maladie, l'intervalle entre les explorations hémodynamiques, la PaO₂ ou le débit cardiaque.

C . Pronostic de l'HTAP post BPCO.

De nombreuses études ont montré que l'existence d'une HTAP était un facteur de mauvais pronostic (49,183,184,185).

Une étude de 200 patients BPCO pendant 15 ans, retrouvait comme mauvais facteur pronostic, l'âge supérieur à 65 ans au moment de l'inclusion (183). En ne tenant pas compte de l'âge, la valeur du VEMS après bronchodilatation était le meilleur indicateur. Chez les sujets de moins de 65 ans, l'existence d'un cœur pulmonaire à l'inclusion était également un facteur de mauvais pronostic. Weitzenblum et coll. retrouvait également comme facteur de mauvais pronostic, un âge supérieur à 60 ans, une PaCO₂ supérieure à 45 mmHg, un VEMS < 1200 ml, une pression motrice supérieure à 15 mmHg (184). Cette étude montrait également qu'à gravité fonctionnelle respiratoire comparable (VEMS et gaz du sang) l'espérance de vie était meilleure pour les patients BPCO ne présentant pas d'HTAP de repos. Bishop et Cross (185) ont montré chez 591 patients BPCO que 3 variables étaient fortement corrélées à l'espérance de vie : le VEMS, la capacité vitale et la Papi.

La sévérité de l'HTAP est également un facteur de mauvais pronostic (184), les taux de survie étant nettement inférieurs pour une Papm supérieure à 30 mmHg. Le taux de survie à 5 ans est de 0% lorsque la Pap est supérieure à 50 mmHg, de 30% lorsque la Pap est comprise entre 30 et 50 mmHg et de 50% pour des HTAP minimales entre 20 et 30 mmHg.

DEUXIEME PARTIE

I. OBJECTIF DE L'ETUDE.

L'objectif de cette étude est d'évaluer les modifications hémodynamiques à l'effort des patients porteurs d'une hypertension artérielle pulmonaire primitive et de les comparer aux patients souffrant d'une HTAP pré-capillaire sévère secondaire à une embolie pulmonaire ou à une bronchite chronique obstructive (BPCO).

II. METHODE.

- type d'étude : il s'agit d'une étude rétrospective de patients présentant une HTAP diagnostiquée lors d'un cathétérisme cardiaque droit dans le service.

- Population étudiée : 3 groupes de patients ont été constitués :

-1^{er} groupe : il s'agit de 21 patients porteurs d'une HTAP primitive pour lesquels le diagnostic a été porté après avoir éliminé une embolie pulmonaire ou une insuffisance respiratoire chronique obstructive. Il s'agit de 16 femmes et 5 hommes. Cinq patients ont développé une HTAP après prise d'anorexigènes, 2 ont une HTAP associée à une maladie de système (1 lupus et 1 sclérodémie) et 2 associée à une hypertension portale. Pour 12 patients, aucun facteur de risque n'a été retrouvé. L'âge moyen au moment du cathétérisme est de $48,2 \pm 3,1$ ans. Un seul patient est sous oxygénothérapie au moment du cathétérisme. Cinq patients sont sous diurétiques, 2 sous AVK, 2 sous digoxine, 1 sous inhibiteur calcique, 1 sous $\alpha 1$ bloquant et 1 sous inhibiteur de l'angiotensine au moment du diagnostic. Ces traitements sont indiqués pour une hypertension artérielle systémique ou des troubles du rythme de type ACFA.

-2^{ème} groupe : 5 patientes sont porteurs d'une HTAP post-embolique. Le diagnostic d'embolie pulmonaire a été porté après réalisation d'une angioscanner retrouvant un thrombus dans les artères pulmonaires principales ou leurs branches de division. L'âge moyen au moment du diagnostic est de $53 \pm 2,4$ ans. Au moment du cathétérisme 2 patients sont déjà sous AVK et une patiente est sous diurétique pour une hypertension artérielle systémique. Aucun patient n'est traité par oxygénothérapie de longue durée.

-3^{ème} groupe : 10 patients sont porteurs d'une HTAP secondaire à une insuffisance respiratoire chronique obstructive, incluant les BPCO post-tabagique associées le

plus souvent à un emphysème, les dilatations de bronche et les emphysèmes primitifs. Le diagnostic a été retenu sur l'histoire clinique et sur l'exploration fonctionnelle respiratoire standard retrouvant un syndrome obstructif caractérisé par une chute du VEMS et un rapport VEMS/CVF < 75% de la théorique. Il s'agit de 8 hommes et 2 femmes. Sept patients ont une BPCO post-tabagique associée à un emphysème dans 6 cas, 2 ont des dilatations bronchiques et 1 souffre d'emphysème panlobulaire. L'âge moyen au moment du diagnostic est de $52,1 \pm 5,3$ ans. Sept patients reçoivent une oxygénothérapie de longue durée. Deux patients ont un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion et 2 reçoivent des diurétiques pour une hypertension artérielle systémique, 2 sont traités par AVK en raison d'une ACFA et enfin 1 reçoit un traitement par dérivés nitrés pour insuffisance coronarienne.

- le diagnostic d'HTAP a été porté après réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit. Nous avons volontairement choisi des patients ayant une HTAP sévère avec des chiffres de $P_{apm} \geq 35$ mmHg au repos. Tous les patients sont porteurs d'une HTAP pré-capillaire définie par une pression capillaire pulmonaire < 18 mmHg au repos.

- Pour chaque patient un certain nombre d'informations ont été colligées : âge, poids, taille, histoire clinique, stade de la dyspnée selon les critères de la NYHA, existence de signes d'insuffisance ventriculaire droite (œdème des membres inférieurs, hépatomégalie avec hépatalgie, reflux hépato-jugulaire, galop droit ou souffle systolique d'insuffisance tricuspidiennne ; un seul de ces signes était suffisant pour porter le diagnostic d'insuffisance ventriculaire droite) au moment du diagnostic, test de marche de 6 minutes, spirométrie et pléthysmographie, gaz du sang artériels, traitement au moment du cathétérisme et valeurs du cathétérisme au repos et à l'effort.

Le cathétérisme cardiaque droit est réalisé par introduction d'une sonde de Swan-Ganz à thermodilution, sous anesthésie locale, par une veine jugulaire ou anté-cubitale. Cette sonde est guidée sous amplificateur de brillance dans l'artère pulmonaire. Un cathéter radial est posé pour mesurer la pression artérielle systémique et les gaz du sang. Le patient est en décubitus dorsal et le niveau zéro de référence est la ligne axillaire moyenne. Le débit cardiaque est mesuré par thermodilution en faisant la moyenne de trois mesures successives. Les pressions artérielles de l'oxygène (P_{aO_2}), du gaz carbonique (P_{aCO_2}), le pH et la pression partielle veineuse ($P_{\bar{v}O_2}$) dans l'artère pulmonaire sont mesurés à l'aide d'un analyseur des gaz du sang. La saturation des sang artériel (S_{aO_2}) et veineux mêlé ($S_{\bar{v}O_2}$) sont également mesurés.

En fin d'examen, est réalisé un test d'effort. Il s'agit soit d'un pédalage à vide soit d'un effort correspondant à 10,20 ou 30 Watts selon la tolérance du patient.

- Les valeurs mesurées ou calculées lors du cathétérisme cardiaque droit sont :
 - SaO_2 : saturation artérielle en oxygène.
 - $\text{S}\bar{\text{v}}\text{O}_2$: saturation du sang veineux mêlé en oxygène.
 - Q : débit cardiaque.
 - FC : fréquence cardiaque.
 - VS : volume systolique.
 - POD : pression de l'oreillette droite.
 - Papm : pression artérielle pulmonaire moyenne.
 - Pcp : pression capillaire pulmonaire.
 - RVP : résistances vasculaires pulmonaires = $(\text{Papm} - \text{Pcp}) \times 80 / \text{Q}$
 - PPAP : pression de pulsation de l'artère pulmonaire = $\text{Pap systolique} - \text{Pap diastolique}$.
 - PM : pression motrice = $\text{Papm} - \text{Pcp}$.

III . ANALYSE STATISTIQUE.

Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne $\pm$ erreur standard. Nous avons ensuite comparé les trois groupes entre eux en utilisant un test ANOVA avec comme limite significative $p < 0,05$. Les comparaisons entre repos et effort ont été faites en utilisant un test t sur valeurs appariées.

IV . RESULTATS.

1. Données cliniques et fonctionnelles respiratoires.

Le tableau 4 présente les principales données cliniques et fonctionnelles respiratoires pour les 3 groupes.

	HTAPP	EP	BPCO
Dyspnée	3,1 ± 0,1	3 ± 0,3	3,6 ± 0,2 †
TM (m)	361 ± 17	348 ± 24	320 ± 83
TM (SpO ₂)	86 ± 1	91 ± 1	78 ± 4 †
TM (FC max)	121 ± 4	113 ± 6	128 ± 11
CV (l)	3,01 ± 0,2	2,85 ± 0,17	2,51 ± 0,37
(% théorique)	93 ± 5	95 ± 9	63 ± 10 †‡
VEMS (l)	2,39 ± 0,16	2,2 ± 0,14	1,20 ± 0,27 †‡
(% théorique)	88 ± 5	86 ± 9	38 ± 9 †‡
VEMS/CV (%)	80 ± 1	77 ± 1	44 ± 4 †‡
CPT (l)	5,14 ± 0,27	4,83 ± 0,07	6,4 ± 0,59 †
(% théorique)	96 ± 3	100 ± 8	93 ± 12
VR (l)	1,93 ± 0,09	2,1 ± 0,15	3,67 ± 0,48 †‡
(% théorique)	110 ± 4	122 ± 5	182 ± 41 †
TCO/VA (% théorique)	85 ± 5	83 ± 2	49 ± 9 †
pH	7,44 ± 0,01	7,45 ± 0,01	7,42 ± 0,02
PaO ₂ (mmHg)	69 ± 3	70 ± 6	59 ± 3
PaCO ₂ (mmHg)	32,2 ± 1,3	32,3 ± 1,1	41,9 ± 4,4 †‡

Tableau 4 : données cliniques et fonctionnelles respiratoires des 3 groupes.

Abréviations : TM (m) = distance parcourue lors du test de marche de 6 min, TM (SpO₂) = SpO₂ minimale au cours du test de marche de 6 min, TM (FC max) = fréquence cardiaque maximale au cours du test de marche de 6 min, CV = capacité vitale, VEMS = volume expiré maximal en 1 seconde, CPT = capacité pulmonaire totale, VR = volume résiduel, TCO/VA = coefficient de transfert du CO. † p < 0,05 HTAPP vs BPCO, ‡ p < 0,05 EP vs BPCO.

