



Prévalence et mécanismes des troubles respiratoires hypoxémiants du sommeil dans l'HTAP

Fadia Nicolas-Jilwan

► To cite this version:

Fadia Nicolas-Jilwan. Prévalence et mécanismes des troubles respiratoires hypoxémiants du sommeil dans l'HTAP. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2012. Français. NNT : 2012PA114804 . tel-00669695

HAL Id: tel-00669695

<https://theses.hal.science/tel-00669695>

Submitted on 13 Feb 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Comprendre le monde,
construire l'avenir®

UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11

ECOLE DOCTORALE :

INNOVATION THÉRAPEUTIQUE : DU FONDAMENTAL A L'APPLIQUÉ

PÔLE : PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

DISCIPLINE : PHARMACOLOGIE EXPERIMENTALE ET CLINIQUE

ANNÉE 2011/2012

SÉRIE DOCTORAT N° 4100682

THÈSE DE DOCTORAT

soutenue le 01/02/2012 par

Fadia NICOLAS-JILWAN

PREVALENCE ET MECANISMES DES TROUBLES RESPIRATOIRES

HYPOXEMIANTS DU SOMMEIL DANS L'HTAP

Directeur de thèse : Pr Pierre ESCOURROU : Chef de service des EFM et unité de sommeil,
Hôpital Antoine Bécclère, Clamart

Composition du jury :

rapporteurs : **Mr le Pr Ari CHAOUAT**

Professeur en Pneumologie. Hôpital
Brabois, Nancy.

Mr le Pr Bruno DEGANO

Professeur en physiologie. Hôpital Jean
Minjoz, Besançon

Examineur : **Mr le Pr Marc HUMBERT**

Professeur en Pneumologie. Hôpital
Antoine Bécclère, île de France.

Mes remerciements les plus chaleureux

Aux Professeurs Ari Chaouat et Bruno Degano qui m'ont fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse, et accepté de juger et de rapporter ce travail, malgré les délais très courts dans lesquels j'ai dû les solliciter...

Au Professeur Marc Humbert, examinateur de mon jury de thèse, qui m'a toujours activement soutenue depuis mon arrivée en Pneumologie, et qui nous a grandement aidés dans ce travail avec ses conseils avisés. Qu'il trouve ici l'expression de mon profond respect et de ma grande estime.

Au Professeur Pierre Escourrou, qui a très efficacement encadré mon travail, et a fait preuve d'une grande empathie et d'une infinie patience !... Sans lui, ce travail n'aurait jamais pu aboutir. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance et du grand plaisir que j'ai eu à mener ce travail à ses côtés.

Au Docteur Gabriel Roisman, qui a activement supervisé ce travail et y a grandement contribué, en lui consacrant tout le temps nécessaire, dont je sais qu'il n'a pas été court !

Au Docteur Gilles Garcia, pour son soutien et sa contribution à ce travail, y compris indirectement lorsqu'il devait me remplacer aux EFR !

A l'ensemble de l'équipe paramédicale du service, et notamment les secrétaires, et les infirmier(es), qui ont tous apporté leur contribution, que ce soit en m'apprenant à brancher les malades ou en m'aidant dans les épreuves d'effort...

A Didier Maréchal et Isabelle Zami qui ont été souvent sollicités durant leur garde de nuit

A Xiaixian Zhu qui a été d'une aide précieuse pour la réalisation de ce travail

Au Professeur Gérard Simonneau et à toute l'équipe du service de Pneumologie, qui nous ont beaucoup facilité le recrutement dans ce travail en nous permettant l'accès aux malades et à leurs dossiers. Je n'oublie pas la chance que j'ai eue de travailler dans son service à mon arrivée en France.

Au Docteur Georges Khayat, et à l'ensemble de l'équipe de Pneumologie de l'Hôtel-Dieu de France à Beyrouth, qui m'ont initiée à la Pneumologie et m'en ont donné le goût.

A Ghazi, mon support inconditionnel, qu'il trouve ici une petite preuve de mon grand amour...

A mes 3 anges, Michel, Yara et Marc, qui m'ont obligée à relever le défi d'une thèse entrecoupée de 2 grossesses, et finalement menée au milieu des biberons, des couches, et des réveils nocturnes...

RESUME

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est définie par une pression artérielle moyenne > 25 mmHg associée à une pression capillaire ≤ 15 mmHg. L'augmentation des résistances artérielles pulmonaires dans l'HTAP est associée à des phénomènes de vasoconstriction, de remodelage pariétal et de thrombose au niveau des artères pulmonaires de petit calibre. Plusieurs données expérimentales montrent que l'hypoxie est susceptible d'induire ces mêmes changements au niveau du lit artériel pulmonaire. De plus, d'après les petites cohortes étudiées dans la littérature, une hypoxémie nocturne (HN) serait fréquente dans l'HTAP pouvant se rencontrer chez presque 77% des malades. Les mécanismes de cette HN sont mal élucidés, en rapport avec une respiration périodique de type Cheyne Stokes (CS) pour certains auteurs, ou avec des apnées-hypopnées obstructives (AHO) du sommeil pour d'autres.

Nous avons voulu ainsi explorer le sommeil des malades porteurs d'HTAP à la recherche de ces anomalies du sommeil et dans le but de déterminer leur prévalence et leurs mécanismes physiopathologiques. Quarante six malades hospitalisés dans le service de pneumologie de l'Hôpital Antoine Béchère, centre de référence national pour l'HTAP, ont bénéficié d'une nuit de polysomnographie (CIDELEC) avec une mesure de la capnographie transcutanée (TOSCA). Il s'agissait d'une population homogène comprenant 29 malades porteurs d'une HTAP idiopathique (HTAPI) et de 17 malades porteurs d'un cœur pulmonaire chronique post-embolique (CPCPE), n'ayant pas d'anomalies fonctionnelles respiratoires sévères (VEMS et CPT ≥ 60 % de la théorique), ni d'obésité sévère (IMC < 35 Kg/m²), et stables depuis au moins 3 mois, sous traitement spécifique optimal pour l'HTAP. Ces malades étaient pour la plupart en classe fonctionnelle II de la NYHA, parcouraient > 400 m au test de marche de 6 minutes, et avaient un index cardiaque moyen mesuré sur le cathétérisme cardiaque droit dans les normes ($3,2 \pm 0,6$ L/min/m²).

La majorité (38/46 soit 82,6%) avaient une HN définie par un temps de sommeil passé avec une SpO₂ $< 90\%$, > 60 min et/ou un index de désaturation ≥ 20 /h. Ces patients passaient $48.9 \pm 35.9\%$ de leur temps de sommeil avec une SpO₂ $< 90\%$. Le mécanisme le plus fréquemment rencontré (76% des malades désaturateurs) correspond à une hétérogénéité ventilation/perfusion (V_A/Q) isolée ou associée à des AHO du sommeil. La prévalence des apnées-hypopnées (AH) était très élevée avec un index d'apnées-hypopnées (IAH) ≥ 5 /h chez 89% des malades et un IAH moyen de 24.9 ± 22.1 / h. La majorité de ces événements était d'origine obstructive, seulement 4 malades présentaient des AH de mécanisme central dont 3 avaient une respiration périodique de type CS. Un seul cas d'hypoventilation alvéolaire nocturne associé à un IAH obstructif modéré a été identifié, avec une désaturation nocturne prolongée concomitante d'une majoration significative de la capnie transcutanée de plus que 30 mmHg. Aucun facteur clinique ni hémodynamique n'a pu être identifié comme prédictif de la survenue de l'HN malgré certaines corrélations notées entre les paramètres de désaturation nocturne et la PaO₂ diurne d'une part, et l'obstruction des petites voies aériennes d'autre part.

Nous avons pu conclure que l'HN est fréquente dans l'HTAPI et dans le CPCPE, en rapport avec un déséquilibre V_A/Q et/ou des AHO du sommeil. Reste à préciser dans des études ultérieures si la correction de cette HN aura des effets bénéfiques pour les patients en termes d'amélioration fonctionnelle, hémodynamique ou de réponse au traitement.

Mots clés : hypoxémie nocturne, apnée-hypopnée du sommeil, mismatch V_A/Q.

Summary : Prevalence and mechanisms of sleep-related breathing disorders in pulmonary hypertension.

Precapillary pulmonary hypertension (PH) is defined by a mean pulmonary pressure > 25 mmHg associated with a normal wedge pressure (≤ 15 mmHg). Increase in vascular resistances in PH is due to vasoconstriction, vascular wall remodelling and thromboses of small pulmonary arterioles. Hypoxia is known to cause similar changes in pulmonary vasculature. Although some cohorts studies have shown that nocturnal hypoxemia (NH) is frequent in PH, accounting for up to 77% of cases, the mechanisms of this NH were not well established, being associated to periodic respiration like the Cheyne Stokes respiration (CS) by some authors, and to obstructive apneas-hypopneas (OAH) by others.

The aim of our study was to search for sleep-related breathing disorders in PH, to determine their prevalence and their mechanisms. Forty six patients hospitalized in the pulmonary department of Antoine Bécère Hospital, which is the national referral center for PH in France, underwent a one night polysomnography (CIDELEC) with a transcutaneous capnography (TOSCA). Our population was homogeneous with 29 patients having idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) and 17 patients having chronic thrombo-embolic PH (CTEPH). Patients had no severe functional limitation (FEV_1 and $TLC \geq 60$ % of predicted), nor severe obesity ($BMI < 35$ Kg/m²), and they were in a steady state with optimal PH treatment for at least three months. The majority of patients were in NYHA functional class II, had a 6 minutes walking distance > 400 m and a mean cardiac index measured on right heart catheterization within normal ranges ($3,2 \pm 0,6$ L/min/m²).

Thirty eight out of the 46 patients (82,6%) had a NH as defined by a sleeping time spent with a $SpO_2 < 90\%$, > 60 min and/or an oxygen desaturation index ≥ 20 /h. These patients spent $48.9 \pm 35.9\%$ of their sleeping time with a $SpO_2 < 90\%$. The most frequent mechanism underlying these abnormalities (76% of desaturators patients) was due to ventilation/perfusion (V_A/Q) heterogeneity, isolated or associated to OAH. Apneas-hypopneas (AH) were frequent in PH patients with an AH index (AHI) ≥ 5 /h in 89% of cases, and a mean AHI of 24.9 ± 22.1 / h. Most of these respiratory events were obstructive, only four patients had central AH with a CS pattern in 3 out them. A single case of alveolar hypoventilation associated with a moderate AHI was identified and was characterized by a sustained nocturnal desaturation associated with a significant increase in transcutaneous CO_2 pressure (> 30 mmHg). No clinical nor hemodynamic factor was found to be predicting for NH, although minor correlations were found between nocturnal desaturation parameters and PaO_2 , and nocturnal desaturation parameters and small airways obstruction.

We conclude that NH is frequent in IPAH and CTEPH, due to V_A/Q mismatch and/or OAH. Future studies are needed to determine the impact of the correction of this NH on PH patients regarding their NYHA functional class, their hemodynamic parameters and their responsiveness to PH specific treatment.

Key-words : nocturnal hypoxemia, apneas-hypopneas, V_A/Q mismatch.

ABBREVIATIONS :

AH : Apnée-hypopnée
AHO : Apnées-hypopnées obstructives
AHC : Apnées-hypopnées centrales
ALK-1: Activin receptor-like kinase 1
BMP-R2 : Bone morphogenetic protein receptor II
BNP: brain natriuretic peptide
BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive
CO : monoxyde de carbone
CPCPE : Coeur pulmonaire chronique post-embolique
CPT : capacité pulmonaire totale
CS : Cheyne Stokes
CVF : capacité vitale forcée
D90% : Durée du sommeil passée avec une $SpO_2 < 90\%$
DEM_{25/75} : débit expiratoire moyen entre 25 et 75% de la CVF
DL_{CO} : diffusion pulmonaire du CO
DL_{NO} : diffusion pulmonaire du NO
EECR : épreuve d'effort cardio-respiratoire
EqCO₂ : équivalent respiratoire du CO₂
EqO₂ : équivalent respiratoire de l'oxygène
GAA : gradient alvéolo-artériel
GDS : gaz du sang
Hg : hémoglobine
HIF : Hypoxia inducible Factor
HN : Hypoxémie nocturne
Ht : hématocrite
HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire
HTAPI : Hypertension artérielle pulmonaire idiopathique
5-HT : 5-hydroxytryptamine ou sérotonine
IAH : index d'apnée-hypopnée
IC : index cardiaque
ID : index de désaturation
IMC : index de masse corporelle
N1, N2, N3: stades du sommeil
N1 et N2 : sommeil lent léger
N3 : sommeil profond
MPJ : mouvements périodiques des jambes
NO: monoxyde d'azote

NYHA : New York Heart Association
 OLD: oxygénothérapie de longue durée
 PaCO₂ : pression artérielle partielle en dioxyde de carbone
 PaO₂: pression artérielle partielle en oxygène
 PAPm: pression artérielle pulmonaire moyenne
 Pcap : pression capillaire
 PDGF : Platelet derived growth factor
 POD : pression de l'oreillette droite
 PtcCO₂ : pression transcutanée en CO₂
 Qc : débit cardiaque
 QR : quotient respiratoire
 REM : rapid eye movement- sommeil paradoxal
 RVP : résistances vasculaires pulmonaires
 SAHCS : syndrome d'apnées-hypopnées centrales du sommeil
 SAHOS : syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil
 SAS : syndrome d'apnée du sommeil
 SpO₂ : saturation transcutanée en oxygène
 SV: seuil ventilatoire
 TGF-βR2 : transforming growth factor-beta type 2 receptor
 TM6M : test de marche de 6 minutes
 TRHS : troubles respiratoires hypoxémians du sommeil
 TST : temps de sommeil total
 TXA2 : thromboxane A2
 V_A/Q : ventilation/perfusion
 Vt : volume courant
 V_d/V_t: espace mort
 VE: ventilation minute
 VEGF: vascular endothelial growth factor
 VEMS : volume expiratoire maximal à la 1^{ère} seconde
 VO_{2max}: consommation maximale d'oxygène
 VO_{2maxsp}: consommation maximale d'oxygène spécifique
 VR : volume résiduel
 VRE : volume de réserve expiratoire

SOMMAIRE

1-INTRODUCTION	9
1.1 Hypertension artérielle pulmonaire:	12
1.1.1 Définition :	12
1.1.2 Classification clinique de l'HTAP (Dana Point 2008) :	12
1.1.3 Prévalence des différents types d'HTAP :	14
1.1.4 Survie dans l'HTAP :	15
1.1.5 Physiopathologie DE L'HTAP :	16
1.1.5.1 Histologie :	16
1.1.5.2 Bases moléculaires et cellulaires :	19
1.2 Hypoxie :	24
1.2.1 Conséquences Physiopathologiques de l'hypoxie aiguë et de l'hypoxie chronique:	25
1.2.2 Modèles animaux d'HTAP post hypoxique :	26
1.2.2.1 Hypoxie intermittente chronique :	26
1.2.2.2 Hypoxie constante chronique :	28
1.2.3 Contexte clinique: Hypoxémie nocturne et HTAP :	30
1.2.3.1 HTAP et maladies respiratoires chroniques hypoxémiantes (HTAP groupe 3) :	30
1.2.3.2 Troubles respiratoires hypoxémiant du sommeil (TRHS) dans l'HTAP :	31
2- OBJECTIFS DU PROJET:	34
3- POPULATION :	35
4- MATERIELS ET METHODES	38
5- ANALYSE ET DÉFINITIONS DES ANOMALIES RESPIRATOIRES NOCTURNES	49
5.1 APNEES ET HYPOPNEES :	50
5.2 Hypoventilation alvéolaire :	52
5.3 Mismatch V_A/Q :	54
5.4 Notre définition de l'HN :	55
6- RESULTATS :	56
6.1 Organigramme d'inclusion et d'analyse :	57

6.2 Caractéristiques de la population étudiée :	59
6.2.1 Les caractéristiques anthropométriques et cliniques :	59
6.2.2 Caractéristiques fonctionnelles respiratoires et hémodynamiques au repos :	63
6.2.3 Caractéristiques à l'effort: TM6M et EECR :	67
6.2.4 Conclusion:	70
6.3 Résultats de la PSG:	73
6.3.1 Sommeil dans l'HTAP :	73
6.3.2 Mouvements périodiques des jambes (MPJ) :	74
6.3.3 Prévalence de l'HN :	75
6.3.4 Comparaison désaturateurs et non désatureurs :	76
6.3.5 Mécanismes Physiopathologiques de l'HN :	84
7. Comparaison HTAPI et CPCPE :	92
8. Caractéristiques des malades sous OLD :	97
9. Limitations et points forts :	102
10. Conclusions:	105
11. Perspectives :	107
12. BIBLIOGRAPHIE	109
13. Annexes	120
Annexe 1 - EVALUATION DE LA DYSPNEE PAR LA NYHA (New York Heart Association).....	121
Annexe 2 – QUESTIONNAIRE DU SOMMEIL.....	122
Annexe 3 - ECHELLE DE BORG POUR L'EVALUATION DE LA DYSPNEE AU COURS D'UN TEST D'EFFORT.	128

1-INTRODUCTION

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est définie par une augmentation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 25 mmHg avec une pression capillaire pulmonaire normale ($P_{cap} \leq 15$ mmHg). Cette augmentation de la PAPm est associée à des phénomènes de vasoconstriction, à un remodelage prolifératif de toutes les couches de la paroi vasculaire ainsi qu'à une oblitération artérielle thrombotique au niveau des artères pulmonaires de petit calibre [1,2]. Par ailleurs, plusieurs données expérimentales montrent que l'hypoxie est susceptible d'induire ces mêmes changements au niveau du lit artériel pulmonaire [3,4].

Bien que les patients porteurs d'HTAP ne soient pas hypoxémiques à l'éveil, certaines études sur de petites cohortes ont trouvé une augmentation significative des troubles respiratoires hypoxémiant du sommeil (TRHS) chez ces malades avec une prévalence pouvant atteindre 77% [5]. Les mécanismes physiopathologiques de ces TRHS n'ont pas été bien définis dans la littérature. Certains auteurs décrivent une respiration périodique type Cheyne Stokes (CS), comme celle retrouvée dans l'insuffisance cardiaque gauche sévère [6,7], d'autres une fréquence très élevée (50%) de syndrome d'apnées-hypopnées obstructives (SAHOS) du sommeil [8].

L'élément commun à ces études est la constatation de TRHS dans l'HTAP avec une hypoxémie nocturne (HN) pouvant avoir une influence péjorative sur l'évolution, le pronostic et la réponse au traitement dans cette maladie.

Les données de la littérature concernant les TRHS dans l'HTAP étant peu nombreuses à l'heure actuelle, mon projet a pour objectif de déterminer de façon prospective la prévalence de l'hypoxémie associée au sommeil chez des patients porteurs d'HTAP idiopathique (HTAPI) sporadique ou familiale ainsi que chez des patients atteints de cœur pulmonaire chronique post-embolique (CPCPE), de préciser ses mécanismes physiopathologiques et éventuellement

identifier des facteurs prédictifs cliniques ou paracliniques, notamment hémodynamiques. Cette recherche à caractère purement observationnel, constitue un préalable nécessaire avant la réalisation d'études interventionnelles destinées à évaluer l'impact de la correction des TRHS sur l'évolution de la maladie vasculaire pulmonaire.

1.1 Hypertension artérielle pulmonaire:

1.1.1 Définition :

L'HTAP est une donnée purement hémodynamique, définie par une PAPm > 25 mmHg au repos sur le cathétérisme cardiaque droit [2]. Cette condition physiopathologique peut revêtir des formes cliniques diverses d'où sa classification en différents groupes.

1.1.2 Classification clinique de l'HTAP (Dana Point 2008) :

La nouvelle classification des maladies responsables d'HTAP se base sur des similarités cliniques et physiopathologiques (Tableau 1) et comprend 6 groupes [9].

Le groupe 1 comprend les formes d'HTAP héritables, sans autres causes possibles d'HTAP pré-capillaire, souvent associées à certaines mutations génétiques comme le *Bone Morphogenetic Protein Receptor II (BMPR-2)* ou l'*Activin-Like Kinase 1 (ALRK-1)*, et pouvant se présenter sous forme sporadique idiopathique ou sous forme familiale. Ce groupe comprend aussi les HTAP associées à certaines maladies systémiques, et qui présentent des similarités cliniques et histologiques avec les HTAPI.

Le groupe 1', comprenant les maladies veino-occlusives et l'hémangiomatose capillaire pulmonaire, a été séparé du groupe 1 avec lequel il partage de nombreuses similitudes du fait de nouvelles divergences sur le plan physiopathologique et thérapeutique.

Le groupe 2 correspond aux HTAP post capillaire rencontrées dans les maladies cardiaques gauches et se distinguant des autres formes d'HTAP par une Pcap élevée (>15 mmHg) mesurée au cathétérisme cardiaque droit. Dans mon exposé, le terme HTAP exclut cette forme et il concerne les HTAP dites pré-capillaires.

Le groupe 3 de la classification comprend les HTAP associées aux maladies pulmonaires chroniques hypoxémiantes, le groupe 4 les maladies thrombo-emboliques chroniques responsables des CPCPE et enfin le groupe 5 diverses maladies dont les mécanismes physiopathologiques conduisant à l'HTAP sont mal définis et souvent multifactoriels.

Tableau 1 Classification des hypertensions pulmonaires (Dana Point 2008)
1. Hypertension artérielle pulmonaire HTAP idiopathique HTAP héritable (mutation de BMPR2, ALK1, endoglin ou inconnue) HTAP induite par la prise d'anorexigènes ou toxiques HTAP associée à Connectivites Hypertension portale Infection par le virus de l'immunodéficience humaine Cardiopathies congénitales Bilharziose Anémie hémolytique chronique HTAP persistante du nouveau-né 1' Maladie veino-occlusive et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire 2. Hypertension pulmonaire due à une cardiopathie gauche Dysfonction systolique Dysfonction diastolique Valvulopathie 3. Hypertension pulmonaire due à une affection respiratoire et/ou une hypoxémie Bronchopneumopathie chronique obstructive Pneumopathies interstitielles Affection respiratoire associant un syndrome restrictif et obstructif Syndrome d'apnée du sommeil et autres syndromes d'hypoventilation alvéolaire Séjour prolongé en haute altitude 4. Hypertension pulmonaire post-embolique chronique 5. Divers Affections hématologiques : syndromes myéloprolifératifs, splénectomie Maladies systémiques : sarcoïdose, histiocytose X, lymphangioléiomyomatose, neurofibromatose, vascularite Affections métaboliques : glycogénose, maladie de Gaucher, dysthyroïdies Autres : médiastinites fibreuses, obstruction tumorale, insuffisance rénale chronique dialysée

1.1.3 Prévalence des différents types d'HTAP :

Selon le registre national français établi sur une étude multicentrique regroupant 674 cas d'HTAP, la prévalence de la maladie serait de 15 cas par million d'habitants avec une prévalence de 5,9 cas par million d'habitants pour la forme idiopathique [10]. Parmi ces 674 malades, plus de la moitié ont une HTAPI sporadique (39,2%), familiale (3,9%) ou associée à la prise d'anorexigènes (9,5%). Les HTAP associées aux connectivites, aux malformations cardiovasculaires, à une hypertension portale et à l'infection par le VIH représentent respectivement 15,3, 11,3, 10,4, et 6,2% de la population étudiée. La sclérodermie et le lupus érythémateux disséminé sont les causes les plus fréquentes parmi les connectivites (respectivement 76 et 15% de ces maladies).

