

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2016

N° 071

THESE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de Pneumologie

par

Cécile L'HEVEDER, épouse PELE
né(e) le 14 Août 1986, à Lannion

Présentée et soutenue publiquement le 26 Avril 2016

Hypertension pulmonaire sévère du groupe 3 sous
traitement spécifique : une étude rétrospective sur
30 patients au CHU de Nantes

Président : Monsieur le Professeur François-Xavier BLANC

Directeur de thèse : Madame le Docteur Delphine HOREAU-
LANGLARD

Table des matières

Liste des abréviations.....	5
I-INTRODUCTION.....	8
1/ Généralités sur l'hypertension pulmonaire.....	8
A/ Historique.....	8
B/Données échographiques et hémodynamiques.....	9
a- Données échographiques.....	9
b- Données hémodynamiques.....	9
C/ Clinique.....	11
D/ Classification clinique.....	12
2/ HTP du groupe 3.....	13
A/ Généralités.....	13
a- Définition.....	13
b- Epidémiologie.....	14
c-Sous groupe d'HTP sévère.....	15
B/ Mécanismes physiopathologiques.....	16
a- L'hypoxie alvéolaire	16
b- La dysfonction endothéliale.....	17
c- Le remodelage vasculaire.....	18
d- SAOS et PAP.....	19
e- Particularités de l'HTP liée à la FPI et à l'altitude.....	19
C/ Traitements.....	19
a- Traitement conventionnel.....	19
1- L'oxygénothérapie de longue durée.....	19
2- Les antivitamines K (AVK).....	20
3-Les diurétiques.....	20
4- Le traitement de la pathologie sous-jacente.....	21
5-La chirurgie de réduction de volume.....	21
6-La transplantation pulmonaire	21
b- Mesures générales.....	21
1- Le régime hypo-sodé.....	21
2-L'activité physique et la réhabilitation respiratoire.....	21
3- La prévention des aggravations.....	22
4- L'arrêt du tabagisme.....	22
5- Le soutien psychologique.....	22
.....	23
c-Traitements spécifiques.....	23
1- Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline.....	23
2- Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5.....	23

3-Les prostacyclines.....	23
3/ Objectifs de l'étude.....	24
II-MATERIEL ET METHODE.....	25
1/ Population.....	25
2- Critère d'évaluation	26
3/ Outils statistiques.....	27
III-RESULTATS.....	28
1/ Caractéristiques initiales de la population.....	28
A/ Epidémiologie et étiologie de l'HTP	28
B/ Paramètres respiratoires initiaux.....	29
C/ Co-morbidités.....	29
D/ Clinique.....	30
E/ ETT et BNP.....	30
F/ Cathétérisme droit.....	30
G/ Traitement spécifique	31
2/Survie globale.....	32
3/ Evolution clinique, biologique et échographique.....	32
A/ Evolution clinique du TM6.....	32
B/ Evolution clinique de la dyspnée.....	33
C/ Evolution échographique de la PAPs.....	34
D/ Evolution biologique du nt-proBNP.....	35
E/ Evolution de l'hypoxie	35
F/ Evolution de la PAPm, de l'IC et des RVP.....	36
4/ Identification de facteurs pronostics.....	38
5/ Modification thérapeutique en cours de traitement	38
IV-DISCUSSION.....	39
1/ Les limites.....	39
2/ Survie et caractéristiques des patients.....	40
3/ Les traitements spécifiques.....	41
A/ Dans la BPCO.....	41
a- Les PDE-5I.....	41
b- Les ERA.....	42
c- Les PGI2.....	43
d-Le NO inhalé (Noi).....	45
e-Les statines.....	46
f- Population particulière.....	46
B/ Dans la FPI.....	47

a- Les PDE-5I.....	47
b- Les ERA.....	47
c- Les PGI2.....	48
4/ Facteurs pronostiques	48
5/ Evolution	49
6/ Prédire la sévérité de l'HTP.....	50
V-CONCLUSION	51
Annexe.....	52
Bibliographie.....	56
Résumé et mots-clés.....	64

Liste des abréviations

5-HTT	Transporteur de la sérotonine
AA	Air ambiant
AVK	Antivitamine K
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CIV	Communication intra-ventriculaire
CML	Cellules musculaires lisses
DLCO	Mesure de diffusion du CO
DLNO	Mesure de diffusion du NO
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
eNOS	Nitric oxyde synthetase endothéliale
EDRF	Endothelium-derived relaxing factor
ERA	Antagonistes aux récepteurs de l'endothéline
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
ET-1	Endothéline-1
ETAR	Endothelin receptor A
ETBR	Endothelin recepto B
ETT	Echographie trans-thoracique
FENO	Fraction de NO exhalé
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
FPI	Fibrose pulmonaire idiopathique
GDP	Gradient diastolo-pulmonaire
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HTP	Hypertension pulmonaire

IC	Index cardiaque
IMC	Index de masse corporelle
IP	Insuffisance pulmonaire
IT	Insuffisance tricuspide
NO	Monoxyde d'azote
Noi	NO inhalé
NOS	Nitric oxyde synthetase
NYHA	New York Heart Association
OD	Oreillette droite
OG	Oreillette gauche
OLD	Oxygénothérapie de longue durée
OMI	Oedème des membres inférieurs
PA	Paquet-années
PAP	Pression dans l'artère pulmonaire
PAPm	Pression artérielle pulmonaire moyenne
PAPO	Pression artérielle pulmonaire d'occlusion
PAPS	Pression artérielle pulmonaire systolique
PDE-5	Phosphodiesterase de type 5
PDE-5I	Inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5
PGI2	Analogues de la prostacycline
PID	Pneumopathie interstitielle diffuse
POD	Pression de l'oreillette droit
RVP	Résistance vasculaire pulmonaire
SAOS	Syndrome d'apnée obstructive du sommeil
SEF	Syndrome d'emphysème et fibrose pulmonaire combiné
SIV	Septum inter-ventriculaire

SvO2	Saturation en oxygène du sang veineux mêlé
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic expansion
TM6	Test de marche de 6 minutes
TVO	Trouble ventilatoire obstructif
UW	Unité Wood
VD	Ventricule droit
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEMS	Volume expiratoire maximum à la première seconde
VmaxIT	Vitesse maximale du flux d'insuffisance tricuspide
VPH	Vasoconstriction pulmonaire hypoxique

I-INTRODUCTION

L'hypertension pulmonaire (HTP) est une maladie rare et de pronostic sombre. Elle se définit par une majoration des pressions au sein du réseau vasculaire pulmonaire secondaire à une élévation des résistances à l'écoulement sanguin. Les causes d'hypertension pulmonaire sont multiples. Son évolution naturelle est marquée par l'apparition d'une insuffisance cardiaque droite suivie du décès.

1/ Généralités sur l'hypertension pulmonaire

A/ Historique

Depuis la première description autopsique de « sclérose vasculaire pulmonaire » en 1891 par Romberg, la connaissance de l'HTP n'a cessé de progresser. En 1913, Arrillaga proposait une origine infectieuse, attribuant l'HTP à une « endartérite pulmonaire syphilitique »(1). Puis apparaît le terme d'« hypertension artérielle primitive » utilisé par Dresdale en 1951, qui caractérise l'HTP, sans cause évidente pour l'époque(2). L'avènement du cathétérisme droit dans la première moitié du XX^{ème} siècle permet de préciser la physiopathologie de la maladie, notamment grâce aux travaux de Cournand(3). L'étude de l'HTP par cathétérisme droit avec la réalisation de mesures hémodynamiques valide quelques principes fondamentaux jusqu'alors supposés, comme l'existence d'une vasoconstriction réflexe à l'hypoxie alvéolaire.

La première réunion de l'OMS sur le sujet se tient à Genève en 1973, suite à un nombre très important de cas rapportés d'HTP secondaire à la prise d'aminorex fumarate, un traitement amaigrissant délivré entre 1965 et 1968. A l'issue de cette réunion, une première classification est publiée. Elle scinde les HTP en deux groupes : HTP primitive et HTP associée(4). Puis cette classification évolue avec l'avancée des connaissances. Elle est revue en 1998 suite au 2ème colloque de l'OMS à Evian où cinq groupes d'HTP sont proposés. En 2003, lors du 3ème colloque à Venise la notion de forme familiale est introduite dans la classification avec l'HTP liée à la mutation du gène BMPR2 et un schéma thérapeutique est proposé pour clarifier l'utilisation des trois traitements spécifiques alors disponibles. En 2008, se tient le 4ème colloque à Dana Point puis en 2013 le 5ème colloque à Nice. La dernière mise à jour des recommandations validée par l'European Respiratory Society (ERS) et l'European Society of Cardiology (ESC), suite au colloque de Nice, date d'août 2015(5).

La classification des HTP tend à individualiser des groupes partageant la même présentation clinique, les mêmes mécanismes physiopathologiques et la même réponse aux thérapeutiques. La définition de l'HTP s'est également précisée au fil du temps. La biologie moléculaire et la génétique sont deux domaines dont les progrès ont également contribué à avancer dans la compréhension de l'HTP.

B/Données échographiques et hémodynamiques

a- Données échographiques

L'échographie cardiaque est l'examen de dépistage de référence de l'HTP, mais à ce jour, la définition de l'HTP reste hémodynamique. L'HTP peut être suspectée sur les données de l'échographie trans-thoracique (ETT), qui recherche des éléments indirects d'élévation de la pression dans l'artère pulmonaire (PAP), idéalement à partir du flux d'insuffisance tricuspide (IT).

Une vitesse maximale du flux, $V_{maxIT} > 2,8$ m/s est anormal et traduit un gradient de pression trop important entre l'oreillette droite (OD) et le ventricule droit (VD). L'HTP est suspectée lorsque V_{maxIT} est supérieure ou égale à 3,4 m/s.

V_{maxIT} permet de calculer ce gradient à partir de l'équation simplifiée de Bernoulli :

ΔP (gradient OD-VD) = $4(V_{maxIT})^2$, et d'estimer la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS).

La PAPS est considérée égale à la pression dans le VD, en dehors de toute sténose pulmonaire : $PAPS = \Delta P + POD$, POD étant estimée par le praticien à partir de la compliance de la veine cave inférieure. L'estimation de la POD est une source importante d'erreurs, il est donc recommandé de ne pas utiliser la valeur estimée de PAPS pour suspecter une HTP, mais la valeur du V_{maxIT} .

Le flux de l'IT est physiologiquement présent chez 60% des sujets avec une PAPS normale et chez 90% des sujets lorsque la PAPS est supérieure à 25 mmHg. Lorsqu'il n'est pas présent, l'échographiste peut, à défaut, estimer la PAPS à partir du flux d'insuffisance pulmonaire (IP).

Il est également important d'évaluer le retentissement de l'HTP sur le cœur droit, en recherchant des signes de cœur pulmonaire chronique. Il peut s'agir d'une dilatation des cavités cardiaques droites, voire d'un septum inter-ventriculaire (SIV) paradoxal : dans des cas très sévères le VD bombe dans le ventricule gauche allant jusqu'à altérer la fonction ventriculaire gauche. L'altération de la fonction VD est appréciée par l'amplitude du déplacement de l'anneau tricuspide en mode TM (TAPSE) < 15 mm ou le pic de l'onde S à l'anneau tricuspide $< 11,5$ cm/s, la fraction de raccourcissement, l'index de performance myocardique ou indice de Tei. Enfin la présence d'un épanchement péricardique est un signe de sévérité de l'HTP corrélée à un mauvais pronostic.

b- Données hémodynamiques

En cas de suspicion d'HTP il est indispensable de réaliser un cathétérisme droit à l'aide d'une sonde de Swan Ganz, qui est l'examen de référence pour confirmer le diagnostic et évaluer l'atteinte pré- ou post-capillaire. Il s'agit d'un examen invasif qui permet de mesurer directement les pressions régnant dans l'artère pulmonaire. Le tableau 1, tiré des recommandations ESC/ERS 2015 reprend les indications de sa réalisation en fonction de la probabilité d'HTP au vu des données échographiques.

Peak tricuspid regurgitation velocity (m/s)	Presence of other echo 'PH signs' ^a	Echocardiographic probability of pulmonary hypertension
≤2.8 or not measurable	No	Low
≤2.8 or not measurable	Yes	Intermediate
2.9–3.4	No	
2.9–3.4	Yes	High
>3.4	Not required	

Tableau 1 Estimation de la probabilité d'HTP à partir des données échographiques, chez des patients symptomatiques, suspects d'hypertension pulmonaire. D'après Galiè et al. Eur Respir J 2015

L'HTP se définit par une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) > 25 mmHg, au repos. La valeur normale de la PAPm est de 14 ± 3 mmHg avec une valeur limite supérieure jusqu'à 20 mmHg. Entre 21 et 24 mmHg, on ne peut pas conclure à une HTP mais ces patients méritent une surveillance particulière(6,7) .

Jusqu'au 4ème Symposium Mondial de l'HTP à Dana Point en 2008, la définition de l'HTP était complétée par la notion d'HTP à l'effort, attestée par une PAPm > 30 mmHg lors d'un effort physique. Ce concept d'HTP d'effort a finalement été abandonné en l'absence de données d'études suffisantes. En effet, le niveau, le type et la posture de l'effort physique réalisé durant le cathétérisme droit n'étaient pas standardisés et d'autre part, il existe une élévation physiologique de la PAP avec l'âge.

La PAPm est mesurée à partir de l'aire sous la courbe de pression. La mesure de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) est réalisée en gonflant le ballonnet présent à l'extrémité distale du cathéter lorsque celui-ci est placé au plus loin dans le système artériel pulmonaire. On admet que la pression obtenue est le reflet direct de la pression qui règne dans l'oreillette gauche (OG) transmise à travers les veines pulmonaires, les capillaires pulmonaires et la partie distale des artéioles pulmonaires. Le seuil de 15 mmHg est retenu pour différencier une origine uniquement pré-capillaire de l'HTP (si PAPO ≤ 15 mmHg) d'une origine post-capillaire (si PAPO > 15 mmHg). Lorsque la PAPO est > 15 mmHg, le calcul du gradient diastolo-pulmonaire (GDP = PAPdiastolique - PAPO) permet de distinguer une HTP post-capillaire isolée (GDP < 7 mmHg) d'une HTP combinant une part pré-capillaire et post-capillaire (GDP > 7 mmHg) (tableau 2).

La résistance à l'écoulement du sang dans le lit vasculaire pulmonaire (RVP) est calculée selon la loi de Poiseuille : $RVP = (PAPm - PAPO) / DC$ en unités Wood. Les résistances sont exprimées en dynes/s/cm⁻⁵, mais il est plus simple de les exprimer en unités Wood (mmHg/L/mn); 1UW = 80 dynes/s/cm⁻⁵. Elles sont anormalement élevées si elles sont > 3 UW.

Le débit cardiaque et l'index cardiaque (IC, débit cardiaque indexé à la surface corporelle)

sont également mesurés lors du cathétérisme droit. Un IC < 2 L/mn/m² est un marqueur de sévérité et de mauvais pronostic de l'HTP, tout comme une POD >14 mmHg.

Lors de la procédure, une réponse aux vasodilatateurs est recherchée de façon systématique en demandant au patient d'inhaler du monoxyde d'azote (NO). La réversibilité au NO est définie par une baisse de la PAPm d'au moins 10mmHg pour atteindre un niveau inférieur à 40 mmHg avec un débit cardiaque normal ou augmenté au cours du test.

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

Tableau 2 Définition hémodynamique de l'HTP. D'après Galiè et al. Eur Respir J 2015

CO : cardiac output, DPG : diastolic pressure gradient, mPAP : mean pulmonary arterial pressure, PAWP : pulmonary arterial wedge pressure, PH : pulmonary hypertension, PVR : pulmonary vascular resistance, WU : Wood units

C/ Clinique

La symptomatologie en lien avec l'HTP est non spécifique. La dyspnée est le symptôme majeur de l'HTP car présent chez plus de 95% des patients, même en l'absence d'hypoxémie. Il s'agit d'abord d'une dyspnée d'effort qui s'aggrave progressivement. Le caractère non spécifique et généralement multi-factoriel de ce symptôme (lié à l'HTP, mais aussi à la pathologie sous-jacente et à un déconditionnement à l'effort) peut être responsable d'une errance diagnostique. La dyspnée est cotée de I à IV selon la classification NYHA (New York Heart Association). Cette classification a été revue par l'OMS pour établir une classification fonctionnelle de l'HTP qui prend en compte, en plus de la dyspnée, les sensations de syncopes, l'asthénie et la douleur thoracique (tableau 3).

A. New York Heart Association functional classification	
Class 1:	No symptoms with ordinary physical activity.
Class 2:	Symptoms with ordinary activity. Slight limitation of activity.
Class 3:	Symptoms with less than ordinary activity. Marked limitation of activity.
Class 4:	Symptoms with any activity or even at rest.
B. World Health Organization functional assessment classification	
Class I:	Patients with PH but without resulting limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue dyspnea or fatigue, chest pain, or near syncope.
Class II:	Patients with PH resulting in slight limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Ordinary physical activity causes undue dyspnea or fatigue, chest pain, or near syncope.
Class III:	Patients with PH resulting in marked limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Less than ordinary activity causes undue dyspnea or fatigue, chest pain, or near syncope.
Class IV:	Patients with PH with inability to carry out any physical activity without symptoms. These patients manifest signs of right-heart failure. Dyspnea and/or fatigue may even be present at rest. Discomfort is increased by any physical activity.

Tableau 3 *Classifications fonctionnelles de l'HTP. D'après Rubin LJ et al. Chest. 2004*

Les autres éléments cliniques orientant vers une HTP sont l'asthénie et les signes d'insuffisance cardiaque droite à un stade évolué (œdèmes des membres inférieurs OMI, turgescence jugulaire, reflux hépato-jugulaire). L'auscultation cardiaque peut retrouver un éclat du B2 et un souffle systolique d'IT. Les signes de sévérité de la maladie sont en rapport avec une mauvaise tolérance hémodynamique (lipothymies voire syncope et douleur thoracique d'effort ou de repos). Plus rarement des épisodes d'hémoptysies peuvent survenir, liés à une hypertrophie artérielle bronchique. De très rares cas de dysphonie entrant dans le cadre d'un syndrome d'Ortner ont été décrits : il s'agit d'une dysphonie secondaire à la compression du nerf récurrent gauche par la dilatation de l'artère pulmonaire(8). L'examen clinique doit être attentif, à la recherche d'éléments en faveur d'une étiologie à l'HTP.

D/ Classification clinique

Il est important de bien différencier l'HTP et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). L'HTP a une définition hémodynamique et représente toute élévation des résistances vasculaires pulmonaires responsable d'une PAPm > 25 mmHg, sans présumer de la cause de cette élévation de pression. L'HTAP est un sous-groupe d'HTP défini dans les recommandations ESC/ERS 2015 par des critères hémodynamiques comme une HTP pré-capillaire (PAPO < 15 mmHg et RVP > 3 UW), en l'absence de cause d'HTP pré-capillaire connue incluant les pathologies respiratoires, post emboliques ou autres maladies rares)(5). Il est aujourd'hui établi que l'HTAP présente des spécificités histologiques comme l'artériopathie pulmonaire plexiforme (hypertrophie de la média, fibrose intimale concentrique et lésions plexiformes proprement dites dont la présence n'est pas obligatoire et qui correspondent à un amas de cellules endothéliales)(9,10).

Le tableau 4 présente la dernière classification publiée suite au 5ème symposium mondial de Nice en 2013.