La dyspnée est statistiquement plus importante pour le groupe des BPCO. On retrouve des signes d'insuffisance ventriculaire droite pour 6 patients du groupe 1, 1 patient du groupe 2 et 2 patients du groupe 3. Le test de marche a été réalisé chez tous les patients porteurs d'une HTAPP ou post-embolique, mais la distance parcourue lors de ce test n'est pas disponible pour un patient du groupe HTAPP. Seulement 5 patients du groupe 3 ont réalisé ce test. La saturation minimale observée au cours de ce test est significativement plus basse dans le groupe des BPCO ($78\% \pm 4$) par rapport aux HTAPP et HTAP post-embolique (respectivement $86\% \pm 1$ et $91\% \pm 1$). On n'observe pas de différence significative sur les autres paramètres du test de marche.

Les données des épreuves fonctionnelles retrouvent un syndrome obstructif pour le groupe des BPCO. Elles sont normales pour les deux autres groupes. La gazométrie artérielle montre une hypoxémie dans les 3 groupes, plus importante dans le groupe des BPCO (59 ± 3 mmHg versus 69 ± 3 mmHg pour le groupe 1 et 70 ± 6 mmHg pour le groupe 2), sans que cette différence soit significative. La PaCO_2 est statistiquement diminuée dans le groupe des HTAPP et des HTAP post-embolique en partie par hyperventilation aiguë (respectivement $32,2 \pm 1,3$ mmHg et $32,3 \pm 1,1$ mmHg), alors qu'elle est normale dans le groupe BPCO ($41,9 \pm 4,4$ mmHg). Aucune différence significative n'a été retrouvée entre HTAPP et HTAP post-embolique.

2. Données hémodynamiques.

Le tableau 5 donne les principales variables hémodynamiques au repos et à l'effort pour les 3 groupes.

		HTAPP	EP	BPCO
SaO ₂ (%)	R	91 ± 1	87 ± 2	90 ± 1
	E	89 ± 1 *	88 ± 1	86 ± 1 *
S $\bar{V}$ O ₂ (%)	R	60 ± 2	60 ± 3	65 ± 2
	E	44 ± 2 *	47 ± 5 *	51 ± 2 † *
C(a- $\bar{V}$)O ₂ (vol%)	R	6,5 ± 0,4	5,5 ± 0,6	4,9 ± 0,3 †
	E	9,9 ± 0,5 *	8,4 ± 1 *	7,3 ± 0,5 † *
Q (l/min)	R	3,7 ± 0,3	3,9 ± 0,4	5,7 ± 0,2 † ‡
	E	4,3 ± 0,4 *	4,7 ± 0,7	7,4 ± 0,5 † ‡ *
FC (bt/min)	R	81 ± 3	82 ± 3	77 ± 5
	E	95 ± 3 *	97 ± 2 *	94 ± 6 *
VS (ml)	R	47 ± 5	48 ± 6	76 ± 4 † ‡
	E	48 ± 5	49 ± 7	81 ± 5 † ‡
POD (mmHg)	R	9 ± 1	8 ± 2	6 ± 1
	E	17 ± 2 *	14 ± 4 *	13 ± 2 *
Papm (mmHg)	R	56 ± 2	48 ± 2	41 ± 2 †
	E	64 ± 3 *	58 ± 2 *	56 ± 2 † *
Pcp (mmHg)	R	8 ± 1	6 ± 1	12 ± 1 † ‡
	E	11 ± 1 *	13 ± 3 *	16 ± 1 † *
PM (mmHg)	R	48 ± 2	42 ± 2	29 ± 2 † ‡
	E	54 ± 2 *	45 ± 4	40 ± 2 † *
PPAP (mmHg)	R	52 ± 4	56 ± 4	38 ± 3 † ‡
	E	55 ± 4	62 ± 7	49 ± 4 *
RVP (dyn.s.cm ⁻⁵)	R	1195 ± 112	900 ± 115	416 ± 43 † ‡
	E	1172 ± 116	843 ± 118	458 ± 42 †

Tableau 5 : principales données hémodynamiques des trois groupes au repos et à l'effort.

Abréviations : R = repos, E = effort, SaO₂ = Saturation artérielle en oxygène, S $\bar{V}$ O₂ = saturation du sang veineux mêlé en oxygène, C(a- $\bar{V}$)O₂ = différence artério-veineuse en oxygène, $\dot{Q}$ = débit cardiaque, FC = fréquence cardiaque, VS = volume systolique, POD = pression de l'oreillette droite, Papm = pression artérielle pulmonaire moyenne, Pcp = pression capillaire pulmonaire, PM = pression motrice = Papm - Pcp, PPAP = pression de pulsation de l'artère pulmonaire = Paps - Papd, RVP = résistances vasculaires pulmonaires. † p < 0,05 HTAPP vs BPCO. ‡ p < 0,05 EP vs BPCO. * p < 0,05 repos vs effort.

Au repos, on note une augmentation significative de la $C(a-\bar{v})O_2$ dans le groupe 1 par rapport au groupe 3. Le débit cardiaque est diminué pour les groupes 1 et 2 (respectivement $3,7 \pm 0,3$ l/min et $3,9 \pm 0,4$ l/min) alors qu'il est à la limite inférieure de la normale pour le groupe des BPCO ($5,7 \pm 0,2$ l/min). Ceci s'accompagne d'une diminution significative du volume systolique pour les groupes 1 et 2 (respectivement 48 ± 5 ml et 48 ± 6 ml) par rapport au groupe 3 (76 ± 4 ml). Aucune différence significative n'est retrouvée pour les valeurs au repos de la fréquence cardiaque. La Papm est statistiquement plus importante dans le groupe des HTAPP par rapport au groupe des BPCO. La Pcp est normale au repos dans les 3 groupes mais significativement plus importante dans le groupe des BPCO. La POD est normale au repos dans les 3 groupes mais à la limite supérieure de la normale pour le groupe des HTAPP. La pression motrice est plus élevée dans les groupes 1 et 2, de même que la pression de pulsation dans l'artère pulmonaire. Les résistances vasculaires pulmonaires au repos sont élevées dans les 3 groupes mais sont plus importantes pour les groupes des HTAPP et post-embolique (respectivement 1195 ± 112 dynes.s.cm⁻⁵, 900 ± 115 dynes.s.cm⁻⁵ et 416 ± 43 dynes.s.cm⁻⁵).

A l'effort, on observe dans les 3 groupes une augmentation significative, par rapport au repos, de la $C(a-\bar{v})O_2$, de la fréquence cardiaque, de la POD, de la Papm et de la Pcp. On note également une diminution significative de la $S\bar{v}O_2$ dans les 3 groupes. Le débit cardiaque est significativement augmenté à l'effort pour le groupe des HTAPP ($4,3 \pm 0,4$ l/min versus $3,7 \pm 0,3$ l/min) et des BPCO ($7,4 \pm 0,5$ l/min versus $5,7 \pm 0,2$). La pression motrice n'augmente significativement que pour le groupe des HTAPP et des BPCO. La pression de pulsation dans l'artère pulmonaire n'est significativement augmentée à l'effort que pour le groupe des BPCO (49 ± 4 mmHg versus 38 ± 3 mmHg). La SaO_2 diminue significativement dans le groupe 1 (89 ± 1 % versus 91 ± 1 %) et 3 (86 ± 1 % versus 90 ± 1 %). Aucune différence n'est mise en évidence entre le repos et l'effort pour le volume systolique et les RVP.

La figure 1 donne l'évolution de la pression de pulsation de l'artère pulmonaire en fonction du volume systolique dans les 3 groupes au repos et à l'effort.

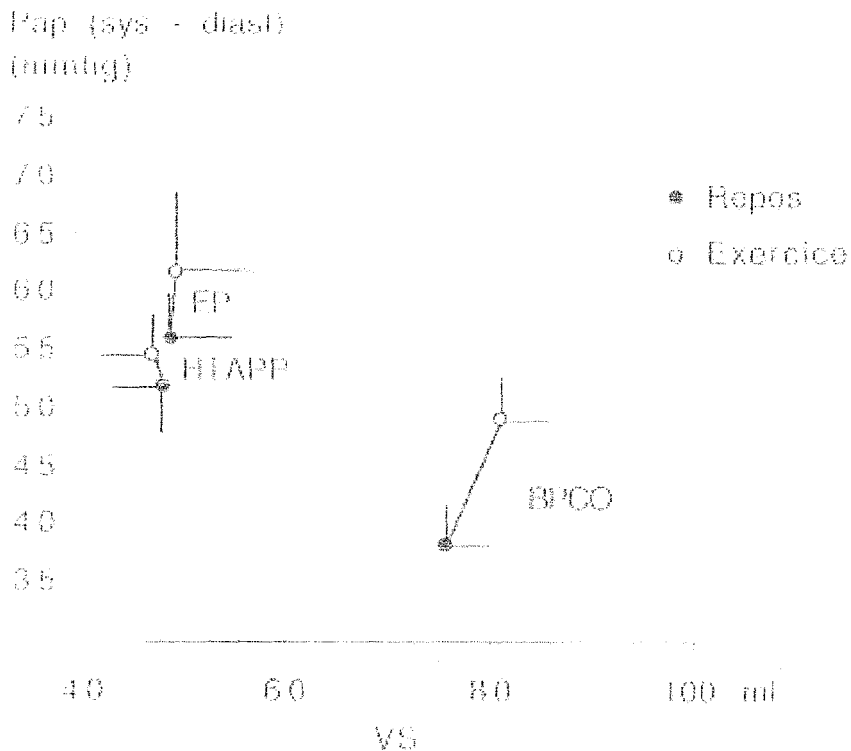


Figure 1 : évolution de la pression de pulsation dans l'artère pulmonaire en fonction du volume systolique.

Abréviations : Pap = pression artérielle pulmonaire, sys = systolique, diast = diastolique, VS = volume systolique.

On note une différence nette entre les 3 groupes de la pente de relation entre PPAP et VS. Pour les BPCO, on observe une PPAP plus faible au repos par rapport aux autres groupes, mais qui augmente à l'effort par rapport au VS. Pour les HTAPP et les HTAP post-embolique, l'augmentation de la PPAP est non significative à l'exercice, le VS étant peu ou pas augmenté.

La figure 2 donne les relations entre la pression de l'oreillette droite et le volume systolique pour les 3 groupes au repos et à l'effort.