La prévalence de l'HTAP du groupe 2 augmente avec la sévérité de la dysfonction ventriculaire gauche. Elle est de 60% chez les malades ayant une insuffisance cardiaque systolique sévère et de 70% chez ceux qui ont une insuffisance diastolique sévère [11].

Dans le groupe 3, bien que le plus souvent modérée, l'HTAP est fréquente dans la BPCO sévère (> 50%) [12,13]. Elle est présente dans 32 à 39% des pathologies interstitielles pulmonaires [14] et serait plus fréquente en cas de l'association d'un emphysème et d'une fibrose pulmonaire [15]. La prévalence du CPCPE est mal élucidée : elle représenterait entre 0,5 et 2% des malades ayant déjà développé un épisode aigu d'embolie pulmonaire [2].

Le groupe 5 est tellement hétérogène que la prévalence de l'HATP associée a été impossible de préciser. .

1.1.4 Survie dans l'HTAP :

La survie des maladies porteurs d'HTAP a beaucoup augmenté durant les dernières décennies en rapport avec le développement de plusieurs classes de molécules thérapeutiques dont la pionnière est la prostacycline administrée per voie intraveineuse continue [16-19]. L'HTAP reste pourtant une maladie progressive avec une survie estimée, pour les cas incidents, de 85,7%, 69,6% et 54,9% à 1, 2 et 3 ans respectivement [20]. Humbert et al ont identifié comme facteurs de mauvais pronostic, le sexe masculin, la sévérité de la classe fonctionnelle selon la NYHA (New York Heart Association), la distance parcourue en mètres au test de marche de 6 minutes (TM6M) et les paramètres hémodynamiques en particulier la pression dans l'oreillette droite (POD) et l'index cardiaque (IC) (Fig.1).

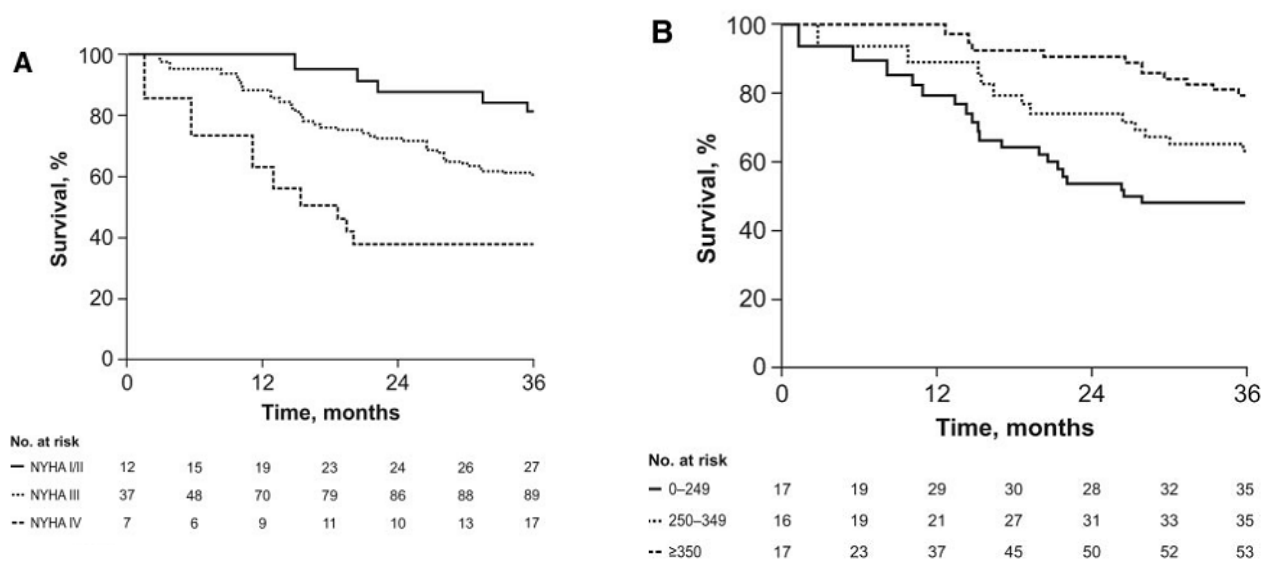


Fig.1. Courbes de survie sur 36 mois en fonction de la NYHA (A) et de la distance parcourue au TM6M (B). (Humbert et al Circulation 2010).

1.1.5 Physiopathologie DE L'HTAP :

1.1.5.1 Histologie :

La phase précoce du remodelage vasculaire rencontré dans l'HTAP du groupe 1 est histologiquement non spécifique car retrouvée dans toutes les formes d'HTAP. Elle se caractérise par une hypertrophie de la média, un épaississement de l'adventice et surtout la néo-muscularisation des petites artérioles pulmonaires périphériques normalement non musculaires (Fig.2). Les mécanismes responsables de cette muscularisation ne sont pas complètement élucidés [21].

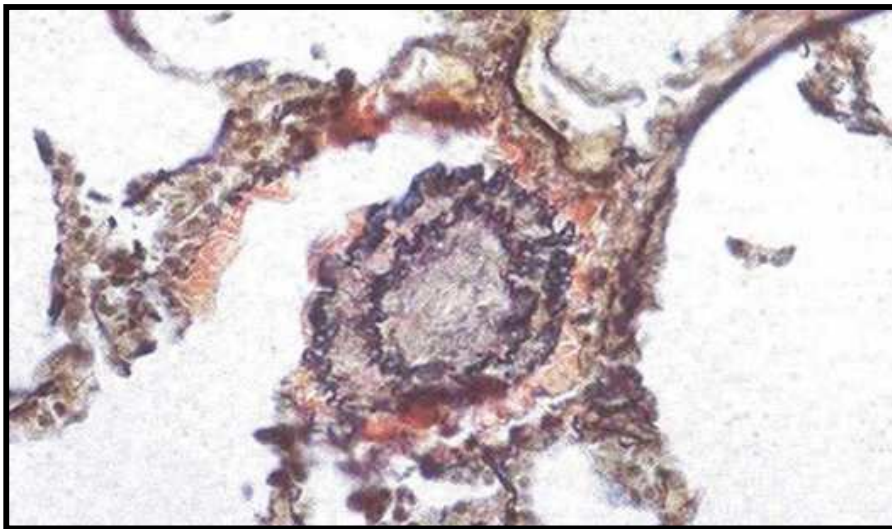


Fig.2. Muscularisation d'une artériole pulmonaire et oblitération luminale (Stenmark et al. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009).

Une phase plus avancée de l'atteinte artériolaire est l'infiltration cellulaire et l'épaississement fibrotique de l'intima, réduisant progressivement la lumière vasculaire (Fig.3). Les artérioles

concernées ont un diamètre < 500 μm . Il existe également en plus de l'hypertrophie de la média et de l'épaississement de l'adventice, une infiltration inflammatoire périvasculaire.

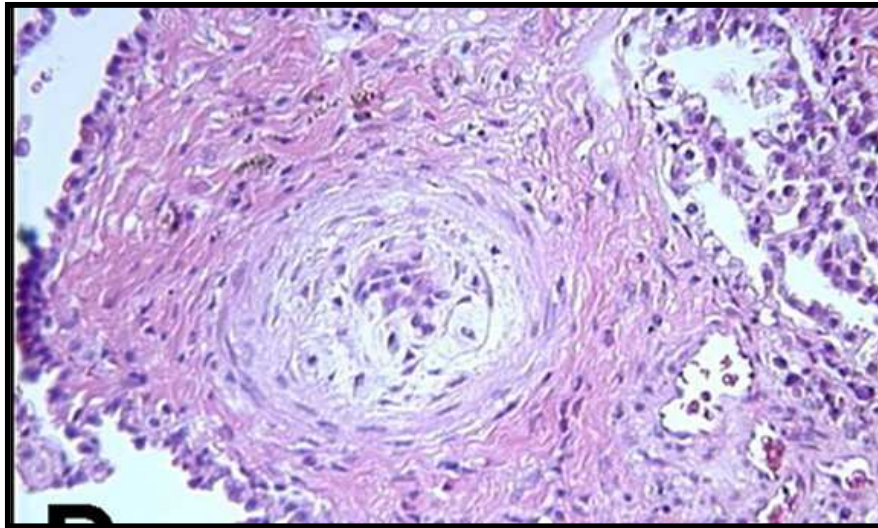


Fig.3. Epaississement intimal concentrique avec un aspect en bulbe d'oignon (Stenmark et al. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009).

Les lésions endothéliales se compliquent de thrombus in situ, et des formes particulièrement évoluées et complexes donnent un aspect typique de lésions pléxiformes (Fig.4). La caractéristique principale des HTAP du groupe 1 est la sévérité de leur artériopathie, avec cet aspect de lésions pléxiformes, les distinguant des autres groupes d'HTAP. Les veines pulmonaires sont épargnées, ce qui n'est pas le cas du groupe 1', où les veinules septales sont oblitérées par des remaniements fibrotiques. Cette atteinte des veines pulmonaires est responsable d'œdème pulmonaire, d'hémorragie intra-alvéolaire et d'hypertrophie capillaire et lymphatique.

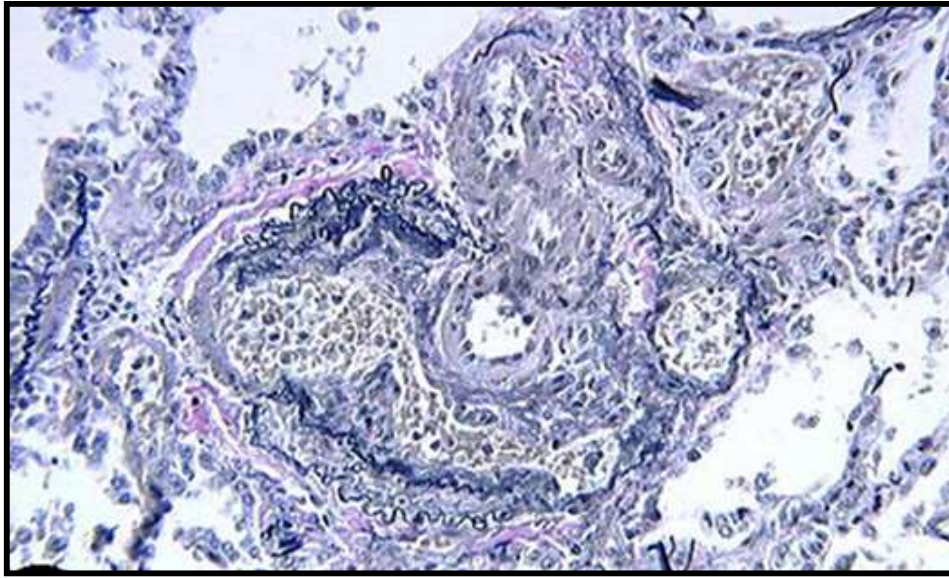


Fig.4. Lésion pléxiforme (*Stenmark et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2009*).

Dans le groupe 4 des CPCPE, des trombi bien organisés obturent à des degrés différents, la lumière vasculaire des artères élastiques. Cependant, une artériopathie identique à celle rencontrée dans le groupe 1, avec même des lésions pléxiformes des petites artérioles pulmonaires peut se voir dans les zones indemnes de toute obstruction vasculaire.

Dans les autres formes d'HTAP, le remodelage vasculaire artériolaire est moins prononcé et souvent associé à une atteinte parenchymateuse pulmonaire caractéristique de la maladie causale d'origine: dans le groupe 2 des cardiopathies gauches, les veines sont particulièrement épaissies et dilatées avec une congestion lymphatique, un œdème interstitiel et une hémorragie alvéolaire. Dans le groupe 3, des lésions d'emphysème et de fibrose pulmonaire sont présentes. Dans le groupe 5, des anomalies histologiques variables en fonction de la maladie causale sont notées dans le parenchyme pulmonaire [2].

1.1.5.2 Bases moléculaires et cellulaires :

La vasoconstriction, le remodelage pariétal vasculaire et la thrombose sont les facteurs responsables de l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires et du développement de l'HTAP. Les mécanismes physiopathologiques à la base de ces modifications sont complexes et multifactoriels.

1.1.5.2.1 La vasoconstriction excessive :

Elle est liée à un défaut dans la fonction ou l'expression des canaux potassiques (K^+) et à un dysfonctionnement endothélial. Les gènes codant pour les canaux potassiques sont effectivement sous exprimés dans les poumons malades [22], ainsi que dans les modèles d'HTAP post hypoxique du rat [23]. Le défaut de ces canaux K^+ voltage-dépendants induit le recrutement du calcium intracellulaire (Ca^{2+}) et active de ce fait la contraction des cellules musculaires (Fig.5).

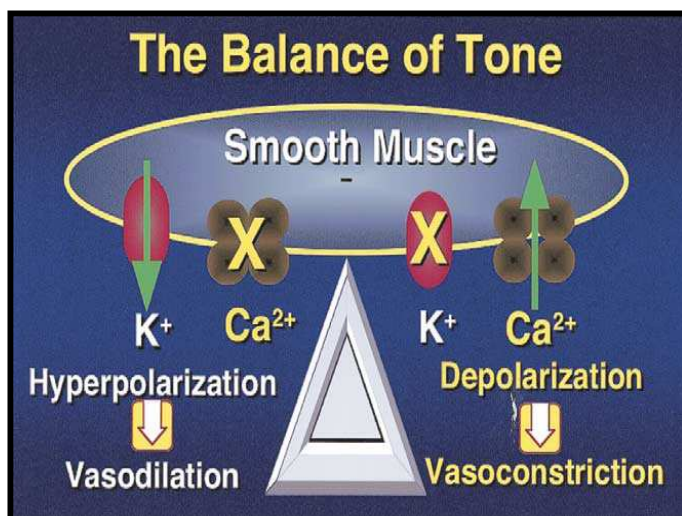


Fig.5. L'atteinte des canaux K^+ voltage-dépendants entraîne une dépolarisation de la membrane cellulaire musculaire, un afflux de Ca^{2+} vers le milieu intracellulaire, une vasoconstriction et une prolifération cellulaire.

De même, la dysfonction des cellules endothéliales dans l'HTAP est responsable d'une vasoconstriction et d'un remodelage vasculaire. Ces cellules sont initialement atteintes par un processus mal défini mais pouvant être en rapport avec une composante hypoxique, inflammatoire, toxique et même mécanique comme des lésions de cisaillement (shear stress). Les cellules endothéliales endommagées produisent moins de substances vasodilatatrices et anti-prolifératives comme le monoxyde d'azote et la prostacycline et plus de substances vasoconstrictives et prolifératives comme l'endotheline-1 et la thromboxane A2 [24-26]. Une dysfonction plaquettaire semble également impliquée dans la vasoconstriction excessive associée à l'HTAP (cf. paragraphe 1.1.5.2.3).

1.1.5.2.2 Remodelage Pariétal :

En ce qui concerne le remaniement pariétal des artérioles pulmonaires, les fibroblastes adventiciels semblent les premières cellules activées à proliférer et à synthétiser des protéines de matrice en réponse à l'hypoxie dans les modèles d'animaux [27]. Les mécanismes responsables de la migration des fibroblastes d'abord dans la média et puis dans l'intima, n'ont pas été élucidés mais une surexpression de métalloprotéinases de matrice (MMP2 et MMP9) pourrait y être impliquée [28]. De même, la néovascularisation des vasa vasorum de l'adventice pourrait constituer une voie d'accès aux cellules progénitrices circulantes provenant de la moelle osseuse, et être ainsi responsable de la migration des fibroblastes, de la prolifération cellulaire et du remodelage vasculaire [29].

L'atteinte des cellules endothéliales semble également être impliquée dans leur prolifération et surtout dans la formation des lésions pléxiformes typiques, obstruant la lumière des petites artères. Dans ces lésions pléxiformes des HTAP sévères, on retrouve une prolifération

anormale de cellules endothéliales monoclonales associées à des mutations génétiques somatiques de l'expression de certains gènes de régulation de la croissance cellulaire comme le *transforming growth factor-beta type 2 receptor (TGF- β R2)* [30]. Le remodelage de la paroi vasculaire peut être favorisé par une dysfonction plaquettaire associée à l'HTAP (cf. paragraphe 1.1.5.2.3)

1.1.5.2.3 La thrombose in situ :

Elle peut être déclenchée ou aggravée par des phénomènes multiples dont les anomalies de la cascade de la coagulation, des cellules endothéliales ou des plaquettes [31]. Chez certains patients, il existe une élévation permanente de D-Dimères et des fibrinopeptides A et B, témoins d'une hyperactivité de la coagulation intravasculaire. La dysfonction endothéliale et surtout les lésions de cisaillement générées au niveau de l'endothélium favorisent la formation des thromboses in situ. La dysfonction plaquettaire rencontrée dans l'HTAP est aussi responsable de la libération de facteurs procoagulants, mais aussi de médiateurs de la vasoconstriction et du remodelage vasculaire tels que le thromboxane A2 (TXA2), le *Platelet derived growth factor (PDGF)*, la sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) le *transforming growth factor beta (TGF β)* et le *vascular endothelial growth factor (VEGF)*. Dans la plupart des cas, on ignore si la thrombose et la dysfonction plaquettaire sont une cause ou une conséquence de la maladie.

Des concentrations plasmatiques élevées de sérotonine (5-HT) sont effectivement retrouvées chez les malades porteurs d'HTAP, de même qu'une surexpression du récepteur 5-HT1 [32]. La 5-HT (sérotonine) est un facteur vasoconstricteur des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire pulmonaire [33,34]. Des études chez l'animal suggèrent l'implication de la

sérotonine dans l'HTAP : des souris sur-exprimant le transporteur plasmique de la sérotonine (5-HTT) développent spontanément une HTAP même en absence d'hypoxie, et des HTAP plus sévères en hypoxie [35].

1.1.5.2.4 HTAP et Inflammation :

Il est à noter que l'HTAP est de plus en plus considérée comme une maladie inflammatoire systémique (Fig.6). L'analyse histologique des poumons des patients révèle la présence d'infiltrats de cellules inflammatoires diverses (macrophages, lymphocytes, cellules dendritiques) ainsi qu'une expression accrue de chimiokines, comme par exemple RANTES et Fractalkine au niveau de l'endothélium vasculaire pulmonaire [36-40]. De plus, certains malades porteurs d'HTAP ont des taux élevés d'anticorps auto-immuns circulants, notamment des anticorps anti-nucléaires, ainsi que des concentrations plasmatiques élevées de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 et IL-6 [41-45].

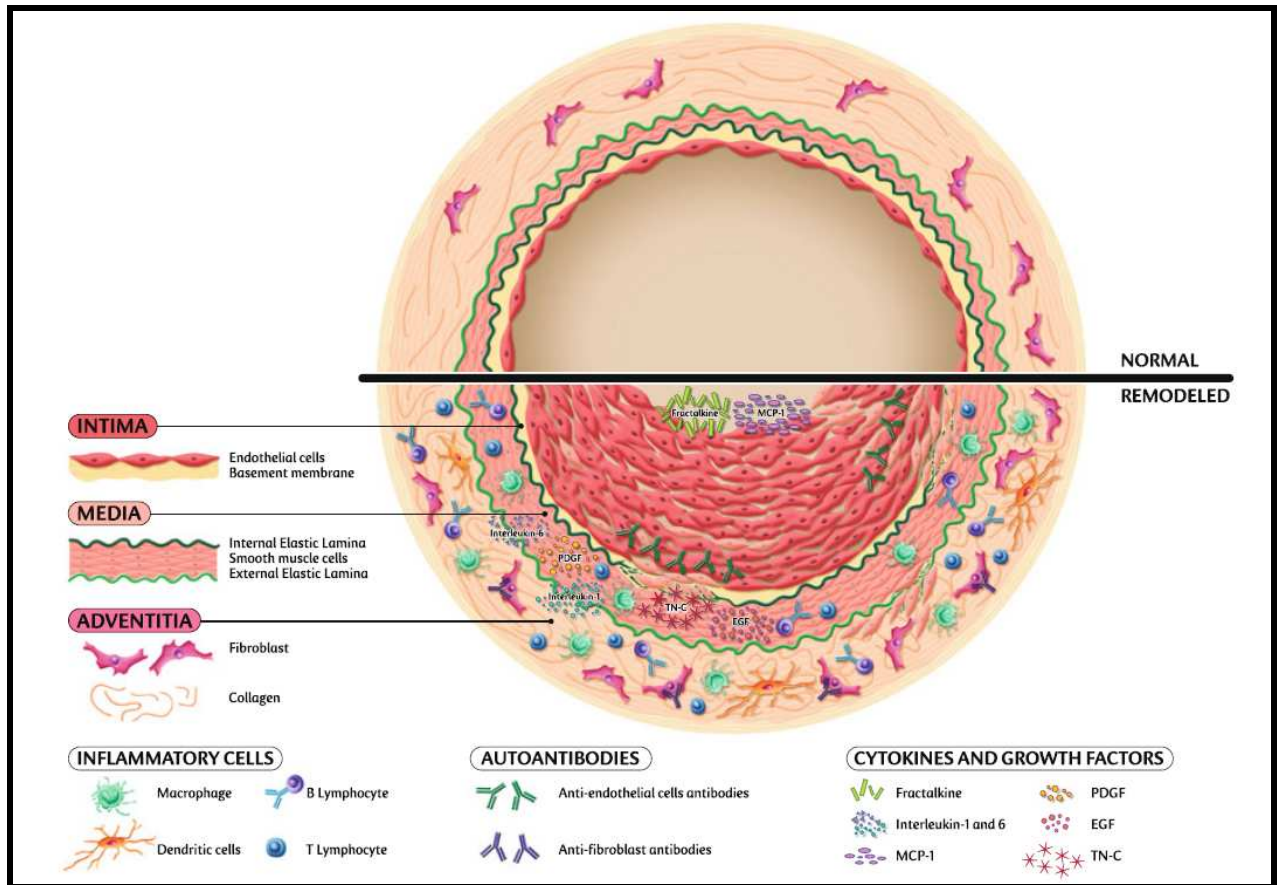


Fig.6. L'inflammation dans l'HTAP.

La physiopathologie de l'HTAP est ainsi multifactorielle (Fig.7): la prédisposition génétique et l'exposition à certains facteurs environnementaux sont à l'origine des anomalies rencontrées: la dysfonction endothéliale générant les substances vasoconstrictrices, la dysfonction des plaquettes responsable de la thrombose intravasculaire, l'atteinte des canaux K^+ responsable de la prolifération et de la contraction des cellules musculaires, mais aussi le recrutement des cellules inflammatoires dans l'adventice responsable du remodelage pariétal.