1. Pulmonary arterial hypertension 1.1 Idiopathic 1.2 Heritable 1.2.1 BMPR2 mutation 1.2.2 Other mutations 1.3 Drugs and toxins induced 1.4 Associated with: 1.4.1 Connective tissue disease 1.4.2 Human immunodeficiency virus (HIV) infection 1.4.3 Portal hypertension 1.4.4 Congenital heart disease (Table 6) 1.4.5 Schistosomiasis	3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia 3.1 Chronic obstructive pulmonary disease 3.2 Interstitial lung disease 3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern 3.4 Sleep-disordered breathing 3.5 Alveolar hypoventilation disorders 3.6 Chronic exposure to high altitude 3.7 Developmental lung diseases (Web Table III)
I'. Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomatosis I'.1 Idiopathic I'.2 Heritable I'.2.1 EIF2AK4 mutation I'.2.2 Other mutations I'.3 Drugs, toxins and radiation induced I'.4 Associated with: I'.4.1 Connective tissue disease I'.4.2 HIV infection	4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and other pulmonary artery obstructions 4.1 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension 4.2 Other pulmonary artery obstructions 4.2.1 Angiosarcoma 4.2.2 Other intravascular tumors 4.2.3 Arteritis 4.2.4 Congenital pulmonary arteries stenoses 4.2.5 Parasites (hydatidosis)
I''. Persistent pulmonary hypertension of the newborn 2. Pulmonary hypertension due to left heart disease 2.1 Left ventricular systolic dysfunction 2.2 Left ventricular diastolic dysfunction 2.3 Valvular disease 2.4 Congenital / acquired left heart inflow/outflow tract obstruction and congenital cardiomyopathies 2.5 Congenital /acquired pulmonary veins stenosis	5. Pulmonary hypertension with unclear and/or multifactorial mechanisms 5.1 Haematological disorders: chronic haemolytic anaemia, myeloproliferative disorders, splenectomy 5.2 Systemic disorders, sarcoidosis, pulmonary histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis 5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders 5.4 Others: pulmonary tumoral thrombotic microangiopathy, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure (with/without dialysis), segmental pulmonary hypertension

Tableau 4 Classification clinique des HTP. D'après Galiè et al. Eur Respir J 2015

2/ HTP du groupe 3

A/ Généralités

a- Définition

L'HTP du 3ème groupe rassemble les hypertensions pulmonaires pré-capillaires, liées à une cause respiratoire et/ou à une hypoxémie. Ce groupe comprend les pathologies respiratoires de type obstructif ou mixte, les pathologies pulmonaires interstitielles chroniques, le syndrome d'apnée du sommeil, l'hypoventilation alvéolaire, l'exposition chronique à l'altitude et les pathologies respiratoires congénitales (détails dans le tableau 5). Concernant les pneumopathies interstitielles chroniques, sont exclues du groupe 3 les pathologies en lien avec une connectivité qui appartiennent au groupe 1, la sarcoïdose ou l'histiocytose langheransienne qui sont classées dans le groupe 5.

1. Congenital diaphragmatic hernia
2. Bronchopulmonary dysplasia
3. Alveolar capillary dysplasia (ACD)
4. ACD with misalignment of veins
5. Lung hypoplasia ("primary" or "secondary")
6. Surfactant protein abnormalities a. Surfactant protein B deficiency b. Surfactant protein C deficiency c. ATP-binding cassette A3 mutation d. Thyroid transcription factor 1/Nkx2.1 homeobox mutation
7. Pulmonary interstitial glycosenosis
8. Pulmonary alveolar proteinosis
9. Pulmonary lymphangiectasia

Tableau 5 Pathologies du développement pulmonaire associées à l'HTP. D'après Galiè et al. 2015ESC/ERCS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension – web addenda

b- Epidémiologie

Parmi les causes d'HTP du groupe 3, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) représente la cause la plus fréquente. La BPCO est une pathologie respiratoire de prévalence mondiale élevée (9-10% dans la population âgée de plus de 40 ans(11) et qui représente 6% des décès dans le monde en 2012(12). En France, l'incidence de la BPCO en 2003 est estimée à 7,5%(13).

La grande majorité des études sur l'HTP du groupe 3 traite donc de l'HTP liée à la BPCO. La prévalence exacte de l'HTP dans la BPCO n'est pas aisée à obtenir. Le cathétérisme droit n'étant pas un examen anodin, il ne peut être réalisé de manière systématique chez tous les BPCO. La prévalence est plutôt estimée sur des valeurs échographiques, dont le risque d'erreur est plus important que sur les données du cathétérisme droit. Dans la littérature, la prévalence varie de 20 à 90% selon la définition de l'HTP, la sévérité de la BPCO et la méthode de mesure des PAP(14). Les patients BPCO modérés à sévères ont une PAPm > 20 mmHg dans 35% des cas(15) et lorsque l'on s'intéresse aux patients emphysémateux sévères sur liste de transplantation ou de chirurgie de réduction de volume, la prévalence de l'HTP atteint 91%(16). Si la prévalence de l'HTP augmente avec la sévérité de la BPCO, en revanche la sévérité de l'HTP n'est pas en lien avec la sévérité du trouble ventilatoire obstructif (TVO)(17,18) .

L'HTP est donc une complication fréquente de la BPCO à un stade avancé. Elle est volontiers modérée (PAPm entre 20-35mmHg), sans altération du débit cardiaque, et d'aggravation lente (< 1mmHg par an)(19). L'apparition d'une HTP chez un patient BPCO est corrélée à une diminution de la survie, à une majoration du risque d'exacerbations sévères et à une diminution de

la qualité de vie. Kessler a rapporté une majoration significative du nombre d'hospitalisation pour exacerbation de BPCO chez les patients dont la PAPm est $> 18\text{mmHg}$ (20). L'HTP est un facteur prédictif de mortalité plus important que la sévérité du trouble ventilatoire ou le degré d'hypoxémie(21). Une étude menée sur 84 patients BPCO hypoxiques chroniques a rapporté une chute de la survie à 5ans de 62,2% à 36,3%, respectivement dans le groupe sans HTP et le groupe avec HTP(21). L'HTP dans la BPCO est également un facteur indépendant prédictif de la capacité à l'effort. Une élévation de la PAPm est associée à une diminution de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (TM6) chez les BPCO sévères, indépendamment des données démographiques, anthropométriques, du volume expiratoire maximum à la première seconde (VEMS) et de la PAPO(22).

La 2ème cause d'HTP du groupe 3 sont les pneumopathie interstitielles diffuses (PID). Les PID regroupent des pathologies hétérogènes classées selon leur étiologie et leur histologie(23). La PID la plus fréquente est la PID idiopathique avec en premier lieu la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Aux Etats-Unis, la prévalence de la FPI est de 14 à 42,7 cas pour 100.000 personnes(24). Son pronostic est mauvais avec une médiane de survie autour de 3 ans(25). L'HTP (PAPm $> 25\text{ mmHg}$) est présente chez 8,1 à 14,9% des patients porteurs de FPI(26,27). Une étude du registre de greffe américain a rapporté jusqu'à 40% d'HTP chez les patients porteurs d'une FPI en attente de transplantation pulmonaire et 20% des HTP étaient sévères (PAPm $> 40\text{ mmHg}$)(28). On ne retrouve pas de corrélation entre la sévérité de l'HTP et l'atteinte respiratoire fonctionnell(28) ou l'étendue des lésions scannographiques(29). L'HTP dans la FPI est associée à un mauvais pronostic et de moins bonnes performances au TM6(30). Certains auteurs associent le pronostic des patients fibrotiques avec HTP, non pas à la PAPm, mais au chiffre de RVP ou au débit cardiaque(31,32)

Le syndrome d'emphysème et fibrose pulmonaire (SEF) récemment individualisé, a un profil scannographique caractérisé par une fibrose des bases associée à un emphysème des sommets. Il se développe chez les patients tabagiques, le tabac étant un facteur de risque de fibrose et d'emphysème. Deux études ont rapporté une prévalence élevée de l'HTP dans ce syndrome, entre 30-50%. L'HTP est alors plus sévère avec au cathétérisme droit une PAPm $> 35\text{ mmHg}$ dans 68% dans cas. Le cumul de ces pathologies est associé à un très mauvais pronostic avec une survie à 5 ans de 25%(33).

c-Sous groupe d'HTP sévère

Bien que l'HTP secondaire à une pathologie respiratoire ou à une hypoxémie chronique soit volontiers modérée, on identifie une sous-catégorie de patients porteurs d'une HTP plus sévère qu'habituellement, sans lien avec la sévérité de la maladie respiratoire sous-jacente et faisant donc soupçonner l'existence d'une vasculopathie évoluant pour son propre compte. Ce sous groupe dit « sévère » est aujourd'hui mieux défini : la PAPm doit être supérieure à 35 mmHg ou supérieure à 25 mmHg avec altération de l'IC $< 2,5\text{ L/min}$ (5). Cette HTP était auparavant appelée « disproportionnée », car elle n'est pas corrélée à la sévérité de l'altération du VEMS. Le risque qu'un patient porteur d'une pathologie respiratoire ou hypoxie chronique développe une HTP sévère est aujourd'hui très difficile à prédire en l'absence de facteur de risque d'HTP sévère clairement identifié, en dehors du cas de SEF.

B/ Mécanismes physiopathologiques

La physiopathologie a avant tout été étudiée pour l'HTP secondaire à la BPCO. Les principaux mécanismes en jeu dans le développement d'HTP sont l'hypoxie alvéolaire, la dysfonction endothéliale et le remodelage vasculaire. Plusieurs études ont prouvé également la toxicité directe de la fumée du tabac sur la paroi des artères pulmonaires(34).

a- L'hypoxie alvéolaire

L'acteur le plus important dans le développement de l'HTP dans les pathologies pulmonaires chroniques est l'hypoxie alvéolaire. La destruction de tissu pulmonaire liée à la pathologie respiratoire est responsable d'un déséquilibre du rapport ventilation/perfusion (V/P) dans les zones mal ventilées mais toujours perfusées et aboutit à une hypoxémie par effet shunt. L'augmentation du rapport V/P provoque une vasoconstriction réflexe, appelée vasoconstriction pulmonaire hypoxique (VPH). Ce phénomène existe également dans le poumon sain en réponse à une situation d'hypoxie aiguë et dans d'autres tissus responsables d'échanges gazeux comme le placenta(35). Cette vaso-constriction locale est médiée avant tout par les cellules musculaires lisses de la paroi artérielle des petits vaisseaux pulmonaires (diamètre < 500µm). En redistribuant la vascularisation vers les zones du poumon mieux ventilées, la VPH participe à diminuer l'effet shunt et à améliorer l'hématose. La figure 1 résume le phénomène de VPH. La réponse à l'hypoxie aiguë est fonction de l'intensité, de la durée de l'hypoxie et elle varie d'un individu à l'autre. Des profils de patients « répondeurs », « peu répondeurs » et « non répondeurs » ont été décrits selon l'élévation des RVP et de la PAP durant une situation d'hypoxie(36). La VPH majore transitoirement l'HTP lors d'une exacerbation de BPCO, de désaturations nocturnes ou d'un effort physique intense. L'absence de réversibilité complète de l'HTP à la supplémentation en oxygène et à l'apport de NO amène à considérer d'autres facteurs responsables.

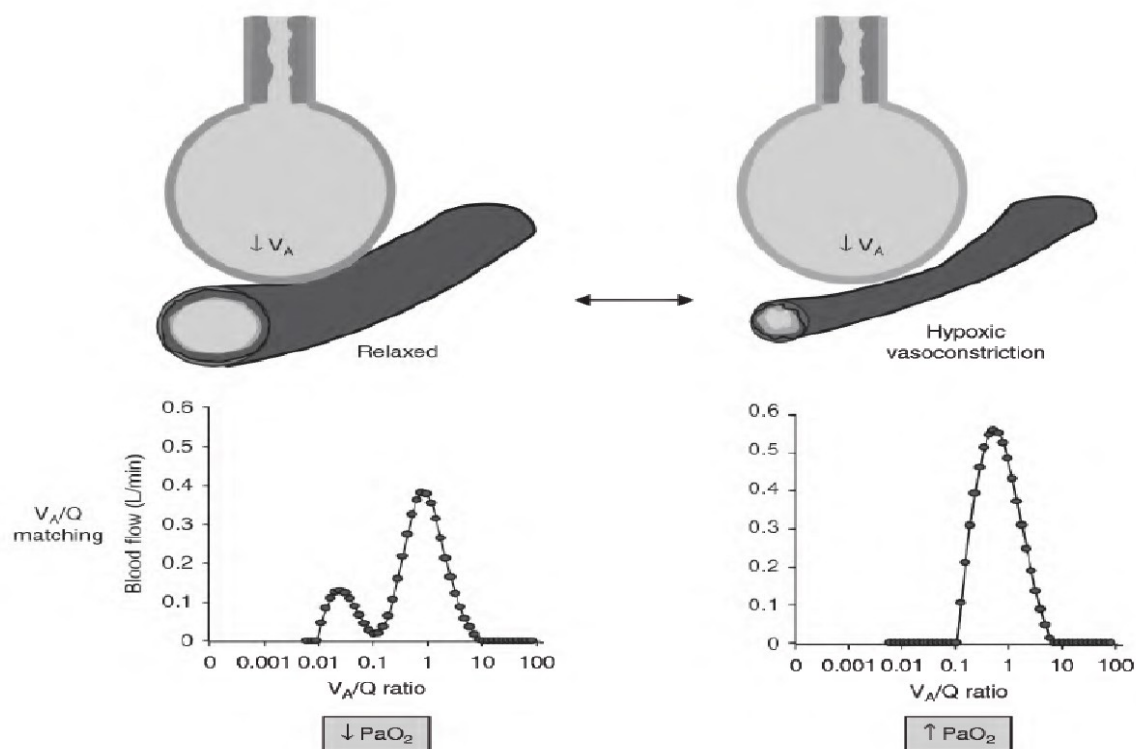


Figure 1 Action de la VPH sur le rapport V_a/Q ($=V/P$) et la PaO_2 , dans la BPCO. D'après Joan Albert Barbera et al. *Drugs*, 2009.

Le calibre des voies respiratoires est réduit dans la BPCO, réduisant la ventilation alvéolaire (V_a). Il en résulte un déséquilibre du rapport V/P et par conséquent une diminution de la PaO_2 (schéma de gauche). La VPH permet de rééquilibrer V/P et d'améliorer la PaO_2 (schéma de droite).

b- La dysfonction endothéliale

Parmi les autres processus identifiés, la dysfonction de l'endothélium joue un rôle majeur. C'est un terme général qui désigne le changement structural des cellules endothéliales et la modification de la production des médiateurs, aboutissant à des anomalies de régulation du tonus vasculaire et un remodelage vasculaire. Il existe une perte de l'équilibre entre la production endothéliale de substances vasoconstrictives (endothéline-1 ET-1, angiotensine) et vasodilatatrices (NO, prostaglandine). Des travaux rapportent une diminution de l'expression d'une enzyme inhibitrice de NO, la nitric oxide synthetase endothéliale (eNOS), au niveau des artères pulmonaires dans les formes primitives et secondaires d'HTP(37). Tudor et al. rapportent une diminution de l'expression de la prostacyclin synthetase des cellules endothéliales pulmonaires dans les formes d'HTP idiopathiques, dans la BPCO et chez les tabagiques sans obstruction bronchique(38). Une étude de Giaid décrit une augmentation de l'expression d'ET-1 dans les formes primitives et secondaires d'HTP(39). En 2012, Carruta étudie le taux d'ET-1 circulante et exhalée et de NO exhalé (FENO) chez des patients BPCO avec et sans HTP et chez des sujets sains. Il retrouve une augmentation significative du taux d'ET-1 circulant et exhalé chez les patient BPCO avec HTP comparé aux BPCO sans HTP et aux sujets sains. Il montre une corrélation entre le taux d'ET-1 exhalée et la PAPs et entre le taux d'ET-1 circulante et la PAPs. La réduction du taux de FENO est significative chez les BPCO avec HTP comparés aux BPCO sans HTP(40). Le niveau de dysrégulation endothéliale est associé à la sévérité de la BPCO(41).

c- Le remodelage vasculaire

Le troisième acteur majeur est le remodelage vasculaire, marqué surtout au niveau des petites artères pulmonaires. Dans la BPCO, on suspecte une participation de l'inflammation systémique dans les modifications vasculaires. Il existe chez les patients BPCO une inflammation de la paroi artérielle pulmonaire avec, notamment une infiltration de l'adventice par des lymphocytes T CD 8(42). Les études de Joppa et Eddahibi montrent un lien entre le taux circulant de CRP, d'IL-6 et de monocyte chemoattractant protein-1 et le niveau de PAP(43,44). Les particularités histologiques décrites au niveau de la paroi vasculaire, lors du remodelage vasculaire comprennent un épaississement de l'intima et une muscularisation de la média (figure 2). Ces anomalies aboutissent à une réduction de calibre des artères pulmonaires et participe à l'élévation des RVP. Mais une fois de plus ces lésions ont également été décrites à un certain degré chez les patients tabagiques non BPCO et sans HTP.

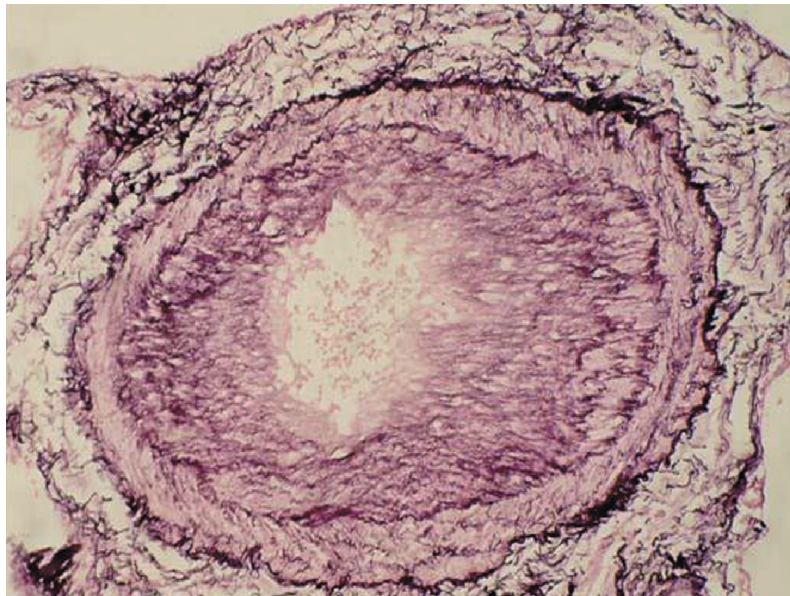


Figure 2 Artère pulmonaire d'un patient avec une HTP secondaire à une BPCO, au microscope optique. D'après Naeije et al. Critical care 2001.

On note un remodelage des 3 couches du vaisseaux, avec un épaississement intimal prédominant.

Ces différents phénomènes, combinés à d'autres paramètres comme la destruction du lit vasculaire par l'emphysème, l'hyperviscosité via la polyglobulie et les modifications de pressions intrathoraciques par l'hyperinflation dans la BPCO avancée, aboutissent à la survenue d'HTP et l'aggravent au fil du temps.

De nouveaux résultats d'études animales et humaines sont en faveur d'une participation considérable de la fumée de tabac dans le développement de l'HTP chez les BPCO, notamment au niveau de la dysrégulation des médiateurs de la vasomotricité et de la prolifération cellulaire amenant au remodelage vasculaire. Des travaux chez l'animal ont clairement montré que l'exposition à la fumée de cigarette est associée à une muscularisation des artères adjacentes aux

conduits alvéolaires tant chez les individus ayant développé une HTP que chez les normotendus(45). Par ailleurs, l'infiltration par les lymphocytes T CD8 de l'adventice se retrouve chez les patients fumeurs avec ou sans BPCO alors qu'elle est absente chez les non fumeurs(41,46).