On retrouve une différence marquée entre les 3 groupes de la pente de relation entre POD et VS. Dans le groupe des BPCO, la POD augmente à l'exercice parallèlement au VS. Pour les deux autres groupes, la POD augmente de façon importante à l'effort alors que le VS ne varie pas.

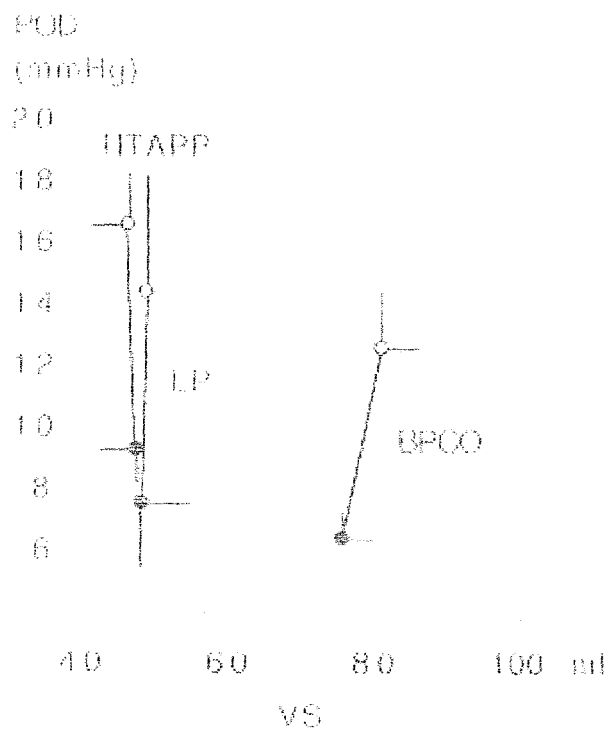


Figure 2 : évolution de la pression de l'oreillette droite en fonction du volume systolique.

Abréviations : POD = pression auriculaire droite, VS = volume systolique.

La figure 3 montre l'évolution de la pression motrice en fonction du débit cardiaque dans les 3 groupes au repos et à l'effort.

La pression motrice est élevée pour les HTAPP et les HTAP post-embolique au repos par rapport au groupe des BPCO bien que le débit cardiaque soit diminué. A l'effort, la PM augmente de façon marquée par rapport au débit cardiaque dans le groupe des HTAPP et des BPCO alors qu'elle varie peu dans le groupe des HTAP post-embolique.

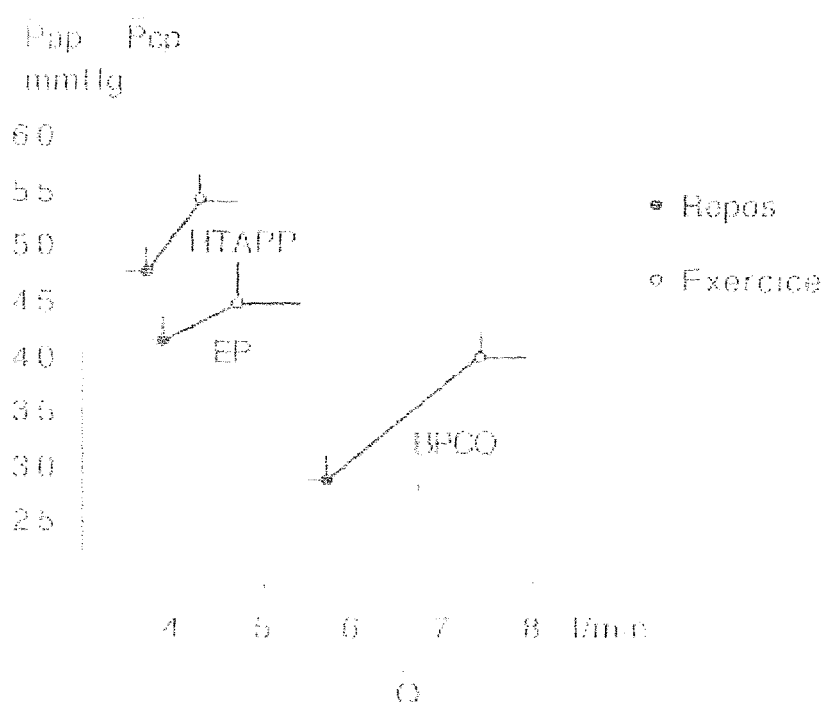


Figure 3 : évolution de la pression motrice en fonction du débit.

Abréviations : Pap = pression artérielle pulmonaire moyenne, Pcp = pression capillaire pulmonaire, $\dot{Q}$ = débit cardiaque.

Nous avons distingué 2 groupes de patients, porteurs d'une HTAPP, à partir du test de marche et nous avons étudié les résultats en fonction des données hémodynamiques. L'analyse de la distance parcourue en 6 minutes par cette population montre une médiane à 350 m. Seulement 20 patients sont pris en compte, la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes n'étant pas disponible pour 1 patient.

		≥ 350 m n = 9	< 350 m n = 11	p
Distance		427 $\pm$ 18	307 $\pm$ 13	
Puissance de l'effort (Watts)		8 $\pm$ 4	2 $\pm$ 1	NS
$S\bar{V}O_2$ (%)	R	63 $\pm$ 3	58 $\pm$ 2	NS
	E	47 $\pm$ 3	41 $\pm$ 2	NS
Q (l/min)	R	4,2 $\pm$ 0,5	3,1 $\pm$ 0,3	NS
	E	5,2 $\pm$ 0,8	3,4 $\pm$ 0,2	0,05
FC (bt/min)	R	74,3 $\pm$ 2,9	88,1 $\pm$ 4,2	0,02
	E	89,7 $\pm$ 3,0	101,5 $\pm$ 4,3	0,03
VS repos (ml)	R	58 $\pm$ 9	38 $\pm$ 5	0,05
	E	58 $\pm$ 9	35 $\pm$ 4	0,02
POD repos (mmHg)	R	9 $\pm$ 1	9 $\pm$ 2	NS
	E	17 $\pm$ 2	16 $\pm$ 3	NS
Papm repos (mmHg)	R	52 $\pm$ 4	59 $\pm$ 3	NS
	E	61 $\pm$ 3	67 $\pm$ 4	NS
Pcp repos (mmHg)	R	9 $\pm$ 2	7 $\pm$ 2	NS
	E	11 $\pm$ 2	10 $\pm$ 2	NS
PM repos (mmHg)	R	42 $\pm$ 4	52 $\pm$ 3	0,06
	E	49 $\pm$ 3	58 $\pm$ 3	0,09
RVP repos (dynes s cm ⁻⁵)	R	938 $\pm$ 198	1382 $\pm$ 123	0,09
	E	924 $\pm$ 169	1420 $\pm$ 143	0,04
FEVD	R	0,22 $\pm$ 0,02	0,13 $\pm$ 0,01	0,001
	E	0,22 $\pm$ 0,02	0,12 $\pm$ 0,02	0,001

Tableau 6 : répartition entre la distance parcourue au test de marche de 6' et les données hémodynamiques au repos et à l'effort chez les patients porteurs d'une HTAPP.

Abréviations : R = repos, E = effort, $S\bar{V}O_2$ = saturation du sang veineux mêlé en oxygène, $\dot{Q}$ = débit cardiaque, FC = fréquence cardiaque, VS = volume systolique, POD = pression auriculaire droite, Papm = pression artérielle pulmonaire moyenne, Pcp = pression capillaire pulmonaire, PM = pression motrice, RVP = résistances vasculaires pulmonaires, FEVD = fraction d'éjection ventriculaire droite, NS = non significatif.

Les patients ayant parcouru la plus petite distance au test de marche de 6 minutes ont une fréquence cardiaque plus élevée, un volume systolique plus bas, une pression motrice et des résistances vasculaires pulmonaires plus élevées ainsi qu'une fraction d'éjection ventriculaire droite plus faible au repos. A l'effort on retrouve les mêmes différences significatives entre la distance parcourue et ces paramètres hémodynamiques. On note en plus une relation inverse entre le débit cardiaque à l'effort et la distance parcourue.

V. DISCUSSION.

Notre étude permet de comparer l'évolution hémodynamique à l'effort des patients ayant une HTAPP avec des patients porteurs d'une HTAP post-embolique ou secondaire à une BPCO. La comparaison des résultats des 3 groupes séparément au repos et à l'effort, puis entre eux, montre une évolution hémodynamique à l'exercice différente pour les HTAPP et les HTAP post-embolique par rapport au groupe des BPCO. L'ensemble des données hémodynamiques permet de distinguer trois faits importants :

- Un retentissement cardiaque plus important au repos, aggravé à l'effort pour les patients atteints d'HTAPP ou d'HTAP post-embolique par rapport aux patients BPCO.
- l'absence de différence significative entre les patients porteurs d'une HTAPP et ceux porteurs d'une HTAP post-embolique.
- Le test de marche de 6 minutes est un bon indicateur de la gravité de l'HTAP.

Les données démographiques et cliniques des patients HTAPP sont comparables à celles de la littérature (76,77,82). Les données fonctionnelles respiratoires retrouvent des résultats dans les limites de la normale comme c'est fréquemment le cas dans les études (76,77,82,186). Dans notre étude, on ne met pas en évidence de diminution du transfert du CO contrairement à la plupart des études mais ceci n'est pas constant. Les résultats gazométriques montrent une hypoxémie de repos en général modérée, associée à une hypocapnie, témoin d'une hyperventilation de repos. Ces données sont comparables à celles décrites dans la littérature (76,77).

Les données cliniques et fonctionnelles respiratoires pour le groupe des HTAP post-embolique sont également comparables à d'autres études (92,154). Les explorations fonctionnelles respiratoires sont dans les limites de la normale et les gaz du sang artériels retrouvent une hyperventilation classiquement décrite.

Volontairement, les patients BPCO porteurs d'une HTAP ont des valeurs de P_{apm} au repos plus élevées que dans la plupart des études (56,59,62).

La diminution de la $S\bar{v}O_2$ au repos s'explique par la chute du débit cardiaque. Aucune étude ne rend compte de la $S\bar{v}O_2$ au cours de l'HTAPP, seule la $P\bar{v}O_2$ est étudiée. Elle est classiquement abaissée (56,188). Cette diminution de la $S\bar{v}O_2$ influence ensuite la SaO_2 (188). A l'effort, la $S\bar{v}O_2$ chute encore, témoin d'une consommation accrue d'oxygène en périphérie comme cela est décrit (48,56). Les résultats pour l'HTAP post-embolique sont comparables avec l'HTAPP. Pour les patients porteurs d'une HTAP secondaire à une BPCO on observe également une diminution de la $S\bar{v}O_2$. Celle-ci est liée à une diminution au repos de la SaO_2 par hypoxémie chronique, conséquence d'une diminution de la pression alvéolaire en O_2 puis de la PaO_2 . A l'effort, la $S\bar{v}O_2$ chute encore par augmentation des besoins en oxygène en périphérie. Ces résultats sont comparables à ceux classiquement retrouvés dans la littérature.