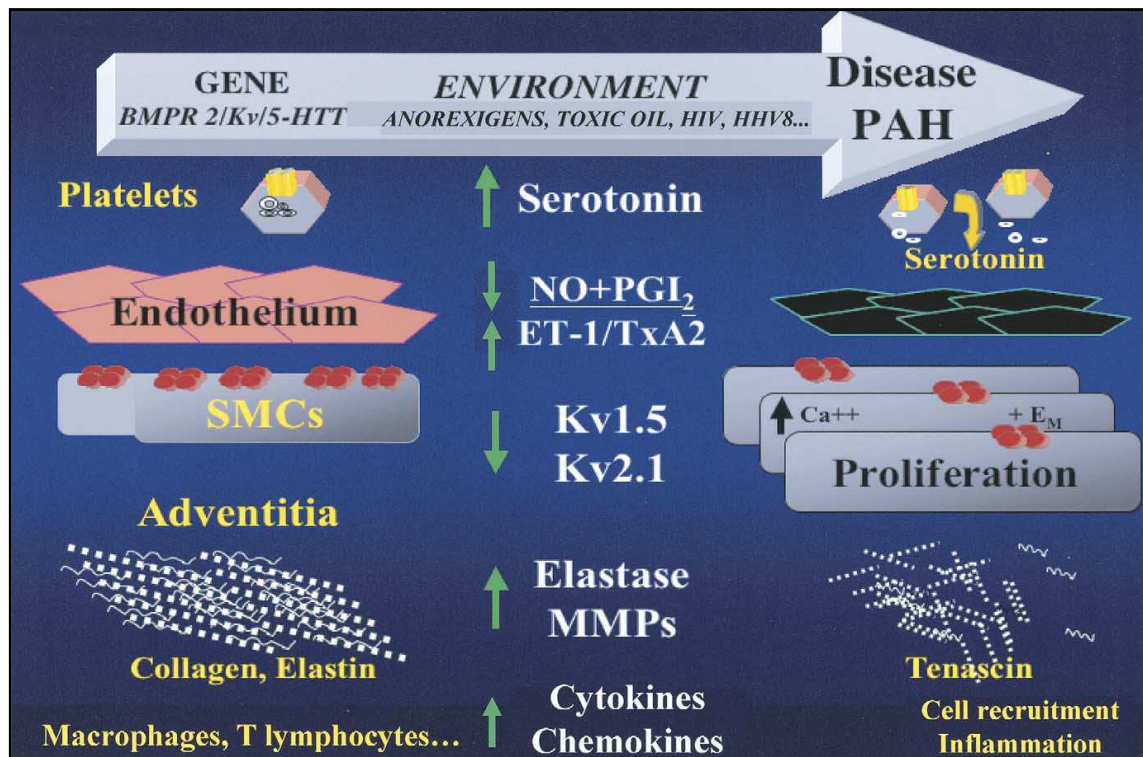


Fig.7. Physiopathologie de l'HTAP (Humbert et al J Am Coll Card 2004).

1.2 Hypoxie :

1.2.1 Conséquences Physiopathologiques de l'hypoxie aiguë et de l'hypoxie chronique:

L'hypoxie tissulaire est délétère sur les cellules de la paroi vasculaire. Elle est responsable d'une limitation de l'activité enzymatique du métabolisme oxydatif. Pour survivre à l'hypoxie, l'organisme, en particulier les cellules endothéliales et alvéolaires, mettent en jeu des mécanismes d'adaptation immédiats et différés.

La réponse immédiate agit par l'intermédiaire des canaux transmembranaires. Elle se caractérise au niveau des cellules chémoréceptrices du glomus carotidien par une inhibition des canaux K^+ avec dépolarisation de leurs membranes, genèse de potentiel d'action sur des neurones afférents, activation des centres respiratoires et hyperventilation réflexe. Au niveau des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires se produisent une inhibition des canaux K^+ et une activation des canaux calciques, responsables d'un afflux de calcium en intracellulaire et d'une vasoconstriction réflexe [46-49]. Cette adaptation ventilatoire et vasomotrice est primordiale dans les insuffisances respiratoires aiguës hypoxémiantes. Elle augmente la ventilation alvéolaire et permet la redistribution du flux sanguin pulmonaire vers les régions les mieux ventilées afin de diminuer le déséquilibre V_A/Q . Dans l'HTAP, cette vasoconstriction pourrait être source de majoration des pressions artérielles pulmonaires et d'aggravation de la maladie.

En ce qui concerne la réponse différée aux hypoxies plus prolongées, celle-ci met en jeu des mécanismes d'adaptation transcriptionnels avec des modifications tissulaires pouvant donner des lésions de remodelage vasculaire caractérisées par une hypertrophie de la musculature lisse et de la média et par un épaissement de l'adventice avec infiltration de cellules inflammatoires, multiplication de fibroblastes et dépôt de collagène et d'élastine. L'hypoxie induit l'activation du facteur transcriptionnel *HIF* (*Hypoxia inducible Factor*) responsable de la transcription de plusieurs gènes codant pour certaines protéines impliquées dans le remodelage vasculaire dont des facteurs de l'angiogenèse et de la vasomotricité [4,50]. De même, l'hypoxie peut induire la formation d'oxydants pouvant directement, ou indirectement par le biais de l'activation du *HIF*, induire ou majorer les lésions de remodelage de la paroi vasculaire [51-53].

1.2.2 Modèles animaux d'HTAP post hypoxique :

1.2.2.1 Hypoxie intermittente chronique :

Le syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil (SAS) est susceptible d'induire une hypertrophie du ventricule droit et une HTAP [54]. Cependant, les études menées dans le cadre de l'hypoxie intermittente, reproduisant les anomalies retrouvées dans les SAS, se sont intéressées plus à l'effet sur la circulation systémique et le développement de l'hypertension artérielle systémique que sur le ventricule droit ou les résistances artérielles pulmonaires. Ainsi, une hyperactivité du système sympathique, une dysfonction endothéliale et une production exagérée d'oxydants ont

été bien démontrées dans le développement de l'hypertension artérielle systémique associée au SAS [55-57].

L'autre problème majeur dans le cadre de ce type d'hypoxie est l'hétérogénéité des conditions expérimentales d'exposition, très variable en fonction des auteurs, pouvant aller de l'hypoxie répétitive et brève, de quelques secondes, jusqu'à une exposition plus longue de plusieurs jours interrompue par des périodes de normoxie. Pour certains auteurs, les répercussions de l'hypoxie sur les vaisseaux pulmonaires ne commencent à se voir qu'à partir d'une exposition continue d'au moins 2 heures toutes les 24H [58].

Des études plus récentes menées sur des souris exposées à une hypoxie cyclique intermittente de 15 secondes à 2 minutes pour 8 h sur les 24h, mimant les hypoxémies nocturnes secondaires aux SAS, montrent une hypertrophie et une augmentation des pressions du ventricule droit [59,60]. Des résultats similaires ont été aussi retrouvés chez des rats exposés à une hypoxie intermittente nocturne [61,62]. Les lésions de remodelage vasculaire seraient identiques à celles retrouvées dans les formes d'hypoxie chronique continue ou non intermittente, avec en particulier, une muscularisation des artérioles pulmonaires [60,63]. Les mécanismes physiopathologiques responsables de ces modifications ne sont pas bien élucidés mais pourraient mettre en jeu la transcription de facteurs du stress oxydatif (HIF-1 α , NF-KB, API) [52,53,64].

1.2.2.2 Hypoxie continue chronique :

A l'état actuel, aucun modèle animal d'HTAP ne reproduit exactement le modèle humain. Cependant, le modèle de la souris hypoxique et celui du rat exposé à la monocrotaline restent les plus utilisés dans les études pré-cliniques de cette maladie [21].

L'exposition à une hypoxie continue, ou non intermittente, chronique (plusieurs semaines avec une fraction inspirée en oxygène aux alentours de 10%) est un modèle bien répandu du fait de sa reproductibilité. Cependant, la réponse à cette hypoxie est variable en fonction de l'espèce et de la maturité du poumon exposé. Les individus jeunes sont plus sensibles à l'hypoxie que les adultes [4] . De même, les modifications histologiques retrouvées au niveau des petites artères pulmonaires d'animaux exposés à une hypoxie chronique présentent certaines similitudes mais sont aussi très variables selon l'espèce étudiée. La muscularisation des petites artérioles de la paroi alvéolaire est commune aux différentes espèces étudiées, se produisant rapidement après l'exposition au stimulus hypoxique, et se caractérisant par une augmentation des cellules exprimant l' α -actine musculaire. Il s'agit du recrutement et de la différenciation de péricytes, de fibroblastes locaux, de cellules progénitrices ou mononucléaires circulantes ou même de la différenciation de cellules endothéliales en cellules mésenchymateuses (*mesenchymal-like cells*). Par contre, l'hypertrophie de la média en rapport avec une prolifération des cellules musculaires est variable en fonction de l'espèce étudiée : elle est minime, presque inexistante chez la souris hypoxique, plus marquée chez le rat hypoxique et bien individualisée avec même un épaississement de l'adventice chez les veaux nouveau-nés. En effet, le modèle de l'HTAP du veau hypoxique s'approche le mieux sur le plan histologique des lésions pléxiformes retrouvées dans l'HTAP humaine [21,65] (Fig.8).

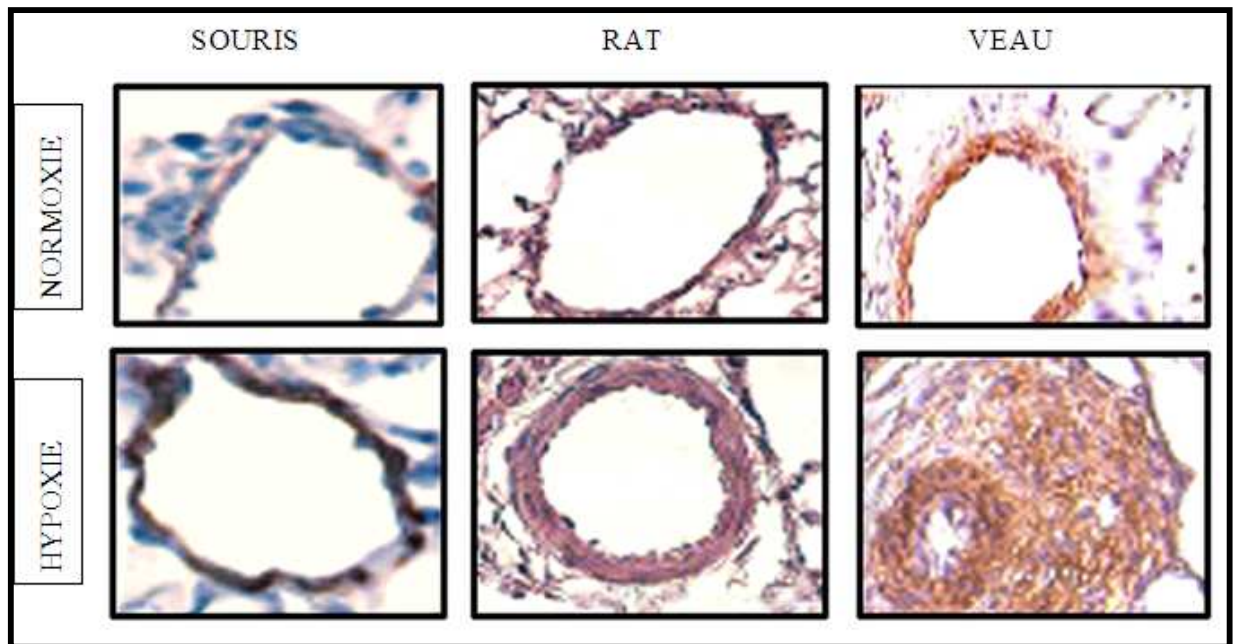


Fig.8. Remodelage vasculaire pulmonaire post-hypoxique variable en fonction de l'espèce étudiée (*Stenmark et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2009*).

Dans tous ces modèles animaux, l'artériopathie distale reste moins prononcée que celle retrouvée chez l'homme et l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire est la résultante d'un épaississement de la paroi des gros troncs vasculaires, entraînant une perte de leur compliance et une augmentation des résistances vasculaires.

Tous ces modèles d'hypoxie chronique continue ou intermittente montrent une certaine réversibilité des lésions histologiques après le retour en normoxie. Les conséquences de cette hypoxie sur le remodelage des vaisseaux pulmonaires et sur l'augmentation des résistances artérielles pulmonaires, se rapprochent des anomalies retrouvées dans l'HTAP et peuvent, surtout dans le cadre d'une artériopathie préexistante, aggraver les lésions vasculaires et les complications cardio-vasculaires.

1.2.3 Contexte clinique: Hypoxémie nocturne et HTAP :

1.2.3.1 HTAP et maladies respiratoires chroniques hypoxémiantes (HTAP groupe 3) :

L'HTAP associée aux maladies chroniques respiratoires hypoxémiantes est l'une des formes les plus fréquentes d'HTAP mais elle est souvent légère ou modérée.

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est la cause la plus fréquente d'HTAP de ce groupe, bien que la prévalence de l'HTAP dans cette maladie reste difficile à préciser du fait de nombreux facteurs confondants [13,66,67]. L'HTAP sévère (PAPm > 40mmHg) est rare dans la BPCO (<5%) et serait plus associée aux formes les plus sévères de la maladie. Thabut et al ont montré que 13% des BPCO sévères, en instance de greffe pulmonaire, présentent une PAPm > 35 mmHg et que 3.7% ont une PAPm > 45 mmHg [13]. La physiopathologie de l'HTAP dans la BPCO semble multifactorielle : insuffisance cardiaque gauche, destruction du lit vasculaire pulmonaire par les lésions d'emphysème. Cependant, la présence d'une hypoxie alvéolaire est le facteur le plus souvent retrouvé chez ce groupe de malades. Des lésions de remodelage vasculaire des petites artères pulmonaires ont été retrouvées dans les poumons de patients porteurs de BPCO hypoxémiantes [68]. Le rôle de l'inflammation secondaire à l'hypoxie semble primordial, en particulier la sécrétion de certaines cytokines comme le *TNF- α* ou l'IL-6 [69,70]. Par ailleurs, l'oxygénothérapie de longue durée (OLD) améliore la survie des malades porteurs de BPCO mais aussi stabilise et améliore l'évolution des paramètres hémodynamiques [71-74].

Notons par ailleurs qu'un petit nombre de patients porteurs de BPCO légère à modérée, et sans hypoxémie chronique, présente des HTAP sévères disproportionnées par rapport à la sévérité du trouble ventilatoire obstructif. Il existe souvent chez ces malades d'autres co-morbidités expliquant en partie la sévérité de l'atteinte vasculaire pulmonaire mais aussi la possibilité de l'implication de l'inflammation chronique, d'une prédisposition génétique ou l'association d'un SAS (syndrome de superposition ou « overlap syndrome ») [12,67].

Une HTAP légère à modérée est retrouvée dans 15-20% des SAS. Cette HTAP semble indépendante des événements respiratoires nocturnes et serait plus souvent associée à une hypoxémie diurne et à une anomalie fonctionnelle respiratoire, le plus souvent une BPCO [75,76].

L'association de l'HTAP même modérée, à ces pathologies respiratoires met encore une fois l'accent sur le rôle potentiel de l'hypoxie dans la physiopathologie des lésions vasculaires pulmonaires et surtout ses répercussions sur l'hémodynamique cardiaque.

1.2.3.2 Troubles respiratoires hypoxémiants du sommeil (TRHS) dans l'HTAP :

Bien que la prévalence du SAS soit largement méconnue chez les malades porteurs d'HTAP, l'existence d'une hypoxémie durant le sommeil serait fréquente chez ces patients. Dans une étude rétrospective, Rafanan et al ont trouvé une HN significative telle que définie par une SpO₂

< 90% pendant une durée $\geq$ 10% du temps de sommeil total (TST), chez 10 de 13 patients atteints d'HTAPI [5]. Plus récemment, Minai et al ont réalisé des oxymétries nocturnes chez 43 patients ayant une HTAPI (88%) ou associée à une connectivite (12%). La prévalence de l'HN ($\text{SpO}_2 < 90\%$ pendant une durée $\geq 10\%$ du temps d'enregistrement) était de 69,7 % dans cette population et les patients avec HN avaient un index cardiaque plus bas [77].

Alors que pour la majorité des patients l'HN n'était pas en rapport avec des événements apnéiques, le mécanisme de cette hypoxémie n'a pas été exploré. Ces résultats sont sensiblement différents de ceux de Schulz et al et Ulrich et al qui ont trouvé une respiration périodique chez 30% et 45% des 20 et 38 patients porteurs d'HTAP étudiés en polysomnographie respectivement [6,7]. Cette respiration périodique de type CS résulte d'une anomalie du contrôle ventilatoire avec diminution progressive puis arrêt de l'effort respiratoire (apnées centrales) et une reprise ventilatoire progressive, se répétant de manière cyclique au cours du sommeil. Sa survenue est favorisée par un index cardiaque réduit et par une diminution de la vitesse circulatoire [78-82]. Il faut remarquer que dans l'étude de Schulz et al le débit respiratoire a été mesuré à l'aide d'une thermistance alors que celle-ci est inefficace pour détecter les hypopnées. Par ailleurs, dans une étude plus récente portant sur 28 patients porteurs d'HTAPI et d'HTAP associées à des maladies systémiques, Prisco et al retrouvent plus de 50% de SAHOS défini par un IAH $\geq 5/h$, remettant en question les résultats de ces prédécesseurs : en effet, Prisco et al n'identifient aucun malade avec une respiration de CS [8].

Malgré les limitations de l'évidence existante, l'ACCP (American College of Chest Physicians) recommandait en 2004 la recherche systématique de troubles respiratoires du sommeil dans l'HTAP en réservant l'exploration par polysomnographie aux malades ayant une probabilité pré-test de SAOS élevée ou un examen de dépistage de SAHOS positif [83]. Or, toutes les études

pré-citées mettaient l'accent sur l'absence ou la rareté des symptômes se rapportant aux TRHS des malades porteurs d'HTAP.

Comme l'HN est susceptible d'induire une augmentation des résistances artérielles pulmonaires et des lésions de remodelage au niveau du lit artériel pulmonaire, elle pourrait avoir une influence péjorative sur l'évolution de l'HTAP. Son dépistage et éventuellement son traitement pourraient donc avoir une place dans la prise en charge de cette maladie.

2- OBJECTIFS DU PROJET:

L'implication probable de l'hypoxie dans les phénomènes de remodelage vasculaire souligne l'importance de sa détection chez les malades porteurs d'HTAP. Les données de la littérature concernant les TRHS dans l'HTAP étant insuffisantes à l'heure actuelle, notre projet a pour but d'évaluer de façon prospective la prévalence de l'hypoxémie associée au sommeil chez des patients porteurs d'HTAPI ainsi que chez les patients atteints de CPCPE et de déterminer ses mécanismes physiopathologiques et ses facteurs prédictifs. .

3- POPULATION

La population étudiée comprend des malades porteurs d'une HTAP pré-capillaire, confirmée par un cathétérisme cardiaque droit. Cette HTAP est définie par une PAPm supérieure à 25 mmHg au repos, avec une pression capillaire bloquée inférieure ou égale à 15 mmHg [2]. Les formes idiopathiques ont un bilan étiologique négatif, excluant la présence de toute pathologie associée, et les CPCPE ont en plus de l'HTAP définie hémodynamiquement, des thrombi/emboli chroniques organisés au niveau des artères pulmonaires élastiques documentés par une iconographie thoracique (angioscanner et angiographie pulmonaire).

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Patient âgé de 18 à 75 ans
- Patient porteur d'HTAPI ou de CPCPE stable cliniquement depuis au moins 3 mois et sous traitement spécifique. La stabilité sur cette période de 3 mois est définie sur l'absence de progression de la dyspnée (jugée sur le score de la NYHA), l'absence de survenue de décompensation cardiaque droite et sur une stabilité du test de marche de 6 minutes, elle-même définie par :
 - stabilité de la distance parcourue (+/- 10%)
 - stabilité du score de Borg de la dyspnée (annexe 3) à la fin de l'effort (+/- 1/10)
- Patient ayant signé le consentement éclairé

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- Patient ayant une HTAP secondaire ou associée à d'autres pathologies en dehors des CPCPE

- Patient ayant eu une dégradation fonctionnelle et/ou dynamique au cours des 3 derniers mois, ou ayant nécessité une modification dans son traitement pour l'HTAP
- Patient ayant un trouble ventilatoire obstructif ou restrictif modéré à sévère avec un VEMS ou une CPT < 60% de la théorique
- Patient ayant une obésité sévère avec un index de masse corporelle (IMC) supérieur à 35 Kg/m²
- Patient ayant des troubles respiratoires du sommeil connus et traités
- Patient non affilié à un régime de sécurité sociale

4- MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, transversale et monocentrique initialement conçue pour une période totale de 2 ans avec un effectif estimé de patients à inclure de 150.

Les sujets sont hospitalisés dans le service de pneumologie, centre de référence national de l'HTAP en France, pour un suivi de leur maladie vasculaire. Les patients vérifiant les critères d'inclusion sont informés du protocole oralement et par une note d'information écrite. Ils sont avisés du but de l'étude et surtout de l'enregistrement nocturne, la polysomnographie, qui constitue le seul examen réalisé en dehors du bilan habituel de suivi de leur maladie vasculaire pulmonaire. En cas d'accord de participation, ils signent un consentement éclairé.

Les données cliniques et paracliniques recueillies de façon anonyme sont enregistrées dans un fichier informatisé. Celles-ci comprennent en particulier:

- **données anthropométriques** : âge, sexe, taille, poids, IMC, ethnie.
- l'évaluation de la **dyspnée selon la NYHA** (New York Heart Association) (Annexe 1),
- un **auto-questionnaire standardisé du sommeil** (Annexe 2) comprenant une quantification de la somnolence diurne par l'échelle de somnolence d'Epworth (ESE), des plaintes de sommeil, des signes d'orientation organiques pour les pathologies du sommeil (ronflements, céphalées matinales, apnées constatées par le conjoint, impatiences...), des signes d'orientation psychologiques, et les prises médicamenteuses.
- **Des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)** comprenant une mesure des débits expiratoires, des volumes non mobilisables par pléthysmographie

corporelle (Jaeger, Allemagne), et de la **double diffusion NO et CO** pour l'évaluation du volume capillaire pulmonaire (Medisoft, Belgique).

Cette dernière méthode est assez ancienne mais récemment validée [84-86]. Son principe se base sur les données suivantes :

Le transfert d'un gaz x dépend de plusieurs facteurs selon la formule de Roughton–Forster :

$$\frac{1}{TL} = \frac{1}{D_{mx}} + \frac{1}{\theta_x \cdot V_c}$$

Le transfert d'un gaz x (TL) est fonction de 2 conductances, celle de la membrane alvéolo-artérielle (D_{mx}) et celle du gaz x dans les globules rouges (θ_x). V_c est le volume du sang capillaire dans les poumons.