Les cochons d'Inde longtemps exposés à la fumée de cigarette présentent une modification rapide de l'expression de gènes de médiateurs de la vaso-motricité et de la croissance cellulaire : Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), VEGF receptor-1, ET-1, nitric oxyde synthetase (NOS)(47).

d- SAOS et PAP

L'existence d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) semble être un facteur aggravant l'HTP. Les désaturations nocturnes peuvent générer une situation d'hypoxie transitoire responsable de pics d'HTP. Dans le SAOS, les périodes d'hypoventilations alvéolaires, responsables de désaturations surviennent lors du sommeil paradoxal (phase REM), mais ces épisodes d'HTP transitoires ne peuvent à priori pas entraîner, à eux seuls, une HTP fixe. Les conclusions d'études sur le sujets sont contradictoires(48,49).

e- Particularités de l'HTP liée à la FPI et à l'altitude

Concernant les autres causes d'HTP du groupe 3, les études sont moins nombreuses. Les processus aboutissant à une HTP dans la FPI ne sont pas complètement identiques à ceux de la BPCO. En effet, il apparaît que certains mécanismes impliqués dans la genèse de la FPI contribuent également au développement de l'HTP. C'est notamment le cas de l'ET-1, médiateur clé impliqué dans le processus fibroprolifératif de la FPI. Les facteurs de croissance Transforming Growth Factor β 1 (TGF- β 1) et Connective Tissue Growth Factor (CTGF) sont impliqués dans le processus des deux pathologies, ainsi que le déséquilibre oxydant-antioxydant favorisant la fibrogenèse et inhibant la vasodilatation(50).

Dans l'HTP liée à l'altitude, on retrouve une hypertrophie isolée de la média. Cette hypertension est totalement régressive après plusieurs semaines au niveau de la mer(51).

C/ Traitements

a- Traitement conventionnel

1- L'oxygénothérapie de longue durée

Le seul traitement clairement validé de l'HTP du groupe 3 est l'oxygénothérapie de longue durée (OLD). L'OLD permet un ralentissement de l'évolution de l'HTP dans la BPCO et une amélioration de la survie des patients présentant une hypoxie chronique avec HTP. Les 2 principales études qui ont montré l'intérêt de l'OLD sur la survie de ces patients datent du début

des années 80 : MRC(52) et NOTT(53). Ces études n'ont pas été conçues pour l'étude de l'HTP sous OLD mais des mesures hémodynamiques ont été faites avant et après mise sous OLD avec un suivi prolongé sur un grand nombre de patients en insuffisance respiratoire chronique(54). L'étude du MRC a rapporté que chez les patients BPCO avec une hypoxie chronique, l'OLD d'une durée d'au moins 15 h/jour permettait un maintien de la PAPm alors que dans le groupe contrôle sans oxygène, la PAPm se majorait de 2,7 mmHg/ an. Dans l'étude NOTT, 117 patients hypoxiques chroniques ont été une réévaluation hémodynamique 6 mois après la mise sous OLD en continu (<18 h/jour) ou uniquement nocturne (10-12 h/jour). La PAPm s'améliorait en moyenne de 3 mmHg sous OLD en continu alors qu'elle restait stable dans le groupe sous OLD nocturne. Ces deux études concluaient principalement à une amélioration de la survie des patients hypoxiques chroniques sous OLD. Secondairement elles rapportaient une diminution de la progression de l'HTP voire une inversion de son évolution, mais pas de retour à la normale de la PAP.

Weitzenblum a confirmé le bénéfice de l'OLD sur l'évolution hémodynamique chez ces patients avec une étude sur un petit effectif de patients BPCO avec HTP suivis pendant 6 ans. Avant la mise sous OLD la PAPm se majorait dans le temps (1,5 mmHg/an). La tendance s'inversait suite à la mise sous OLD puisque la PAPm diminuait progressivement mais une nouvelle fois rares étaient les cas de normalisation de la PAPm (55). Ashutosh et al. ont montré chez les patients BPCO avec cœur pulmonaire chronique, qu'il existait un plus grand bénéfice à la mise sous OLD en terme de survie dans le groupe de patients dit « répondeurs à l'O₂ en aigu ». Ce groupe de patients était défini dans l'étude par une franche diminution de la PAP en réponse à la mise sous O₂ de façon aiguë(56).

En revanche, le traitement par OLD ne semble pas modifier les anomalies de structures des vaisseaux pulmonaires. Une étude autopsique sur 10 patients avec TVO et cœur pulmonaire chronique n'a pas retrouvé de différence significative entre les anomalies de structures vasculaires chez les 5 patients traités par OLD, comparé aux 5 patients non traités(57).

2- Les antivitamines K (AVK)

L'utilisation des AVK avec un INR entre 1,5 et 2,5 était de rigueur jusqu'au 4th Symposium de Dana Point en 2008. L'indication d'une anticoagulation est maintenant limitée aux HTAP idiopathiques, héréditaires ou secondaires à la prise d'anorexigène. Dans les autres cas, l'administration d'AVK est beaucoup moins systématique (en dehors d'une autre indication à l'anticoagulation) notamment au vu du rapport bénéfice/risque des AVK au long cours.

3-Les diurétiques

Le traitement diurétique est utilisé en cas d'insuffisance cardiaque droite. Il n'y a pas de recommandation claire, mais son utilisation est validée(5). L'expérience montre qu'il apporte une amélioration des symptômes d'insuffisance cardiaque droite (OMI, ascite, perturbation du bilan hépatique liée à la surcharge). Les diurétiques de l'anse (furosémide) sont plus volontiers choisis et l'ajout d'anti-aldostérone (spironolactone) peut se discuter.

4- Le traitement de la pathologie sous-jacente

Le traitement de la pathologie respiratoire sous-jacente, est bien sûr essentiel. Il doit être optimal et associé au traitement des co-facteurs participant à l'élévation des RVP.

5-La chirurgie de réduction de volume

La réduction de volume, est un traitement chirurgical proposé en cas d'emphysème sévère. Les rares études ayant évalué l'évolution hémodynamique avant et après réduction de volume ont des résultats contradictoires. Le risque anesthésique est par ailleurs considérable chez ces patients. Le rapport bénéfice/risque d'une telle intervention doit donc être discuté de façon multi-disciplinaire.

6-La transplantation pulmonaire

La transplantation pulmonaire, est réservée à un nombre restreint de patients sélectionnés, ne présentant pas de contre indication à la greffe et habituellement porteurs d'une BPCO très évoluée dont l'HTP n'est pas sévère. Une étude de 1996 sur un petit nombre de patients transplantés en mono-pulmonaire, pour la majorité porteurs d'une HTP modérée sur une BPCO très sévère, a apporté de bons résultats au point de vue hémodynamique. En effet, les auteurs notaient une diminution significative de la PAPm de 28mmHg en moyenne à 18 mmHg ainsi que des RVP. Cette évolution favorable était durable à 2 ans du suivi(58).

b- Mesures générales

1- Le régime hypo-sodé

Le régime hyposodé a pour intérêt de limiter la pré-charge droite et de soulager le travail du VD. Il limite les signes d'insuffisance cardiaque droite.

2-L'activité physique et la réhabilitation respiratoire

Le maintien d'une activité physique doit être encouragé chez les patients hypertendus pulmonaires avec comme seuil de tolérance à l'effort, l'apparition des premiers symptômes respiratoires. Il ne faut en aucun cas que l'effort procure des symptômes de détresse respiratoire. Tout exercice physique intense est formellement contre-indiqué.

En 2009, la notion de maintien de l'activité physique et du bénéfice de la réhabilitation respiratoire, apparaît dans les recommandations de l'ERS/ESC(59). La réhabilitation respiratoire chez les patients avec une HTP peut être envisagée après l'instauration d'un traitement optimal et en état stable. Généralement réalisé au sein d'un centre expérimenté dans la prise en charge de

l'HTP et des patients précaires, la réhabilitation respiratoire a l'avantage majeur de proposer une prise en charge globale du patient notamment au plan psychologique. Elle peut améliorer sa connaissance de la maladie et de son traitement. Cette recommandation s'appuie sur une étude randomisée et contrôlée, menée sur 30 patients avec une HTAP ou HTP post embolique. Quinze patients ont bénéficié d'une réhabilitation et ont été comparés à 15 patients non réentraînés. Les résultats montraient une amélioration de la distance parcourue au TM6, de la qualité de vie, de la VO₂max et la dyspnée mais sans modification hémodynamique après réhabilitation. La moyenne des PAPm dans les 2 groupes était élevée à 49 mmHg(60). D'autres études non contrôlées ont également rapporté des résultats encourageants(61,62).

Il n'y a pas de publication sur le sujet centrée sur l'HTP sévère du groupe 3. Le manque de connaissance sur les mécanismes exacts d'amélioration de la capacité à l'effort, son impact sur le pronostic et la technique de réentraînement la plus adaptée, limitent tout de même cette recommandation.

3- La prévention des aggravations

Il faut éviter les situations d'hypoxie et les changements d'état hémodynamique : il est donc fortement déconseillé de séjourner en altitude ou de réaliser d'intenses efforts physiques. La grossesse est contre-indiquée et les traitements comme les bêta-bloquants sont à éviter autant que possible. La possibilité d'une anesthésie générale est complexe et à envisager au cas par cas. Un geste chirurgical réalisé dans ce contexte reste à haut risque anesthésique et doit donc être indispensable. Le risque est lié aux modifications de l'état hémodynamique sous sédation. L'anesthésie générale est contre indiquée si l'HTP est mal contrôlée.

Il est important de prévenir les infections pulmonaires, en vaccinant les patients contre le pneumocoque et la grippe.

4- L'arrêt du tabagisme

L'arrêt du tabac est primordial tant pour limiter l'évolution de la pathologie respiratoire si elle est liée au tabagisme, que la survenue de co-morbidité.

5- Le soutien psychologique

Un soutien psychologique est recommandé pour cette maladie dont les retentissements sociaux et psychologiques sont importants à la fois pour le patient et son entourage.

c-Traitements spécifiques

L'arrivée sur le marché des thérapies dites spécifiques de l'HTAP a considérablement modifié la prise en charge de l'HTAP. En revanche, leur utilisation n'est pas validée pour l'ensemble des HTP secondaires et aujourd'hui aucun traitement spécifique n'a d'indication dans l'HTP du groupe 3. Les 3 principales classes de traitement sont les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ERA), les inhibiteurs de la phosphodiesterase type 5 (PDE-5I) et les analogues de la prostacycline (PGI₂). Chaque famille de molécule agit sur une voie mise en jeu dans l'HTAP, respectivement la voie de l'endothéline, la voie du NO et celle de la prostacycline.

1- Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline

Le premier ERA synthétisé est le bosentan (Tracleer®) qui a obtenu la mise sur le marché en France en mai 2002. Il présente surtout une toxicité hépatique. Les autres ERA sont l'ambrisentan (Volibris®) et le macitentan (Opsumit®), molécule plus récente mais qui n'est pas encore disponible en France en dehors d'essais cliniques.

2- Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5

Les PDE-5I sont plus connus du grand public car ils ont une indication dans le traitement des troubles de l'érection. Le sildénafil (Revatio®) obtient l'AMM dans le traitement de l'HTAP en octobre 2005 et le tadalafil (Adcirca®) en novembre 2009. Ces molécules sont plutôt bien tolérées, mais des diarrhées, dyspepsies et flush peuvent survenir et elles sont contre-indiquées en cas de cardiopathie ischémique mal contrôlée.

3-Les prostacyclines

Enfin, les prostacyclines de synthèse (prostaglandine I₂, PGI₂) sont les premières molécules utilisées dans le traitement spécifique de l'HTAP. Elles ont comme caractéristiques d'être de puissants vaso-dilatateurs systémiques et artériels pulmonaires et anti-agrégants plaquettaires. L'époprosténol (Flolan®) est utilisé depuis le début des années 1980. Sa demi-vie est très courte entre 6 et 11 minutes, justifiant son administration par voie IV en continu, sur voie centrale à demeure (dispositif tunnélisé) avec un système de petite pompe à perfusion portative. Son utilisation au long cours est fastidieuse car le médicament doit être reconstitué toutes les 12 heures par le patient dans une cassette qu'il connecte à la pompe. Récemment, un médicament hybride du Flolan®, le Veletri® a été mis sur le marché. Sa demi-vie plus longue permet un changement de cassette toutes les 24 heures, ce qui améliore considérablement le confort de vie des patients(63).

Des effets secondaires sont fréquemment rapportés par les patients et consistent surtout en des douleurs de la mâchoire lors de la mastication, des céphalées, des diarrhées et des bouffées de chaleur. Plus rarement une complication liée au dispositif central peut survenir (infection ou thrombose principalement). L'iloprost (Ventavis®) est administré par inhalation (entre 6 et 9 par jour, ce qui est très contraignant). La toux et les symptômes liés à la vaso-dilatation systémique sont rapportés. Le tréprostinil (Remodulin®) est administré en continu par voie sous-

cutanée. La douleur au point d'injection constitue le principal effet indésirable de ce traitement(9).

Il n'existe pas beaucoup d'études sur l'utilisation des traitements spécifiques dans l'HTP du groupe 3 sur une longue période et les résultats sont très contradictoires tant sur les bénéfices obtenus que sur les complications du traitement. En effet, dans le cas spécifique de l'HTP du groupe 3, le risque principal à l'instauration d'un traitement vaso-dilatateur artériel pulmonaire est de lever la VPH et donc de dégrader les échanges gazeux. L'intérêt de ces traitements visant à corriger une HTP modérée est finalement très limité dans ce cas. La question de l'utilisation d'un traitement spécifique de l'HTAP se pose dans le cas des HTP sévères du groupe 3, lorsqu'on suspecte que la gêne fonctionnelle du patient est plus en lien avec l'évolution de la vasculopathie qu'avec la maladie respiratoire initiale.

3/ Objectifs de l'étude

Le travail que nous avons mené s'attache à étudier de manière rétrospective les patients pris en charge au CHU de Nantes pour une HTP sévère du groupe 3 ayant été mis sous traitement spécifique. Cette étude s'intéresse au pronostic global en terme de survie des patients et à leur évolution d'un point de vue clinique, échographique et biologique.

II-MATERIEL ET METHODE

1/ Population

Entre mars 2004 et décembre 2014, 30 patients ont été adressés et suivis au centre de compétence de l'HTP du CHU de Nantes pour la prise en charge et le suivi d'une HTP sévère du groupe 3. Tous ont été repérés à partir de la liste fournie par le registre national d'HTP(64). Il s'agit du réseau de surveillance national des patients suivis par les centres de compétence en France pour une HTP (hors Groupe 2). Les données relatives au suivi de ces patients ont été recueillies jusqu'en décembre 2015. Pour quelques patients le délai entre la réalisation du cathétérisme droit et la mise sous traitement a été de plusieurs semaines, faisant choisir la date de mise sous traitement comme date d'inclusion pour une meilleure homogénéité des analyses.

Tous les patients ont bénéficié d'un cathétérisme cardiaque droit et d'un bilan étiologique et de sévérité de d'HTP. Les examens habituels comprenaient : l'anamnèse et l'examen clinique, un bilan biologique (auto immun, hépatique, rénal, numération formule sanguine, sérologie VIH, nt-pro BNP, gaz du sang artériels), électrocardiogramme, ETT qui en plus du retentissement cardiaque droit recherchait une atteinte cardiaque gauche, explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) complètes avec mesure de la diffusion du CO (DLCO), scanner thoracique injecté, scintigraphie pulmonaire de ventilation et perfusion et enregistrement polygraphique ventilatoire à la recherche d'un SAOS. Pour certains patients ayant eu un angio-scanner la scintigraphie pulmonaire n'a pas été réalisée, les nt-proBNP n'ont été faits en routine qu'à partir de fin 2007 et la DLCO initiale manquait notamment pour les patients dont le bilan n'a pas été réalisé dans notre centre. Les mesures du cathétérisme droit incluaient la PAPm, la PAP systolique, la PAP diastolique, la PAPO, les RVP, le débit cardiaque, l'IC, un test de réversibilité au NO et selon le contexte un test de remplissage pour rechercher une participation cardiaque gauche et/ou une mesure du gradient trans-hépatique recherchant une hypertension portale majorant l'HTP.

Les patients inclus présentaient l'ensemble des critères suivants :

- les critères d'HTP du groupe 3 (HTP pré-capillaire avec une PAPO $\leq$ 15 mmHg associée à l'une des causes citées dans le Tableau 4),
- les critères d'HTP sévère (PAPm>35 mmHg ou bien PAPm>25mmHg avec une altération du débit cardiaque < 2,5 L/min sans autre cause),
- la mise sous traitement spécifique.

Les patients présentant d'autres co-morbidités susceptibles de participer à l'HTP n'ont pas été exclus. Il pouvait s'agir d'une cardiopathie ischémique, d'une cirrhose ou d'une communication inter-ventriculaire congénitale (CIV). Dans ces cas précis, des explorations plus poussées ont évalué l'influence des différents mécanismes participant à l'HTP afin de valider l'inclusion dans le groupe 3. En revanche, les patients présentant une histoire thrombo-embolique avec embolie pulmonaire, une sarcoïdose ou une sclérodermie ont été exclus.

Tous les patients inclus ont bénéficié d'un traitement spécifique, soit en mono-thérapie, soit d'emblée combiné (bi- ou tri-thérapie). Dans notre centre, le bosentan est instauré initialement à demi-dose (62,5 mg/j) puis augmenté à pleine dose (125 mg/j) à 1 mois en l'absence de cytolyse hépatique ou de mauvaise tolérance clinique. Il est à noter que les pratiques ont évolué avec la mise sur le marché des molécules et la validation des thérapies combinées, élargissant le panel

thérapeutique pour les patients inclus plus tardivement.

Les éléments analysés lors du bilan ont évalué:

- les co-morbidités du patient: âge, sexe, tabagisme (en paquet/années), index de masse corporelle ($IMC = \text{poids en kg} / (\text{taille}^2 \text{ en cm})$), antécédents notamment cardiaques (fraction d'éjection ventriculaire gauche FEVG) et hépatiques, existence d'un SAOS,
- la prise de bronchodilatateurs et de diurétiques (furosémide et spironolactone) au long cours avant la réalisation du bilan,
- la sévérité de la maladie respiratoire : VEMS, capacité pulmonaire totale, capacité vitale, $PaCO_2$,
- le retentissement fonctionnel et les signes d'insuffisance cardiaque droite : TM6, stade de dyspnée NYHA, lipothymie, syncope, douleur thoracique, OMI,
- la sévérité de l'HTP en ETT : PAPS, dilatation des cavités droites et SIV paradoxal, TAPSE, débit cardiaque, et au cathétérisme droit : PAPm, RVP, débit cardiaque,
- l'altération des échanges gazeux : PaO_2 et DLCO aux EFR.

Suite à la mise sous traitement spécifique les patients ont régulièrement été revus en hôpital de jour de pneumologie pour une évaluation clinique, biologique et échographique ou hémodynamique.

2- Critère d'évaluation

L'objectif principal était d'évaluer le pronostic global des patients sous traitement en terme de survie. Le critère de jugement principal était donc le décès. Pour les patients toujours en vie, le suivi s'est terminé en décembre 2015. Pour ceux dont le statut vivant ou décédé était inconnu, la date de dernière consultation avec le médecin traitant a été recueillie.

D'autre part, cette étude évaluait de manière rétrospective l'évolution des patients sous traitement. Les analyses ont été effectuées après le début du traitement:

→ à 1 mois (M1), M3, M6, M12 et M18:

sur des critères cliniques: TM6 et stade de dyspnée (NYHA)
et un critère biologique: dosage du nt-proBNP,

→ entre 0 et 6 mois (M0-6), M6-12 et M12-18:

sur un critère échographique : la PAPS évaluée en ETT.