Au repos on note une augmentation importante de la $C(a-\bar{v})O_2$ dans l'HTAPP et HTAP post-embolique témoin d'un effondrement du débit cardiaque. A l'exercice, la $C(a-\bar{v})O_2$ augmente encore par défaut d'adaptation du débit cardiaque à l'effort et par extraction accrue de l'oxygène en périphérie. Ces constatations sont classiquement décrites dans d'autres études (56,57).

L'analyse des résultats montre un retentissement cardiaque plus important pour les groupes HTAPP et HTAP post-embolique par rapport aux BPCO. Le débit cardiaque au repos est diminué pour l'HTAPP et HTAP post-embolique. Ces résultats sont retrouvés dans la plupart des études (54,55,56,57,186). Pour les patients BPCO, le débit cardiaque au repos est dans les limites de la normale ce qui est également classiquement décrit (59,110). A l'effort, l'augmentation du débit cardiaque est modérée pour le groupe des HTAPP et des HTAP post-embolique. Cette augmentation est liée à la majoration de la fréquence cardiaque sans modification du volume systolique. Ces patients dépendent entièrement de l'augmentation de la fréquence cardiaque pour maintenir un débit cardiaque permettant l'effort. Ces résultats à l'effort sont également décrits dans de nombreuses études (53,54,55,56,57). Dans le groupe

des BPCO, le débit cardiaque augmente normalement à l'effort. Cette augmentation est principalement liée à la majoration de la fréquence cardiaque et du volume systolique même si celui-ci n'augmente pas de façon significative.

L'augmentation de la POD au repos, tout en restant dans les limites de la normale, pour les patients porteurs d'une HTAPP est également le témoin d'un retentissement ventriculaire droit. Sa majoration à l'effort en l'absence de modification du volume systolique montre l'absence de capacité d'adaptation du cœur droit à l'exercice. Une valeur élevée de la POD au repos est décrite dans l'HTAPP et il existe une corrélation négative entre la POD et les capacités à l'exercice (189). L'augmentation de la POD, témoin de l'augmentation de la pré-charge du ventricule droit est un facteur de mauvais pronostic en terme de survie dans l'HTAPP (76,181).

La pression capillaire pulmonaire, normale au repos dans les 3 groupes, augmente proportionnellement à l'effort en restant dans des valeurs normales comme cela est classiquement décrit (52,53,54). La Pcp est plus élevée au repos dans le groupe des BPCO. Cette élévation, tout en restant dans des valeurs normales, peut s'expliquer par des phénomènes de trappage des gaz et d'augmentation des pressions intrathoraciques chez les patients BPCO (62).

On note une HTAP importante au repos dans les 3 groupes se majorant à l'effort de façon significative comme cela est retrouvé dans la plupart des publications (53,54,55,57,61). Dans l'HTAPP et l'HTAP post-embolique, l'augmentation de la Papm à l'effort est principalement liée à l'augmentation du débit cardiaque. Dans l'HTAP des BPCO cette augmentation est liée à la majoration du débit cardiaque, mais également à la majoration de l'hypoxémie. Les résistances vasculaires pulmonaires ne sont pas modifiées de façon significative à l'exercice dans les 3 groupes. Toutefois, elle sont stables, voire elles diminuent modérément dans l'HTAPP et l'HTAP post-embolique comme cela est décrit dans la littérature (53,54,58) alors qu'elles augmentent faiblement dans l'HTAP des BPCO comme cela est également décrit (59). Cette faible augmentation des RVP dans le groupe des BPCO est le témoin de la majoration de l'hypoxémie à l'effort qui peut donc contribuer également à la majoration de la Papm. Les résistances vasculaires sont très augmentées dès le repos pour le groupe des HTAPP et des HTAP post-embolique.

La pression motrice est le reflet des résistances vasculaires pulmonaires. Au repos, elle est élevée pour les groupes HATPP et HTAP post-embolique, reflétant l'augmentation de la Papm avec une Pcp normale ce qui définit l'HTAP pré-capillaire. La pression motrice est également élevée pour le groupe des BPCO mais de façon moins importante. Ceci est lié à des Papm plus faibles et à des Pcp plus importantes. A l'effort, la pression motrice augmente de façon significative pour le groupe des HTAPP et des BPCO par augmentation de la Papm, la Pcp étant peu modifiée. Aucune publication à notre connaissance n'a étudié de façon spécifique l'évolution de la pression motrice au repos et à l'effort. Toutefois, certaines publications retrouvant des variations de la Papm et de la Pcp identiques à notre étude (53,62), laissent supposer des résultats similaires.

La pression de pulsation de l'artère pulmonaire reflète les propriétés élastiques des artères pulmonaires. Nous avons retrouvé une augmentation de la PPAP pour les 3 groupes au repos, témoignant de la perte des propriétés élastiques des vaisseaux pulmonaires au cours de l'HTAP. Cette augmentation a été retrouvée par Castelain et coll. (190) pour les patients porteurs d'une HTAPP et d'une HTAP post-embolique. Dans l'HTAPP, les lésions vasculaires intéressent les artères pulmonaires distales, musculaires, alors qu'elles touchent plus particulièrement les vaisseaux élastiques de plus gros calibre au cours de l'hypertension artérielle pulmonaire post-embolique. Il est donc logique de penser que la PPAP est plus élevée pour les HTAP post-embolique que pour les HTAPP. Cette hypothèse avait été vérifiée par Nakayama et coll. (191). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre nos deux groupes de patients. Ceci est également le cas dans l'étude de Castelain et coll. (190). Il semble que les modifications des propriétés élastiques des artères pulmonaires et donc de la PPAP soient préalablement due à l'augmentation de la Papm (190). L'absence de différence significative de la PPAP entre les deux groupes est probablement liée au fait que nos deux groupes de patients ont des Papm comparables. Ceci n'était pas le cas dans l'étude de Nakayama et coll. (191). Dans notre étude, la PPAP n'est pas modifiée à l'effort pour ces deux groupes de patients. Ceci peut s'expliquer par l'absence de majoration du volume systolique au cours de l'effort malgré l'augmentation de la Papm. On note une augmentation de la PPAP au repos dans le groupe des BPCO moins importante que pour les deux autres groupes. Ceci est lié à une Papm plus faible au repos. A l'effort, la PPAP augmente de façon significative, parallèlement au VS. Cette augmentation est le témoin de l'élévation plus importante de la Papm à l'exercice dans ce groupe. Aucune étude ne rapporte les modifications de la PPAP à l'effort pour les 3 groupes.

Notre étude fait également apparaître l'absence de différence significative entre les patients porteurs d'une HTAPP et ceux porteurs d'une HTAP post-embolique. Il s'agit de deux pathologies très proches, responsables d'une hypertension artérielle pulmonaire sévère. L'absence de différence clinique, fonctionnelle respiratoire et hémodynamique au repos a déjà été décrite dans la littérature (94,190,192). Aucune étude, à notre connaissance, n'a étudié le comportement hémodynamique à l'effort de ces patients. Il est logique de retrouver la même évolution hémodynamique à l'effort pour les deux groupes dans la mesure où ces deux pathologies sont sous-tendues par le même mécanisme physiopathologique (obstruction vasculaire distale pour HTAPP et obstruction proximale pour HTAP post-embolique). Le degré d'hypertension artérielle pulmonaire et le retentissement cardiaque droit étant identiques au repos, l'adaptation à l'exercice se fait de la même façon.

Les relations observées entre la distance parcourue au test de marche de 6 minutes et les données hémodynamiques au repos et à l'effort montrent que ce test est un bon témoin du retentissement ventriculaire droit de l'HTAP primitive. Les patients qui parcourent moins de 350 m lors de ce test sont ceux qui présentent une défaillance ventriculaire droite plus importante, comme en témoigne l'effondrement de la fraction d'éjection ventriculaire droite. Ce sont ces mêmes patients qui ont des résistances vasculaires pulmonaires très élevées et qui sont incapables de majorer leur débit cardiaque à l'effort. Le niveau d'effort réalisé par chaque groupe de patients (puissance en watts) n'est pas significativement différent mais est tout de même plus faible pour le groupe ayant marché moins de 350 m. Ce sont ces patients qui augmentent plus leur fréquence cardiaque à l'exercice malgré un niveau d'effort plus faible ce qui reflète la non adaptation cardiaque à l'exercice. Miyamoto et coll. (187) ont également étudié la corrélation entre la distance parcourue au test de marche de 6 minutes et les données hémodynamiques au repos. Ils retrouvent une corrélation inverse entre la distance parcourue et le débit cardiaque, les RVP, la POD et la $S\bar{V}O_2$. Dans cette étude (187), les résultats ne sont pas corrélés avec les données hémodynamiques à l'effort mais avec une épreuve d'effort. Ils mettent en évidence une corrélation entre la distance parcourue et le pouls d'oxygène ($\dot{V}O_2/FC$). Le pouls d'oxygène étant le témoin des variations du volume systolique à l'exercice, ils concluent que la distance parcourue est le témoin du défaut d'augmentation du volume systolique à l'exercice. Les relations observées dans notre étude entre la distance parcourue et les données hémodynamiques à l'effort confirment ces résultats.

Notre étude, en comparant les résultats hémodynamiques au repos et à l'effort des trois groupes de patients porteurs d'une HTAP pré-capillaire, a mis en évidence une limitation plus importante des capacités à l'effort pour les patients porteurs d'une HTAPP et d'une HTAP post-embolique. Cette limitation est liée à un retentissement cardiaque important dès le repos. Le débit cardiaque effondré au repos et l'augmentation des pressions de remplissage ne permettent pas à ces patients de répondre à la demande hémodynamique au cours de l'effort.

CONCLUSION



Notre étude a mis en évidence une hypertension artérielle pulmonaire plus sévère pour les patients porteurs d'HTAPP ou d'HTAP post-embolique avec des chiffres de Papm et des RVP plus importants au repos. Cette HTAP sévère est responsable d'un retentissement cardiaque important avec un débit cardiaque et un volume systolique effondrés au repos ainsi que des pressions de remplissage augmentées. A l'effort, ces patients sont incapables de majorer suffisamment leur débit pour répondre à la demande en oxygène. Il n'a pas été possible de mettre en évidence de différence hémodynamique entre les patients ayant une HTAPP et ceux porteurs d'une HTAP post-embolique, y compris pour les valeurs de la PPAP comme cela a parfois été décrit. Enfin, le test de marche de 6 minutes, déjà corrélé à la survie des patients porteurs d'une HTAPP, est étroitement lié à la sévérité de l'HTAP, les patients les plus sévères sur le plan hémodynamique étant ceux qui parcourent la plus faible distance. Le test de marche de 6 minutes semble donc être un examen simple pour distinguer les patients les plus graves et pour réaliser le suivi évolutif, notamment en cours de traitement.