La conductance du NO dans le sang est très élevée et la deuxième partie de la formule s'annule pour ce gaz. Le transfert du NO de la lumière alvéolaire au lit capillaire pulmonaire est ainsi dépendant de la conductance de la membrane alvéolo-artérielle (D_m) ce qui n'est pas le cas du CO. Le transfert du CO dépend de la conductance de la membrane (D_m) mais aussi du volume capillaire pulmonaire (V_c), de la concentration en hémoglobine dans le lit capillaire et de la pression partielle en O_2 dans le sang (PaO_2). Le rapport $DL_{NO/CO}$ permet ainsi de faire la part entre anomalies de la membrane (D_m) et l'atteinte du lit capillaire pulmonaire (V_c). Ce rapport $DL_{NO/CO}$ est normalement compris entre 4 et 5 (en moyenne de 4,75) selon les normes européennes établies en 2008 sur une population de sujets sains, âgés de 18 à 94 ans [86]. Il serait augmenté chez les

malades porteurs d'une HTAP vu que la DL_{NO} est moins dépendante de l'atteinte vasculaire que la DL_{CO} [87-89]. De même, le V_c (situé aux alentours de 100 ml), serait diminué chez ce groupe de malades témoignant de l'amputation vasculaire.

- **Une étude de l'hématose artérielle ou Gaz du sang (GDS)** en air ambiant, en position assise au repos et à l'effort durant l'épreuve d'effort cardio-respiratoire (Radiometer, Danemark).
- **Une mesure des capacités à l'effort** avec un **test de marche de 6 minutes (TM6M)** et une **épreuve d'effort cardio-respiratoire (EECR)** mesurant la **consommation maximale en oxygène (VO_{2max})**.
 - o Le **TM6M** consiste à mesurer la distance maximale parcourue par le patient en terrain plat durant 6 minutes et de la comparer à des valeurs théoriques connues, avec une surveillance tout au long de l'effort de la saturation transcutanée en oxygène (SpO_2) et de la fréquence cardiaque, et d'évaluer la dyspnée selon l'échelle de Borg à la fin de l'effort (Annexe 3).
 - o La mesure de la **VO_{2max}** durant **l'EECR** s'effectue sur un ergocycle suivant un protocole en rampes à charge croissante de 10W/min et avec une mesure des échanges gazeux par cycle à cycle (Medisoft, Belgique). La mesure de la VO_{2max} correspondant à une VO_2 pic symptôme-limité ou à une VO_2 plateau, est ainsi effectuée permettant de quantifier la sévérité de la limitation à l'effort avec une limitation sévère pour une $VO_{2max} <$

50% de la valeur théorique, modérée pour une VO_{2max} entre 50 et 65% de la valeur théorique ([50-65]) et légère pour une VO_{2max} entre 65 et 84% de la valeur théorique ([65-84]). La VO_{2max} est considérée normale pour une valeur $\geq 84\%$ de la valeur théorique [90].

Cette épreuve d'exercice permet aussi d'identifier l'origine de la limitation à l'effort souvent multifactorielle chez ces malades dont la plupart sont déconditionnés. Elle permet en effet l'étude de la réponse musculaire (mesure du seuil ventilatoire (SV) et de la lactatémie au pic de l'effort), de la réponse ventilatoire (équivalents respiratoires en O_2 (EqO_2) et en CO_2 ($EqCO_2$), de la ventilation minute (VE), de l'espace mort (V_d/V_t) et du gradient alvéolo-artériel (GAA) aux GDS prélevés à l'effort) et de la réponse cardio-circulatoire (mesure du pouls d'oxygène et étude de sa cinétique à l'effort, étude de la cinétique de la pression artérielle à l'effort). Une évaluation de la dyspnée selon l'échelle de Borg est effectuée au pic de l'effort.

- **Un cathétérisme cardiaque droit** est effectué dans le service de pneumologie par un spécialiste et permet:
 - o La mesure des pressions intracavitaires droites en mmHg (en particulier la POD)

- o La mesure de la pression dans l'artère pulmonaire en mmHg avec une pression artérielle systolique, une diastolique et une pression moyenne calculée à partir des 2 pressions précédentes (PAPm)
- o La mesure de la pression capillaire pulmonaire bloquée (Pcap) en mmHg reflétant les pressions dans l'oreillette gauche
- o La mesure du débit cardiaque (Qc) en L/min ou du débit cardiaque indexé (IC) en L/min/m² par la méthode de la thermodilution
- o Le calcul des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) en unités woods comme étant le rapport de la différence de pressions de part et d'autre du lit artériel pulmonaire (PAPm-Pcap) et du débit cardiaque:

$$\text{RVP (unités Woods)} = \frac{\text{PAPm (mmHg)} - \text{Pcap (mmHg)}}{\text{IC (L/min/m}^2\text{)}} \times 80$$

- **Une polysomnographie (PSG)** enregistrant le sommeil durant une nuit d'hospitalisation est effectuée au lit du malade avec le système CIDELEC (Sainte Gemmes sur Loire, France). Cet enregistrement comprend neuf voies électrophysiologiques : 3 dérivations EEG (1 frontale, 1 centrale et une occipitale), 2 dérivations EOG, 2 dérivations EMG pour le muscle jambier antérieur, une dérivation EMG pour le menton et une dérivation ECG. Les voies respiratoires comportent un

capteur de son trachéal et de pression sus-sternale, un capteur oxymétrique (SpO₂), des sangles thoracique et abdominale pour l'étude des mouvements de ces parois, un capteur de position associée à un actimètre, et une prise de pression nasale par des lunettes (Fig.9).



Fig.9. Modèle de branchement des différentes voies électrophysiologiques pour une PSG.

Par ailleurs, un **capnographe transcutané** (TOSCA 500, Radiometer, Danemark) est relié et synchronisé avec l'appareil de PSG pour une mesure de la pression transcutanée en CO_2 (PtcCO_2) (Fig.10).

Le capnographe est relié au malade par un capteur auriculaire. La mesure de la PtcCO_2 utilise la capacité de diffusion du CO_2 à travers les tissus du lobule de l'oreille en particulier la peau. Ainsi, cette mesure débute par un chauffage de l'oreille aux alentours de 42°C induisant une hyperhémie locale et augmentant l'apport en sang artériel au niveau du lit capillaire du derme situé sous le capteur. La pression partielle en CO_2 (PaCO_2) est calculée à partir de la mesure du pH d'une solution d'électrolytes située dans une fine membrane intercalaire hydrophile placée au dessus de la surface du capteur et couplée à la peau par l'intermédiaire d'une membrane hydrophobe hautement perméable aux gaz. Le capteur est préalablement étalonné dans un gaz dont la concentration en CO_2 est connue. La pente (variation de potentiel en fonction de la PaCO_2) est préconfigurée dans la mémoire du capteur.

La mesure de la saturation en oxygène (SpO_2) par ce capnographe est identique à celle de l'oxymétrie transcutanée se faisant par spectrophotométrie. En effet, l'oxyhémoglobine (sang oxygéné) et la déoxyhémoglobine (sang non oxygéné) se distinguent par leur absorption de la lumière rouge et de la lumière infrarouge qui correspondent à 2 longueurs d'onde différentes. Le capteur du TOSCA possède une électrode électroluminescente rouge et infrarouge qui transmet de façon pulsatile, cette lumière à un photodétecteur situé de l'autre côté du lobule de l'oreille. Le photodétecteur reçoit la lumière résiduelle après son absorption par l'oxyhémoglobine

et la déoxyhémoglobine, et la transforme en un signal électrique permettant le calcul par la suite de la SpO_2 et de la fréquence du pouls.



Fig.10. TOSCA 500 affichant la PtcCO_2 , la SpO_2 et la fréquence cardiaque.

Analyses statistiques:

Le logiciel Medcalc a été utilisé pour les différents calculs statistiques. Les comparaisons entre les différents groupes (HTAPI et CPCPE, malades désatureurs et non désatureurs) ont été effectuées avec le t test de Student's non apparié ou le test non paramétrique de Mann-Whitney U pour certaines variables selon le type de distribution des données. La comparaison des proportions s'est faite avec le Fisher exact test. Les corrélations non paramétriques entre les différentes variables sont recherchées selon le Spearman's rank analysis.

Une valeur de $p \leq 0.05$ est considérée significative. Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne ± 1 écart-type.

5- ANALYSE ET DEFINITIONS DES ANOMALIES RESPIRATOIRES NOCTURNES

L'analyse des données enregistrées par la PSG est effectuée manuellement et selon les recommandations françaises de 2010 [91].

5.1 Apnées et Hypopnées :

Une **apnée** est définie par une chute du débit nasal $\geq 90\%$ par rapport à l'état de base durant ≥ 10 s. Cette apnée est dite obstructive si les efforts respiratoires enregistrés sur les sangles thoracique et abdominale persistent, et centrale si ces efforts n'existent pas. Une **hypopnée** est définie par une réduction du débit nasal $> 50\%$ par rapport à l'état de base durant > 10 s, ou par une réduction plus faible de $> 30\%$ associée à une désaturation de $\geq 3\%$ et/ou à un micro-éveil. L'IAH calculé sur le TST est considéré légèrement élevé s'il est entre 5 et 15/h, modérément élevé entre 15 et 30/h et sévère s'il est ≥ 30 /h.

La respiration périodique type CS se caractérise par une variation cyclique et en fuseau, ou crescendo et decrescendo du flux nasal aérien, durant au moins 3 cycles respiratoires successifs, sur 10 minutes consécutives ou avec un IAH central total ≥ 5 /h [92].

L'HN associée à ces événements respiratoires est intermittente, avec un aspect typique en "dent de scie": les fluctuations de la désaturation, $\geq 3\%$ en SpO_2 , surviennent suivant chaque apnée ou hypopnée et sont suivies d'un retour à l'état de base comme le montre la figure 11.

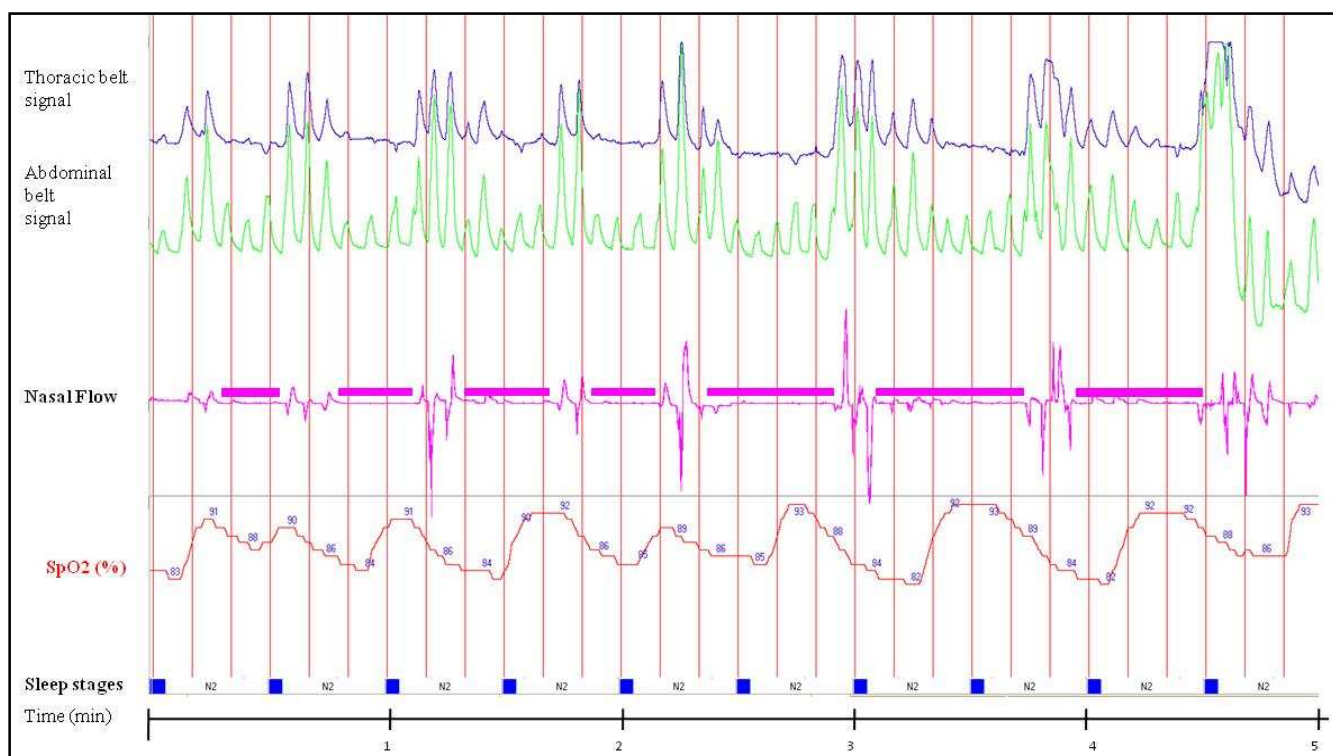


Fig.11a. Apnées obstructives marquées par une barre sur le signal du flux nasal.

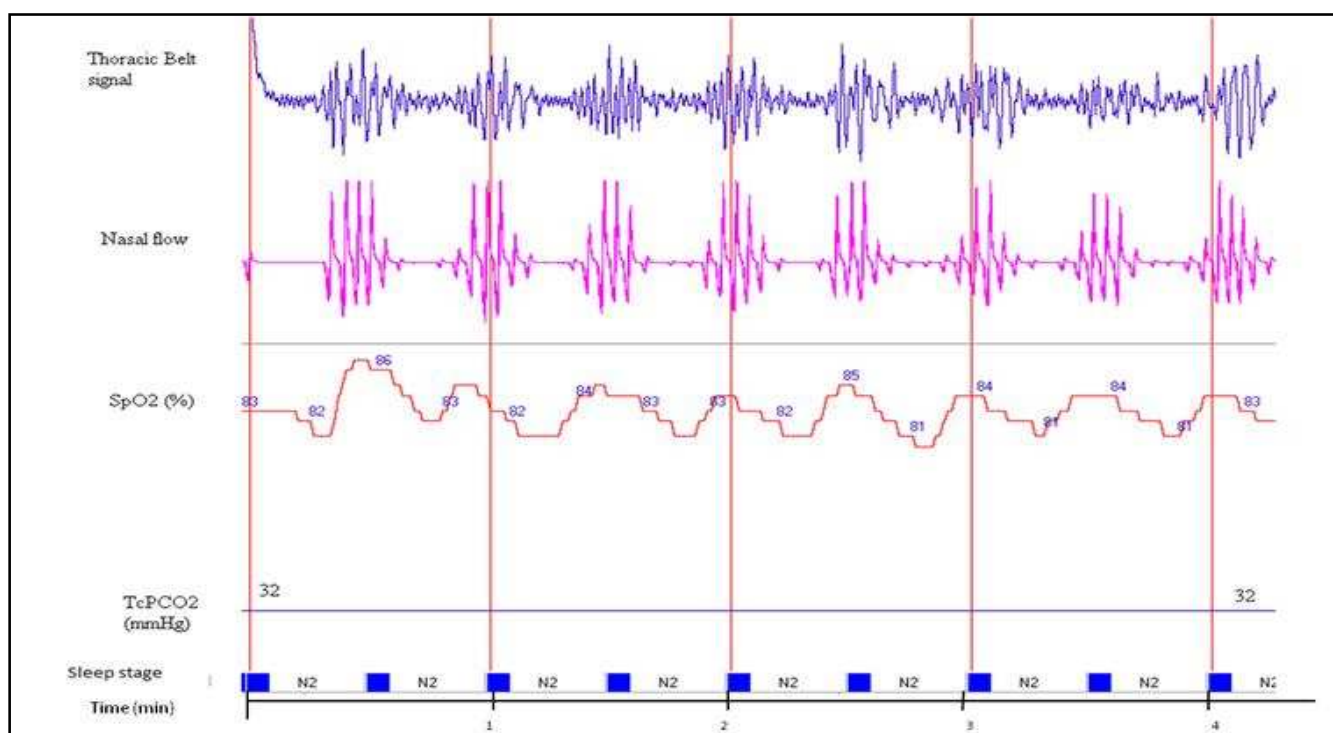


Fig.11b. Respiration périodique de CS avec un aspect cyclique de la ventilation en crescendo-decrescendo séparée par des apnées centrales.

5.2 Hypoventilation alvéolaire :

L'HN secondaire à une hypoventilation alvéolaire est définie par une augmentation de la PaCO_2 durant le sommeil associée à une désaturation prolongée en dehors de la présence d'évènements respiratoires type apnée ou hypopnée [92]. La mesure de la PtcCO_2 par le capnographe transcutané a servi de substitut à la mesure de la PaCO_2 puisque la précision de l'appareil (TOSCA) qu'on a utilisé est bonne pour des mesures sur l'ensemble de la nuit [93-95]. Notons que les événements respiratoires tels les apnées ou les hypopnées sont associés à une majoration de la capnie mais que celle-ci n'est pas détectée par le capnographe transcutané. En effet, cet appareil a un temps de réponse relativement long par rapport à l'oxymétrie (de plusieurs minutes), et les apnées-hypopnées sont transitoires, suivies en plus d'une reprise ventilatoire de type hyperpnée corrigeant rapidement l'hypoventilation alvéolaire relative qui peut leur être associées. Ainsi, les variations de la PtcCO_2 recueillies par le capnographe transcutané sont analysées sur de longues périodes de la nuit, sous forme de courbes de tendance (Fig. 12)

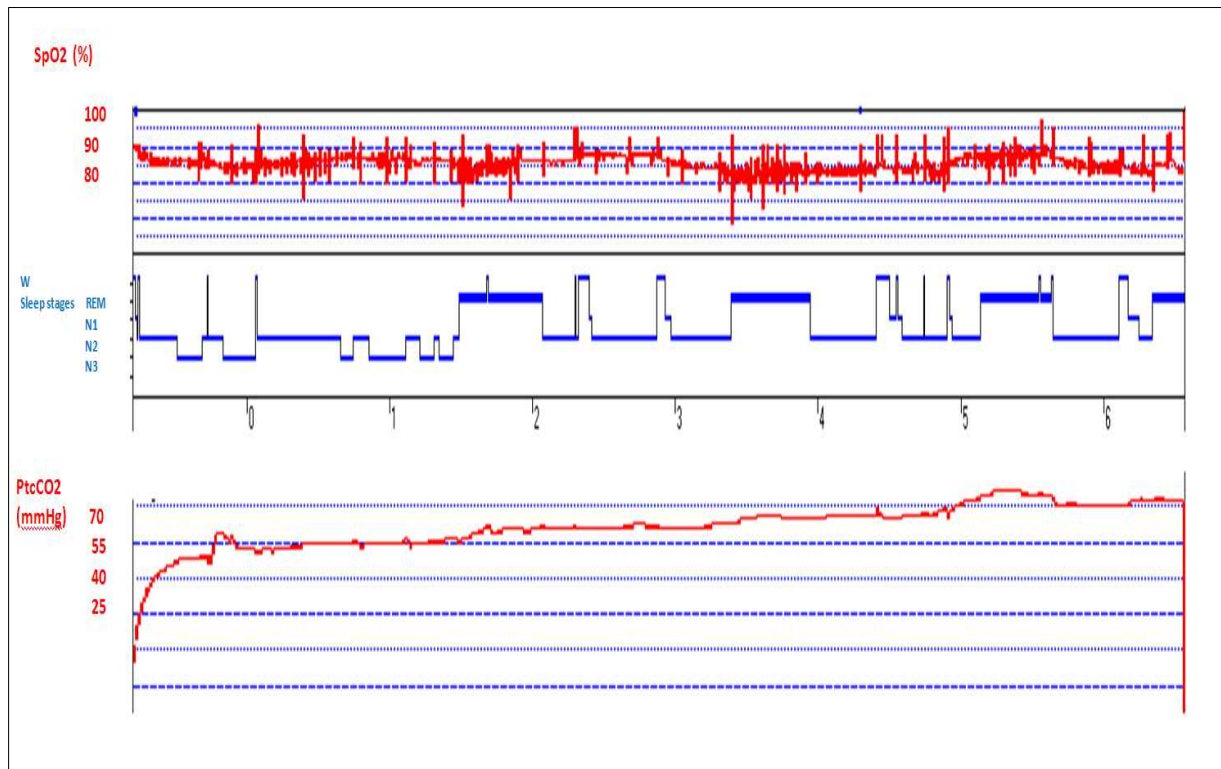


Fig.12a. Hypoventilation alvéolaire caractérisée par une désaturation nocturne prolongée associée à une majoration significative de la PtcCO₂ dépassant les 30mmHg.

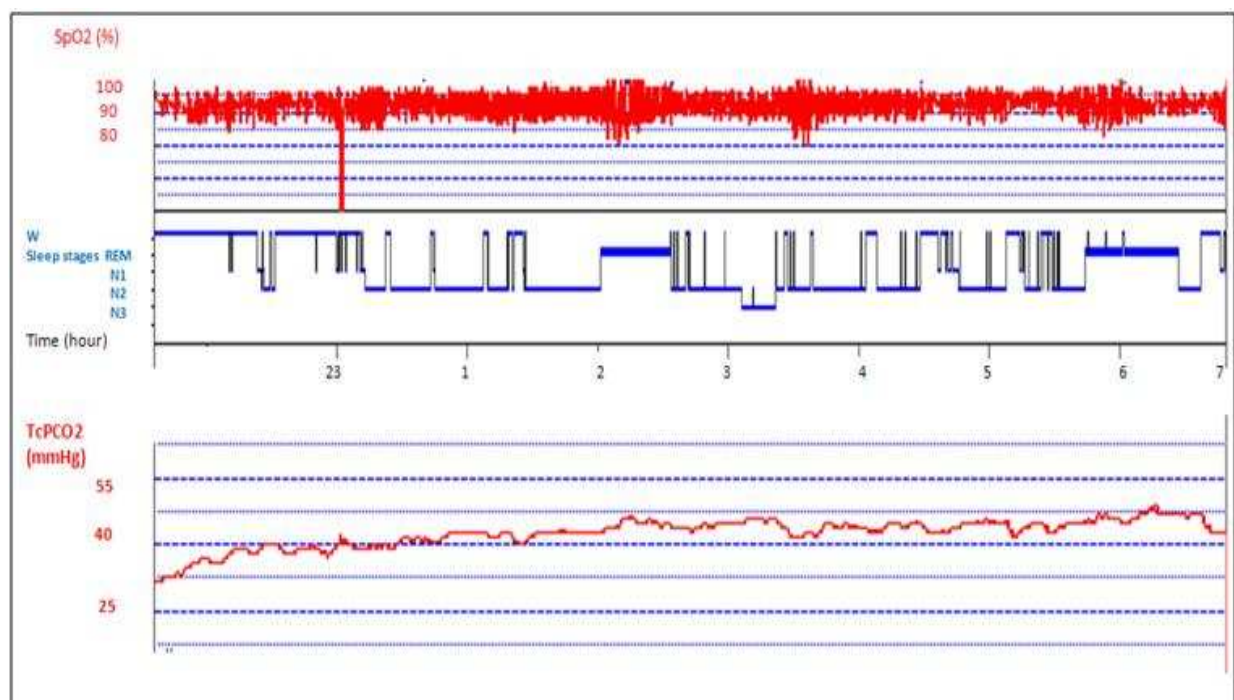


Fig.12b. SAHOS sévère avec fluctuations intermittentes et fréquentes de la SpO₂ mais sans majoration significative de la PtcCO₂ (<10mmHg)

5.3 Mismatch V_A/Q :

Une désaturation nocturne prolongée survenant en dehors de la présence d'évènements respiratoires de type apnées ou hypopnées, et en dehors d'une majoration de la $P_{tc}CO_2$ (ou hypoventilation alvéolaire) a été considérée comme secondaire à une majoration des anomalies du rapport V_A/Q ou mismatch V_A/Q . On a défini ainsi l'HN associée au mismatch V_A/Q comme une période de désaturation nocturne de plus de 10 minutes, isolée sans apnées ni hypopnées ni hypoventilation alvéolaire associées (Fig. 13).