Bien que l'évaluation par un critère hémodynamique (PAPm) soit plus précise, ce critère n'a pas été retenu pour l'analyse car le nombre de cathétérismes droits de contrôle était trop faible.

La PaO_2 n'a pas été retenue comme pertinente car elle n'était pas systématiquement mesurée en air ambiant (AA) chez les patients porteurs d' O_2 .

Enfin, certains facteurs ont été analysés afin de tenter de mettre en évidence des facteurs pronostiques. Les facteurs retenus étaient: l'âge au diagnostic, le sexe, le TM6 initial, l'existence d'une hypoxie initiale à partir d'un critère composite (patient sous OLD avant traitement ou $PaO_2 < 9 \text{ kPa}$ ou saturation en AA $< 95\%$), l'altération de l'IC sur le cathétérisme droit initial, l'état de décompensation cardio-respiratoire inaugural lors du diagnostic, le type de pathologie respiratoire sous-jacente, la DLCO initiale, la PAPS initiale, le taux de nt-proBNP initial et le schéma

thérapeutique mis en place (monothérapie ou thérapie combinée).

3/ Outils statistiques

La survie globale de la population a été analysée à partir de la méthode de Kaplan-Meier. L'analyse univariée prenant les critères un à un a utilisé le modèle de Cox. L'évaluation de l'évolution clinique, biologique et échographique a utilisé des tests avec modèle mixte. Une valeur de $p < 0,05$ a été retenue comme étant significative.

III-RESULTATS

1/ Caractéristiques initiales de la population

A/ Epidémiologie et étiologie de l'HTP

Dans la population de 30 patients inclus, on comptait 8 femmes (27%) et 22 hommes (73%), âgés en moyenne de 63 ans (de 39 ans à 78 ans). Dix-sept pourcents étaient non tabagiques, 37% avaient un tabagisme inférieur à 40 paquets-années (PA) et 47% un tabagisme supérieur ou égal à 40 PA. L'*annexe 1* reprend les principaux résultats concernant l'ensemble des caractéristiques initiales de la population. Les pathologies respiratoires responsables d'HTP composant la population sont représentées en fonction de leur taux sur la figure 3. Vingt-et-un patients (70%) présentaient un emphysème dans la majorité des cas associé à une BPCO post tabagique. Dans un cas l'emphysème était congénital et un autre cas l'emphysème post tabagique était associé à une communication intra-ventriculaire (CIV) congénitale. Le bilan hémodynamique réalisé chez ce dernier ne retrouvait pas d'amélioration de l'HTP à l'occlusion transitoire de la CIV et concluait à une HTP uniquement liée à l'emphysème pulmonaire. Une patiente était porteuse d'une dilatation de bronches. Trois patients (10%) avaient une fibrose dont une FPI, une pneumopathie d'hypersensibilité et pour un patient le bilan étiologique de fibrose n'a pas été fait. Deux patients (6,7%) avaient un SEF, 3 patients (6,7%) présentaient un trouble ventilatoire restrictif (2 obésités et 1 cyphoscoliose). Quatre patients avaient un SAOS en plus d'une autre atteinte respiratoire.

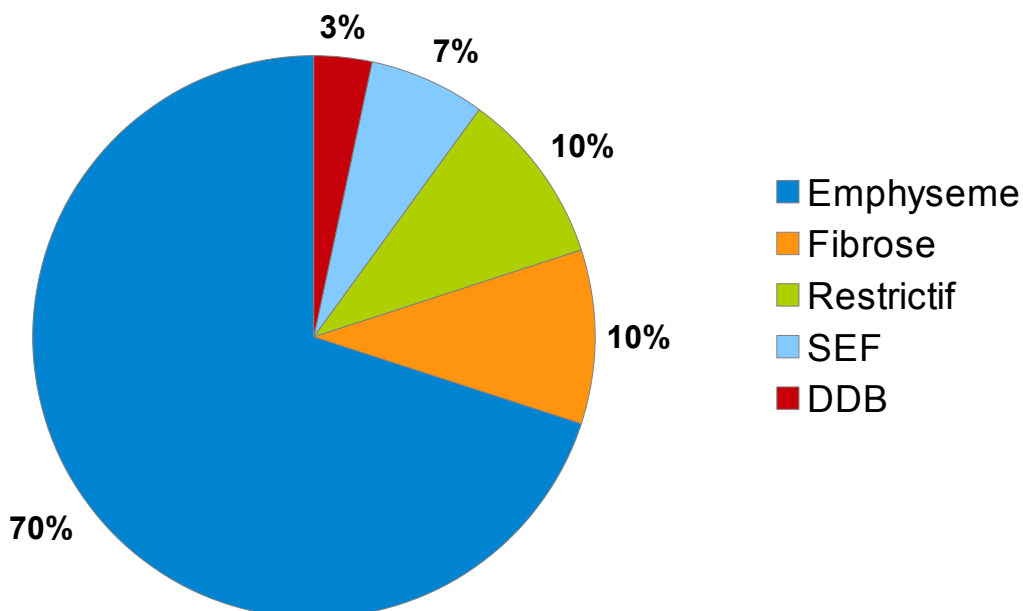


Figure 3 Pourcentage de chaque étiologie selon sa fréquence dans la population.

SEF : syndrome d'emphysème et fibrose pulmonaire, DDB : dilatations de bronches

B/ Paramètres respiratoires initiaux

Le VEMS moyen était de $66,7 \pm 23\%$ de la valeur prédite. Le tableau 6 résume les données des paramètres fonctionnels respiratoires (EFR et hématose) dans l'effectif par pathologie respiratoire.

	Emphysème	Fibrose	Restrictif	SEF	DDB
Saturation O2	0,91+/-0,06	0,95	0,91	0,91	0,93
Apport O2 0L/min	10	0	1	2	0
≤2L/min	3	3	0	0	1
≥ 3L/min	7	0	0	2	0
Capnie (kPa)	4,76+/-1,2	4,8	4,2	4,6	7,1
VEMS (%)	63,57+/-20,8	91,3	58,3	98	23
Tiffeneau	56,7+/-11,8	90,3	80,3	77,5	45
CVF (%)	86,67 +/-20,0	82	55	97	42
CPT (%)	104,7+/-16,0	75,7	75,7	80	65
DLCO (%)	43,2 +/- 15,9	48,3	66,5	44	28

Tableau 6 *Caractéristiques respiratoires initiales.*

Les valeurs données sont les moyennes ± écarts-types. SEF : syndrome emphysème et fibrose, DDB : dilatations de bronches

C/ Co-morbidités

Seize patients (53%) avaient un IMC normal, 7 (23%) étaient en surpoids (IMC entre 25-30) et 7 (23%) étaient obèses (IMC> 30). Les pathologies respiratoires et cardio-vasculaires partageant un certain nombre de facteurs de risque, on retrouvait plusieurs cas de cardiopathie associée. Quatre patients avaient une cardiopathie rythmique (fibrillation auriculaire), 3 patients une cardiopathie ischémique, 2 patients une cardiopathie valvulaire et enfin comme énoncé précédemment un patient présentait une CIV. Un patient avait une cirrhose alcoolique (Child A6) et 6 patients présentaient un alcoolisme chronique sans hépatopathie.

On peut distinguer 2 contextes de diagnostic d'hypertension pulmonaire: pour certains patients le diagnostic a été fait dans le cadre d'un suivi cardiologique ou pneumologique, alors que pour d'autres il a été posé à l'occasion d'une décompensation cardiaque droite inaugurale faisant parfois découvrir la pathologie respiratoire sous-jacente. Ainsi le diagnostic et le bilan d'HTP ont été réalisés au décours d'une décompensation inaugurale chez 9 patients (30%). Dix-neuf patients (63%) bénéficiaient d'un traitement par broncho-dilatateur avant la mise sous traitement spécifique, 16 (53%) d'un traitement diurétique par furosémide, 4 (13%) par spironolactone et 14 (46,7%) d'une OLD.

D/ Clinique

La symptomatologie initiale était marquée par la dyspnée, cotée selon le stade NYHA à IV chez 8 patients (28%), III pour 19 patients (66%), II pour 1 patient et I pour 1 patient. Treize patients présentaient des OMI (44%), 3 patients (10%) des épisodes de syncopes et 1 patient des douleurs thoraciques. La distance moyenne parcourue au TM6 était de 279m (de 94 à 500m pour les valeurs extrêmes).

E/ ETT et BNP

Concernant les données échographiques initiales, la PAPS a été obtenue pour 25 patients et était en moyenne à 75 mmHg (de 40 mmHg à 128 mmHg). La description des cavités droites a été obtenue pour 25 patients et mentionnait toujours une dilatation des cavités droites, en général associée à un septum paradoxal mais rarement responsable d'une FEVG altérée (4 cas). On ne retrouvait aucun cas d'épanchement péricardique et 1 seul cas de réouverture de foramen ovale perméable (FOP) avec un shunt intra-cardiaque droite-gauche. Parmi les patients porteurs d'une cardiopathie gauche, une seule était responsable d'une altération de la FEVG inférieure à 60%, sans réponse positive au test de remplissage lors du cathétérisme droit. La valeur moyenne des nt-proBNP étaient à 2157pg/ml avec une distribution très large des valeurs, de 53pg/ml à 7200 pg/ml.

F/ Cathétérisme droit

Les données du cathétérisme droit initial ont été obtenues pour tous les patients. La PAPm moyenne était de 45,3 mmHg (de 27 mmHg à 70 mmHg), la PAPS moyenne était de $72,3 \pm 16,6$ mmHg, la PAPd moyenne était de $29,5 \pm 11,6$ mmHg et les RVP moyennes étaient de $9,85 \pm 5,8$ UW. La PAPO moyenne était de $8,2 \pm 3,5$ mmHg et à l'exception d'un cas, la PAPO était ≤ 15 mmHg, confirmant le caractère pré-capillaire. Une patiente a été incluse malgré une PAPO à 17 mmHg, car elle présentait une anamnèse très en faveur d'une HTP du groupe 3: elle présentait un syndrome restrictif important sur cyphoscoliose sans élément à l'ETT évoquant une dysfonction systolique, ni dysfonction diastolique ou une valvulopathie. Par ailleurs, le GDP était élevé à 26mmHg, évoquant dans ce contexte une part pré-capillaire importante en lien avec la pathologie respiratoire. Cette patiente avait par la suite refusé tout contrôle du cathétérisme droit. Le débit cardiaque moyen était à $4,29 \pm 1,34$ L/mn et l'IC moyen à $2,32 \pm 0,6$ L/mn/m². L'IC était altéré ($< 2,5$ L/mn/m²) dans 63% des cas. Le test de réversibilité au NO revenait négatif dans 93% des cas (2 positifs dont 1 patient traité par inhibiteur calcique). Quatre patients ont bénéficié d'une recherche complémentaire de gradient trans-hépatique, qui se sont avérées normales. Dans la littérature, la présence d'une cirrhose sans hypertension portale n'est pas suffisante pour être responsable d'une HTP(65). Huit patients ont eu un test de remplissage à la recherche d'une part d'HTP post capillaire, 5 sont revenus négatifs et 3 ont rapporté une participation post-capillaire mais modérée. Le tableau 7 détaille les chiffres de PAPO pour ces 3 patients, avant et après remplissage vasculaire par 500cc de gélofusine.

Patient	PAPo avant remplissage	PAPo après remplissage
A	7 mmHg	16 mmHg
B	14 mmHg	16 mmHg
C	12 mmHg	17 mmHg

Tableau 7 Résultats des 3 tests de remplissage positifs

PAPo : pression artérielle pulmonaire d'occlusion

G/ Traitement spécifique

Un traitement spécifique était mis en route après discussion avec au minimum un pneumologue spécialiste de l'HTP. Le choix de la ou des molécule(s) était fonction des traitements disponibles au moment du diagnostic et de la sévérité hémodynamique. Dix-huit patients (60%) ont été mis sous monothérapie et 12 patients (40%) sous bithérapie. Les tableaux 8 et 9 reprennent les détails des traitements instaurés.

Traitement	Nb patients	%effectif
ERA	11	37%
PDI5	7	23%
ERA+PDI5	9	30%
ERA+PGI2	1	3%
PDI+PGI2	1	3%
ERA+PDI5+PGI2	1	3%

Tableau 8 Schémas thérapeutiques et effectifs

ERA : Antagoniste des récepteurs à l'endothéline, PDI5 Phosphodiesterase, PGI2: Analogue à la Prostacycline

	Effectif	PAPm	IC altéré
Monothérapie	18 (60 %)	44,3 +/- 8,6	61,00%
Thp combinée	12 (40 %)	46,8 +/- 10,6	67,00%

Tableau 9 Données hémodynamiques selon le schéma thérapeutique

Thp : thérapie, PAPm en moyenne $\pm$ écarts-types, IC : index cardiaque (au cathétérisme droit)

2/Survie globale

A la date de fin de l'étude (décembre 2015), 9 patients étaient vivants, 20 étaient décédés et le statut d'un patient n'a pas pu être confirmé car perdu de vue.

La survie à 6 mois était de 86,2%, à 12 mois de 79,3%, à 24 mois de 65,5% puis chutait à 31% à 48 mois et 24.8% à 60 mois. La médiane de survie était à 43 mois. La figure 4 représente la courbe de survie globale, selon le modèle de Kaplan-Meier. Dans la grande majorité des cas la

cause du décès était connue et en lien avec l'HTP, puisque le décès survenait au cours d'une hospitalisation pour décompensation cardio-respiratoire. En dehors de ces cas, la cause exacte n'a pas été recueillie.

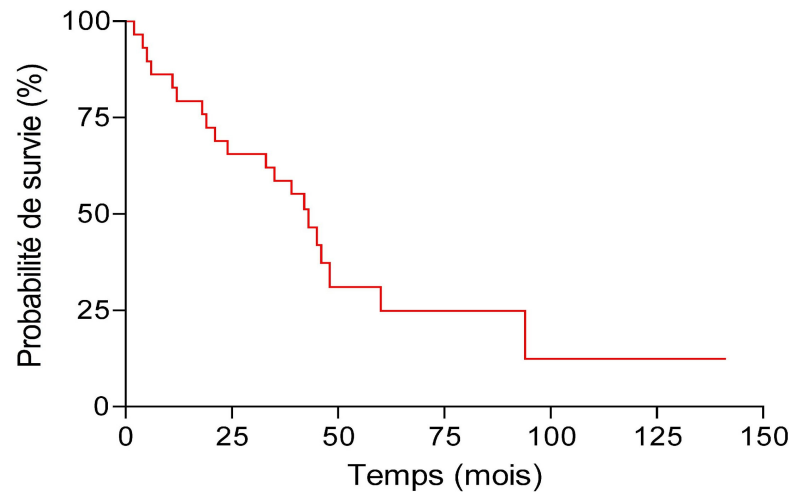


Figure 4 *Courbe de survie globale*

3/ Evolution clinique, biologique et échographique

A/ Evolution clinique du TM6

En suivant l'évolution sous traitement de la distance moyenne parcourue au TM6, on notait dans un premier temps une amélioration jusqu'au 6ème mois de traitement puis une diminution des performances (figure 5). Cette évolution était globalement significative ($p = 0,03$).

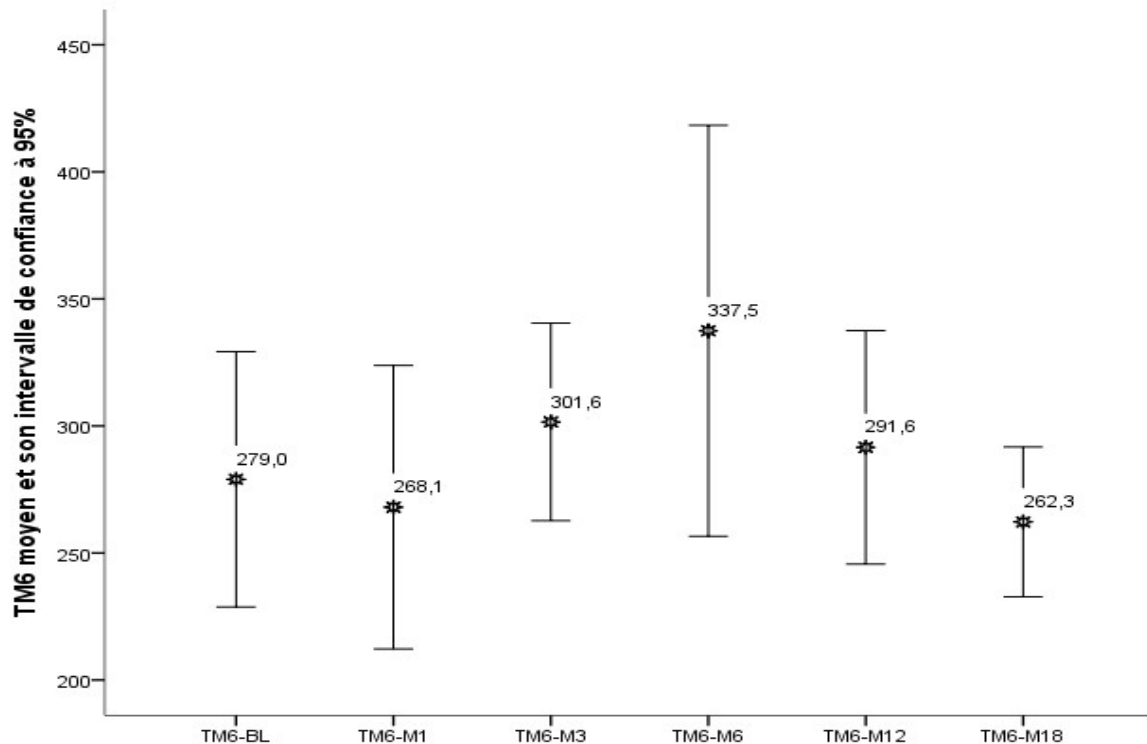


Figure 5 Evolution du TM6 au cours du temps

En abscisse : temps, TM6 en m, BL : baseline

B/ Evolution clinique de la dyspnée

La répartition de l'effectif selon le stade de dyspnée rapportait au cours du temps une diminution puis une absence de patients au stade très sévère NYHA IV. Le taux de patients NYHA III restait globalement stable et le taux de patients NYHA II augmentait jusqu'au 12ème mois (figure 6). La part de patients cotés NYHA I restait très faible au cours du temps. Cette évolution peut être expliquée par 2 phénomènes opposés :

- l'efficacité du traitement spécifique sur la dyspnée
- ou le décès plus précoce des patients sévères et très sévères qui entraîne une augmentation dans le temps de la proportion des patients moins sévères.

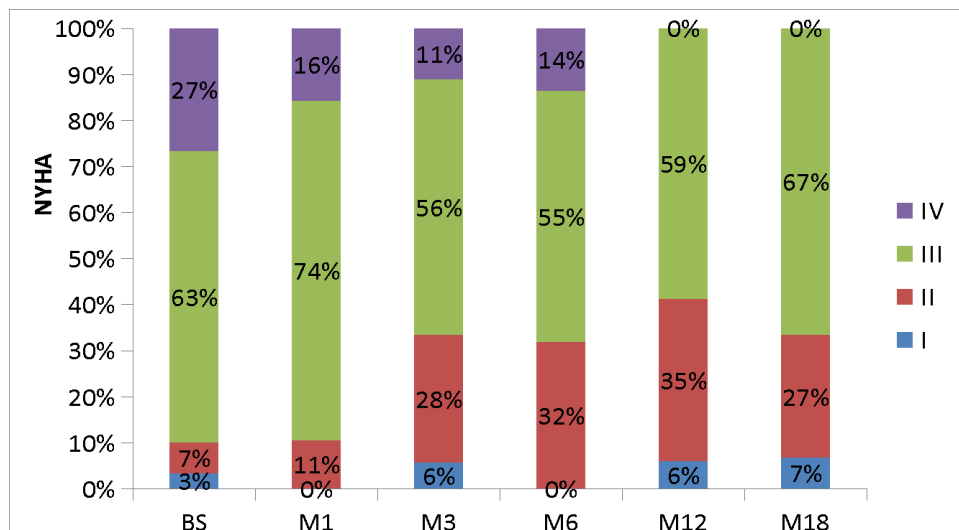


Figure 6 Evolution de la dyspnée au cours du temps
En abscisse : temps, en ordonnée : % de l'effectif, BL : baseline

C/ Evolution échographique de la PAPs

On ne retrouvait, en revanche, pas d'évolution significative de la PAPs sous traitement ($p=0,20$). On notait tout de même une tendance de la moyenne des PAPs à diminuer régulièrement au cours du temps (figure 7).