BIBLIOGRAPHIE



1. WAGENVOORT CA. Anatomie pathologique de la circulation pulmonaire – Dans Hypertension Artérielle Pulmonaire de Weitzenblum.E. et Denolin.H. Ed Masson 1993 : 1-15.
2. WEITZENBLU M.E., DENOLIN H., OSWALD M., VANDEVENNE A., ROESLIN N. M. Mécanismes de l'hypertension artérielle pulmonaire – Dans Hypertension Artérielle Pulmonaire par Weitzenblum.E et Denolin.H. Ed Masson 1993 : 30-39.
3. ADNOT S., RAFFENSTEIN B. Vasoconstriction pulmonaire hypoxique – Dans Hypertension Artérielle Pulmonaire par Weitzenblum.E et Denolin.H. Ed Masson 1993 : 41-52.
4. VOELKEL N.F. Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction. Am Rev Respir Dis 1986; 133 : 1186-1195.
5. HAUGE A. Hypoxia and pulmonary vascular resistances. The relative effects of pulmonary arterial and alveolar PO₂. Acta Physiol Scand. 1962; 76 :121-130.
6. FISCHMAN A.P. Hypoxia on the pulmonary circulation. How and where it acts. Circ. Res. 1976; 38 : 221-231.
7. Mc MURTRY I.F., DAVIDSON A.B., REEVES J.T., GROVER R.F. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by calcium antagonists in isolated rat lungs. Circ Res. 1976 ; 38 : 99-104.
8. MADDEN J.A., DAWSON C.A., HARDER D.R. Hypoxia – induced activation in small isolated pulmonary arteries from the cat. J. Appl. Physiol. 1985 ; 49 : 113-118.
9. HARDER D.R., MADDEN J.A., DAWSON C. A membrane electrical mechanism for hypoxic vasoconstriction of small pulmonary arteries from cat. Chest. 1985; 88 : 233S-235S.
10. VOELKEL N.F. Regulation of pulmonary vascular tone. Eur Respir Rev. 1993 ; 3 : 543-549.
11. MURRAY T.R., CHEN C., MARSHALL B.E., MACARAK E.J. Hypoxic contraction of cultured pulmonary vascular smooth muscle cells. Am J Respir Cell Med Biol. 1990; 3 : 457-465.
12. HASUNUMA K., YAMAGUCHI T., RODMAN D.M., O'BRIEN R.F., MCMURTRY I.F. Effects of inhibitors of EDRF and EDHF on vasoreactivity of perfused rat lungs. Am J Physiol. 1991; 260 : L97-L104.

13. LIU S.F., BARNES P.J. Neural control of pulmonary vascular tone. In : *The Lung – by Crystal R.G., WEST J.B., WEIBEL E.R., BARNES P.J. Second Edition.* Lippincott – Raven Publisher. Philadelphia. 1997; 107 : 1457-1472.
14. MONTASTRUC J.L., BERLAN M., GALITZKY J. Structures, fonctions et classification des récepteurs adrénergiques : données récentes. *Lettre du pharmacologue.* 1997 ; 11 : 119-124.
15. BARNES P.J., SHU FANG LIU. Regulation of pulmonary vascular tone. *Pharmacological Reviews.* 1995 ; 47 : 87-131.
16. PEPKE-ZABA J., HIGENBOTTAM T.W., DINH-XUAN A.T., RIDDEN C., KEALEY T. α -adrenoceptor stimulation of porcine pulmonary arteries. *Eur J Pharmacol.* 1993 ; 235 : 169-175.
17. HYMAN A.L., LIPPTON H.L., KADOWITZ P.J. Nature of α_1 and postjunctional α_2 adrenoreceptors in the pulmonary vascular bed. *Federation Proc.* 1986 ; 45 : 2336-2340.
18. DABIRE H. Antagonistes α_1 et α_2 -adrénergiques. Dans ADVENIER C. et MEYER P. *Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire.* Hermann. Paris 1992 : 21-26.
19. HYMAN A.L., NANDIWADA P., KNIGHT D.S., KADOWITZ P.J. Pulmonary vasodilator response to catecholamines and sympathetic nerve stimulation in the cat. Evidence that vascular beta2 adrenoreceptors are innervated. *Circ. Res.* 1981 ; 48 : 407-415.
20. DAUSSE J.P. Récepteurs adrénergiques. Dans ADVENIER C. et MEYER P. *Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire.* Hermann. Paris 1992 : 13-20.
21. KANE D.W., TESAURO T., NEWMAN J.H. Adrenergic modulation of the pulmonary circulation during strenuous exercise in sheep. *Am Rev Respir Dis.* 1993 ; 147 : 1233-1238.
22. FRITTS J., HARRIS P., CLAUSS R.H., ODELL J.E., COURNAUD A. The effect of acetylcholine on the human circulation under normal and hypoxic conditions. *J Clin Invest.* 1958 ; 37 : 99-100.
23. GREENBERG B., RHODEN K., BARNES P.J. Endothelium-dependent relaxation of human pulmonary arteries. *AM J Physiol.* 1987 ; 252 : H434-H438.
24. LIU S.F., CRAWLEY D.E., RHODE J.A.L., EVANS T.W., BARNES P.J. Role of nitric oxide and guanosine 3', 5'-cyclic monophosphate in mediatory noradrenergic noncholinergic neural relaxation in guinea-pig pulmonary arteries. *Br J Pharmacol.* 1992 ; 107 : 861-866.

25. WILLIAMS G.H., DLUHY R.G. Diseases of the adrenal cortex. In Harrison's Principles of Internal Medicine by Wilson, Braunwald, Isselbach, Petersdorf, Martin, Fauci, Root. 12th edition. 1991 : 1713-1735.
26. BERKOV F. Hypoxic vasoconstriction in the rat : the necessary role of angiotensine II. *Circ Res* 1974 ; 35 : 256-261.
27. ALEXANDER J.M., NYBY M., JASBERG K.A. Effects of the angiotensin on hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated dog lung. *J Appl Physiol*. 1976 ; 41 : 84-88.
28. WEIR E.K., CHESLER E. Inhibition of angiotensin converting enzyme by SQ 20881 reduces hypoxic pulmonary hypertension. *Circulation*. 1978 ; 2 : 82.
29. ZAKHEIM R.M., MATTIOLI L., MOLTENA A., MULLIS K.B., BARTLEY J. Prevention of pulmonary vascular changes of chronic alveolar hypoxia by inhibition of angiotensin I converting enzymes in the rat. *Lab Invest*. 1975 ; 33 : 57-61.
30. LINDBERG F., ANDERSSON K.E. Vasodilatator response to alpha-atrial natriuretic peptide in isolated omental and pulmonary arteries from rabbit and man. *Acta Physiol Scand*. 1988 ; 144 : 391-397.
31. ADNOT S., ANDRIVET P., CHABRIER P.E., PIQUET J., PLAS P., BRAQUET P., ROUDOT-THORAVALL F., BRUN-BUISSON C. Atrial natriuretic factor in chronic obstructive lung disease with pulmonary hypertension. Physiological correlates and response to peptide infusion. *J Clin Invest*. 1989 ; 83 : 986-993.
32. ADNOT S., CHABRIER P.E., BRUN-BUISSON C., VIOSSAT I., BRAQUER P. Atrial natriuretic factor attenuates the pulmonary pressor response to hypoxia. *J Appl Physiol*. 1988 ; 65 : 1975-1983.
33. EGERMAYER P, TOWN G I, PEACOCK A J. Role of serotonin in the pathogenesis of chronic pulmonary hypertension. *Thorax* 1999; 54 : 161-168.
34. FANDBURG B.L., LEE S.L. A new role for an old molecule : serotonin as a mitogen. *Am J Physiol* 1997 ; 272(5) : L795-L806.
35. CREMONA G., HIGENBOTTAM T.W., DINH-XUAN A.T. Inhibitors of endothelium-derived relaxing factor increase pulmonary vascular resistance in isolated perfused human lungs. *Eur Respir J*. 1991 ; 4 : S336.
36. DINH-XUAN A.T. Endothelial modulation of pulmonary vascular tone. *Eur Respir J*. 1992 ; 5 : 757-762.
37. CHABOT F., DINH-XUAN A.T. Hypertension artérielle pulmonaire : thérapeutique médicale et indications chirurgicales. *La Presse Médicale*. 1995 ; 24(33) : 1574-1576.

38. PALMER R.M.J., ASHTON D.S., MONCADA S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*. 1988 ; 333 : 664-666.
39. FELETOU M., CANET E., VANHOUTTE P.M. NO, endothélium et régulation vasculaire. *Réan Urg*. 1993 ; 2 : 609-624.
40. LOSCALZO J. Nitric oxide and vascular disease. *N Eng J Med*. 1995 ; 333(4) : 251-253.
41. ROBERTSON R.P. Eicosanoids and human disease. In *Harrison's Principles of Internal Medicine* by Wilson, Braunwald, Isselbach, Petersdorf, Martin, Fauci, Root. 12th edition. 1991 : 397-398.
42. LONG W., RUBIN L.J. Prostacyclin and PGE1 treatment of pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis*. 1987 ; 136 : 773-776.
43. HYMAN A.L. Prostaglandin and the lung. *Am Rev Respir Dis*. 1978 ; 11 : 111-136.
44. CHEN G., SUZUKI H. Calcium dependency of the endothelium-dependent hyperpolarization in smooth muscle cells of the rabbit carotid arteries. *J Physiol*. 1990; 421 : 521-534.
45. MICHAEL J.R., MARKEWITZ B.A. Endothelins and the lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 ; 154 : 555-581.
46. KO-F.N. Low affinity thromboxane receptor mediates proliferation in cultured vascular smooth muscle cells of rats. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol*. 1997 ; 17 : 1274-1282.
47. BRAUNWALD E. Normal and abnormal myocardial function. In *Harrison's Principles of Internal Medicine* by Fauci, Braunwald, Isselbach, Wilson, Martin, Kasper, Hauser, Longo. 1998 ; 14th edition : 1278-1286.
48. PERRET C., TAGAN D., FEIHL F. Bases physiopathologiques. In *Le cathétérisme cardiaque droit en soins intensifs*. Ed Arnette. 1993 : 121-147.
49. KLINGER J.R., HILL N.S. Right ventricular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1991 ; 99 : 715-723.
50. WEST J.B. Transport des gaz vers la périphérie. *Physiologie respiratoire*. Edition Pradel. 1995 : 69-84.
51. WHIPP B.J., WAGNER P.D., AGUSTI A. Factors determining the response to exercise in healthy subjects in *Eur Respir Mon*. 1997; 6 : 3-31.
52. WEITZENBLUM E., CHAOUAT A., OSWALD M., DUCOLONE A., CHARPENTIER C. Exploration de l'hémodynamique pulmonaire In *Pneumologie* by AUBIER M., FOURNIER M., PARIENTE R. Ed Flammarion. 1996 : 148-156.