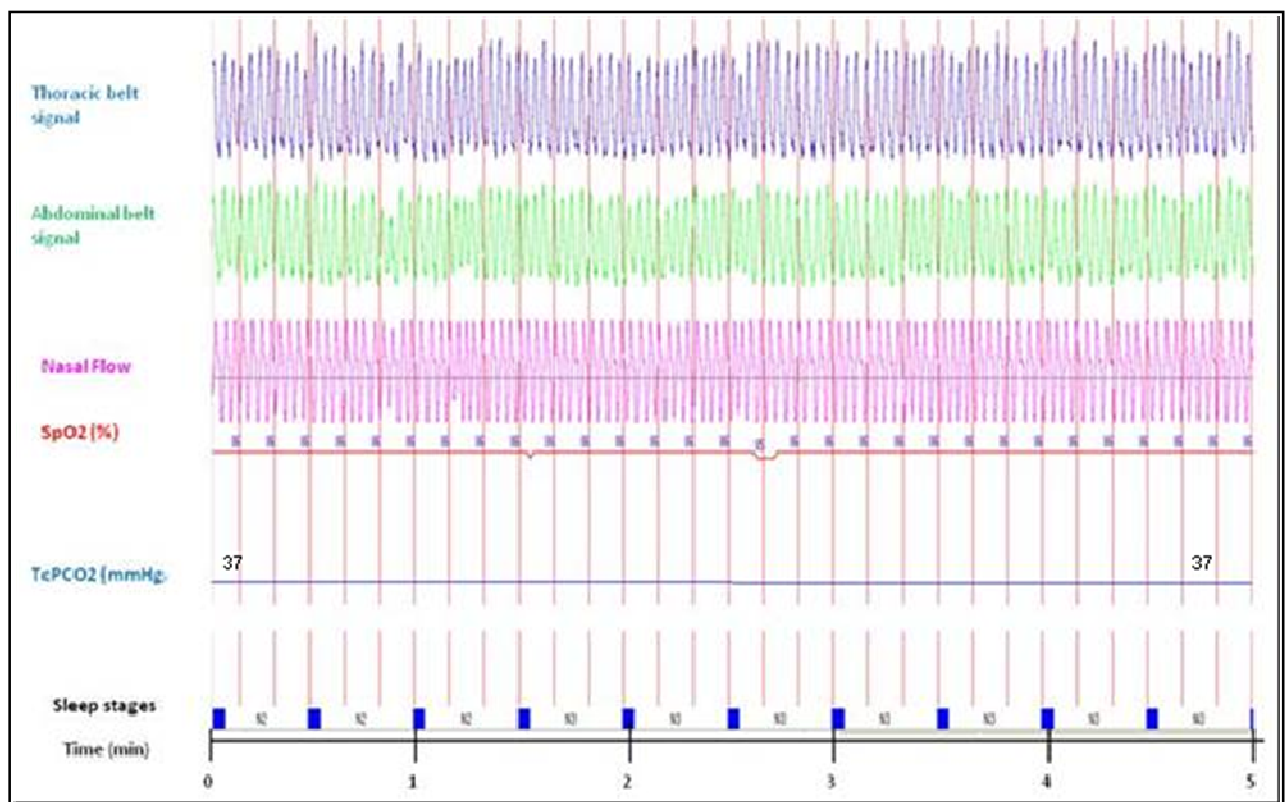


Fig.13a. Mismatch V_A/Q caractérisé par une désaturation prolongée (SpO_2 à 86%) avec un aspect normal du flux aérien (pas de diminution du débit) et sans majoration de la capnie ($P_{tc}CO_2$ constante à 37 mmHg).

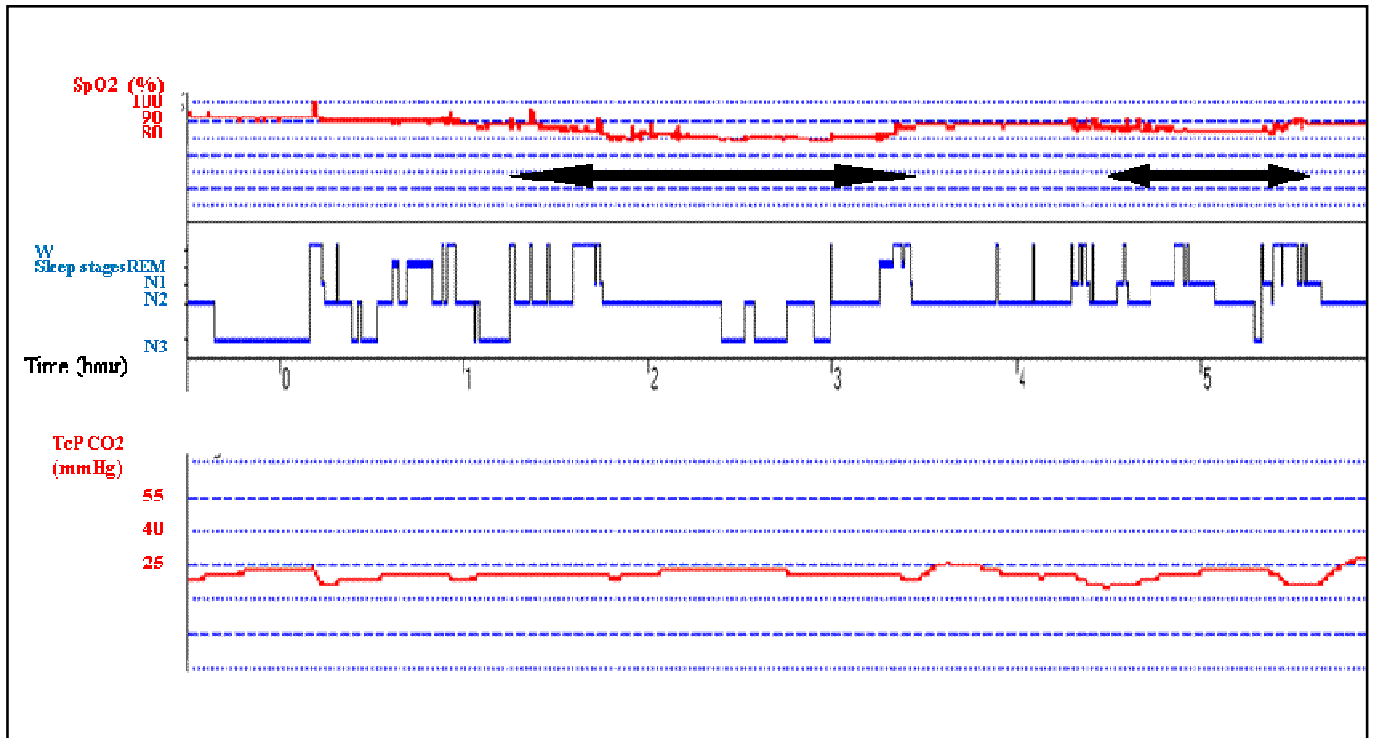


Fig.13b. Courbes de tendance sur l'ensemble de la nuit. Mismatch V_A/Q avec de longues désaturations nocturnes ($\longleftrightarrow$) sans augmentation significative de la capnie ($\Delta P_{tc}CO_2 < 10$ mmHg).

5.4 Notre définition de l'HN :

La durée totale de sommeil passée avec une $SpO_2 < 90\%$ (D90%) est calculée par le logiciel de la PSG à partir de la courbe des fréquences cumulatives de l'oxymétrie. Nous avons considéré qu'une désaturation nocturne est significative pour une D90% > 60 minutes et/ou un index de désaturation (ID) $\geq 20/h$, pour une amplitude de désaturation $\geq 3\%$.

6- RESULTATS :

6.1 Organigramme d'inclusion et d'analyse :

Les dossiers cliniques de 218 patients hospitalisés entre juin 2010 et juillet 2011 dans le service de pneumologie pour un suivi d'une HTAPI ou d'un CPCPE ont été étudiés. Le protocole a été proposé à 81 patients satisfaisant les critères d'inclusion. Vingt sept malades ont refusé de participer et 4 autres n'ont pas pu avoir d'enregistrement nocturne pour un problème d'organisation et de courte durée d'hospitalisation (Fig.14).

Cinquante malades ont été inclus dans l'étude après avoir signé leur consentement éclairé. Une PSG a été effectuée durant une nuit d'hospitalisation dans le service de pneumologie. Le branchement du matériel est fait en fin de journée et le malade se connecte au boîtier d'enregistrement (CIDELEC) et au capnographe (TOSCA) à l'heure de son coucher. Il se débranche aussi seul le lendemain au réveil. Quatre PSG se sont avérées ininterprétables du fait de la mauvaise qualité des signaux recueillis. Quarante six enregistrements sont finalement analysés.

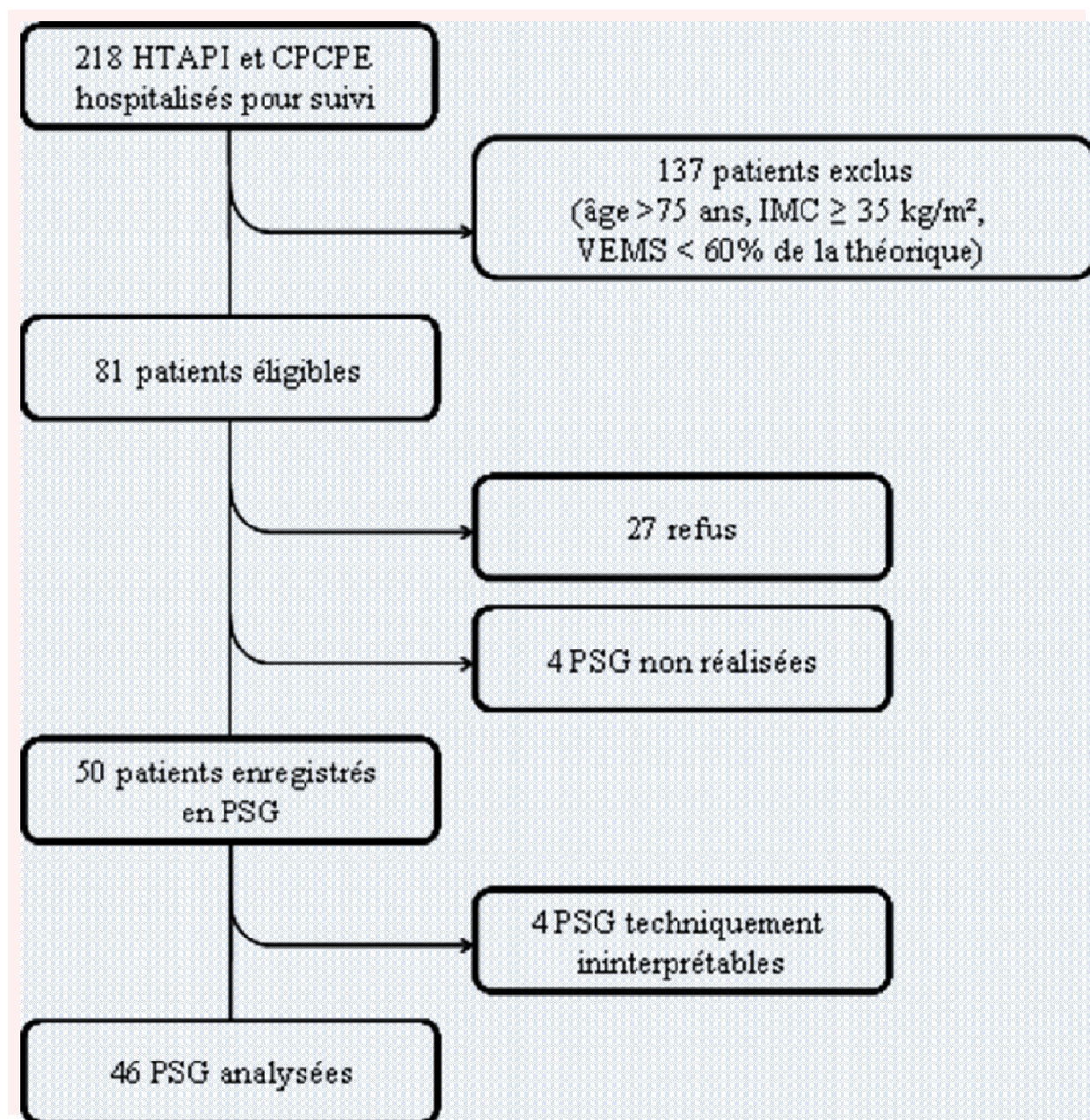


Fig.14.Organigramme des patients étudiés

6.2 Caractéristiques de la population étudiée :

6.2.1 Les caractéristiques anthropométriques et cliniques :

Ces données sont présentées dans le tableau 1.

Le groupe a compris 29 HTAPI et 17 CPCPE, 25 femmes et 21 hommes avec un âge moyen de 53 ans $\pm$ 14 ans. L'HTAPI est plus fréquente chez les femmes mais l'inclusion des malades porteurs de CPCPE a permis d'avoir un groupe plus homogène sur ce plan. La majorité des HTAPI était de forme sporadique, seuls 4 malades avaient une forme familiale et étaient porteurs de la mutation du gène BMPR-2.

Parmi les malades porteurs de CPCPE, 6 avaient déjà subi une opération de désobstruction artérielle pulmonaire ou thrombo-endartériectomie, mais gardaient en post-opératoire une limitation fonctionnelle et surtout une élévation de la PAPm au cathétérisme cardiaque droit justifiant un traitement spécifique. Cette HTAP résiduelle est en rapport avec une atteinte artérielle thrombotique plus distale et inaccessible chirurgicalement.

L'IMC moyen était dans les normes (24.6 ± 4.2 Kg/m²), vu qu'une obésité sévère constituait un facteur d'exclusion et surtout un facteur confondant potentiel pour les TRHS.

Notons par ailleurs que les malades sous OLD n'ont pas été exclus de l'étude (cf paragraphe 8).

		N (%)	Moyenne ± DS
Age (années)		46	53 ± 13.6
IMC (kg/m ²)		46	24.6 ± 4.2
Sexe	F	25 (54.4)	
	M	21 (45.6)	
Race	Caucasienne	39 (84.8)	
	Noire	7 (15.2)	
HTAPI		29 (63)	
		Sporadique	
		Familiale	
CPCPE		17 (37)	
		ATCD de TBE	
Dyspnée (NYHA)	I	3 (6.5)	
	II	32 (69.6)	
	III	11 (23.9)	
Tabac (actuel ou sevré)		13 (28)	
Nombre de parquets.année			
Ronfleurs		27 (58.7)	
ESE (/24)		39	6.1 ± 4.7
OLD		9 (19,6)	
Traitement spécifique de l'HTAP			
Analogues de la Prostacycline		12 (26)	
Antagonistes des récepteurs à l'Endotheline		30 (65.2)	
Inhibiteurs de la 5-Phosphodiesterase		26 (56.5)	
Inhibiteurs calciques		11 (24)	
anticoagulants		42 (91.3)	
Traitement combiné (2 ou 3)		27 (58.7)	

Tableau 1. Caractéristiques anthropométriques et cliniques de la population étudiée

La majorité des patients était en classe fonctionnelle II de la NYHA (67%), 26% en classe III et 7% en classe I. Les autres symptômes en rapport avec la maladie vasculaire pulmonaire étaient rares comme le montre le tableau 2, en particulier aucun malade ne signalait la survenue de syncopes à l'effort durant les mois précédents son hospitalisation.

	N (%)
Dyspnée	46 (100)
Palpitations à l'effort	5 (11)
Douleurs thoraciques à l'effort	3 (6)
Malaises à l'effort	2 (4)
Syncopes à l'effort	0

Tableau 2. Symptomatologie respiratoire à l'effort

Par ailleurs, les malades ont été sélectionnés indépendamment de leur plainte en rapport avec des anomalies du sommeil. Cinquante huit pourcent des malades ont signalé être ronfleurs dans leur auto-questionnaire mais les autres symptômes se rapportant aux troubles du sommeil étaient rares (tableau 3) : l'ESE était en moyenne de 6.1 ± 4.7 dans les limites de la normale. En effet, la somnolence diurne est considérée significative à partir d'une valeur $> 10/24$ [96].

	N (%)
Ronflements	27 (58,7)
Insomnie	10 (22)
SDE	2 (4)
Pauses respiratoires / étouffements nocturnes	6 (13)

Tableau 3. Symptomatologie en rapport avec des anomalies du sommeil rapportée dans les questionnaires des 46 malades étudiés

L'insomnie, symptôme le plus fréquent après les ronflements (10/46), surviendrait chez les patients les plus anxieux. Elle est souvent en rapport avec des difficultés de maintien du sommeil et des appréhensions vis à vis de la maladie de base.

Deux malades seulement se considéraient somnolents durant la journée et avaient respectivement une ESE de 11/24 et de 13/24. Le premier patient est déjà suivi pour une insomnie chronique probablement psychophysiologique. Sa PSG révélait un sommeil court greffé de plusieurs éveils et micro-éveils durant la nuit de l'enregistrement (TST = 189 min, efficacité du sommeil = 44%, index de micro-éveils = 16/h) et ceci en dehors d'anomalies respiratoires. Le second s'est avéré porteur d'un SAHOS sévère avec un IAH à 38/h.

6.2.2 Caractéristiques fonctionnelles respiratoires et hémodynamiques au repos :

	N (%)	Moyenne ± DS
EFR (% de la prédite)		
- VEMS	44*	88.8 ± 16
- CVF	44*	93.4 ± 17.1
- DlCO	38*	69.1 ± 18
- CPT	44*	95.3 ± 14.2
- DEM _{25/75}	44*	73.2 ± 24
DL_{NO}/CO	36	4,9 ± 1,2
Vc (ml)	36	59,2 ± 21,4
GDS (mmHg)		
- PaO ₂	43	73.7 ± 11.1
- PaCO ₂	43	32.6 ± 4.0
- GAA	43	34.6 ± 13.5
BNP(ng/L)	46	95.5 ± 144.6
Catétérisme cardiaque droit		
- POD (mmHg)	46	5.1 ± 3.7
- PAPm (mmHg)	46	44 ± 13.0
- IC (L/min/m ²)	46	3.2 ± 0.6
- RVP (u. woods)	44**	6.5 ± 2.4
- Pcap	44**	8.1 ± 2.8

Tableau 4. Caractéristiques fonctionnelles respiratoires et hémodynamiques au repos

Quarante quatre malades (*) sur les 46 ont pu exécuter convenablement les manœuvres requises aux EFR. Leur fonction ventilatoire était pour la plupart dans les normes vu qu'un VEMS < 60% de la théorique constituait un critère d'exclusion dans notre étude. La mesure de la DL_{CO} était encore plus difficile à réaliser par certains malades puisqu'elle nécessitait une apnée de presque

10 s: elle était légèrement abaissée (69.1 ± 18 % de la théorique pour un seuil de normalité $\geq 80\%$ de la théorique), correspondant à ce qui est habituellement retrouvé dans l'atteinte vasculaire pulmonaire [97-100].

En ce qui concerne la gazométrie artérielle de repos, 43 malades ont pu être prélevés. La PaO_2 moyenne était de 73.7 ± 11.1 mmHg, légèrement abaissée, associée pour la plupart à une alcalose respiratoire (PaCO_2 légèrement abaissée à 32.6 ± 4.0 mmHg et $\text{pH} = 7.45 \pm 0.03$) et surtout à un gradient alvéolo-artériel (GAA) augmenté (34.6 ± 13.5 mmHg).

Quant à l'étude de la double diffusion NO et CO, le rapport $\text{DL}_{\text{NO/CO}}$ était relativement dans les normes avec une moyenne de 4.9 ± 1.2 (normales entre 4 et 5) ce qui n'est pas toujours le cas dans les atteintes vasculaires pulmonaires [88,89]: Van der Lee et al ont décrit un rapport $\text{DL}_{\text{NO/CO}}$ augmenté et un Vc abaissé chez les malades porteurs d'une HTAP associée à une atteinte interstitielle pulmonaire par rapport aux malades n'ayant pas d'HTAP associée à leur fibrose et par rapport aux sujets normaux.

Par ailleurs, Le Vc mesuré chez nos malades était franchement abaissé (59.2 ± 21.4 ml pour une normale aux alentours de 100 ml) témoignant d'une probable amputation du lit capillaire pulmonaire [86]. L'interprétation de ces valeurs reste cependant délicate vu qu'une comparaison avec un groupe contrôle n'ayant pas d'HTAP n'a pas été effectuée.

Par ailleurs, aucune relation entre ces valeurs de $\text{DL}_{\text{NO/CO}}$ et de Vc , n'a été retrouvée avec la gazométrie artérielle à la différence de ce qui a déjà été signalé dans la littérature [88]: Degano et al ont décrit une corrélation négative entre le GAA et le Vc et une corrélation positive entre le GAA et le rapport $\text{DL}_{\text{NO/CO}}$, chez des malades porteurs d'une cirrhose hépatique. Parmi ces

malades, ceux qui avaient un syndrome hépato-pulmonaire avec une hypoxémie de repos et un GAA élevé étaient ceux qui avaient le rapport $DL_{NO/CO}$ le plus élevé et le V_c le plus bas. Ce rapport $DL_{NO/CO}$ augmenté traduisait ainsi la présence d'une atteinte vasculaire associée à la cirrhose hépatique chez ces malades.