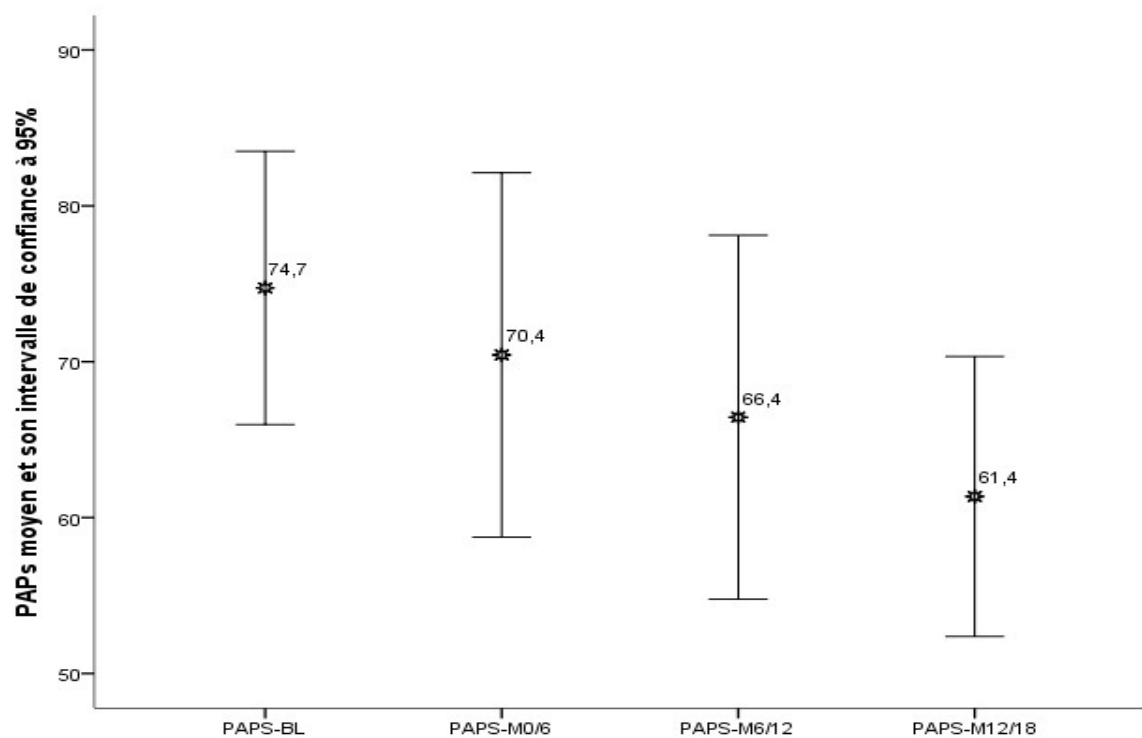


Figure 7 Evolution de la PAPS (en mmHg) au cours du temps
En abscisse : temps, BL : baseline

D/ Evolution biologique du nt-proBNP

On retrouvait une décroissance progressive des nt-proBNP durant les 3 premiers mois, puis les valeurs se stabilisaient jusqu'à 18 mois (figure 8). A noter, à 6 mois une moyenne de nt-proBNP étonnamment haute avec des valeurs très dispersées. Ceci s'explique par la réalisation chez 2 patients du bilan dans un contexte de décompensation cardiaque avec élévation des nt-proBNP. Cette évolution globale était statistiquement significative ($p=0,03$).

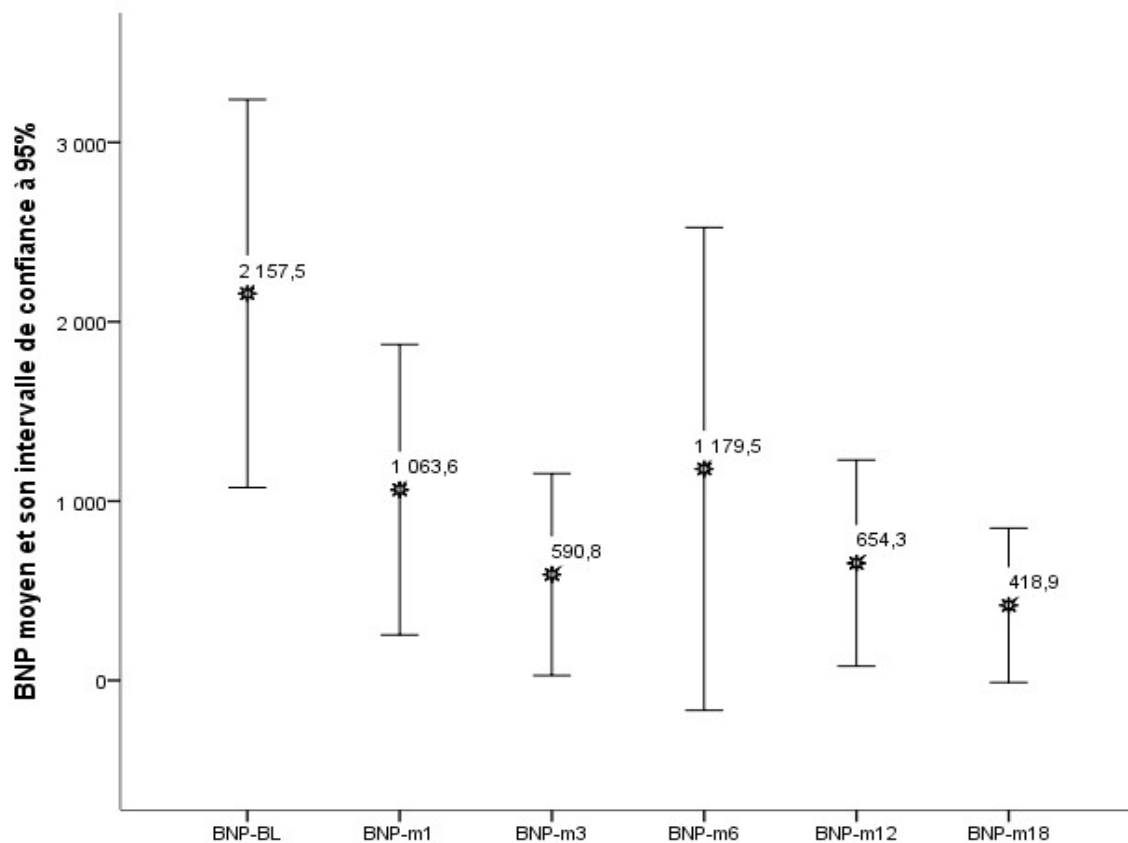


Figure 8 Evolution du nt-proBNP (en pg/ml) au cours du temps.
En abscisse : temps, BL : baseline

E/ Evolution de l'hypoxie

L'évolution de l'hypoxie dans les 3 mois suivants la mise sous traitement n'a pas pu être évaluée de manière précise et à l'aide d'outils statistiques, pour plusieurs raisons : d'une part, l'absence d'un même marqueur d'hypoxie (saturation, PaO_2 , etc) réalisé pour tous les patients à l'état initial et dans les 3 premiers mois sous traitement et d'autre part, la variation des conditions de mesure des marqueurs d'hypoxie (pour certains patients les apports en oxygène étaient différents entre le bilan initial et le bilan de suivi). Enfin les débits en oxygène étant donnés en L/min il n'était pas possible de calculer et comparer la différence alvéolo-capillaire initiale et lors du suivi.

Cependant, avoir une évaluation des effets secondaires est primordial lors de l'administration d'un traitement, en particulier lorsqu'il est prescrit hors recommandations. L'aggravation de l'hypoxémie est le principal effet secondaire craint à l'instauration d'un traitement vaso-dilatateur artériel pulmonaire dans le cas d'une pathologie chronique hypoxémiante. En effet, la levée de la vasoconstriction réflexe à l'hypoxie risque d'aggraver l'effet shunt et donc l'hypoxie. Malgré le manque de paramètres de comparaison solides, il était important de décrire l'évolution de l'hypoxie sous traitement, en limitant bien entendu les conclusions que l'on peut en tirer.

L'évolution du niveau d'hypoxie a donc été estimée par les changements des besoins en oxygène, de la PaO_2 et de la saturation soumis aux mêmes apports d' O_2 . Ces 3 paramètres ont été comparés à l'état initial et dans les 3 premiers mois. Le débit d'oxygène au domicile était connu pour tous les patients. En revanche, la saturation et la PaO_2 ont souvent été mesurées sous des apports en oxygène différents. Pour cette raison, seuls 16 patients (53%) ont pu être évalués. Les patients étaient considérés soit en aggravation si l'un des 3 paramètres était moins bon, soit stables, soit en amélioration si tous les paramètres disponibles étaient meilleurs dans les 3 mois.

Suite à l'instauration d'un traitement spécifique, 6 patients (20%) ont amélioré leur niveau d'hypoxie dans les 3 mois, 4 (13%) sont restés stables et 6 (20%) se sont dégradés. On note que la moitié des patients améliorés sous traitement ont été pris en charge initialement au décours d'une décompensation cardio-respiratoire inaugurale et n'avaient souvent jusqu'alors pas de suivi médical spécifique cardiologique ou pneumologique. L'amélioration peut alors être imputable aux autres traitements mis en place (diurétiques, broncho-dilatateurs). Suite au constat d'aggravation les 2 patients d'emblée mis sous bi-thérapie par sildénafil-bosentan ont arrêté le sildénafil et les 2 autres patients en monothérapie ont arrêté leur traitement (ambrisentan ou sildénafil).

F/ Evolution de la PAPm, de l'IC et des RVP

Il en va de même pour l'analyse des paramètres hémodynamiques. Bien qu'ils soient plus précis et plus fiables que les paramètres échographiques, le nombre de cathétérismes de contrôle systématiques dans les 6 mois était trop insuffisant pour obtenir une analyse correcte des résultats. Cependant une observation des données a été faite sur un sous groupe des 13 patients ayant eu un cathétérisme droit au stade initial et dans les 6 premiers mois de traitement. Une analyse statistique de l'évolution des valeurs hémodynamiques au stade initial et à 6 mois de traitement a été faite sur ce sous-groupe, en utilisant le test de Wilcoxon. Les valeurs données sont les moyennes et écarts-type à l'état de base et à 6 mois de traitement et les résultats sont présentés sur les figures 9a, 9b et 9c.

L'IC augmentait de manière significative à 6 mois ($2,33 \pm 0,55 \text{ L/mn/m}^2$ à l'état initial vs $2,83 \pm 0,56 \text{ L/mn/m}^2$ à 6 mois de traitement, $p= 0,02$) et les RVP avaient tendance à s'améliorer ($9,1 \pm 3,59 \text{ UW}$ initialement vs $7,4 \pm 3,05 \text{ UW}$ à 6 mois, $p= 0,15$), mais ce résultat était non significatif. Par contre, la PAPm avait tendance à augmenter à 6 mois ($44,8 \pm 9,01 \text{ mmHg}$ initialement vs $46 \pm 18,44 \text{ mmHg}$ à 6 mois, $p= 0,75$). La PAPm diminuait dans 8 cas sur 13 (61,5%).

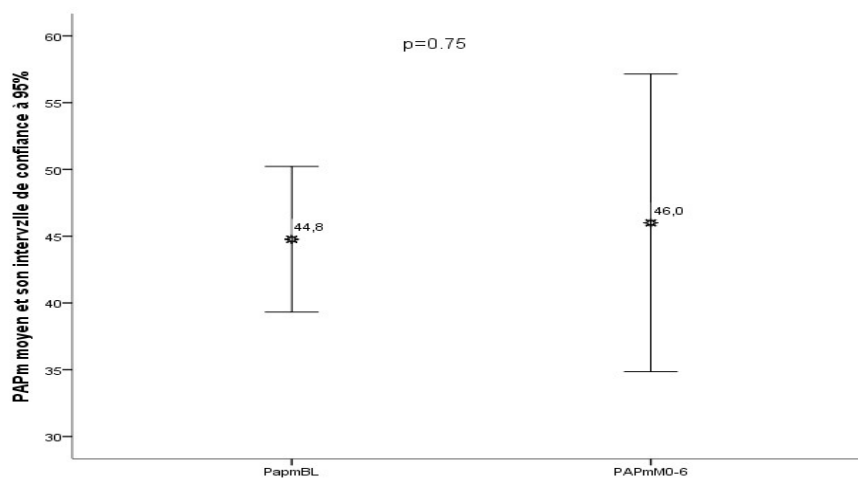


Figure 9a_ Evolution de la PAPm (en mmHg)

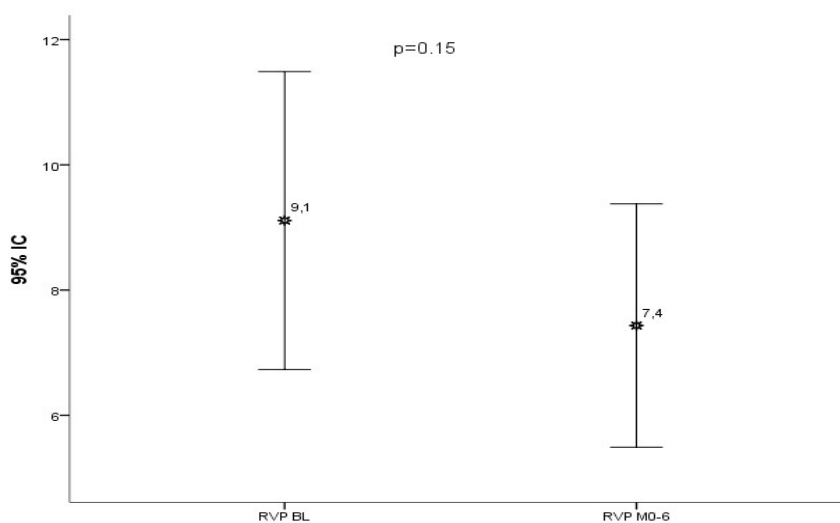


Figure 9b_ Evolution des RVP (en UW)

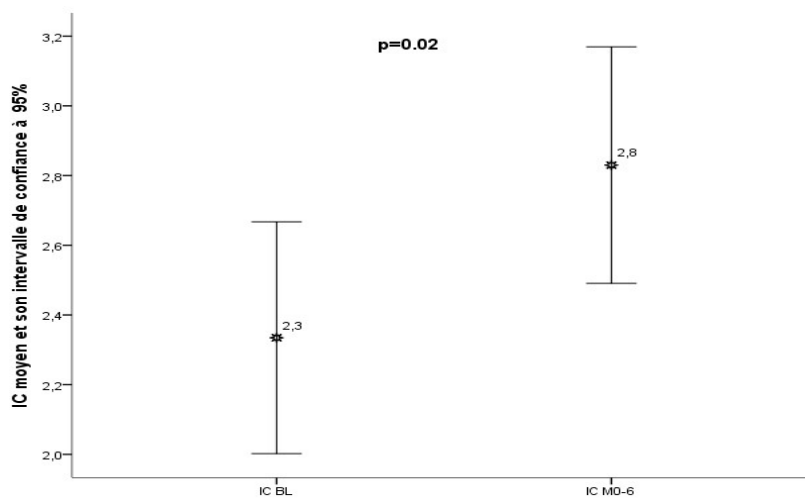


Figure 9c_ Evolution de l'IC (en L/mn/m²)

4/ Identification de facteurs pronostics

Les résultats de l'analyse univariée sont résumés dans le tableau 10. Seule la DLCO initiale < 40% est revenue comme facteur de mauvais pronostic significatif. En l'absence d'autre facteur significatif, l'analyse multivariée n'a pas été faite.

Variable	HR	IC à 95%	p-value
Age	1,03	0,98-1,07	0,28
Homme	1,05	0,40-2,75	0,93
Diagnostic à l'état stable	0,67	0,27-1,65	0,38
TM6			0,51
<250 m vs >350 m	0,28	0,03-2,47	
[250-350 m] vs >350 m	0,89	0,27-3,02	
Pas d'hypoxie	0,39	0,05-2,95	0,36
Monothérapie vs ttt combiné	0,48	0,19-1,24	0,13
Débit cardiaque non altéré	2,1	0,76-5,78	0,15
Patho de base non emphysémateuse	1,04	0,39-2,73	0,93
DLCOi < 40 %	2,92	1,03-8,32	0,04
PAPSi ≥ 75 mmHg	1,69	0,66-4,37	0,28
Nt-proBNPi >1000	0,96	0,29-3,16	0,95

Tableau 10 Analyse univariée de facteurs associés à la mortalité

ttt: traitememnt, DLCOi: DLCO initiale, PAPsi: PAPs initiale, nt-proBNPi: nt-proBNP initiaux

5/ Modification thérapeutique en cours de traitement

En suivant les modifications de traitement opérées durant le suivi des patients, on notait un changement pour 15 patients. On relèvait une escalade thérapeutique dans 5 cas (4 passages de la monothérapie à la bithérapie et 1 passage de la bithérapie à la trithérapie). Au contraire, le traitement était réduit dans 10 cas (6 monothérapies définitivement arrêtées et 4 bithérapies passées en monothérapie). Le principal motif de diminution du traitement était l'absence d'amélioration ou la dégradation de l'hypoxie ou des paramètres hémodynamiques. Dix patients ont poursuivi le traitement initial à l'identique ou avec un changement de molécule au sein de la même famille. Quatre patients sont décédés très rapidement après mise en route du traitement (3 en monothérapie et 1 en bithérapie) et pour 2 patients présentant mauvaise observance, suivi n'a pas été interprétable.

Concernant les autres effets indésirables, on rapportait 3 cas de perturbation du bilan hépatique sous bosentan justifiant un arrêt définitif de traitement. Un patient a présenté une diarrhée importante à la mise en route du bosentan, amenant un simple diminution de posologie et un patient a « mal toléré » le bosentan, sans plus de détails et a arrêté le traitement.

IV-DISCUSSION

Cette étude rétrospective monocentrique constitue un état des lieux des pratiques et des résultats de la prise en charge au CHU de Nantes des patients porteurs d'une HTP sévère du groupe 3, sous traitement spécifique. D'importants biais méthodologiques sont à déplorer et limitent l'extrapolation de conclusions à partir de nos résultats.

1/ Les limites

Étudier une pathologie mortelle et rare signifie souvent travailler à partir d'une faible population incluse sur une longue période. Trente patients ont été ici inclus sur 10 ans avec une moyenne de suivi de 38,6 mois (11 ans et 9 mois au maximum, 2 mois au minimum). Le caractère rétrospectif de l'étude s'accompagne d'un manque d'homogénéité lors de la réalisation du bilan initial et du rythme des bilans de suivi. On peut également pointer une hétérogénéité de l'état des patients lors des bilans initiaux et de suivi. En effet, dans plusieurs cas les bilans ont été réalisés à l'occasion d'une hospitalisation pour décompensation cardio-pulmonaire. L'utilisation des données échographiques et non du cathétérisme droit représente également une source de biais, les ETT n'étant pas réalisées par le même cardiologue au cours du suivi alors qu'il s'agit d'un examen opérateur-dépendant. De ces conditions découlent un manque de données important ou des données non exploitables.