53. KAFI S.A., MELOT C., VACHIER Y J.L., BRIMOUILLE S., NAEIJE R. Partitioning of pulmonary vascular resistance in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 : 1372-1376.
54. LASKEY W.K., FERRARI V.A., PALEVSKY H.I., KUSSMAUL W.G. Pulmonary artery hemodynamics in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21 : 406-412.
55. NOOTENS M., WOLFKIEL C.J., CHOMKA E.V., RICH S. Understanding right and left ventricular systolic function and interactions at rest and with exercise in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1995 ; 75 : 374-377.
56. AGUSTI A.G.N., COTES J., WAGNER P.D. Responses to exercise in lung diseases. *Eur Respir Mon*. 1997. 6 : 32-50.
57. JANICKI J.S., WEBER K.T., LIKOFF M.J., FISHMAN A.P. Exercise testing to evaluate patients with pulmonary vascular disease. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 129 : 93-95.
58. OLIVARI M.T., LEVINE T.B., WEIR E.K., COHN J.N. Hemodynamic effects of Nifedipine at rest and during exercise in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 1984 ; 86(1) : 14-19.
59. WEITZENBLUM E., EL GHARBI T., VANDEVENNE A., BLEGER A., HIRTH C., OUDET P. Le comportement hémodynamique pulmonaire au cours de l'exercice musculaire dans la bronchite chronique non « décompensée ». *Bull Physiopath Resp*. 1972 ; 8 : 49-71.
60. RUBIN L.J., PETER R.H. Hemodynamics at rest and during exercise after oral Hydralazine in patients with cor pulmonale. *The American Journal of Cardiology*. 1981 ; 47 : 116-122.
61. STEWART R.I., LEWIS C.M. Cardiac output during exercise in patients with COPD. *Chest*. 1986 ; 89(2) : 199-205.
62. BUTLER J., SCHRIJEN F., HENRIQUEZ A., POLU J.M., ALBERT R.K. Cause of the raised wedge pressure on exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1988 ; 138 : 350-354.
63. The pathology of pulmonary hypertension. From World symposium on primary pulmonary hypertension. 1998.
64. GIAID A., SALEH D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1995 ; 333 : 214-221.

65. CHRISTMAN B.W., MC PHERSON C.D., NEWMAN J.H., and coll. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Eng J Med.* 1992 ; 327 : 70-75.
66. GIAID A., YANAGISAWA M., LANGLEBEN D., and coll. Expression of endothelin 1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Eng J Med.* 1993 ; 328 : 1732-1739.
67. GIAID A. Nitric oxide and endothelin 1 in pulmonary hypertension. *Chest.* 1998 ; 114 : 208S-212S.
68. HERVE P., LAUNAY J.M., SCROBOHACI M.L., and coll. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med.* 1995 ; 99 : 249-254.
69. KEREVEUR A., CALLEBERT J., HUMBERT M., HERVE P., SIMONNEAU G., LAUNAY J.M., DROUET L. High plasma serotonin levels in primary pulmonary hypertension. Effect of long-term Epoprostenol (Prostacyclin) therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 ; 20(10) : 2233-2239.
70. SIMONNEAU G., FARKOUTH M., SITBON O., and coll. Primary pulmonary hypertension associated with the use of fenfluramine derivates. *Chest.* 1998 ; 114 : 195S-199S.
71. MACLEAN MR. Endothelin-1 and serotonin : mediators of primary and secondary pulmonary hypertension. *J Lab Clin Med* 1999 ; 134(2) : 105-114.
72. WEIR E.K., REEVE H.L., GERHARD J., and coll. A role for potassium channels in smooth muscle cells and platelets in the etiology of primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1998 ; 114 : 200S-204S.
73. RABINOVITCH M. Elastase and the pathobiology of unexplaine pulmonary hypertension. *Chest.* 1998 ; 114 : 213S-224S.
74. VOELKEL N., COOL C., LEE S.D., and coll. Primary pulmonary hypertension : between inflammation and cancer. *Chest.* 1998 ; 114 : 225S-230S.
75. SCHUSTER D., CROUCH E., PARKS W., and coll. Angiotensin converting enzyme expression in primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 ; 154 : 1087-1091.
76. BRENOT F., HERVE P., RAIN B., SIMONNEAU G. Hypertension artérielle pulmonaire primitive (Données de la littérature et expérience personnelle sur 125 cas en 10 ans). *La Revue du Praticien.* 1991 ; 41 : 1560-1567.
77. RICH S., DANTZKER D., and coll. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Annals of Internal Medecine.* 1987 ; 107 : 216-223.

78. LOYD J., PRIMM R., NEWMAN J. Familial primary pulmonary hypertension : clinical patterns. *Am Rev Respir Dis.* 1984 ; 129 : 194-197.
79. LOYD J., BUTLER M., and coll. Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 ; 152 : 93-97.
80. LANE K.B., MACHADO R.D., PAUCIULO M.W., THOMSON J.R., PHILLIPS III J.A., LOYD J.E., NICHOLS W.C., TREMBATH R.C. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF- β receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nature genetics.* 2000 ; 26(1) : 81-84.
81. RICH S., KIERAS K., HART K., and coll. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1986 ; 8 : 1307-1331.
82. POINTET P., JEBRAK G. Hypertension artérielle pulmonaire primitive. *La Presse Médicale* 1998 ; 27(10) : 489-495.
83. ABENHAIM L., MORIDE Y., BRENOT F., RICH S., and coll. Appetite suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *The New England J of Med.* 1996 ; 335 : 609-616.
84. GARCIA DORADO D., MILLER D.D., GARCIA E.J., and coll. An epidemic of pulmonary hypertension of toxic rapeseed oil ingestion in Spain. *J Am Coll Cardiol.* 1983 ; 1 : 1216-1222.
85. MANTZE F.A., CRAIGE E. Portal axis thrombosis with spontaneous portocaval shunt and resulting cor pulmonale. *Arch Path* 1951 ; 52 : 91-97.
86. MAC DONNEL P., TOYE P., HUTCHINS G. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis : are they related ? *Am Rev Respir Dis.* 1983 ; 127 : 437-441.
87. HADENGUE A., BENHAYOU M.K., LEBREC D., BENHAMOU J.P. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension : prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology.* 1991 ; 100 : 520-528.
88. PETITPREZ P., BRENOT F., AZARIAN R., and coll. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection : comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 1994 ; 89 : 2722-2727.
89. DAWKINS K.D., BURKE C.M., BILLINGHAM M.E., JAMIESON S.W. Primary pulmonary hypertension and pregnancy. *Chest.* 1986 ; 89(3) : 383-388.
90. KLEIGER R.E., BOXER M., INGHAN R.E., HARRISON D.C. Pulmonary hypertension in patients using oral contraceptives. *Chest.* 1976 ; 69(2) : 143-147.

91. McINTYRE K.M., SASAHARA A.A. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971 ; 28 : 288-293.
92. BRUNE J., PEROL M., MORNEX J.F. L'hypertension artérielle pulmonaire thrombo-embolique. *La Revue du Praticien*. 1991 ; 41(17) :1554-1559.
93. EGERMAYER P., TOWN G.I., PEACOCK A.J. Role of serotonin in the pathogenesis of acute and chronic pulmonary hypertension. *Thorax* 99 ; 54 : 161-168.
94. RICH S., LEVITSKY S., BRUNDAGE B.H. Pulmonary hypertension from chronic pulmonary thromboembolism. *Annals of internal medicine*. 1988 ; 108 : 425-434.
95. LUALDI J.C., GOLDHABER S.Z. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism : pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *Am Heart J*. 1995 ; 130 :1276-1282.
96. WEITZENBLUM E., SCHRIJEN F., MOHAN-KUMAR T., COLAS DES FRANCS V., LOCKART A. Variability of pulmonary vascular response to acute hypoxia in chronic bronchitis. *Chest*. 1994 ; 4 : 772-778.
97. WEITZENBLUM E., MUZER A., EHRART M., SAUTEGEAU A., WEBERL. Variation nocturne des gaz du sang et de la pression artérielle pulmonaire chez les bronchiteux chroniques insuffisants respiratoires. *La Nouvelle Presse Médicale*. 1982 ; 11 : 1119-1122.
98. POLU J.M., SESTIER F. Hémodynamique au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë chez les pulmonaires chroniques. *Le Poumon et le Cœur*. 1972 ; 28 : 279-283.
99. LOCKART A., TSAVERA M., SCHRIJEN F., SADOUL P. Etudes hémodynamiques des décompensations respiratoires aiguës des broncho-pneumopathies chroniques. *Bull Physiopath Resp*. 1967 ; 3 : 645-667.
100. FLETCHER E.C., LEVIN D.C. Cardiopulmonary hemodynamics during sleep in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1984 ; 85(1) : 1-14.
101. EMERY C.J. Vascular remodelling in the lung. *Eur Respir J*. 1994 ; 7 : 217-219.
102. MAGEE F., WRIGHT J.L., WIGGS B.R., PARE P.D., HOGG J.C. Pulmonary vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1988 ; 43 : 183-189.
103. ANDOH Y., SHIMURA S., AIKAWA T., SASAKI H., TAKISHIMA T. Perivascular fibrosis of muscular pulmonary arteries in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1992 ; 102 : 1645-1650.