Les données hémodynamiques et le dosage du BNP sanguin confirmaient la stabilité de la sévérité de l'HTAP

Le BNP plasmatique est un indicateur de diagnostic, de sévérité et de pronostic dans l'insuffisance cardiaque gauche congestive. Par ailleurs, il a été démontré d'une utilité pronostique dans l'HTAPI et dans les pathologies respiratoires chroniques [101,102]. De plus, une association des valeurs de ce BNP plasmatique a été démontré avec la PAPm, les RVP, les paramètres fonctionnels (tels la dyspnée selon la NYHA, le TM6M) et même les changements structuraux et fonctionnels sur les cavités cardiaques droites [103]. Dans notre population, le BNP était pour la plupart des malades (39/46 malades) et en moyenne < 150 ng/L, valeur seuil à partir de laquelle une instabilité cardio-circulatoire peut commencer à se manifester et surtout, à partir de laquelle la mortalité de la maladie vasculaire pulmonaire semble plus élevée [104]. Une seule malade avait un BNP très élevé (733 ng/L). Elle était effectivement cliniquement stable sur les 3 derniers mois, mais en classe fonctionnelle III de la NYHA, avec un TM6M montrant une distance parcourue de seulement 280m et avec des données hémodynamiques assez sévères ayant justifié la majoration de son traitement spécifique de l'HTAP (adjonction de la prostacycline en intra-veineuse au cours de l'hospitalisation actuelle et après son inclusion dans notre protocole). Six autres malades avaient aussi un BNP entre 150 et 370 ng/L, ce qui correspond à des valeurs élevées. Cependant, les taux plasmatiques antérieurs de BNP chez ces malades n'ont pas été

comparés aux taux actuels pour juger de la variabilité du BNP sous traitement. En fait, l'évolution des taux de BNP sous traitement est un meilleur facteur d'évaluation du pronostic de l'HTAP qu'une mesure ponctuelle: une augmentation des taux de BNP sous traitement est un facteur de très mauvais pronostic [104].

Quant au cathétérisme cardiaque droit, il confirmait la présence d'une HTAP sévère avec une PAPm à 44 ± 13 mmHg et des RVP à 6.5 ± 2.4 u.woods mais avec un IC moyen dans les normes (3.2 ± 0.6 ml/Kg/m²), soulignant encore une fois les caractéristiques d'un groupe bien stable, sous traitement optimal.

6.2.3 Caractéristiques à l'effort: TM6M et EECR :

	N	Moyenne ± DS
TM6M		
- Distance parcourue (m)	46	496.3 ± 92.7
- SpO ₂ repos (%)	46	94.6 ± 2.7
- SpO ₂ fin du test (%)	46	87.9 ± 6
EECR		
VO _{2maxsp} (ml/Kg/min)	34	16,7 ± 4,6
VO _{2max} (% théorique)	34	60,3 ± 17
Puissance maximale (W)	34	82,2 ± 28
VE (L/min)	34	63 ± 17,6
EqO ₂	34	57,4 ± 14,3
EqCO ₂	34	49,3 ± 11,4
V _d /V _t	33	0,37 ± 0,08
GAA (mmHg)	33	47,1 ± 16,2
QR	34	1,16 ± 0,12
SV (% de la VO _{2max} théorique)	34	46,5 ± 15,5
Lactates (mmol/L)	33	6,2 ± 2,9
Delta VO ₂ /FC	34	8,1 ± 2,05
Index de réserve chronotrope (%)	34	69,6 ± 22,5

Tableau 5. Caractéristiques fonctionnelles à l'effort.

La sévérité de la limitation à l'effort était modérée chez la plupart des malades aussi bien sur le TM6M que sur l'EECR, comme le montre la distance moyenne de marche et la VO_{2max} moyenne de l'ensemble du groupe.

La distance parcourue moyenne est de 496m. Il a été déjà démontré qu'une distance parcourue ≤ 300 ou 350 m dans l'HTAP augmente de façon importante le risque de mortalité [20,105,106]. Selon Paciocco et al, ce risque augmenterait de 2,4% chez les malades porteurs d'une HTAP non

traitée. Dans notre groupe, la majorité des malades avaient une distance parcourue de 6 min supérieure à ce seuil de 300 m. Seule une malade avait effectué 280 m au TM6M. Cette malade, comme mentionné plus haut (cf. paragraphe BNP) n'était pas sous traitement optimal et a bénéficié par la suite de l'adjonction de la prostacycline en intraveineux. Quatre autres malades avaient une distance parcourue < 400 m, seuil considéré par certains comme indicateur de discussion d'inscription sur liste de greffe dans les pathologies respiratoires sévères [107]. Les malades restants (41/46) avaient une distance parcourue au TM6M > 400m. Humbert et al ont montré une diminution significative de la survie des malades porteurs d'HTAP à partir d'une distance parcourue ≤ 350 m [20]. Les 3 autres facteurs influençant cette survie étaient le sexe masculin, la dyspnée selon la NYHA et les paramètres hémodynamiques (en particulier la POD et l'IC) (Fig.1).

Le test d'effort sur ergocycle a pu être effectué chez 34 malades. La diminution de la VO_{2max} était modérée avec une moyenne aux alentours de 60 % par rapport à la théorique et une VO_{2maxsp} moyenne de 16,8 ml/Kg/m². L'effort fourni est maximal dans la majorité des cas et sous-maximal chez 35% des malades (12/34). L'arrêt de l'effort est du soit à la dyspnée (6 malades), soit à la fatigue musculaire (5 malades), soit le plus fréquemment, à l'association des 2 (23/34 soit 82%). La dyspnée est quantifiée à la fin de l'effort par l'échelle de Borg (moyenne $5,7 \pm 2/10$). Cette limitation respiratoire est en rapport avec l'atteinte vasculaire pulmonaire, caractérisée par une augmentation de l'espace mort (V_d/V_t) et du GAA en fin d'effort, et ceci en dehors d'une limitation ventilatoire, la réserve ventilatoire restant dans les normes. Normalement, le V_d/V_t diminue de presque 1/3 en fin d'effort ce qui n'est pas le cas dans

l'HTAP. De plus, l'augmentation du GAA est physiologique durant l'effort (< 30 mmHg) mais elle est excessive dans l'HTAP dépassant les 30 mmHg. Une autre origine à cette dyspnée dans l'HTAP est la distension pulmonaire ou hyperinflation dynamique, que nous avons étudiée dans un autre travail portant sur un groupe d'HTAPI sporadique ou familiale stables cliniquement. Cette hyperinflation dynamique se caractérise par une augmentation de la CRF au cours de l'effort avec une diminution de la CI. Elle se traduit par une incapacité du malade à augmenter convenablement son volume courant (V_t) (Fig.15). Elle se manifesterait chez 60% des HTAPI et serait en relation avec une obstruction des petites voies aériennes de ces malades, retrouvée aux EFR (Cf. article ci-joint : *P. Laveneziana et al: Tidal volume constraints and dyspnoea during exercise in pulmonary arterial hypertension*).

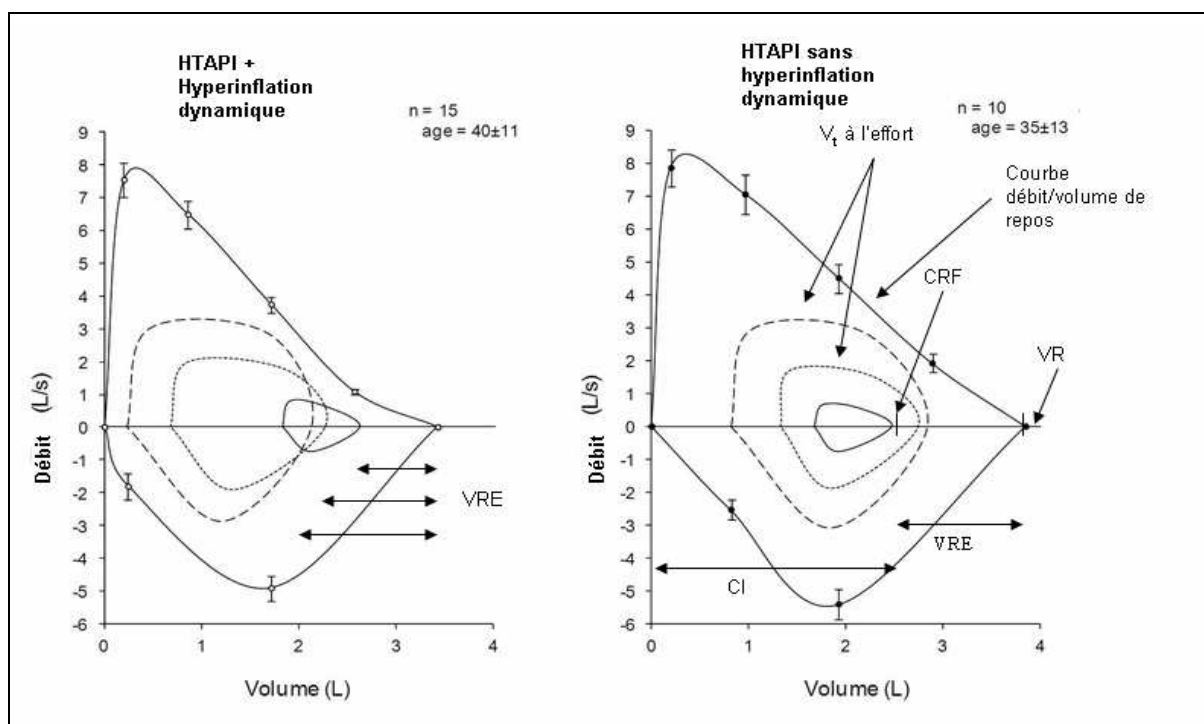


Fig.15. Profils ventilatoires à l'effort : dans l'hyperinflation dynamique, la CRF et le VRE augmentent durant l'effort aux dépens du V_t et de la CI. VRE : volume de réserve expiratoire. V_t : volume courant. CRF : capacité résiduelle fonctionnelle. VR : volume résiduel. CI : capacité inspiratoire.

La deuxième cause d'arrêt de l'effort chez nos malades était la fatigue musculaire. Cinquante pourcent de nos malades étaient objectivement déconditionnés avec un seuil ventilatoire abaissé ($< 40\%$ de la VO_{2max}). Cette atteinte musculaire est probablement le résultat de la sédentarité imposée par la limitation fonctionnelle respiratoire, comme c'est souvent le cas dans les pathologies cardio-respiratoires chroniques. Elle pourrait être aussi la conséquence d'une véritable myopathie secondaire à l'état inflammatoire systémique rencontré dans l'HTAP [108-110]. En effet, la présence d'une atteinte des muscles respiratoires et des muscles squelettiques a déjà été évoquée dans l'HTAP [108,109].

Notons que la réponse cardiovasculaire de notre groupe à l'effort était dans les normes avec une cinétique du pouls d'oxygène ($\Delta VO_2/FC$) le plus souvent normale chez tous nos malades. Il existait par contre une insuffisance chronotrope relative avec un index de réserve chronotrope abaissé ($69,6 \pm 22,5\%$), ce qui est souvent le cas dans l'HTAP [111].

6.2.4 Conclusion:

L'ensemble des données cliniques, fonctionnelles et hémodynamiques recueillies soulignent bien les caractéristiques d'un groupe bien stable: la majorité des maladies sont en classe fonctionnelle II de la NYHA, n'ont pas d'atteinte fonctionnelle respiratoire, ont parcouru plus que 400m au TM6M avec une limitation modérée à l'EECR et surtout ont un IC dans les normes sur le cathétérisme cardiaque droit. De plus, ces différentes caractéristiques sont bien homogènes entre

elles: les malades qui sont le moins essoufflés (selon l'échelle de la NYHA), qui ont la meilleure PaO_2 diurne, sont ceux qui ont effectivement le meilleur IC au cathétérisme mais aussi sont les moins limités à l'effort selon le TM6M et l'EECR comme le montre la figure 16.

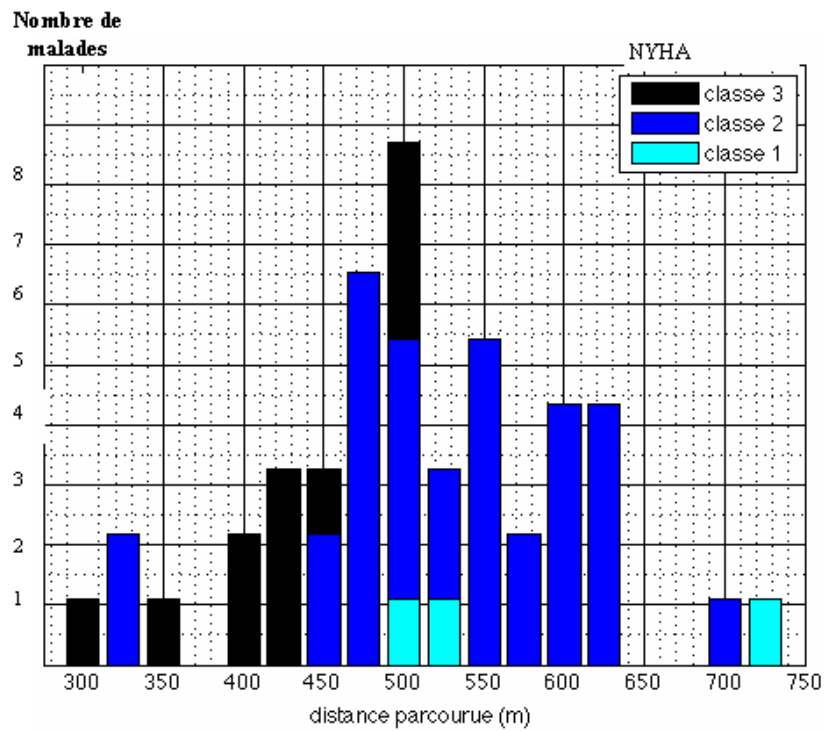


Fig.16a : Répartition des malades selon la distance parcourue au TM6M et selon la dyspnée (NYHA).

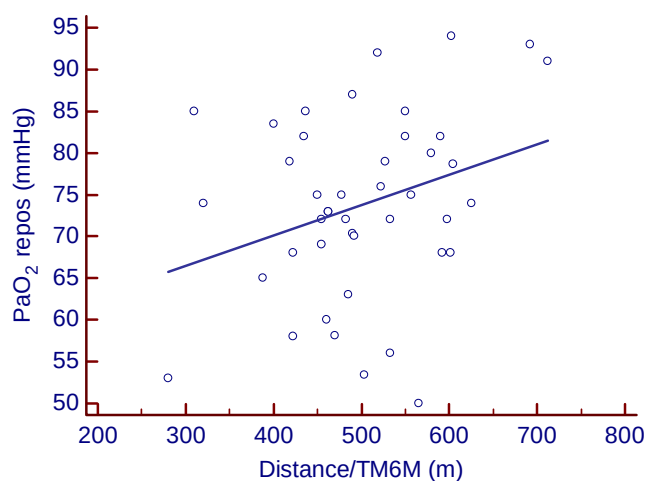


Fig.16b. Corrélation entre la PaO₂ diurne recueillie aux GDS et la distance parcourue au TM6M ($\rho = 0,30$, $p = 0,047$)

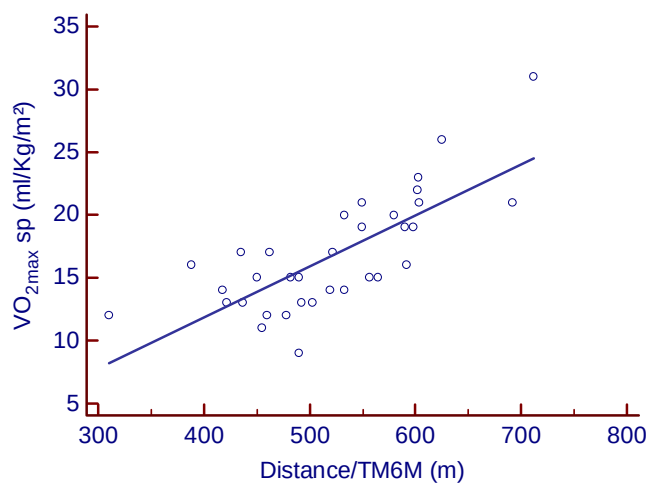


Fig.16c. Corrélation entre la distance parcourue au TM6M et la consommation maximale d'O₂ à l'EECR ($\rho = 0,753$, $p < 0,05$).

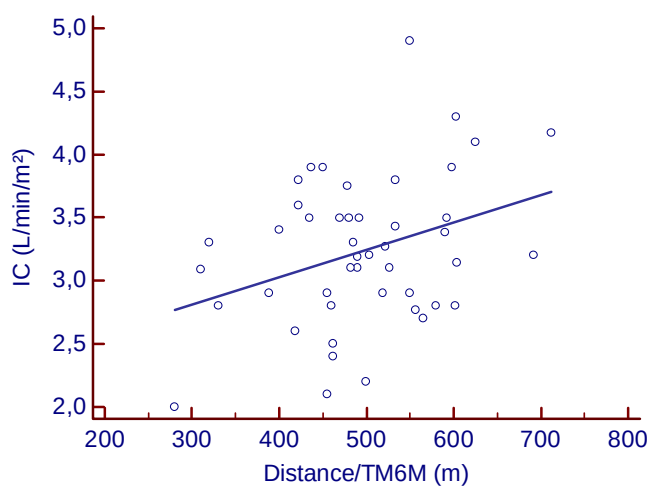


Fig.16d. Corrélation entre la distance parcourue au TM6M et l'IC mesuré par thermodilution au cathétérisme cardiaque droit ($\rho = 0,339$, $p = 0,02$).

6.3 Résultats de la PSG:

TST (min)	46	354.8 ± 73.3
Efficacité du sommeil (%)	46	80.6 ± 12.9
Index de micro-éveils (/h)	46	21.7 ± 14
Index de MPJ (/h)	46	3,9 ± 7,6
Stade N1 (% du TST)	46	11,4 ± 15
Stade N2 (% du TST)	46	49,4 ± 11
Stade N3 (min)	46	75.6 ± 39.7
Stade REM (% du TST)	46	20.2 ± 7.0
Latence du REM (min)	46	148,5 ± 77,3
D90% (min)	46	176.2 ± 136.5
D90% (% du TST)	46	48.9 ± 35.9
IAH (/h)	46	24.9 ± 22.1
IER (/h)	46	28,7 ± 22,2
ID (/h)	46	24.6 ± 24.1

Tableau 6. Résultats de la PSG

6.3.1 Sommeil dans l'HTAP :

La plainte du sommeil chez nos malades était rare. Même le ronflement signalé chez 58% des malades était coché sur le questionnaire fourni mais ne constituait pas un handicap ou une plainte spécifique.

La qualité du sommeil est souvent diminuée comme le montre le tableau 7 avec une efficacité du sommeil diminuée ($80.6 \pm 12.9 \% < 90\%$) et la présence de nombreux micro-éveils ($21.7 \pm 14 /h > 10/h$), mais ce résultat est difficile à corréler à une réalité clinique et ceci pour plusieurs raisons :

- il s'agit d'un enregistrement effectué durant une seule nuit et sa reproductibilité n'est pas confirmée
- la PSG est réalisée durant un séjour hospitalier stressant pour les malades admis pour un bilan de suivi de leur maladie vasculaire pulmonaire, et donc compromettant pour le sommeil
- la présence d'une corrélation entre une véritable plainte d'insomnie et la qualité de sommeil rapportée sur la PSG n'a pas été recherchée. En effet, notre projet visait surtout la recherche d'une HN et d'anomalies organiques respiratoires du sommeil dans l'HTAP.

Quant aux différents stades du sommeil, ils étaient bien répartis dans notre groupe avec en particulier une latence du REM dans les normes.

6.3.2 Mouvements périodiques des jambes (MPJ) :

Les MPJ sont en nombre significatif ($\geq 5/h$) chez 9 malades des 46 (19,6 %). La prévalence des MPJ dans la population générale n'est pas bien connue car le diagnostic nécessite une PSG. Ces MPJ seraient rares chez les enfants et augmenteraient avec l'âge avec une prévalence $> 34\%$ à partir de 60 ans.

Dans notre population, l'index des MPJ est dans 2/3 des cas léger ($< 25/h$), et modéré (entre 25 et 50, maximum 30/h) chez 3 malades. Parmi ces derniers, une seule malade avec un index de 29/h avaient un syndrome des jambes sans repos associé, très sévère, touchant aussi bien les membres supérieurs que les membres inférieurs. Ce diagnostic était déjà connu mais la malade refusait d'être traitée. Le deuxième malade s'est avéré porteur d'un SAHOS sévère, mais sans symptomatologie diurne associée, et le dernier était complètement asymptomatique aussi bien la nuit que le jour : pas d'impatiences des membres ni insomnie ni somnolence diurne excessive.

Les MPJ en nombre significatif chez nos malades n'ont pas bénéficié d'explorations spécifiques, celles-ci sortaient du cadre de notre projet. Cependant, la présence de MPJ même asymptomatiques pose actuellement la question de leur traitement. En effet, plusieurs études ont montré que la réaction d'éveil qui suit le MPJ est responsable d'une hyperactivité sympathique et à long terme du développement de complications cardio-vasculaires en particulier d'une hypertension artérielle systémique [112,113].

6.3.3 Prévalence de l'HN :

Une désaturation nocturne significative comme définie préalablement ($D90\% > 60$ min et/ou $ID \geq 20/h$) a été retrouvée dans 82,6% des cas (38 patients des 46 étudiés sont des désaturateurs). Cette prévalence élevée d'HN rejoint les prévalences élevées retrouvées par les autres études, même si la définition de l'HN était sensiblement différente: Rafanan et al avaient rapporté une prévalence d'HN de 77%, définie par une $SpO_2 < 90\%$ durant $> 10\%$ du TST, sur une cohorte de

13 patients porteurs d'HTAPI et enregistrés en PSG. De même, Minai et al ont trouvé une HN significative, définie par un $SpO_2 < 90\%$ durant $> 10\%$ du temps d'enregistrement, chez 69.7% des 43 patients porteurs d'HTAPI ou associées à une connectivité et enregistrés par une oxymétrie nocturne à domicile [5,77].