Une difficulté supplémentaire du sujet est le risque de mal juger le groupe d'appartenance du patient porteur d'une HTP. Chez les patients cumulant des co-morbidités potentiellement responsables d'HTP, il est fréquent de méconnaître le mécanisme exact du développement de la pathologie vasculaire. On peut supposer dans ces cas précis une origine multi-factorielle, compliquant l'attribution de l'HTP à un groupe unique et un seul mécanisme. Une autre situation pouvant faire discuter l'appartenance de l'HTP au groupe 3 est le cas de l'HTP associée à une BPCO peu sévère isolée, sans emphysème. En l'absence d'hypoxie chronique, l'aptitude du TVO isolé à provoquer une HTP peut être contestée. Dans ce cas, en l'absence de co-facteurs respiratoires favorisant l'HTP, le diagnostic d'HTAP du groupe I, indépendant de la pathologie respiratoire, peut être envisagé. Ces remarques sont particulièrement valables dans les cas peu fréquents d'HTP sévères.

Dans notre population, toutes les BPCO étaient compliquées d'un emphysème pulmonaire identifié au scanner mais aucun score d'emphysème n'a été établi. Certains patients présentaient des co-morbidités aggravant l'HTP : hépatopathie, cardiopathie congénitale, cardiopathie gauche (cf III-1C). Enfin, deux patients présentaient des profils à la limite du groupe 3: l'un présentait une hypoxie marquée (OLD à 5l/min) sans hypercapnie et un syndrome restrictif isolé favorisé par une obésité mais pour lequel nous ne disposons pas de TDM thoracique, ni de DLCO. L'HTP sévère pouvait dans ce cas être liée soit au syndrome restrictif dont l'étiologie n'était pas documentée, soit être du groupe 1 et donc indépendante de la pathologie respiratoire. Il a été mis sous bithérapie et est rapidement décédé. Dans le second cas, le patient présentait un syndrome restrictif sur obésité et ascension de coupole sans hypoventilation alvéolaire ni anomalie parenchymateuse, un SAOS appareillé et une cirrhose alcoolique sans gradient trans-hépatique. Il était initialement peu hypoxique (saturation à 95-97% en AA), sans franche altération de la DLCO. L'origine de l'HTP sévère pouvait donc se discuter, soit du groupe 3, soit du groupe 1, soit multi-factorielle. Ce patient a été mis sous bithérapie, qui l'a amélioré dans un premier temps puis il s'est secondairement aggravé au plan de l'hypoxie associé à une diminution du VEMS.

2/ Survie et caractéristiques des patients

L'analyse de la survie constituait l'objectif principal de l'étude. Les valeurs de survie à 1 an de 79%, à 2 ans de 65,5% et à 5 ans de 25% sont proches des données de la littérature. L'étude rétrospective multicentrique de Tanabe et al. sur 101 patients porteurs d'HTP sévère associée à une pathologie respiratoire et mis sous traitement spécifique a rapporté une survie à 1 an de 74%, à 3 ans de 47,2% et à 5 ans de 27%(66).

Un registre britannique monocentrique ASPIRE a répertorié 1737 patients porteurs d'une HTP, adressés au centre de référence entre 2001 et 2010. Le groupe 3 représentait 178 patients dont 101 patients BPCO. Parmi ces derniers 59 avaient une HTP sévère avec une PAPm > 40mmHg. L'âge moyen au diagnostic était $68,5 \pm 9,7$ ans avec une prédominance masculine (63% de l'effectif). Les auteurs décrivaient le sous-groupe des patients BPCO avec une HTP sévère comme présentant un phénotype particulier caractérisé par une POD plus élevée, un IC et une saturation en oxygène du sang veineux mêlé (SvO₂) plus basses. Ils présentaient également une dégradation plus importante des échanges gazeux (plus hypoxémiques et hypocapniques) alors que leurs performances spirométriques étaient meilleures, un score de dyspnée et une capacité à l'effort plus altérés que dans le groupe HTP-faible à modérée. La survie à 1 an et 3 ans était significativement moins bonne dans le groupe HTP-sévère, respectivement à 70% et 33% dans le groupe sévère et 83% et 55% dans le groupe HTP-faible à modérée(67).

Deux études rétrospectives françaises publiées en 2005 ont décrit le sous-groupe singulier des patients porteurs d'une HTP sévère associée à une BPCO. Thabut et al. ont étudié 215 patients BPCO sévères ayant eu un cathétérisme droit en vue d'une chirurgie de résection pulmonaire ou de transplantation pulmonaire. La PAPm moyenne dans l'effectif était de $26,9 \pm 8,1$ mmHg (la PAPm était entre 25 et 35 mmHg dans 50,2% des cas, entre 35 et 45 mmHg dans 39,7% des cas et supérieure à 45 mmHg dans 3,7% des cas). L'analyse multivariée mettait en évidence une association significative de la PAPm, de la P(A-a) O₂ et de la PAPO, évoluant dans le même sens, et une association de la PAPm et de la PaO₂ évoluant en sens contraire. Une analyse en cluster (méthodes statistiques d'analyse des données permettant de diviser un effectif en sous-groupes homogènes, partageant des caractéristiques communes) a été faite et a permis d'individualiser un sous-groupe de patients porteurs d'une HTP sévère avec hypoxémie profonde contrastant avec un trouble ventilatoire modéré. Ce groupe, représentant 7,4% de l'effectif, était caractérisé par une PAPm plus élevée (la moyenne de la PAPm est de $39,8 \pm 10,2$ mmHg), une PaO₂ au repos plus basse ($46,2 \pm 15,7$ mmHg), une PaCO₂ plus basse, une P(A-a) O₂ plus haute et un VEMS plus haut (la moyenne du VEMS était de $48,5 \pm 11,8\%$) que dans le reste de l'effectif. Ces différences étaient statistiquement significatives. Aucun shunt droit-gauche n'était retrouvé au scanner thoracique injecté.

L'équipe du Pr Chaouat a présenté un travail sur 998 patients BPCO en insuffisance respiratoire chronique et ayant eu des explorations hémodynamiques. Cette étude retrouvait de nouveau un faible pourcentage de l'effectif (27 patients) présentant une HTP sévère. Il était précisé que 16 patients de ce sous groupe présentaient une autre cause d'élévation des RVP associée à la BPCO (généralement un SAOS, un syndrome d'obésité-hypoventilation ou une cardiopathie gauche). L'analyse faite sur les 11 patients avec une HTP sévère uniquement liée à une BPCO confortait les résultats de Thabut et al., puisqu'ils présentaient des caractéristiques similaires : une altération plus importante des échanges gazeux (PaO₂, PaCO₂ et DLCO

significativement plus basses que dans le reste de l'effectif), une obstruction bronchique plus modérée (moyenne du VEMS à 50%). Les auteurs précisait également que dans ce sous-groupe la POD était significativement plus haute et l'IC significativement plus bas que dans les groupes de patients dont la PAPm était entre 20 et 40mmHg. Les exacerbations étaient également plus sévères et la survie était significativement plus courte(18).

On voit donc se dessiner une catégorie de patients BPCO développant une HTP avec une prédominance de la maladie vasculaire. Une notion importante à retenir est que devant une HTP sévère associée à une BPCO, il est primordial de rechercher résolument une autre cause d'élévation des RVP. Dans notre étude, on notait que le VEMS du sous groupe de patients BPCO n'était pas très abaissé avec une moyenne à $63 \pm 20\%$. Mais il existait au sein de ce groupe certains patients présentant d'évidents co-facteurs participant à l'élévation de la PAP.

3/ Les traitements spécifiques

Les traitements spécifiques stabilisent voire améliorent l'HTP grâce à deux actions: leur effet vaso-dilatateur pulmonaire et anti-prolifératif au niveau endothélial. Dans le cas de l'HTP du groupe 3, l'action anti-proliférative peut être intéressante pour limiter le remodelage vasculaire et diminuer les RVP, en revanche la vaso-dilatation risque d'aggraver l'hypoxie. La figure 10 résume les différents mécanismes d'action des familles de molécules.

A/ Dans la BPCO

Une fois de plus, la majorité des études sur l'utilisation de traitements spécifiques dans l'HTP du groupe 3 concernent l'HTP liée à la BPCO.

a- Les PDE-5I

La grande famille des enzymes PDE (phosphodiésthérase) inactive et dégrade la cGMP (cyclic guanosine monophosphate) qui est un important médiateur vasoactif permettant une vasodilatation et une inhibition de la prolifération, via l'activation de PKG (c-GMP dependent protein kinase). Les PDE sont exprimés en grande quantité dans les cellules musculaires lisses (CML) des vaisseaux pulmonaires. En occupant le site catalytique de la PDE-5, les PDE-5I (sildenafil et tadalafil) bloquent la dégradation de la cGMP, prolongeant son action vasodilatatrice et anti-proliférative. Dans l'HTAP, il est bien connu qu'il existe une surexpression de PDE(68). Une étude menée en 2003 par l'équipe de Sebkhi sur des rats soumis à une hypoxie, rapportait une large expression de PDE dans les CML des vaisseaux pulmonaires associée à la muscularisation des artérioles pulmonaires(69).

En théorie, les PDE-5I peuvent donc être des molécules intéressantes dans le cadre d'HTP du groupe 3 et ciblent la vascularisation pulmonaire car les PDE-5 sont avant tout présentes dans les vaisseaux pulmonaires.

Dans la littérature, on retrouve quelques essais randomisés de patients BPCO avec une HTP(70–72).

Une méta-analyse de 9 essais contrôlés et randomisés portant sur l'utilisation de thérapeutiques spécifiques (7 avec le sildénafil et 2 avec le bosentan) chez des patients BPCO porteurs ou non d'HTP au repos, concluait que l'utilisation de traitements spécifiques, et en particulier le sildénafil, permettait une amélioration de la capacité à l'effort et une diminution de la PAP lorsque l'HTP était sévère(73). Dans l'étude de Blanco et al. sur l'HTP non sévère, l'utilisation du sildénafil apportait certes une amélioration hémodynamique avec une diminution de la PAP au repos et à l'effort, mais elle aggravait le rapport V/P, dégradant les échanges gazeux(70).

b- Les ERA

L'endothéline-1 (ET-1) est un puissant vasoconstricteur et favorise la prolifération cellulaire des CML des artères pulmonaires. Il existe 2 types de récepteurs à l'ET-1: l'endothelin receptor A (ETAR) et l'endothelin recepto B (ETBR). ETAR est fortement exprimé dans les CML vasculaires contribuant à la vasoconstriction et à la prolifération des CML dans l'HTAP. L'ETBR qui est surtout localisé dans les cellules endothéliales, où son activation par ET-1 entraîne une action vasodilatatrice, augmente la production de PGI₂ (prostaglandine) et de NO. Le bosentan et le macitentan sont 2 inhibiteurs à la fois d'ETAR et ETBR, alors que l'ambrisentan est inhibiteur sélectif d'ETAR(68). La surexpression des récepteurs de l'ET-1 est un mécanisme important de dysrégulation endothéliale, retrouvée dans l'HTAP et dans les vaisseaux pulmonaires exposés à la fumée de cigarette.

Une étude animale a montré que le bosentan inhibe le développement d'HTP chez les rats hypoxiques(74) et une étude *in-vitro* sur des cellules humaines exposées à la fumée de cigarette a rapporté que le bosentan permettait de diminuer la surexpression d'ETAR et ETBR(75).

Valerio et al. ont réalisé en 2009 un travail randomisé non en double aveugle, sur 32 patients BPCO avec HTP confirmée au cathétérisme droit. Pendant 18 mois, une moitié de l'effectif a reçu un traitement par bosentan 250 mg/ j et le groupe contrôle a reçu un placebo. Les patients sous bosentan amélioraient leur capacité à l'effort (augmentation du TM6 de 257 m à 321 m) sans modification des échanges gazeux, ainsi que leur hémodynamique: la PAPm diminuait significativement comparée à la valeur initiale et les RVP avaient tendance à diminuer, alors que la PAPm augmentait dans le groupe contrôle en fin de période d'observation. Ces améliorations hémodynamiques étaient retrouvées dans tous les groupes de classe GOLD mais étaient particulièrement marquées chez les patients les plus sévères GOLD IV(76).

Ces résultats encourageants sont contrastés par les conclusions d'une autre étude contrôlée randomisée, en double aveugle menée par Stolz et al. sur 30 patients BPCO GOLD III et IV. Partant du principe que l'HTP d'effort est fréquente dans la BPCO sévère sans qu'il y ait obligatoirement d'HTP de repos, la présence d'une HTP au repos n'était pas un critère d'inclusion. L'objectif de l'étude étant de rechercher l'effet du bosentan sur la capacité d'effort, le critère de jugement principal était l'amélioration de la distance parcourue au TM6. Durant 12 semaines, deux tiers des patients étaient traités par bosentan (125mg/j puis 250mg/j) et un tiers recevait un placebo. Il n'y a pas eu d'amélioration de la distance parcourue au TM6 à 12 semaines dans le groupe sous bosentan, ni d'amélioration hémodynamique en ETT et l'étude rapportait une dégradation significative de la PaO₂(77).

c- Les PGI2

La prostaglandine I2 est un puissant vasodilatateur synthétisé par l'endothélium et agit via les récepteurs de la prostacycline exprimés à la surface des CML des vaisseaux au niveau de la vascularisation pulmonaire et des autres tissus. L'activation de ces récepteurs par PGI2 active la production d'AMP cyclique, ce qui induit une vasodilatation via la protéine kinase A (PKA). PGI2 a par ailleurs une action anti-thrombotique et anti-proliférative. Les traitements prostanoïdes (époprosténol, iloprost, tréprostinil, beraprost) sont des analogues de synthèse de la PGI2, de demi-vie très courte. Ils visent à rétablir l'action du PGI2 endogène, dont la production est réduite notamment dans l'HTAP et la BPCO (cf *I-2Bc*). Ces traitements ne sont pas sélectifs pour la vascularisation pulmonaire, puisque les récepteurs de la prostacycline existent dans la circulation systémique et peuvent donc être responsable d'hypotension artérielle.

Dernaika et al. a proposé une étude non contrôlée sur 10 patients BPCO présentant des arguments pour une HTP en ETT. Ces patients amélioraient significativement leur performance à l'effort après inhalation d'iloprost, sans altération de la PaO₂, ni modification de la tension artérielle systémique. La distance parcourue au TM6 passait de 269 m en moyenne à 324 m après une inhalation de 2,5 µg d'iloprost, et 330 m après la deuxième inhalation. Deux heures après la dernière prise, la performance retournait vers sa valeur initiale à 275 m(78). En théorie, il paraît logique que dans un contexte de maladie respiratoire, un traitement vasodilatateur pulmonaire soit plus adapté par voie inhalée pour assurer son action au niveau des zones pulmonaires bien ventilées.

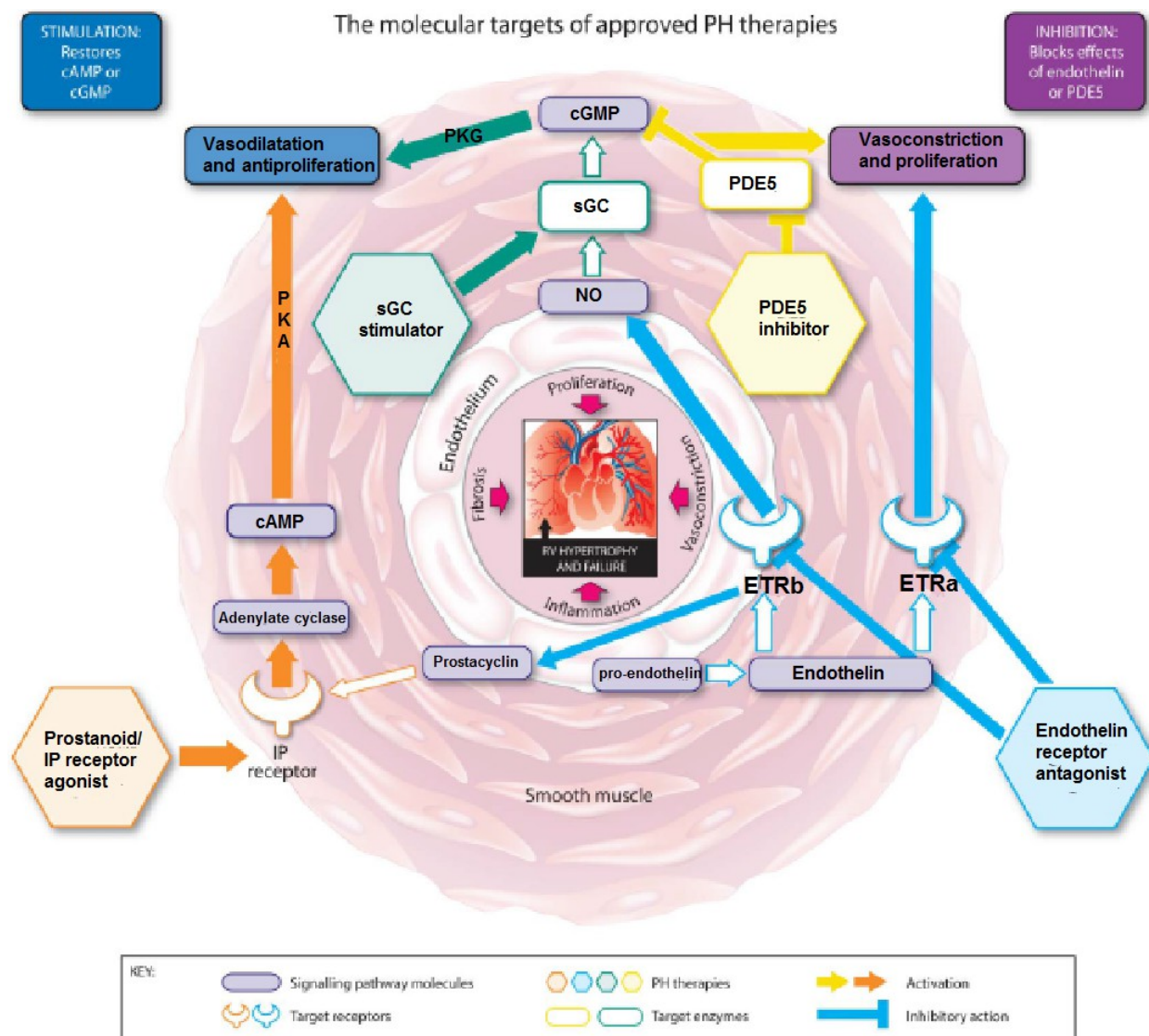


Figure 10 Mécanismes d'action des traitements spécifiques. D'après M Humbert. Thorax 2016

d-Le NO inhalé (Noi)

L'endothélium synthétise un facteur relaxant dérivé de l'endothélium assimilé au NO (EDRF/NO) qui joue un rôle vasorelaxant. En stimulant la guanylate cyclase soluble (s-CG), il augmente le taux de c-GMP et provoque dans la CML un relâchement des fibres musculaires induisant une vasodilatation. Cette voie est également empruntée par les PDE-5I. La vasodilatation EDRF/NO induite fait défaut dans les pathologies pulmonaires hypoxiques, par diminution de l'expression de NO synthétase. Le NOi est un vasodilatateur artériel et veineux, selon un mécanisme d'action identique au EDRF/NO. Le NOi est le premier gaz à usage médical à être pourvu d'une autorisation temporaire d'utilisation. Il est rapidement inactivé par l'hémoglobine circulante au voisinage de son point de diffusion à travers la barrière alvéolo-capillaire. Sa durée de vie est donc très courte (6 à 10 secondes) et il exerce ainsi une action sélective sur la circulation artérielle pulmonaire et n'a pas d'effet systémique significatif. A la différence de

l'EDRF/NO endogène qui exerce un effet vasodilatateur permanent, le NOi n'agit que sur les vaisseaux pulmonaires constrictés. Il est sans effet sur la circulation pulmonaire normale. Sa toxicité réside dans la formation possible de NO₂ (est dépendant de la concentration en NO et O₂) qui est responsable de broncho-constriction et de majoration de la méthémoglobinémie dans certains cas (déficit en G6PD, en méthémoglobine réductase, et chez les prématurés)(79).