104. DINH-XUAN A.T., HIGENBOTTAM T.W., CLELLAND C.A., PEPKE-ZABA J., CREMONA G., BUTT A.Y., LARGE S.R., WELLS F.C., WALLWORK J. Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med.* 1991 ; 324 : 1539-1547.
105. DOMENIGHETTI G., LEUENBERGER P., FEILH F. Hemodynamic effects of ketaserin either alone or with oxygen in COPD patients with secondary hypertension. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1997 ; 52 : 429-433.
106. SAADJAN A., PHILIP-JOET F. Traitement des hypertensions artérielles pulmonaires. Dans *Hypertension artérielle pulmonaire* par Weitzenblum E. et Denolin H. Ed Masson. 1993 : 139-149.
107. MARTORANA P.A., VAN EVEN P., WUSTEN B., SCHAPER J. Increase in number and decrease in size of mitochondrial profiles in myocytes of the right ventricle of dogs with experimental emphysema. *Am Rev Respir Dis.* 1986 ; 134 : 580-584.
108. CHABOT F., MERTES P.M., DELORME N., SCHRIJEN F., SAUNIER C.G., POLU J.M. Effect of acute hypercapnia on alpha atrial natriuretic peptide, renin, angiotensin II, aldosterone, and vasopressine plasma levels in patients with COPD. *Chest.* 1995 ; 107 : 780-786.
109. THORENS J.B., JOLLET P., RITZ M., CHEVROLET J.C. Effects of rapid permissive hypercapnia on hemodynamics, gas exchange, and oxygen transport and consumption during mechanical ventilation for the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1996 ; 22 : 182-191.
110. ROGERS T.K., HOWARD P. Pulmonary hemodynamics and physical training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1992 ; 101(5) : S289-S292.
111. WEITZENBLUM E., OSWALD M., APPRILL M., KESSLER R. L'hypertension artérielle pulmonaire des affections respiratoires chroniques. Dans *Hypertension artérielle pulmonaire* par E. Weitzenblum et H. Denolin. Ed Masson. 1993 : 67-82.
112. WEITZENBLUM E., CHAOUAT A., CHARPENTIER C., EHRHART M., KESSLER R., SCHINKEWITCH P., KRIEGER J. Sleep-related hypoxemia in chronic obstructive pulmonary disease : causes, consequences and treatment. *Respiration.* 1997 ; 64 : 187-193.
113. DOUGLAS N.J. Sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics in Chest Medicine.* 1998 ; 19 : 115-125.

114. JEZEK V., SCHRIJEN F. Evolution et pronostic de l'hypertension artérielle pulmonaire. Dans Hypertension artérielle pulmonaire de E. Weitzenblum et H. Denolin. Ed. Masson. 1993 : 128-138.
115. BOUTARIN J., RITZ B., AUPETIT J.F., AZZANO O., TARTULIER M. Diagnostic de l'hypertension artérielle pulmonaire. Dans Hypertension artérielle pulmonaire par E. Weitzenblum et H. Denolin. Ed. Masson. 1993 :53-66.
116. LAABAN J.P. Diagnostic des hypertensions artérielles pulmonaires. Rev Prat. 1991 ; 41(17) : 1541-1547.
- 117.MORPUGO M. Le cœur dans l'hypertension artérielle pulmonaire. Dans hypertension artérielle pulmonaire par E. Weitzenblum et H. Denolin. Ed. Masson. 1993 : 117-127.
118. ANTHOINE D., VAILLANT G. Les grands syndromes radio-pneumologiques. Ed. Sandoz. 1991 : 58-64.
119. TAN R.T., KUZO R., GOODMAN L.R., SIEGEL R., HAASLER G.B., PRSBEG K.W., and the Medical College of Wisconsin Lung Transplant Group. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. Chest. 1998 ; 113 :1250-1256.
120. McG.C.S., WELLS A.V., PADLEY S.P. A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension : the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter. J Thorac Imaging. 1999 ; 14(4) : 270-278.
121. WEITZENBLUM E., MOYSES B., DICKELE M.C., METHLIN G. Detection of right ventricular pressure afterloading by thallium-201 myocardial scintigraphy. Results in 57 patients with chronic respiratory diseases. Chest. 1984 ; 85 : 164-169.
122. BRENT B.N., BERGER H.J., MATTHAY R., MAHLER D., PYTLIK L., ZARET B.L. Physiologic correlates of right ventricular ejection fraction in COPD : a combined radionuclide and hemodynamic study. Am J Cardiol. 1982 ; 50 :255-262.
123. NAEJE R. Physiologie de la circulation pulmonaire. Valeurs normales. Dans hypertension artérielle pulmonaire de E.Weitzenblum et H.Denolin. Ed. Masson. 1993 : 17-24
- 124.NAEJE R., LEJEUNE P. Circulation pulmonaire. Encycl Med.Chir (Paris), Anesthésie-réanimation, 36036C25, 12-1989.
- 125.WEST J.B. Echanges gazeux. Physiopathologie respiratoire. Editions Pradel. 1989 : 19-35.

126. BRENOT F., SIMONNEAU G. Hypertension artérielle pulmonaire primitive. Dans Hypertension artérielle pulmonaire de E.Weitzenblum et H.Denolin. Ed. Masson. 1993 : 95-109.
127. REEVES J.T., GROVES B.M., TURKEVITCH D. The case for treatment of selected patients with primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis.* 1986 ; 134 : 342-346.
128. RICH S., MARTINEZ J., LAM W. Reassessment of the effects of vasodilator drugs in primary pulmonary hypertension : guidelines for determining a pulmonary vasodilator response. *Am Heart J.* 1983 ; 105 : 119-127.
129. RICH S., BRUNDAGE B.H. High dose calcium channel-blocking therapy for PPH : evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression in right ventricular hypertrophy. *Circulation.* 1987 ; 76 : 135-141.
130. RICH S., KAUFMANN E., LEVY P.S. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine.* 1992 ; 327(2) : 76-81.
131. RICH S. The medical treatment of primary pulmonary hypertension. Proven and Promising strategies. *Chest.* 1994 ; 105(2) : S17-S20.
132. HIGENBOTTAM T., WHEELDON D., WELLS F., WALLWORK J. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous epoprostenol (prostacyclin). *Lancet.* 1984 ; 1 : 1046-1047.
133. RUBIN L.J., MENDOZA J., HOOD M., McGOON M., BARST R., WILLIAMS W.B., DIEHL J.H., CROW J., LONG W. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 1990 ; 112 : 485-491.
134. BARST R.J., RUBIN L.J., McGOON MD and coll. Survival in PPH with long term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med.* 1994 ; 121 : 409-415.
135. JONES D.K., HIGENBOTTAM T.W., WALLWORK J. Treatment of primary pulmonary hypertension intravenous epoprostenol (prostacyclin. *Br Heart J.* 1987 ; 57 : 270-278.
136. PICKLES H., O'GRADY J. Side effects occurring during administration of epoprostenol (prostacyclin, PGI₂) in man. *Br J Clin Pharm.* 1982 ; 14 : 177-185.
137. BUTT A.Y., HIGENBOTTAM T. New therapies for primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1994 ; 105(2) : S21-S25.

138. OLSCHESKI H., WALMRATH D., SCHERMULY R., GHOFrani A., GRIMMINGER F. SEEGER W. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med.* 1996 ; 124 : 820-824.
139. HOEPER M.M., OLSCHESKI H., GHOFrani H.A., WILKENS H., WINKLER J., BORST M.M., NIEDERMEYER J., SEEGER W. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group. *J Am Coll Cardiol.* 2000 ; 35 : 176-182.
140. OLSCHESKI H., GHOFrani H.A., SCHMEHL T., WINKLER J., WILKENS H., HOEPER M.M., BEHR J., KLEBER F.X., SEEGER W. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH study group. *Ann Intern Med.* 2000 ; 132 : 435-443.
141. WENSEL R., OPITZ C.F., EWERT R., BRUCH L., KLEBER F.X. Effects of iloprost inhalation on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2000 ; 101 : 2388-2392.
142. HOEPER M.M., SCHWARZE M., EHLERDING S., ADLER-SCHUERMEYER A., SPIEKERKOETTER E., NIEDERMEYER J., HAMM M., FABEL H. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Eng J Med* 2000; 342(25) : 1866-1870.
143. SWAN P.K., TIBBALLS J., DUNCAN A.W. Prostaglandin E1 in primary pulmonary hypertension. *Crit Care Med.* 1986 ; 14 : 72-73.
144. NAGAYA N., UEMATSU M., OKANO Y., SATOH T., KYOTANI S., SAKAMAKI F., NAKANISHI N., MIYATAKE K., KUNIEDA T. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999 ; 34(4) : 1188-1192.
145. WILLIAMSON D.J., WALLMAN L.L., JONES R., KEOGH A., SCROOPE F., PENNY R., WEBER C., MACDONALD P.S. Hemodynamic effects of Bosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with pulmonary hypertension. *Circulation.* 2000 ; 102 : 411-418.
146. RUBIN L.J., PETER R.H. Oral hydralazine therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1980 ; 302(2) : 69-73.
147. CHAN N.S., McLAY J., KENMURE A.C. Reversibility of primary pulmonary hypertension during six years of treatment with oral diazoxide. *Br Heart J.* 1987 ; 57(2) : 207-209.

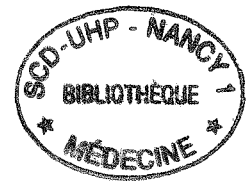
148. RICH S., MARTINEZ J., LAM W., ROSEN K.M. Captopril as treatment for patients with pulmonary hypertension. Problem of variability in assessing chronic drug treatment. *Br Heart J.* 1982 ; 48 : 272-277.
149. LEIER C.V., BAMBACH D., NELSON S., HERMILLER J.B., HUSS P., MAGORIEN R.D., UNVERFERTH D.V. Captopril in primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 1983 ; 67 : 155-161.
150. FUSTER V., STEELE P.M., EDWARDS W.D., GERSH B.J., McGOON M.D., FRYE R.L. Primary pulmonary hypertension : natural history and the importance of thrombosis. *Circulation.* 1984 ; 70 : 580-587.
151. COHEN M., EDWARDS W.D., FUSTER V. Regression in thromboembolic type of primary pulmonary hypertension during 2 ½ years of antithrombotic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1986 ; 7 : 172-175.
152. REYNAUD-GAUBERT M., PISON C., STERN M., HALOUN A., VELLY J.F., JACQUELINET C., NAVARRO J., MORNEX J.F. Indications de la transplantation pulmonaire et cardio-pulmonaire chez l'adulte. *Rev Mal Respir.* 2000 ; 17 : 1119-1132.
153. MOSER K.M., DAILY P.O., PETERSON K., DEMBITSKY W., VAPNEK J.M., SHURE D., UTLEY J., ARCHIBALD C. Thromboendarterectomy for chronic, major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Immediate and long-term results in 42 patients. *Ann Inter Med.* 1987 ; 107 : 560-565.
154. SIMONNEAU G., AZARIAN R., BRENOT F., DARTEVELLE P.G., MUSSET D., DUROUX P. Surgical management of unresolved pulmonary embolism. A personal series of 72 patients. *Chest.* 1995 ; 107 : S52-S55.
155. ARCHIBALD C.J., AUGER W.R., FEDULLO P.F., CHANNICK R.N., KERR K.M., JAMIESON S.W., KAPELANSKI D.P., WATT C.N., MOSER K.M. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 ; 160 : 523-528.
156. MOSER K.M., AUGER WR., FEDULLO P.F., et coll. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension : clinical picture and surgical treatment. *Eur Respir J.* 1992 ; 5 : 334-342.
157. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group (NOTT). Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. *Ann Intern. Med.* 1980; 93 : 391-398.