6.3.4 Comparaison désaturateurs et non désaturateurs :

Les caractéristiques des patients désaturateurs et des patients sans désaturation nocturne (non désaturateurs) sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7. Comparaison entre malades désaturateurs et malades non désaturateurs

	Non Désaturateurs		Désaturateurs		
	N (%)	moyenne $\pm$ DS	N (%)	moyenne $\pm$ DS	P
Age (années)	8	43.9 $\pm$ 21.4	38	54.9 $\pm$ 11.0	0.213
IMC (kg/m²)	8	22.2 $\pm$ 3.2	38	25.2 $\pm$ 4.1	0.058
Dyspnée NYHA I	1 (12.5)		2 (5.3)		
II	7 (87.5)		25 (65.8)		
III	0		11 (28.9))		
Ronfleurs	5(62.5)		22(57.9)		
ESE (/24)	7	7.6 $\pm$ 3.7	29	5.6 $\pm$ 5	0.340
EFR (%de la prédite)					
CPT	8	90.7 $\pm$ 13.6	36	96.3 $\pm$ 14.3	0.322
VEMS	8	90.9 $\pm$ 16.1	36	88.4 $\pm$ 16.1	0.695
CVF	8	89.5 $\pm$ 15.3	36	94.3 $\pm$ 17.6	0.530
Dlco	8	68.1 $\pm$ 20.1	30	69.4 $\pm$ 17.7	0.858
DEM _{25/75}	8	95.2 $\pm$ 23.6.	36	68.3 $\pm$ 21.5	0.003*
DEM_{25/75} (non tabagiques)	7	93 $\pm$ 24.5	25	77.5 $\pm$ 22.8	0.038*
DL_{NO/CO}	7	5,03 $\pm$ 1,25	29	4,89 $\pm$ 1,21	0,782
Vc (ml)	7	64,1 $\pm$ 21,5	29	58 $\pm$ 21,6	0,500

Tableau 7 (suite)	Non Désaturateurs		Désaturateurs		
	N (%)	moyenne ± DS	N (%)	moyenne ± DS	P
GDS (mmHg)					
PaO ₂	8	83.2 ± 6.7	35	71.6 ± 10.8	0.006*
PaCO ₂	8	32.9 ± 4.9	35	32.8 ± 3.9	0.812
Gradient AA	8	25.8 ± 14.2	35	36.6 ± 12.7	0.039*
TM6M					
Distance parcourue (m)	8	522.4 ± 21.3	38	490.8 ± 86.5	0.387
SpO ₂ de repos (%)	8	96.5 ± 1.1	38	94.3 ± 2.8	0.019*
SpO ₂ à l'effort (%)	8	91.5 ± 4.2	38	87.2 ± 6.1	0.067
EECR					
VO _{2maxsp} (ml/Kg/min)	7	16,8 ± 2,8	27	16,7 ± 5,0	0,954
Puissance max (W)	7	80,0 ± 26,4	27	82,8 ± 28,8	0,817
VE (l/min)	7	62 ± 17	27	63,3 ± 18,1	0,861
EqO ₂	7	56,7 ± 11,6	27	57,6 ± 15,1	0,892
EqCO ₂	7	49,8 ± 10,2	27	49,2 ± 11,9	0,898
Vd/Vt	7	0,39 ± 0,05	26	0,36 ± 0,08	0,337
GAA effort (mmHg)	7	48,5 ± 11,5	25	30,2 ± 4,4	0,797
PaO ₂ (mmHg)	7	70,0 ± 9,6	25	73,5 ± 16,4	0,605
Delta VO ₂ /Fc	7	6,5 ± 3	27	10,6 ± 14,4	0,461
Seuil ventilatoire (% de la VO _{2max} théorique)	7	58,4 ± 23,5	27	43,4 ± 11,5	0,02*
Lactates (mmol/L)	7	5,9 ± 3,6	26	6,3 ± 2,7	0,726

Tableau 7 (suite)	Non Désaturateurs		Désaturateurs		
	N (%)	moyenne $\pm$ DS	N (%)	moyenne $\pm$ DS	P
Biologie					
Hémoglobine (g/dl)	8	15.0 $\pm$ 0.9	35	15.0 $\pm$ 1.6	0.942
Ht (%)	8	45.0 $\pm$ 2.6	35	45.0 $\pm$ 4.8	0.989
BNP (ng/L)	7	42.1 $\pm$ 58.2	36	95.6 $\pm$ 143.7	0.342
Cathétérisme cardiaque droit					
POD (mmHg)	8	4.1 $\pm$ 2.2	38	5.3 $\pm$ 4	0.418
PAPm(mmHg)	8	38.0 $\pm$ 15.6	38	45.2 $\pm$ 12.3	0.156
IC(L/min/m ²)	8	3.2 $\pm$ 0.7	38	3.2 $\pm$ 0.6	0.922
RVP (Woods U)	8	5.7 $\pm$ 2.0	36	6.7 $\pm$ 2.4	0.332
Polysomnographie					
TST (min)	8	324.3 $\pm$ 75.9	38	361.2 $\pm$ 72.1	0.200
Efficacité du sommeil (%)	8	77.0 $\pm$ 17.5	38	81.3 $\pm$ 11.9	0.393
Index de micro-éveils (h)	8	18.1 $\pm$ 11.4	38	22.4 $\pm$ 14.5	0.440
Stade N 3 (min)	8	85.4 $\pm$ 21.2	38	73.5 $\pm$ 42.5	0.445
Stade REM (% du TST)	8	19.1 $\pm$ 9.6	38	20.4 $\pm$ 6.5	0.654
D90% (min)	8	13.2 $\pm$ 17.3	38	210.5 $\pm$ 25.1	<0.05*
IAH (h)	8	9.5 $\pm$ 6.2	38	28.2 $\pm$ 22.9	0.028*
ID (h)	8	4.7 $\pm$ 3.0	38	28.8 $\pm$ 24.5	<0.05*

Les 2 groupes ont présenté des différences statistiquement significatives en termes de PaO_2 , de GAA au repos et de SpO_2 enregistrée au début du TM6M, ce qui était prévisible. Les autres variables étudiées en particulier les données hémodynamiques, le dosage du BNP et de l'Ht n'ont pas montré de différences significatives entre les 2 groupes.

Les désaturateurs sont relativement plus hypoxémiques durant la journée, avec une PaO_2 et une SpO_2 plus basses. Cependant, deux éléments importants concernant l'hématose sont à préciser : d'une part, les anomalies gazométriques à l'effort étaient identiques entre désaturateurs nocturnes et non désaturateurs, révélant une réponse ventilatoire identique entre les 2 groupes. D'autre part, la recherche d'une corrélation de ces anomalies avec les différents paramètres du sommeil définissant l'HN, en particulier le D90%, l'IAH et l'ID, montre une relation faible bien que significative (Fig.17a, b, c, d, e et f).

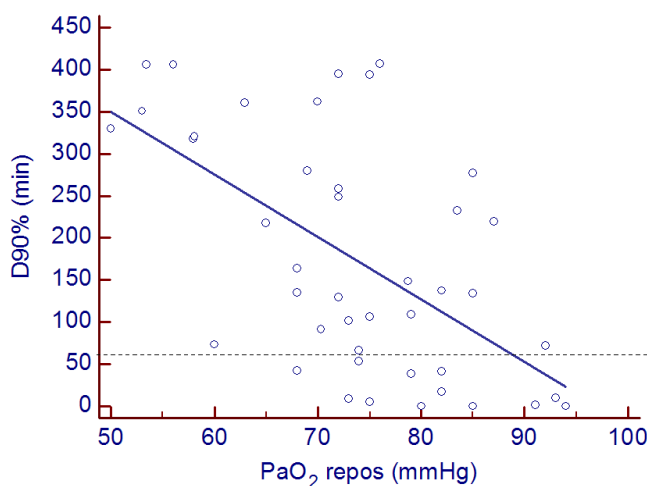


Fig.17a. $Rho = 0,585, p < 0,05$

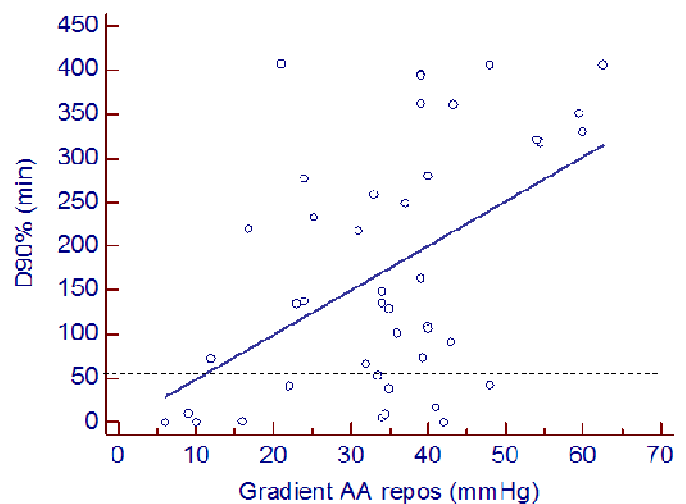


Fig.17b. $Rho = 0,487, p < 0,05$

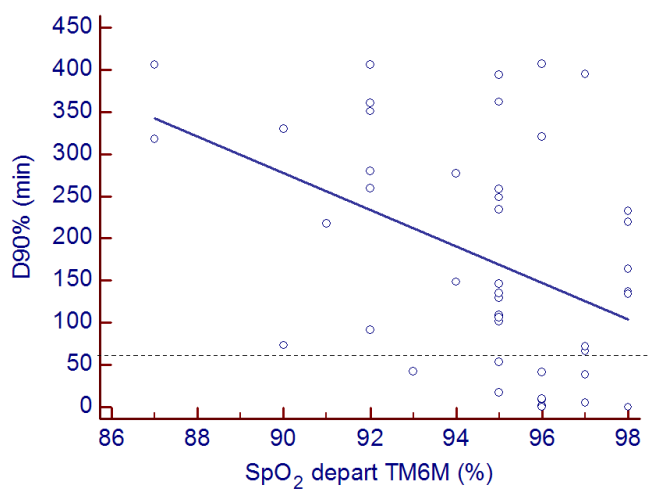


Fig.17c. $Rho = 0,436$, $p < 0,05$

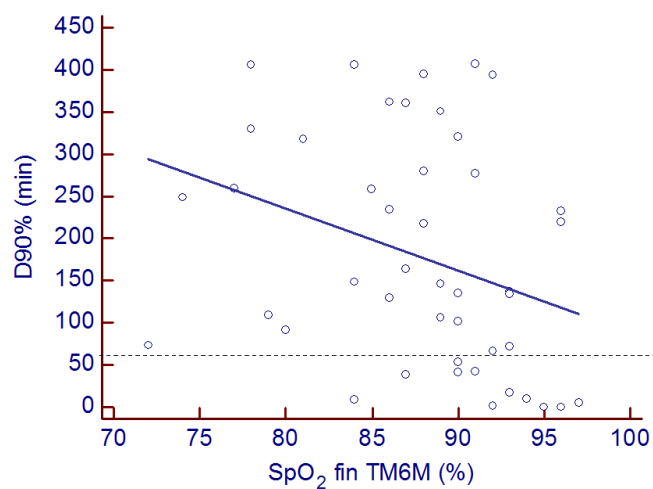


Fig.17d. $Rho = 0,325$, $p = 0,02$

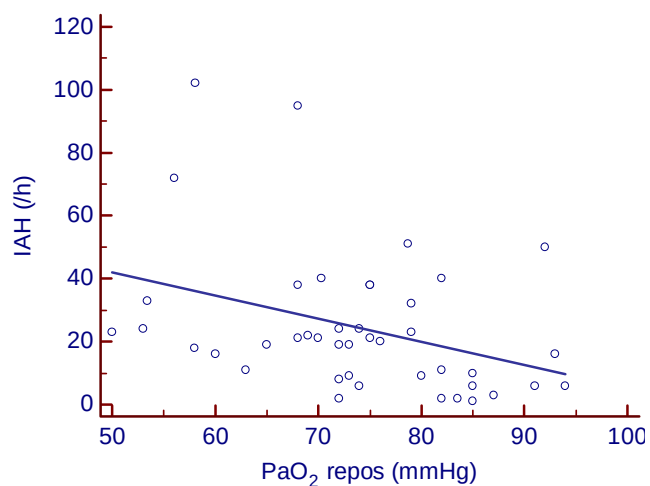


Fig.17e. $Rho = 0,361$, $p = 0,02$

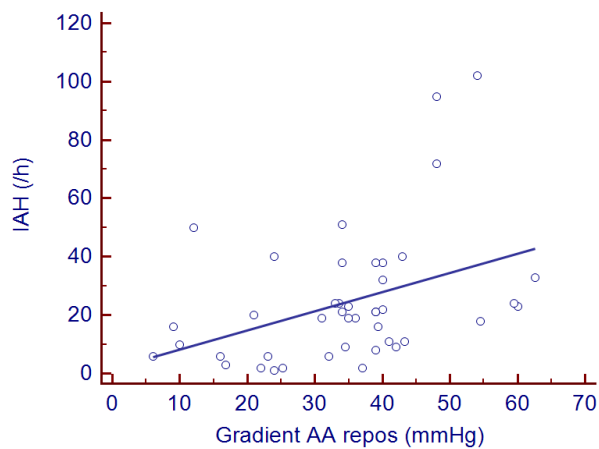


Fig.17f. $Rho = 0,395$, $p < 0,05$

Par ailleurs, une autre caractéristique différentielle entre les désaturateurs et les non désaturateurs sont les débits expiratoires distaux recueillis aux EFR ($DEM_{25/75}$) : les désaturateurs ont une obstruction plus marquée de leurs voies aériennes périphériques. Cette différence persiste après exclusion des fumeurs (13 malades) et une corrélation persiste entre le $D90\%$ (min) et le $DEM_{25/75}$ (% de la prédite) comme le montre la figure 18.

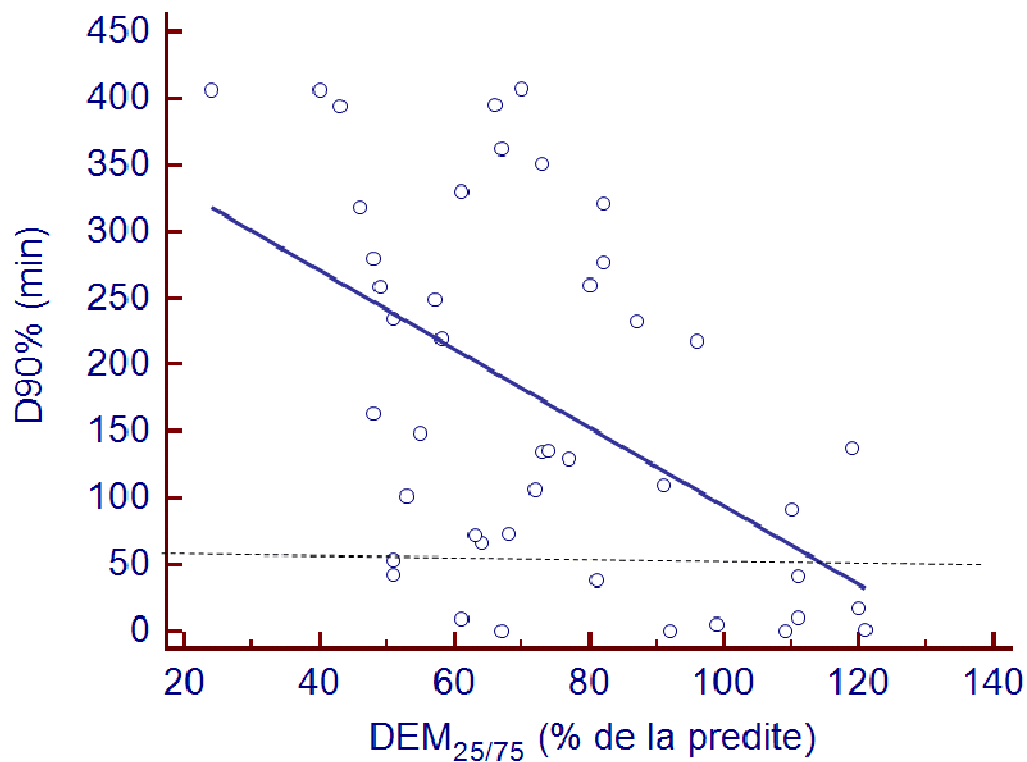


Fig. 18. Corrélation entre $D90\%$ et $DEM_{25/75}$ ($\rho = 0,53$, $P < 0,05$).

Cependant, aucune des variables étudiées n'a permis de définir un facteur clinique ou hémodynamique prédisposant à l'HN, à la différence de ce qui a déjà été montré dans la littérature (Tableau 8).

Etudes	N	Types HTAP	Mécanismes des TRHS	Différences entre patients avec TRHS et patients sans TRHS (*)
Rafanan et al <i>Chest 2001</i>	13	HTAPI	Pas d'AH	VEMS, PaO ₂ , SpO ₂ début et fin TM6M, Hg
Minai et al <i>Chest 2007</i>	43	HTAI + 2 ^{aires} s	Non explorés	Age, Hg, BNP, IC, POD, PAPm, RVP
Schulz et al <i>ERJ 2002</i>	20	HTAPI	CS 6/20 IAH (/h) = 37 ± 5	Qualité de vie
Ulrich et al <i>Chest 2008</i>	38	HTAPI + 2 ^{aires} s	CS 17/38	Sexe ♂, PaO ₂ , DL _{CO} , PAPm, IC, RVP
Prisco et al <i>Sleep breath 2010</i>	28	HTAPI + 2 ^{aires} s	50% de SAOS (IAH ≥ 5/h)	PAPm, POD

Tableau 8. Comparaison des différentes cohortes de malades porteurs d'HTAP et étudiés à la recherche de TRHS. Plusieurs variables (*) distinguaient les malades qui avaient des TRHS de ceux qui n'en avaient pas. TRHS : troubles respiratoires hypoxémiant du sommeil.

6.3.5 Mécanismes Physiopathologiques de l'HN :

6.3.5.1 HN et stades du sommeil :

	N	N1	N2	N3	REM	total
IAH (/h)	46	22,8 ± 23,7	28,5 ± 24,2	14,1 ± 19,6	38,9 ± 26,5	24.9 ± 22.1
SpO ₂ (%)	46	89,9 ± 3,3	89,0 ± 4	89,1 ± 3,9	89,5 ± 3,7	88,8 ± 3,8

Tableau 9. Répartitions des TRHS en fonction du stade de sommeil.

La SpO₂ moyenne est indépendante du stade de sommeil. Par contre, une différence significative est notée concernant l'IAH moyen durant le sommeil paradoxal (REM) qui est plus élevé que les IAH moyens calculés durant les autres stades. Ce stade du sommeil se caractérise par une instabilité ventilatoire et hémodynamique avec en particulier une respiration irrégulière favorisant les évènements centraux mais aussi une incoordination des muscles respiratoires favorisant les évènements obstructifs [114].

6.3.5.2 Les anomalies de VA/Q :

Le principal mécanisme responsable de l'HN chez nos malades porteurs d'HTAPI ou de CPCPE était une majoration du déséquilibre V_A/Q ou mismatch V_A/Q, rencontré chez 79% des malades désaturateurs (Fig.19).

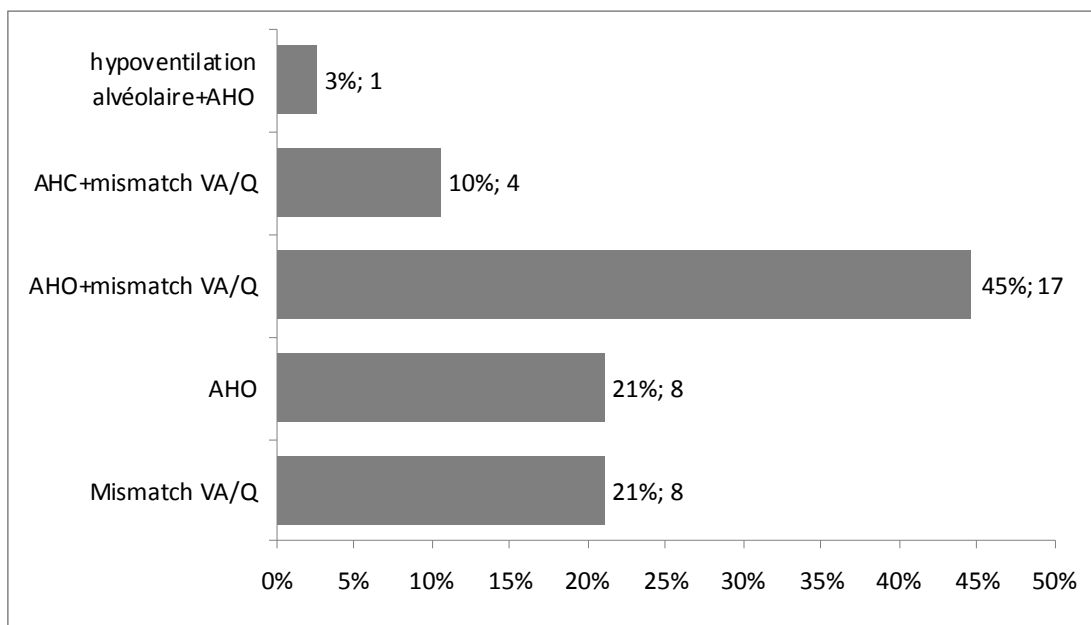


Fig. 19 Mécanismes de l'HN chez les 38 malades désaturateurs. AHO : apnées-hypopnées obstructives. AHC : apnées-hypopnées centrales.

Cette anomalie peut être secondaire à l'atteinte vasculaire préexistante responsable d'une augmentation de l'espace mort. Or, l'exploration du V_c par la double diffusion CO et NO ne montrait pas de différence entre les 2 groupes désaturateurs et non désaturateurs, de même que pour le V_d/V_t mesuré au repos et à l'effort. Par contre, une atteinte des petites voies aériennes a été retrouvée chez les malades désaturateurs et en dehors de toute exposition tabagique. Cette anomalie a déjà été décrite dans l'HTAP. Elle pourrait contribuer en partie à la sensation de dyspnée par un phénomène d'hyperinflation dynamique comme on l'a déjà cité, mais surtout augmenter le déséquilibre du rapport V_A/Q en augmentant l'effet shunt et ainsi majorer le GAA durant la nuit, qui est déjà augmenté chez ces malades. Cependant, l'implication directe d'une obstruction des petites voies aériennes dans la survenue d'un mismatch V_A/Q durant le sommeil n'a pas pu être mise en évidence. D'une part, l'étude chez les non fumeurs de la présence d'une obstruction des petites voies aériennes caractérisée par un $DEM_{25/75} \leq 65\%$ de la prédite

montrait une similarité chez les malades ayant un mismatch V_A/Q nocturne et ceux qui n'avaient pas de mismatch V_A/Q (Fig.20). D'autre part, il n'existe pas de valeur seuil de $DEM_{25/75}$ prédisposant au développement d'une HN ou d'un mismatch V_A/Q nocturne.