Yoshida et al. ont étudié en 1997 l'effet du NOi sur le plan hémodynamique et au niveau des échanges gazeux(80). Un cathétérisme droit et des prélèvements gazeux ont été réalisés chez 10 patients BPCO GOLD III et IV en AA, avec l'ajout de NO (2ppm) dans la pièce, sous O₂ seul 1L/min aux lunettes et sous O₂+ NO (2ppm). Les patients étaient maintenus 10 minutes dans chaque condition. Les résultats concluaient à une amélioration hémodynamique sans amélioration de la PaO₂ lorsque le NO était ajouté à l'air de la pièce: la PAPm diminuait ($23,1 \pm 2,5$ vs $20,6 \pm 2,2$ mmHg) et les RVP diminuaient de façon significative par rapport aux résultats en AA, ($p < 0.05$). La co-administration de NO et O₂ permettait à la fois une amélioration de l'hémodynamique et de l'hypoxémie comparé à l'apport d'O₂ seul: la PAPm diminuait ($21,4 \pm 2,3$ vs $19,7 \pm 1,8$ mmHg), les RVP diminuaient et la PaO₂ augmentait ($91,4 \pm 6,6$ vs $111,5 \pm 7,8$ mmHg), ($p < 0.05$).

Une étude prospective, randomisée et contrôlée a été publiée en 2003 par Vonbank et al.. Quarante patients porteurs d'une HTP associée à une BPCO déjà sous OLD ont été randomisés pour recevoir soit de l' O₂ seul, soit de l' O₂ + NO pulsé, durant 3 mois(81). Les paramètres hémodynamiques (PAP, RVP et débit cardiaque) étaient significativement améliorés sous O₂ + NO pulsé comparé à l' O₂ seule. Sous O₂ + NO pulsé, la PAPm diminuait de 27,6 mmHg à 20,6 mmHg et le débit cardiaque augmente de 5,6 L/mn à 6,1 L/mn. La PaO₂ ne se dégradait pas, la pression systémique et la fonction cardiaque gauche n'étaient pas modifiées. Le NO était délivré de manière pulsée, c'est à dire que le dispositif délivrait un petit bolus à l'initiation de chaque inspiration. Comparé au NO en continu, cette méthode permettait de limiter la formation de NO₂. Pour les auteurs, le problème majeur du NOi était son application de façon sécurisée aux patients ambulatoires.

e-Les statines

L'utilisation des statines peut se révéler intéressante dans l'HTP du groupe 3 car elles ont des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, antithrombotiques et elles restaurent la fonction endothéliale(82). De plus, elle peuvent réduire la synthèse d'ET-1(83).

Une étude randomisée et contrôlée sur l'utilisation de la pravastatine 40mg/j apporte des résultats encourageants. Cinquante-trois patients BPCO avec des arguments échographiques pour une HTP (PAPs > 35mmHg) traités par pravastatine pendant 6 mois ont significativement augmenté leur temps d'effort, diminué leur PAPS et leur score de dyspnée Borg, comparé au groupe contrôle sous placebo(84).

f- Population particulière

Un travail rétrospectif et monocentrique a été récemment publié sur les caractéristiques et l'évolution sous traitement spécifique de patients porteurs d'une HTP sévère associée à une BPCO modérée. Comme décrit précédemment, ces patients semblaient présenter un profil particulier. Quarante-huit patients avec une HTP pré-capillaire sévère (PAPm > 35 mmHg) ont été

inclus, dont 28 patients avec un TVO modéré (VEMS > 50%) et 20 patients constituant le groupe contrôle avec un TVO sévère (VEMS < 50%). Dans le groupe étudié, la moyenne des PAPm était initialement à $44,2 \pm 8,7$ mmHg. La majorité des patients était traitée par ERA en monothérapie (23 sur 28). A 3 mois on retrouvait une tendance à l'amélioration hémodynamique, qui se confirmait à long terme, puisqu'à 6 ou 12 mois le débit cardiaque s'améliorait significativement (de $2,5 \pm 0,7$ L/mn initialement à $3,2 \pm 0,6$ L/mn à 6/12 mois), ainsi que les RVP qui diminuaient (de $8,4 \pm 0,2$ UW initialement à $5 \pm 1,7$ UW à 6/12 mois). En revanche, la PAPm ne se modifiait pas au cours du temps et la PaO₂ se dégradait légèrement. La médiane de survie pour ce groupe était de 36 mois.

Les études randomisées, contrôlées, en double aveugle sur de grands effectifs sont rares concernant l'utilisation des traitements spécifiques, et les résultats des travaux actuellement présents dans la littérature sont contradictoires. On ne peut donc aujourd'hui pas recommander leur utilisation surtout dans le cadre le plus fréquent de l'HTP modérée associée à la BPCO. En revanche, les travaux doivent se poursuivre sur l'HTP sévère du groupe 3 et l'intérêt des traitements spécifiques reste discuté: ces patients doivent être inclus dans des protocoles de recherche.

B/ Dans la FPI

Les travaux publiés sur l'efficacité des traitements spécifiques dans l'HTP liée à la fibrose pulmonaire sont plus rares.

a-Les PDE-5I

L'utilisation du sildénafil semble présenter un bénéfice chez les rats exposés à la bléomycine, à la fois sur la fibrose pulmonaire et l'HTP(85).

Chez l'homme, peu d'études sont publiées. Le sildénafil a fait l'objet d'un essai contrôlé américain sur 180 patients porteurs d'une FPI évoluée (DLCO < 35%). Cette étude ne s'intéressait pas à la présence ou non d'une HTP, mais une pré-analyse a été réalisée à partir des 119 patients ayant bénéficié d'une ETT, dont 22 présentaient une anomalie cardiaque ventriculaire droite (hypertrophie, dysfonction systolique). Comparé au placebo, le sildénafil améliorait la qualité de vie (St George's Respiratory Questionnaire) des patients présentant une hypertrophie ventriculaire et/ou une dysfonction systolique droite et ralentissait la diminution du TM6 chez les patients ayant uniquement une dysfonction systolique(86).

b- Les ERA

ET-1 est impliquée à la fois dans la dysfonction endothéliale liée à l'HTP et dans la fibrose pulmonaire par ses propriétés fibro-prolifératives. Elle joue notamment un rôle dans la prolifération des fibroblastes et la synthèse du collagène(87). Un intérêt tout particulier a donc été porté aux molécules antagonistes des récepteurs d'ET-1, d'autant que des études ont montré chez le rat porteur de fibrose pulmonaire induite par la bléomycine, une réduction par le bosentan de la production de collagène dans les alvéoles(88) et une diminution du développement d'HTP(89).

Chez l'homme, 3 études contrôlées ont évalué l'innocuité et l'efficacité des différents ERA sur la FPI avec des résultats décevants. Dans l'étude BUILD-3(90), le bosentan était bien toléré mais ne prouvait pas son efficacité dans la FPI, comme l'étude MUSIC qui s'intéressait au

macitentan. L'étude ARTEMIS-IPF(91) a été arrêtée prématurément devant une augmentation du taux de progression de la FPI et du nombre d'hospitalisation pour dégradation respiratoire sous ambrisentan. Suite aux résultats de l'étude, l'utilisation de ce traitement est contre-indiquée dans la FPI par l'Agence Européenne du Médicament. Ces études ne s'intéressaient pas spécifiquement aux patients avec une HTP associée. Les données dans la littérature manquent indiscutablement sur le sujet.

c- Les PGI2

L'utilisation de PGI2 semble plus appropriée par voie inhalée car elle permet une plus grande sélectivité pour la circulation pulmonaire. Olschewski et al. ont montré, lors de la prise de PGI2 inhalé, une diminution de la PAP et des RVP, sans modification de la pression artérielle systémique, ni dégradation de l'hypoxie. En revanche, l'administration IV permettait une amélioration de l'hémodynamique au détriment de la pression artérielle systémique et des échanges gazeux(92).

4/ Facteurs pronostiques

Dans notre étude, le faible effectif et les données manquantes limitaient l'évaluation de potentiels facteurs pronostiques. Seule la DLCO initiale est retrouvée comme étant un facteur de mauvais pronostic en analyse univariée. Cette donnée est reconnue dans l'HTAP avec un seuil à 45%(93,94). Le résultat de l'analyse de la distance initiale au TM6 est étonnant puisque les plus mauvaises performances sont associées à une meilleure survie. Il n'y a pas d'explication évidente à ce résultat mais il faut noter que les bornes choisies ($\leq 150\text{m}$, $150\text{-}250\text{m}$, $250\text{-}350\text{m}$, $\geq 350\text{m}$) étaient plus basses que les bornes recommandées dans l'évaluation du risque des patients hypertendus pulmonaires ($<165\text{m}$, $165\text{-}440\text{m}$, $>440\text{m}$) car les patients de l'effectif, porteurs d'une pathologie respiratoire chronique, présentaient à l'état initial des distances de marches très réduites. Pour cette raison des bornes plus basses, correspondant au seuil de l'index de BODE ont été préférées. Par ailleurs, les conditions de réalisation du test étaient relativement hétérogènes entre les patients, celui-ci ayant été réalisé pour certains patients sous O_2 et à différents débits. L'évaluation de la capacité d'effort par le TM6 est un test peu coûteux, facilement accessible mais dont l'appréciation des résultats doit prendre en compte d'autres paramètres (l'âge, le sexe, le poids, la taille).

Le résultat de l'analyse de l'IC initial est également surprenant puisqu'un IC non altéré ($> 2,5 \text{ L/min}$) est associé à un risque de décès augmenté, sans qu'une justification satisfaisante ne puisse être donnée.

Il faut enfin mentionner que le bilan initial n'était pas toujours réalisé à l'état stable, ce qui explique qu'un taux de nt-proBNP $> 1000 \text{ pg/ml}$ soit associé à une diminution du risque de décès.

L'âge, la DLCO, la SvO₂ et le stade fonctionnel de dyspnée sont les 4 facteurs pronostiques indépendants qui ressortaient de l'étude du registre ASPIRE (*ref*). Dans une étude rétrospective s'intéressant à l'HTP sévère liée à différentes causes respiratoires (BPCO, SEF, PID, connectivite), les facteurs indépendants de meilleur pronostic en analyse multivariée étaient: un

traitement par PDE-5I, une HTP liée à une BPCO ou une pneumopathie dans le cadre d'une connectivite plutôt qu'à un SEF(66).

5/ Evolution

Les multiples limites de notre étude restreignent les conclusions que nous pouvons tirer de nos résultats. Globalement les patients de notre effectif sous traitement spécifique avaient tendance à s'améliorer au point de vu biologique de façon significative (nt-proBNP) et échographique mais non significativement (PAPS) et concernant le sous-groupe réévalué par cathétérisme droit à 6 mois, le débit cardiaque s'améliorait significativement. Il est difficile de déterminer la tendance suivie par les autres paramètres.

L'évolution de la dyspnée est interprétée dans le chapitre de Résultats (*III.3-b*). Il est difficile de dégager une tendance d'évolution du TM6. Son analyse comporte un biais de confusion important puisque pour un même patient il a parfois été réalisé sous différents débits d'oxygène selon l'évolution de l'état respiratoire du patient. A la différence du TM6 initial, l'évolution du TM6 n'est pas reconnue comme un facteur pronostique(5).

Il faut soulever le problème complexe des multiples paramètres influençant l'évolution de l'état respiratoire chez ces patients présentant à la fois une HTP sévère et une maladie respiratoire chronique. Il est difficile de conclure avec certitude qu'un changement d'état du patient (dégradation ou amélioration) soit en lien uniquement avec la prise d'un traitement. En effet, il n'est pas aisé de faire la part entre l'évolution de la maladie pulmonaire ou vasculaire ou bien encore la survenue d'autres facteurs comme la poursuite d'une intoxication tabagique, la prise de poids liée à l'arrêt d'activité sportive, la dépression, le SAOS, l'aggravation d'une cardiopathie gauche. Il est important de ne pas sous-estimer ces facteurs. L'évolution des EFR et des données échographiques ou hémodynamiques peut être un indice, la réalisation de bilans complémentaires à la recherche d'autres causes d'aggravation ou la réponse à un traitement d'épreuve (diurétique) peuvent parfois orienter. En revanche, les paramètres mesurant les échanges gazeux (PaO_2 , DLCO, etc) ne sont pas toujours d'une grande aide car ils sont perturbés à la fois par l'atteinte parenchymateuse et l'atteinte vasculaire.

Il existe peu d'outils pour différencier l'atteinte pulmonaire de l'atteinte vasculaire. La mesure de la DLCO seule est influencée à la fois par la détérioration de la membrane alvéolo-capillaire et par l'HTP. Se basant sur des propriétés différentes de transfert du CO et du NO du compartiment alvéolaire au compartiment sanguin, la mesure du ratio DLNO (diffusion pulmonaire du NO)/DLCO est plus complète que la DLCO seule. Ce ratio permet dans certaines situations de préciser le mécanisme responsable de la détérioration des échanges gazeux. Le ratio DLNO/DLCO est par exemple augmenté en cas de raréfaction vasculaire pulmonaire, car dans ce cas la DLCO est d'avantage affectée que la DLNO. Le ratio est au contraire diminué en cas d'atteinte de la surface d'échange par une PID. L'interprétation du ratio DLNO/DLCO est difficile en cas de distension pulmonaire ou lorsque deux pathologie sont intriquées (PID et HTP). Peu d'études sont disponibles sur l'utilisation du double transfert CO/NO dans ce cas précis(95).

La prise en charge de ces patients par des traitements spécifiques est donc bien complexe et leur évolution difficile à prévoir.

6/ Prédire la sévérité de l'HTP

Il n'y a pas actuellement d'explication claire au développement d'une HTP sévère chez certains patients insuffisants respiratoires chroniques. Les 2 principales hypothèses concernant le cas de l'HTP sévère associée à un TVO modéré sont résumées par les Pr Weitzenblum et Chaouat(96). Il peut s'agir d'une forme de réponse accrue à la situation d'hypoxie chronique. Il existe en effet une variabilité inter-individuelle de réactivité de la circulation pulmonaire à l'hypoxie aiguë via la VPH (*cf I-2Ba*)(35). On peut envisager que chez des patients présentant un profil "très répondeur" à l'hypoxie aiguë, une situation d'hypoxie chronique génère une élévation forte et permanente des résistances vasculaires pulmonaires, responsable à terme d'HTP chronique sévère. Le type de profil de réactivité à l'hypoxie pourrait être sous-tendu par des éléments d'ordre génétique. La possibilité d'une prédisposition génétique est confortée par une étude qui s'est intéressée au lien entre le polymorphisme du gène codant pour la sérotonine et la sévérité de l'HTP dans la BPCO(97). Partant du constat que la sérotonine (5-HT) et son transporteur (5-HTT) ont un rôle dans l'hyperplasie des CML pulmonaires et le remodelage vasculaire(98), 103 patients BPCO ont eu une détermination du génotype de 5-HTT et du niveau de PAP par cathétérisme droit ou ETT. Le génotype LL était associé à un niveau d'expression de 5-HTT dans les CML vasculaires pulmonaires plus élevé que dans les 2 autres génotypes LS et SS. De plus, ce phénotype LL était associé à des valeurs plus élevées de PAP que dans les génotypes LS et SS. Dans ce travail, le niveau de sévérité de l'HTP paraît donc directement lié au polymorphisme du 5-HTT(97).

La seconde hypothèse est l'association fortuite d'une BPCO avec un TVO modéré et une HTP sévère alors considérée comme HTAP. Cette hypothèse est justifiée par des caractéristiques communes retrouvée dans le sous-groupe atypique de patients avec une BPCO modérée et une HTP sévère et les patients avec une HTP idiopathique: capnie peu ou pas élevée et altération marquée du débit cardiaque.

V-CONCLUSION

L'hypertension pulmonaire est une complication bien connue des pathologies pulmonaires chroniques, mais les situations d'HTP sévères du groupe 3 sont en revanche rares. Ces patients sont caractérisés par une importante limitation à l'effort et un pronostic sombre. La limitation fonctionnelle semble être d'avantage en lien avec la vasculopathie qu'avec la pathologie respiratoire sous-jacente.

La prise en charge de ces patients est complexe, notamment en raison du caractère multifactoriel de l'atteinte vasculaire, dont la physiopathologie est encore mal connue ; de plus, aucun traitement spécifique n'a fait la preuve d'une réelle efficacité. C'est pourquoi ces patients doivent être orientés vers un centre de compétence et l'inclusion dans un protocole de recherche doit leur être proposée.

Le travail que nous avons mené avait pour but d'étudier le profil des patients suivis au CHU de Nantes pour une HTP sévère du groupe 3 et d'évaluer leur évolution sous traitement spécifique. La survie des patients de notre effectif est comparable aux données de la littérature et on rapporte globalement une évolution favorable des paramètres biologiques et échographiques, ainsi que de l'IC pour les patients réévalués à 6 mois par un cathétérisme droit. Au vu des nombreux biais méthodologiques, nous resterons humbles quant aux conclusions que l'on peut tirer de ces résultats.

On peut retenir que face à une HTP sévère chez un patient insuffisant respiratoire chronique, il faut dans un premier temps réaliser un bilan complet afin de confirmer l'imputabilité de l'hypertension pulmonaire à l'affection respiratoire et rechercher d'autres facteurs favorisant l'élévation de la PAP. Si une origine multifactorielle ne peut expliquer la sévérité de l'hypertension, il convient de considérer la vasculopathie comme une pathologie évoluant indépendamment.

Les études comportant de grands effectifs sur cette pathologie ne sont pas assez nombreuses et sont souvent restreintes aux HTP secondaires à la BPCO sans considérer les autres causes d'HTP du groupe 3. Il est important de poursuivre les investigations sur l'ensemble des patients HTP sévères du groupe 3 afin d'optimiser leur prise en charge. Une étude prospective, multicentrique et observationnelle sur les patients BPCO avec HTP sévère est actuellement en cours, dirigée par le Pr MAL. Elle a pour objectif de déterminer le profil clinique, fonctionnel et hémodynamique de ces patients, évaluer le pronostic et la réponse au traitement spécifique et rechercher des facteurs prédisposants.

Annexe

Annexe 1) Caractéristiques initiales

Variable	Effectif	Moy +/- ET ou %	Valeurs extrêmes
Genre Homme	22	1	
Age (années)	30	63 +/- 10	39 – 78
Non tabagique	5	16,70%	
Tabac ≤ 30 PA	10	33,30%	
]30-40] PA	8	26,70%	
> 40 PA	7	23,30%	
Ttt antérieur			
Furosémide	16	53,00%	
Spironolactone	4	13,00%	
Broncho-dilatateur	19	63,00%	
OLD	14	47,00%	
BMI	30	25,5 +/- 4,7	16 – 37
Décompensation inaugurale	9	30,00%	
VEMS > 80 %	9	31,00%	
80-50 %	11	38,00%	
50-30 %	7	24,00%	
< 30 %	2	7,00%	
DLCO (%)	26	45 +/- 18	18 – 98
TM6 (m)	20	279 +/- 107	94 – 500
Dyspnée NHYA I	1	3,00%	
NHYA II	1	3,00%	
NHYA III	19	66,00%	
NHYA IV	8	28,00%	
Nt-proBNP (pg/ml)	22	2158 +/- 2440	53 – 7200
PAPS (mmHg)	25	75 +/- 22	40 – 128
FEVG >65%	15	60,00%	
60-30%	9	36,00%	
< 30 %	1	4,00%	
TAPSE > 15 mm	12	92,00%	
< 15 mm	1	8,00%	
Dilatation CD/SIV paradox	25	100,00%	
PAPm (mmHg)	30	45 +/- 9	27 – 70
RVP (UW)	23	10 +/- 6,4	2,4 – 35

Les valeurs sont données en moyenne ± écarts-types ou % de l'effectif.