158. WEITZENBLUM E., SAUTEGEAU A., EHRHART M., MAMMOSSER M., PELLETIER. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985 ; 131 : 493-498.
159. MEDICAL RESEARCH COUNCIL WORKING PARTY (MRC). Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet.* 1981 ; 681-685.
160. GASSNER A., SOMMER G., FRIDRICH L., MAGOMETSCHNIGG D., PRIOL A. Differential therapy with calcium antagonists in pulmonary hypertension secondary to COPD. Hemodynamic effects of Nifedipine, Diltiazem and Verapamil. *Chest.* 1990 ; 98 : 829-834.
161. AGOSTONI P., DORIA E., GALLI C., TAMBORINI G., GUAZZI M.D. Nifedipine reduces pulmonary pressure and vascular tone during short but not long-term treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1989 ; 139 : 120-125.
162. SADJIAN A.Y., PHILIP-JOET F.F., VESTRI R., ARNAUD A.G. Long-term treatment of chronic obstructive lung disease by Nifedipine : an 18 month haemodynamic study. *Eur Respir J.* 1988 ; 1 : 716-720.
163. RUBIN L.J., HANDEK F., PETER R.H. The effects of oral hydralazine on right ventricular end-diastolic pressure in patients with right ventricular failure. *Circulation.* 1982 ; 65 : 1369-1373.
164. LUPI-HERRERA E., SEONANE M., VERDEJO J. Hemodynamic effect of Hydralazine in advanced, stable chronic obstructive pulmonary disease with cor pulmonale. Immediate and short-term evaluation at rest and during exercise. *Chest.* 1984 ; 85 : 156-163.
165. BURKE C.M., HARTE M., DUNCAN J., CONNOLLY H.M., MORGAN J.H. Captopril and domiciliary oxygen in chronic airflow obstruction. *Br Med J.* 1985 ; 290 : 1251.
166. ZIELINSKI J., HAWRYLKIEWICZ I., GOREKA D., GLUSKOWSKI J., KOSCINSKA M. Captopril effects on pulmonary and systemic hemodynamics in chronic cor pulmonale. *Chest.* 1986 ; 4 : 562-565.
167. RUBIN L.J., MENDOZA J., LONG W. rest and exercise hemodynamic effects of intravenous prostaglandin I₂ in chronic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis.* 1987 ; 135 :

168. PEPKE-ZABA J., HIGENBOTTAM T.W., DINH-XUAN A.T., STONE D., WALLWORK J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet*. 1991 ; 338 : 1173-1174.
169. ADNOT S., KOUYOUMDJIAN C., DEFOUILLOY C., ANDRIVET P., SEDIAME S., HERIGAUT R., FRATACCI M.D. Hemodynamic and gas exchange responses to infusion of acetylcholine and inhalation of nitric oxide in patients with chronic obstructive lung disease and pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis*. 1993 ; 148 : 310-316.
170. BELLO N., SAULNIER F., DRAULT J.N., ONIMUS T., PRUVOT F.R., LAFITTE J.J., DUROCHER A., WATTEL F. Test au monoxyde d'azote chez l'insuffisant respiratoire chronique à l'état stable : intérêt et faisabilité. *Rev Mal Resp*. 1996 ; 13 : 37-42.
171. ROSSAINT R., PISON U., GERLACH H., FALKE J. Inhaled nitric oxide : its effects on pulmonary circulation and airway smooth muscle cells. *Eur Heart J*. 1993 ; 14(supp) : 130-140.
172. ROGER N., BARBERA J.A., ROCA J., GOMEZ F.P., RODRIGUEZ-ROISIN R. Nitric oxide inhalation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 ; 156 : 800-806.
173. KUBO K., KOIZUMI T., FUJIMOTO K., MATSUZAWA Y., YAMANDA T., HANIUDA M., TAKAHASHI S. Effects of lung volume reduction surgery on exercise pulmonary hemodynamics in severe emphysema. *Chest*. 1998 ; 114 : 1575-1582.
174. MCGAVIN C.R., GUPTA S.P., Mc HARDY G.J.R. Twelve minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J*. 1976 ; 1 : 822-823.
175. GUYATT G.H., PUGSLEY S.O., SULLIVAN M.J., THOMPSON P.J., BERMAN L.B., JONES N.L., FALLEN E.L., TAYLOR D.W. Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax* 1984 ; 39 : 818-822.
176. RICH S., D'ALONZO G.E., DANTZKER D.R., LEVY P.S. Magnitude and implications of spontaneous hemodynamic variability in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1985 ; 55 : 159-163.
177. MLCZUCH J. Evolution of primary pulmonary hypertension. *Prog Resp Res*. 1985 ; 20 : 176-181.
178. RIEDEL M., STANEK V., WIDIMSKY J., PREROVSKY I. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. *Chest*. 1982 ; 81 : 151-158.

179. WEITZENBLUM E., SAUTEGEAU A., EHRHAR M., MAMMOSSER M., HIRTH C., ROEGEL E. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1984 ; 130 : 993-998.
180. SCHRIJEN F., UFFHOLTZ H., POLU J.M., POINCELOT F. Pulmonary and systemic hemodynamic evolution in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis.* 1978 ; 117 : 25-31.
181. SITBON O., BRENOT F., HERVE et coll. Pulmonary hypertension associated with portal hypertension. Comparison with primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 ; 151 : 723.
182. RUBIN L.J. ACCP Consensus statement. Primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1993 ; 104 : 236-250.
183. TRAVER A.G., CLINE M.G., BURROWS B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1979 ; 119 : 895-902.
184. WEITZENBLUM E., HIRTH C., DUCOLONE A., MIRHOM R., RASAHOLINJANAHARY J., EHRHART M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981 ; 36 : 752-758.
185. BISHOP J.M., CROSS K.V. Physiological variables and mortality in patients with various categories of chronic respiratory disease. *Bull Eur Physiopath Resp.* 1984 ; 20 : 495-500.
186. GAZETOPOULOS N., SALONIKIDES N., DAVIES H. Cardiopulmonary function in patients with pulmonary hypertension. *British Heart Journal.* 1974; 36 : 19-28.
187. MIYAMOTO S., NAGAYA N., SATOH T., KYOTANI S., SAKAMAKI F., FUJITA M., NAKANISHI N., MIYATAKE K. 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.* 2000; 161 : 487-492.
188. D'ALONZO G.E., GIANOTTI R.N., POHIL R.L., REAGLE R.R., DUREE S.L., FUENTES F., DANTZKER D.R. Comparison of progressive exercise performance of normal subjects and patients with primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1987 ; 92(1) : 57-62.
189. RHODES J., BARST R.J., GAROFANO R.P., THOELE D.G., GERSONY W.M. Hemodynamic correlates of exercise function in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 18 : 1738-1744.

- 190.CASTELAIN V., HERVE P., LECARPENTIER Y., DUROUX P., SIMMONEAU G., CHEMLA D. Pulmonary artery pulse pressure and wave reflection in chronic pulmonary thromboembolism and primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2001; 37(4): 1085-1092.
- 191.NAKAYAMA Y., NAKANISHI N., SUGIMACHI M. et coll. Characteristics of pulmonary artery pressure waveform for differential diagnosis of chronic pulmonary thromboembolism and primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 1997 ; 29 : 1311-1316.
- 192.D'ALONZO G.E., BOWER J., DANTZKER D.R. Differentiation of patients with primary and thromboembolic pulmonary hypertension. Chest. 1984 ; 85(4) : 457-461.



VU

NANCY, le **2 OCTOBRE 2001**

Le Président de Thèse

Professeur **J.M. POLU**

NANCY, le **3 OCTOBRE 2001**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation

Professeur **M. BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **5 OCTOBRE 2001**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME DE LA THESE

Le principal symptôme de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (HTAPP) est la dyspnée responsable d'une intolérance à l'effort. Les causes de cette limitation sont mieux connues à l'heure actuelle, mais aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement à l'évolution hémodynamique à l'effort. Après un rappel sur les connaissances actuelles de la physiopathologie, du diagnostic, du traitement et des données hémodynamiques à l'effort des HTAP pré-capillaires et principalement des HTAPP, nous avons étudié les résultats hémodynamiques au repos et à l'effort de 3 groupes de patients : 21 sont porteurs d'une HTAPP, 5 d'une HTAP post-embolique et 10 d'une HTAP secondaire à une bronchopathie chronique obstructive (BPCO). Nous avons montré que les patients porteurs d'une HTAPP ou d'une HTAP post-embolique ont une HTAP plus sévère avec des pressions artérielles pulmonaires moyennes (Papm) et des résistances vasculaires pulmonaires plus élevées. Cette HTAP plus grave est responsable d'un retentissement cardiaque plus important dès le repos comme en témoigne l'effondrement du débit cardiaque et du volume systolique et l'augmentation des pressions de remplissage du cœur droit. A l'effort, la Papm augmente, aggravant encore le retentissement ventriculaire droit. Pour répondre à la demande d'oxygène en périphérie au cours de l'exercice, ces patients majorent leur débit cardiaque mais dans de faibles proportions. Cette majoration est entièrement sous la dépendance de l'augmentation de la fréquence cardiaque. Notre étude n'a pas retrouvé de différence hémodynamique entre les patients ayant une HTAPP et ceux porteurs d'une HTAP post-embolique. Le test de marche de 6 minutes, déjà corrélé à la survie des patients HTAPP, s'est avéré être un bon témoin de la gravité de l'HTAP, les patients ayant parcouru la plus faible distance étant ceux qui présentent les valeurs hémodynamiques les plus sévères.

TITRE EN ANGLAIS :

Primary pulmonary hypertension : hemodynamic response to exercise. Comparison with pulmonary hypertension post thromboembolism and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2001

MOTS CLEFS : HTAP - précapillaire - physiopathologie - hémodynamique – effort

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

Faculté de Médecine de Nancy

9, Avenue de la Forêt de Haye

54505 – VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