CD : cavités droites, SIV paradox :septum inter-ventriculaire paradoxal, ttt antérieur : traitement pris avant la mise en route du traitement spécifique

Annexe 2) Evolution de la distance parcourue au TM6 (en m) au cours du temps

	Effectif	Moyenne	Ecart-type
TM6-BL	20	279	107
TM6-M1	19	268	116
TM6-M3	12	302	61
TM6-M6	15	337	146
TM6-M12	14	292	80
TM6-M18	12	262	46

TM6-BL : TM6 baseline, TM6-Mx : TM6 à x mois

Annexe 3) Evolution du stade de dyspnée NYHA au cours du temps

NYHA	baseline	A 1 mois	A 3 mois	A 6 mois	A 12 mois	A 18 mois
I	3%	0	6%	0	6%	7%
II	3%	11%	29%	32%	35%	27%
III	66%	74%	56%	55%	59%	67%
IV	28%	16%	11%	14%	0%	0%

Valeurs données : % de l'effectif

Annexe 4) Evolution de la PAPs (mmHg) au cours du temps

	Effectif	Moyenne	Ecart-type
PAPS-BL	26	75	22
PAPS-M0-6	16	70	22
PAPS-M6-12	16	66	22
PAPS-M12-18	14	61	16

PAPS-BL : PAPS-baseline, PAPS-Mx-y : PAPS en x et y mois

Annexe 5) Evolution du nt-proBNP (en pg/ml)

	N	Moyenne	Ecart-type
nt-proBNP-BL	22	2158	2440
nt-proBNP-M1	14	1064	1403
nt-proBNP-M3	11	591	837
nt-proBNP-M6	15	1180	2430
nt-proBNP-M12	12	654	904
nt-proBNP-M18	10	419	602

nt-proBNP-BL : nt-proBNP-baseline, nt-proBNP-Mx : nt-proBNP à x mois

Annexe 6) Evolution des paramètres hémodynamiques à l'état initial et à 6 mois

	PAPm		RVP		IC	
	Baseline	0-6 mois	Baseline	0-6 mois	Baseline	0-6 mois
Effectif	13	13	13	12	13	13
Moyenne	44,77	46	9	7,4	2,33	2,83
Médiane	41	38	8,2	7,25	2,5	2,8
Ecart-type	9	18,4	3,6	3,05	0,55	0,56
Minimum	33	28	4,9	3,4	1,3	2
Maximum	70	93	17,3	12,4	3,1	3,8

PAPm en mmHg, RVP en UW, IC en L/mn/m²

Annexe 7) Evolution hémodynamique à l'état initial et 6 mois, sur 13 patients

Identification	PAPm		RVP		IC	
	BL	M 0-6	BL	M 0-6	BL	M 0-6
A	40	46	7,2	9,8	3	2,87
B	49	93	9,67	12,4	2,6	2,33
C	41	57	6,61	7,4	3,1	3,78
D	41	37	17,3	6,5	1,3	2,9
E	40	35	10,7	7,5	1,5	2
F	70	68	15	12,4	2,06	2,4
G	42	45	8,95	7,1	1,85	2,31
H	40	38	5,8	6,1	2,6	2,4
I	33	28	4,9	3,6	2,84	2,8
J	50	30	7,7	3,4	2,2	3
K	46	34	8,2		2,2	3,8
L	50	55	9,4	9	2,6	2,8
M	40	32	6,1	4	2,5	3,4

PAPm en mmHg, RVP en UW, IC en L/mn/m²

BL : Baseline, M0-6 : dans les 6 mois après début du traitement

Bibliographie

1. Fishman AP. Primary pulmonary arterial hypertension: a look back. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):2S – 4S.
2. Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. Primary pulmonary hypertension. I. Clinical and hemodynamic study. *Am J Med*. 1951 Dec;11(6):686–705.
3. Cournand A, Riley RL, Breed ES, Baldwin ED, Richards DW, Lester MS, et al. Measurement of cardiac output in man using the technique of catheterization of the right auricle or ventricle. *J Clin Invest*. 1945 Jan;24(1):106–16.
4. Atano, Strasser. Primary pulmonary hypertension. Report on a WHO meeting. *Am Heart J*. 1976 May 1;91(5):680.
5. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67–119.
6. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42–50.
7. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009 Oct;34(4):888–94.
8. Yasui T, Kasamatsu N, Seto T, Shinozuka N, Nakamura A, Hashizume I. [A case of Ortner syndrome caused by primary pulmonary hypertension]. *Nihon Kokyūki Gakkai Zasshi J Jpn Respir Soc*. 2006 Nov;44(11):823–7.
9. Sztrymf B, Montani D, Simonneau G, Humbert M. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertension artérielle pulmonaire. *Réanimation*. 2007 Jul 24;16(4):294–301.
10. Humbert, Sitbon, Simmoneau. Hypertension artérielle pulmonaire primitive. *Réanimation*. 2002 Mar;11(2):95–104.
11. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006 Sep;28(3):523–32.
12. OMS | Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/fr/>
13. Roche N, Dalmay F, Perez T, Kuntz C, Vergnenègre A, Neukirch F, et al. Impact of chronic airflow obstruction in a working population. *Eur Respir J*. 2008 Jun;31(6):1227–33.
14. Shujaat A, Minkin R, Eden E. Pulmonary hypertension and chronic cor pulmonale in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2(3):273–82.

15. 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 Oct;36(10):752–8.
16. Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL, Richardson G, Trulock EP. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest*. 1998 Mar;113(3):576–83.
17. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Lévy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*. 2005 May;127(5):1531–6.
18. Chaouat A, Bugnet A-S, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducoloné A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jul 15;172(2):189–94.
19. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Hirth C, Roegel E. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1984 Dec;130(6):993–8.
20. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jan;159(1):158–64.
21. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest*. 1995 May;107(5):1193–8.
22. Sims MW, Margolis DJ, Localio AR, Panettieri RA, Kawut SM, Christie JD. Impact of pulmonary artery pressure on exercise function in severe COPD. *Chest*. 2009 Aug;136(2):412–9.
23. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Sep 15;188(6):733–48.
24. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Oct 1;174(7):810–6.
25. Bussone G, Mouthon L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2011 Mar;10(5):248–55.
26. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, Handa T, Shigematsu M, Nagao T, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007 Mar;131(3):650–6.
27. Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Nishiyama O, et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2013;85(6):456–63.
28. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J*. 2007 Oct;30(4):715–21.
29. Zisman DA, Karlamangla AS, Ross DJ, Keane MP, Belperio JA, Saggar R, et al. High-resolution chest ct findings do not predict the presence of pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis*. *Chest*. 2007 Sep 1;132(3):773–9.

30. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. PRevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis*. *Chest*. 2006 Mar 1;129(3):746–52.
31. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D109–16.
32. Corte TJ, Wort SJ, Gatzoulis MA, Macdonald P, Hansell DM, Wells AU. Pulmonary vascular resistance predicts early mortality in patients with diffuse fibrotic lung disease and suspected pulmonary hypertension. *Thorax*. 2009 Oct;64(10):883–8.
33. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J*. 2010 Jan;35(1):105–11.
34. Wright J, Levy R, Churg A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment. *Thorax*. 2005 Jul;60(7):605–9.
35. Weitzenblum E, Schrijen F, Mohan-Kumar T, Colas des Francs V, Lockhart A. Variability of the pulmonary vascular response to acute hypoxia in chronic bronchitis. *Chest*. 1988 Oct;94(4):772–8.
36. Weir EK, López-Barneo J, Buckler KJ, Archer SL. Acute oxygen-sensing mechanisms. *N Engl J Med*. 2005 Nov 10;353(19):2042–55.
37. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1995 Jul 27;333(4):214–21.
38. Tudor RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jun;159(6):1925–32.
39. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1993 Jun 17;328(24):1732–9.
40. Carratu P, Scoditti C, Maniscalco M, Seccia TM, Di Gioia G, Gadaleta F, et al. Exhaled and arterial levels of endothelin-1 are increased and correlate with pulmonary systolic pressure in COPD with pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med*. 2008;8:20.
41. Barberà JA, Blanco I. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management. *Drugs*. 2009 Jun 18;69(9):1153–71.
42. Peinado. Inflammatory Reaction in Pulmonary Muscular Arteries of Patients with Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease - *ajrccm*.159.5.9807059
43. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest*. 2006 Aug;130(2):326–33.
44. Eddahibi S, Chaouat A, Tu L, Chouaid C, Weitzenblum E, Housset B, et al. Interleukin-6 gene polymorphism confers susceptibility to pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2006 Aug;3(6):475–6.
45. Wright JL. Relationship of pulmonary arterial pressure and airflow obstruction to emphysema. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1993 Mar;74(3):1320–4.

46. Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003 May;21(5):892–905.
47. Wright JL, Tai H, Dai J, Churg A. Cigarette smoke induces rapid changes in gene expression in pulmonary arteries. *Lab Invest J Tech Methods Pathol*. 2002 Oct;82(10):1391–8.
48. Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, Costarangos C, Kutka N, Fletcher JG. Pulmonary vascular hemodynamics in chronic lung disease patients with and without oxyhemoglobin desaturation during sleep. *Chest*. 1989 Apr;95(4):757–64.
49. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Schott R, Charpentier C, Levi-Valensi P, et al. Outcome of COPD patients with mild daytime hypoxaemia with or without sleep-related oxygen desaturation. *Eur Respir J*. 2001 May;17(5):848–55.
50. Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2008 Jun;31(6):1357–67.
51. Maggiorini M, Léon-Velarde F. High-altitude pulmonary hypertension: a pathophysiological entity to different diseases. *Eur Respir J*. 2003 Dec;22(6):1019–25.
52. STUART-HARRIS, BISHOP, CLARK. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet Lond Engl*. 1981 Mar 28;1(8222):681–6.
53. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med*. 1980 Sep;93(3):391–8.
54. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J*. 2008 Nov;32(5):1371–85.
55. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1985 Apr;131(4):493–8.
56. Ashutosh K, Mead G, Dunskey M. Early effects of oxygen administration and prognosis in chronic obstructive pulmonary disease and cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis*. 1983 Apr;127(4):399–404.
57. Wilkinson M, Langhorne CA, Heath D, Barer GR, Howard P. A pathophysiological study of 10 cases of hypoxic cor pulmonale. *Q J Med*. 1988 Jan;66(249):65–85.
58. Bjørtuft O, Simonsen S, Geiran OR, Fjeld JG, Skovlund E, Boe J. Pulmonary haemodynamics after single-lung transplantation for end-stage pulmonary parenchymal disease. *Eur Respir J*. 1996 Oct;9(10):2007–11.
59. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009 Oct;30(20):2493–537.
60. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006 Oct 3;114(14):1482–9.

61. Grünig E, Ehlken N, Ghofrani A, Staehler G, Meyer FJ, Juenger J, et al. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2011;81(5):394–401.
62. Grünig E, Lichtblau M, Ehlken N, Ghofrani HA, Reichenberger F, Staehler G, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2012 Jul;40(1):84–92.
63. VELETTRI ins_PIC_avis 2_CT 13479 - CT-13479_VELETTRI ins_PIC_avis 2_CT 13479
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13479_VELETTRI%20ins_PIC_avis%202_CT%2013479.pdf
64. Réseau Français de l'HTAP : <http://www.reseau-htap.fr/acces/presentation.asp>
65. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 28;53(17):1573–619.
66. Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, Sakamaki F, Emoto N, Kimura H, et al. Multi-institutional retrospective cohort study of patients with severe pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Respirol Carlton Vic*. 2015 Jul;20(5):805–12.
67. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Swift A, Rajaram S, Davies C, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J*. 2013 Jun;41(6):1292–301.
68. Humbert M, Ghofrani H-A. The molecular targets of approved treatments for pulmonary arterial hypertension. *Thorax*. 2016 Jan;71(1):73–83.
69. Sebkhi A, Strange JW, Phillips SC, Wharton J, Wilkins MR. Phosphodiesterase type 5 as a target for the treatment of hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation*. 2003 Jul 1;107(25):3230–5.
70. Blanco I, Santos S, Gea J, Güell R, Torres F, Gimeno-Santos E, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J*. 2013 Oct;42(4):982–92.
71. Rao RS, Singh S, Sharma BB, Agarwal VV, Singh V. Sildenafil improves six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2011 Jun;53(2):81–5.
72. Harris, Chalhoub. The effects of sildenafil in pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 10.1164/ajrccm-conference.2010.181.1
73. Chen X, Tang S, Liu K, Li Q, Kong H, Zeng X, et al. Therapy in stable chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2015 Mar;7(3):309–19.
74. Eddahibi S, Raffestin B, Clozel M, Levame M, Adnot S. Protection from pulmonary hypertension with an orally active endothelin receptor antagonist in hypoxic rats. *Am J Physiol*. 1995 Feb;268(2 Pt 2):H828–35.

75. Milara J, Gabarda E, Juan G, Ortiz JL, Guijarro R, Martorell M, et al. Bosentan inhibits cigarette smoke-induced endothelin receptor expression in pulmonary arteries. *Eur Respir J*. 2012 Apr;39(4):927–38.
76. Valerio G, Bracciale P, D'Agostino AG. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2009 Feb 1;3(1):15–21.
77. Stolz D, Rasch H, Linka A, Di Valentino M, Meyer A, Brutsche M, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J*. 2008 Sep;32(3):619–28.
78. Dernaika TA, Beavin M, Kinasewitz GT. Iloprost improves gas exchange and exercise tolerance in patients with pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2010;79(5):377–82.
79. Yumpu.com. Le Point sur Monoxyde d [Internet]. yumpu.com. [cited 2016 Mar 29]. Available from: <https://www.yumpu.com/fr/document/view/28257153/maquette-no-cnhim/5>
80. Yoshida M, Taguchi O, Gabazza EC, Kobayashi T, Yamakami T, Kobayashi H, et al. Combined inhalation of nitric oxide and oxygen in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Feb;155(2):526–9.
81. Vonbank K, Ziesche R, Higenbottam TW, Stiebellehner L, Petkov V, Schenk P, et al. Controlled prospective randomised trial on the effects on pulmonary haemodynamics of the ambulatory long term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. *Thorax*. 2003 Apr;58(4):289–93.
82. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering--are they clinically relevant? *Eur Heart J*. 2003 Feb;24(3):225–48.
83. Lee T-M, Chou T-F, Tsai C-H. Effects of pravastatin on cardiomyocyte hypertrophy and ventricular vulnerability in normolipidemic rats after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 2003 Dec;35(12):1449–59.
84. Lee T-M, Chen C-C, Shen H-N, Chang N-C. Effects of pravastatin on functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2009 Mar;116(6):497–505.
85. Hemnes AR, Zaiman A, Champion HC. PDE5A inhibition attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension through inhibition of ROS generation and RhoA/Rho kinase activation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008 Jan;294(1):L24–33.
86. Han MK, Bach DS, Hagan PG, Yow E, Flaherty KR, Toews GB, et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest*. 2013 Jun;143(6):1699–708.
87. Kahaleh MB. Endothelin, an endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action. *Arthritis Rheum*. 1991 Aug;34(8):978–83.
88. Park SH, Saleh D, Giaid A, Michel RP. Increased endothelin-1 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis and the effect of an endothelin receptor antagonist. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Aug;156(2 Pt 1):600–8.
89. Schroll S, Arzt M, Sebah D, Nüchterlein M, Blumberg F, Pfeifer M. Improvement of bleomycin-induced pulmonary hypertension and pulmonary fibrosis by the endothelin receptor antagonist Bosentan. *Respir Physiol Neurobiol*. 2010 Jan 31;170(1):32–6.

90. King TE, Brown KK, Raghu G, du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, et al. BUILD-3: A Randomized, Controlled Trial of Bosentan in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 juillet;184(1):92–9.
91. Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013 May 7;158(9):641–9.
92. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Aug;160(2):600–7.
93. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, van den Berk IAH, Boonstra A, Groepenhoff H, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J*. 2013 Dec;42(6):1575–85.
94. Sun X-G, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Mar 19;41(6):1028–35.
95. Degano B, Perrin F, Soumagne T, Agard C, Chambellan A, Groupe Fonction de la SPLF. [Pulmonary CO/NO transfer: physiological basis, technical aspects and clinical impact]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2014 May;35(5):322–7.
96. Weitzenblum E, Chaouat A. Severe pulmonary hypertension in COPD: is it a distinct disease? *Chest*. 2005 May;127(5):1480–2.
97. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet A-S, et al. Polymorphism of the Serotonin Transporter Gene and Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Circulation*. 2003 Oct 14;108(15):1839–44.
98. Eddahibi S, Hanoun N, Lanfumey L, Lesch KP, Raffestin B, Hamon M, et al. Attenuated hypoxic pulmonary hypertension in mice lacking the 5-hydroxytryptamine transporter gene. *J Clin Invest*. 2000 Jun;105(11):1555–62.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,
(tampon et signature)

Résumé et mots-clés

NOM : L'Hévéder

PRENOM : Cécile

Hypertension pulmonaire sévère du groupe 3 sous traitement spécifique : une étude rétrospective sur 30 patients au CHU de Nantes

RESUME

Introduction : L'hypertension pulmonaire (HTP) sévère est une complication peu fréquente des affections respiratoires chroniques et est associée à un mauvais pronostic. La physiopathologie du développement de l'HTP sévère du groupe 3 est encore mal connue et en dehors de l'oxygénation de longue durée, aucun traitement n'est validé.

Cette étude rétrospective sur les 30 patients pris en charge au CHU de Nantes pour une HTP sévère du groupe 3 mis et sous traitement spécifique a pour but d'analyser la survie et l'évolution de ces patients sur les plans clinique, biologique et échographique.

Matériel et méthode : Les patients ont été inclus à partir du registre national d'HTP, de mars 2004 à décembre 2014. Les données recueillies jusqu'en décembre 2015 comprenaient la date de mise en route du traitement spécifique, la date de décès, les valeurs initiale et de suivi du test de marche de 6 minutes (TM6), du score de dyspnée NYHA, du taux de nt-proBNP et de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS) en échographie trans-thoracique.

Résultats : La médiane de survie était de 43 mois avec une survie à 1 an de 79,3% et à 4 ans de 31%. Le taux de nt-proBNP diminuait jusqu'à 3 mois puis se stabilisait (2158 ± 2440 pg/ml initialement, 591 ± 837 pg/ml à 3 mois, 419 ± 602 pg/ml à 18 mois). Cette évolution était globalement significative ($p=0,03$). La PAPS avait tendance à diminuer progressivement (75 ± 22 mmHg initialement, 62 ± 16 mmHg entre 12 et 18 mois), $p=0,20$. Les tendances d'évolution des autres paramètres n'ont pas pu être déterminées.

Conclusion : Les biais méthodologiques limitent l'extrapolation de conclusions à partir de nos résultats. La survie des patients de notre effectif est comparable aux données de la littérature. Il existe actuellement très peu d'étude sur le traitement des patients porteurs d'HTP sévère du groupe 3, qui soient randomisées, contrôlées, en double aveugle et sur de grands effectifs.

MOTS-CLES

hypertension pulmonaire

pathologie respiratoire chronique

traitement spécifique de l'hypertension artérielle pulmonaire