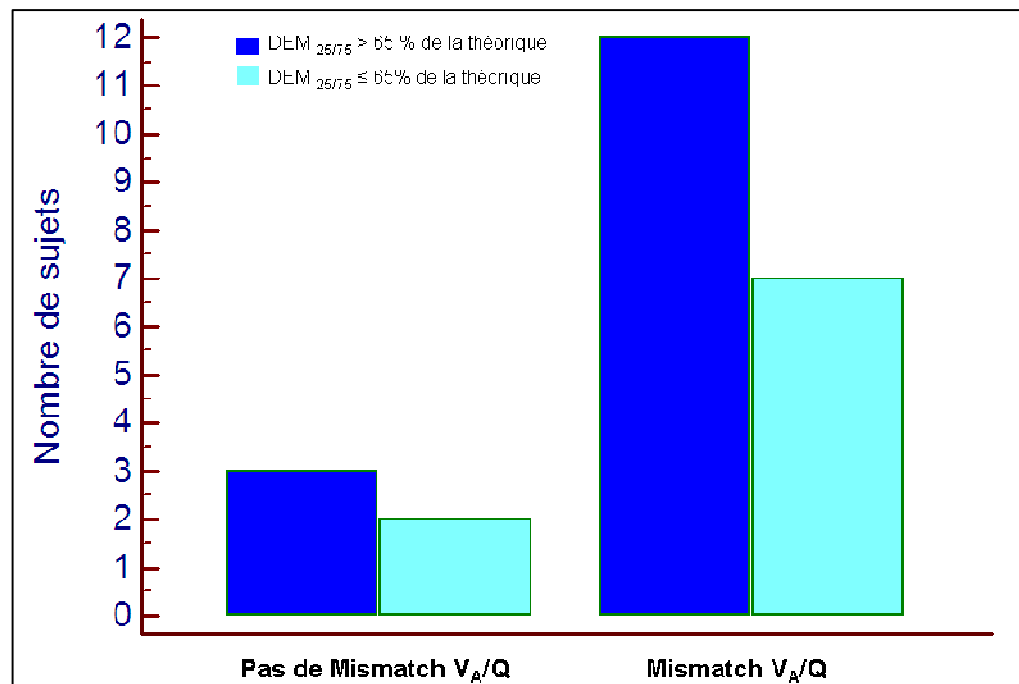


Fig.20. La répartition de l'obstruction des petites voies aériennes est identique entre malades ayant un mismatch V_A/Q et malades sans mismatch V_A/Q (Chi-2 (dl = 1))

6.3.5.3 Syndrome d'apnée-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS):

La prévalence du SAS est largement supérieure à celle observée dans la population générale (24% des hommes et 9% des femmes) [115]. L'IAH était significativement élevé ($\geq 5/h$) chez 89% des malades avec une forme sévère ($\geq 30/h$) dans 28% des cas, modérée ($15 \leq IAH < 30/h$)

dans 39% des cas et légère ($< 15/h$) chez le reste (Fig.21). Ces évènements respiratoires nocturnes étaient responsables de façon isolée de l'HN dans 22% des cas et ils étaient associées à des anomalies de V_A/Q dans 46% des cas.

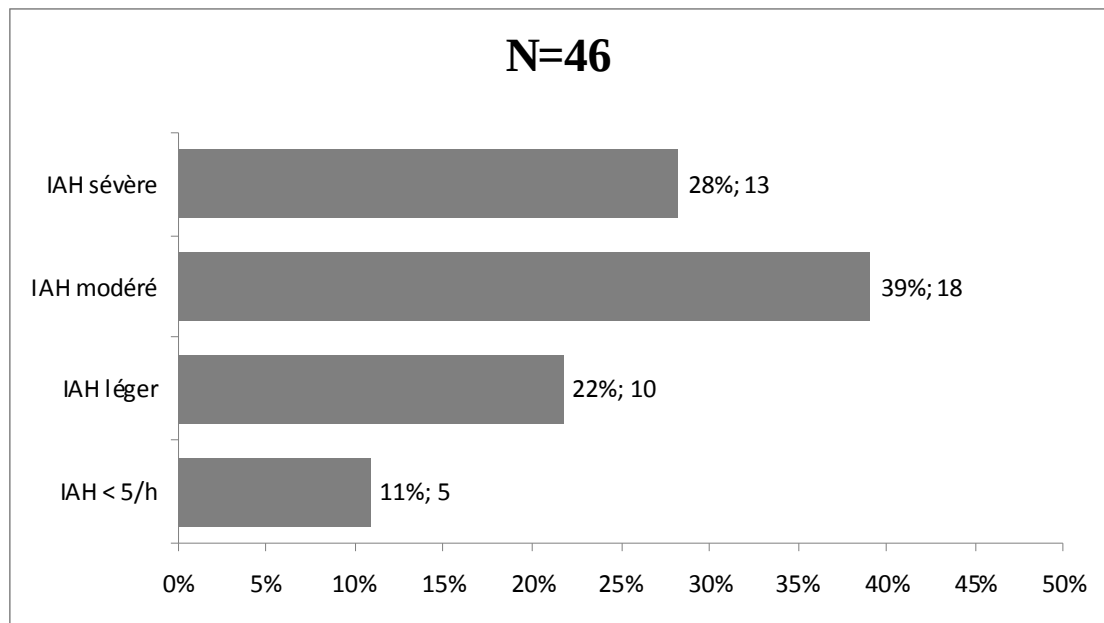


Fig.21. Sévérité du SAS selon l'IAH dans la population générale.

L'origine de ces évènements respiratoires est de façon majoritaire obstructive. L'obésité sévère étant exclue de notre groupe, l'explication possible au développement de cette obstruction oropharyngée est l'instabilité des voies aériennes supérieures et le relâchement des muscles oropharyngés durant le sommeil. Par ailleurs, la présence d'un foramen ovale perméable (FOP), complication possible dans l'HTAP, pourrait être impliquée dans le développement de l'HN. En effet, une prévalence élevée de FOP a été retrouvée chez les malades porteurs de SAS [116]. Il contribuerait à une aggravation importante de l'HN compliquant le SAS mais pourrait également

être impliqué dans la physiopathologie même du SAS : certains auteurs ont effectivement rapporté la disparition d'un SAS sévère après fermeture d'un FOP [117,118]. La recherche d'un FOP a été effectuée antérieurement à l'hospitalisation actuelle chez les malades de notre population hypoxiques durant la veille, mais il faut noter qu'un FOP peut être intermittent, se manifestant lors d'une manœuvre de Valsalva ou simplement en position couchée [119].

Ces évènements nocturnes n'avaient pas d'expression clinique: la plupart des malades, même ceux qui avaient un IAH sévère, ne se plaignaient pas de somnolence diurne excessive. L'absence d'une corrélation clinique avec les TRHS a déjà été notée dans les autres études. Ulrich et al ont essayé d'évaluer de façon objective par un test d'Osler, la capacité de maintien de l'éveil chez leurs patients porteurs d'une HTAP. Aucune différence n'a été retrouvée entre les patients présentant des TRHS et ceux qui n'en avaient pas. La différence entre ces 2 groupes était plus marquée sur le plan de leur qualité de vie.

Les évènements respiratoires centraux en particulier une respiration périodique de type CS sont rares dans notre population et souvent associés à des anomalies de V_A/Q . Ils sont retrouvés chez 4 malades seulement. Ce résultat est discordant avec les études de Schulz et al et d'Ulrich et al, mais il faut noter que notre population est différente des leurs: en fait, les malades porteurs d'HTAP étudiés par ces auteurs étaient cliniquement plus sévères et moins stables, souvent en classe fonctionnelle III-IV de la NYHA. De même, l'étude de leur hémodynamique montrait un IC très diminué (respectivement de 2.4 L/min/m² et 1.96 L/min/m²) alors que nos malades avaient un IC dans les normes (3.2 ± 0.6 L/min/m²). Les caractéristiques hémodynamiques de nos malades se rapprochent plus de ceux du groupe de Prisco et al (IC moyen de 2.9 ± 0.8

L/min/m²), qui a retrouvé aussi une prédominance des évènements respiratoires nocturnes de type obstructif. La prévalence élevée de respiration périodique de type CS observée dans les autres études pourrait être plus la conséquence de la défaillance cardio-circulatoire que de la maladie vasculaire pulmonaire en elle-même. Les caractéristiques fonctionnelles et hémodynamiques de ces différentes populations sont présentées dans le tableau 10.

Etudes	N	Types HTAP	Age	NYHA (%)				TM6M	BNP	PAPm	IC	RVP
				I	II	III	IV					
Rafanan et al <i>Chest 2001</i>	13	HTAPI	45					323,4	ND	60,8	1,88	
Minai et al <i>Chest 2007</i>	43	HTAPI + 2 ^{aires}	47,9	0	42	53	5	422,4	88,17	51,3	2,55	8,9
Schulz et al <i>ERJ 2002</i>	20	HTAPI	45	0	40	50	10	ND	ProBNP 510	56	1,96	17,1
Ulrich et al <i>Chest 2008</i>	38	HTAPI + 2 ^{aires}	61	0	37	42	21	481	ND	43	2,4	8,5
Prisco et al <i>Sleep breath 2010</i>	28	HTAPI + 2 ^{aires}	55,2	18	39	39	4	395,6	ND	40,9	2,9	6,2

Tableau 10. Comparaison des caractéristiques fonctionnelles et hémodynamiques des populations de malades porteurs d'HTAP et étudiés dans la littérature.

6.3.5.4 Hypoventilation alvéolaire :

Les changements respiratoires durant le sommeil comme l'hypoventilation alvéolaire centrale relative [120,121], la diminution de la CRF [122], la diminution de la réponse ventilatoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie [123] et l'augmentation des résistances des voies aériennes supérieures sont bien connus[124]. Ces différentes perturbations ventilatoires sont physiologiques, minimales et généralement sans répercussions importantes chez les sujets sains. Cependant, chez les malades porteurs d'atteintes cardio-respiratoires sévères, l'endormissement peut engendrer de profondes anomalies de l'hématose artérielle. Les patients porteurs d'HTAP ont déjà un GAA augmenté à l'état de veille et il est ainsi concevable que ce gradient se majore durant le sommeil. De plus, une atteinte des muscles respiratoires et des muscles périphériques a déjà été démontrée dans l'HTAP, ce qui pourrait favoriser aussi l'hypoventilation nocturne [108-110]. Or, dans notre population, la $P_{tc}CO_2$ a augmenté de façon significative (≥ 10 mmHg) chez seulement une malade des 46 étudiés (Fig. 22). Cette malade, qui avait un IMC normal, avait aussi sur la PSG un IAH obstructif modéré. La $P_{tc}CO_2$ a augmenté durant le sommeil de > 30 mmHg avec une diminution concomitante et persistante de la SpO_2 . Les événements respiratoires apnéiques ou hypopnéiques ne peuvent pas être responsables de cette hypercapnie du fait de leur brièveté, de l'hyperventilation réactionnelle qui leur succède et surtout du temps de réponse relativement long du capnographe transcutané (de plusieurs minutes), rendent cette hypoventilation indétectable. De plus, chez ce malade, il existait certaines périodes de la nuit (comme entre 1h55 et 3h A.M..) exemptes d'évènements apnéiques, et caractérisées par de

longue désaturation (SpO_2 entre 85 et 88%) associée à des valeurs très élevées de la $PtcCO_2$ (57mmHg).

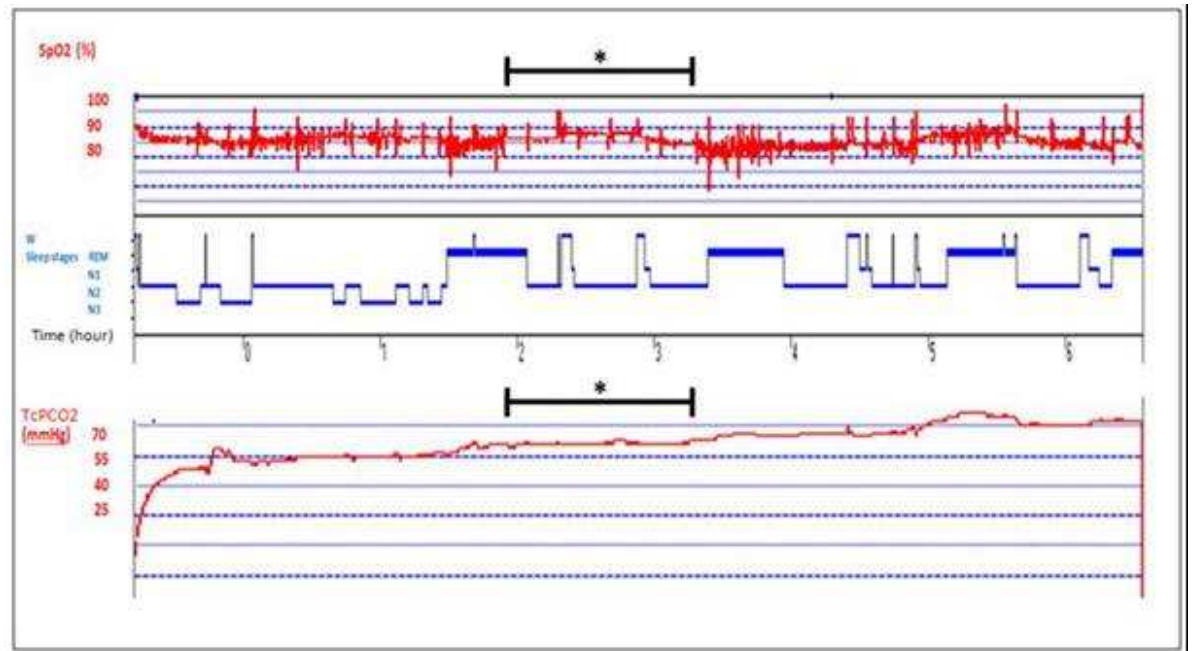


Fig. 22 Période d'hypoventilation alvéolaire (*) caractérisée par une longue désaturation associée à une augmentation de la capnie et en dehors d'évènements respiratoires.

Cependant, ce diagnostic d'hypoventilation alvéolaire nocturne n'a pas pu être plus étayé. Une exploration plus spécifique des muscles respiratoires n'a pas été effectuée, surtout que la gazométrie artérielle au repos et même à l'effort de cette malade ne montrait pas d'hypercapnie. De plus, une oxygénothérapie de longue durée a été instaurée, avec une capnographie sous O_2 effectuée 1 mois plus tard montrant une correction totale de l'HN et surtout l'absence de majoration de la $PtcCO_2$. Bien que la précision du matériel ait déjà été prouvée, la possibilité d'une dérive anormale des valeurs enregistrées ne peut pas être exclue.

7- COMPARAISON HTAPI ET CPCPE :

Malgré les divergences connues entre ces 2 étiologies et concernant les facteurs prédisposants, les anomalies biologiques et radiologiques ainsi que la prise en charge thérapeutique, l'HTAPI et le CPCPE présentent des similarités physiopathologiques en particulier la dysfonction endothéliale et le remodelage vasculaire des petites artères pulmonaires distales [125].

Dans notre population, la comparaison entre malades désaturateurs et non désaturateurs a été effectuée indépendamment de l'étiologie de l'HTAP. En effet, comme le montre le tableau, les malades porteurs de CPCPE sont plus âgés que ceux porteurs d'HTAPI. Ils sont aussi plus limités à l'effort : au TM6M, ils parcourent une distance plus courte sans qu'il y ait une différence en termes de saturation transcutanée. De plus, ils présentent à l'EECR des équivalents respiratoires (EqO_2 et $EqCO_2$) et un V_d/V_t plus élevé à l'effort, témoignant d'une hyperventilation plus marquée que dans l'HTAPI, ce qui est déjà démontré par d'autres études [126]. Sur le plan hémodynamique, les RVP sont identiques entre les 2 groupes mais avec une PAPm et un IC plus élevés chez les malades ayant une HTAPI (Tableau 11).

Tableau 11. Comparaison entre CPCPE et HTAPI

	HTAPI		CPCPE		P
	N	moyenne ± DS	N	moyenne ± DS	
Age (ans)	29	48.5 ± 13.7	17	60.6 ± 10	0.003*
IMC (kg/m²)	29	24.4 ± 4.7	17	25.1 ± 3.0	0.566
EFR (% de la prédite)					
CPT	28	94.7 ± 13.6	16	96.3 ± 15.6	0.724
VEMS	27	88.4 ± 15.1	16	88.7 ± 17.8	0.962
CVF	28	94.1 ± 16.7	16	92.2 ± 18.3	0.720
Dlco	26	67.6 ± 18.1	12	72.6 ± 17.9	0.432
DEM _{25/75}	28	75.3 ± 25.8	16	69.4 ± 20.7	0.438
GDS (mmHg)					
PaO ₂	28	74.3 ± 11.7	15	72.7 ± 10.2	0.667
PaCO ₂	28	33 ± 4.3	15	31.7 ± 3.4	0.325
GAA	28	33.7 ± 13.8	15	36.3 ± 13.3	0.549
TM6M					
Distance parcourue (m)	29	521.0 ± 83.1	17	454.1 ± 95.2	0.016*
SpO ₂ de repos (%)	29	94.8 ± 3.2	17	94.5 ± 1.9	0.675
SpO ₂ fin du test (%)	29	88.9 ± 6.0	17	86.3 ± 5.9	0.155
EECR					
VO _{2max sp} (ml/Kg/min)	23	17,8 ± 4,8	11	14,6 ± 3,5	0,06
VO _{2max} (% théorique)	23	61,8 ± 18	11	57,1 ± 14,6	0,458
VE (l/min)	23	60,8 ± 18,4	11	67,7 ± 15,6	0,293

Tableau 11 (suite)	HTAPI		CPCPE		P
	N	moyenne ± DS	N	moyenne ± DS	
EqO ₂	23	53 ± 13,1	11	66,5 ± 12,5	0,01*
EqCO ₂	23	45,9 ± 10,4	11	56,4 ± 10,4	0,01*
V _d /V _t	22	0,34 ± 0,07	11	0,44 ± 0,04	< 0,05*
GAA (mmHg)	22	43,5 ± 16	10	55 ± 14,2	0,06
SV (% de la VO ₂ max théorique)	23	48,1 ± 17,4	11	43,2 ± 10,7	0,398
Lactates (mmol/l)	23	5,6 ± 1,7	11	43,2 ± 10,7	0,06
Delta VO ₂ /FC	23	8,3 ± 1,9	11	7,8 ± 2,4	0,576
BNP (ng/L)	27	66.4 ± 78.3	16	121.6 ± 194.9	0.900
Cathétérisme cardiaque droit					
POD (mmHg)	29	5.6 ± 4.1	17	4.2 ± 2.8	0.198
PAPm (mmHg)	29	47.9 ± 13.3	17	37.3 ± 9.6	0.006*
IC (L/min/m ²)	29	3.5 ± 0.6	17	2.8 ± 0.4	<0.001*
RVP (u.woods)	29	6.6 ± 2.3	15	6.3 ± 2.6	0.693
PSG					
TST (min)	29	370 ± 59.1	17	328 ± 88.5	0.064
Efficacité du sommeil (%)	29	84.4 ± 8.2	17	74.0 ± 16.6	0.043*
Index de micro-éveils (/h)	29	21.6 ± 15.4	17	21.8 ± 11.8	0.967
Stade N3 (min)	29	76.0 ± 38.4	17	74.8 ± 43.1	0.919
Stade REM (% du TST)	29	21.4 ± 7.4	17	18.1 ± 5.9	0.123
D90% (min)	29	181.9 ± 147.7	17	166.4 ± 118.6	0.715
IAH (/h)	29	26.9 ± 25.8	17	21.6 ± 13.7	0.435
ID (/h)	29	27.6 ± 27.5	17	19.4 ± 16.5	0.268

Malgré ces différences cliniques, la répartition des désaturateurs et des non désaturateurs était identique chez les malades ayant une HTAPI ou un CPCPE (Fig.23). De ce fait, l'analyse des résultats a été effectuée indépendamment de l'étiologie de la maladie vasculaire pulmonaire.

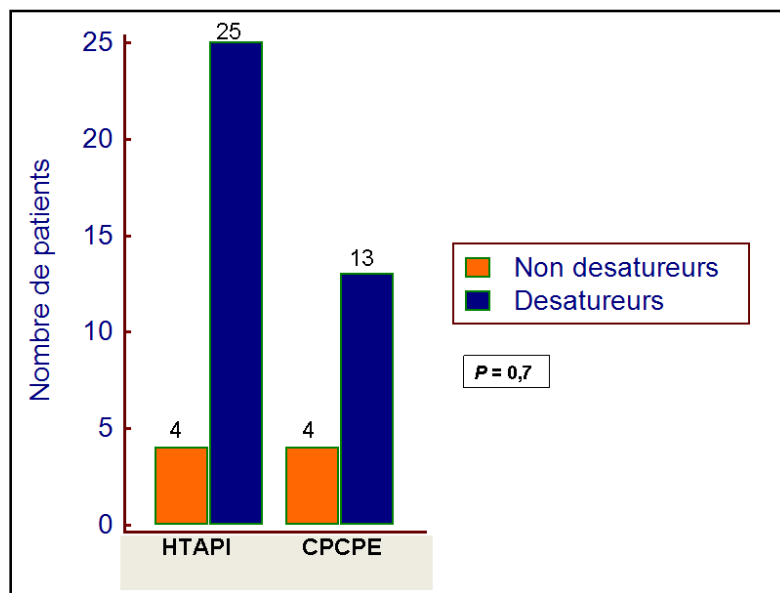


Fig.23. La comparaison entre les 2 répartitions est faite par un test de Chi-2 (dl =1).

8- CARACTERISTIQUES DES MALADES SOUS OLD :

Parmi les 46 malades étudiés, neuf avaient déjà une oxygénothérapie de longue durée (OLD). Leurs caractéristiques fonctionnelles et hémodynamiques sont représentées dans le tableau 12, avec une comparaison par rapport au reste du groupe (malades sans OLD).

L'origine de l'hypoxémie dans l'HTAP n'est pas bien élucidée, et serait secondaire à l'atteinte vasculaire compromettant les échanges gazeux. La réouverture d'un foramen ovale sous l'effet des pressions élevées dans les cavités cardiaques droites ne peut être exclue mais semblerait peu fréquente [127].

La présence d'une hypoxémie diurne de repos ($\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$) était l'indication au traitement au long cours de ces malades. La présence d'une désaturation nocturne était prévisible voire certaine mais leur participation à l'étude a été maintenue d'une part, parce qu'ils vérifiaient bien les critères d'inclusion, en particulier la stabilité clinique sur les trois derniers mois et d'autre part, parce que l'un des objectifs de notre étude, en dehors de la prévalence de l'HN dans l'HTAP, était la détermination de ces mécanismes physiopathologiques.

La comparaison entre les malades traités par OLD et les malades non traités révélait certaines différences cliniques et fonctionnelles :

Les malades sous OLD sont plus âgés ($61,7 \pm 7,4$ ans), plus essoufflés au repos avec 44% (4/9) en classée III de la NYHA et les 56% restant en classe II. Ils ont par ailleurs une hypoxémie diurne plus marquée au repos et à l'effort, un Ht plus élevé, en rapport avec la polyglobulie secondaire, et surtout une atteinte fonctionnelle respiratoire et hémodynamique plus marquée. Aux EFR, ils présentent une DL_{CO} et des débits distaux plus bas. Sur le plan hémodynamique, le

dosage du BNP sanguin est plus élevé chez les malades sous OLD, et le cathétérisme cardiaque droit montre des RVP plus élevées.

Malgré ces différences cliniques et fonctionnelles, l'étude du sommeil de ces malades ne révélait pas de différence sur le plan de la qualité, de la quantité ou de l'efficacité du sommeil par rapport au reste du groupe. Ces 9 malades sous OLD font partie du groupe des malades désaturateurs passant tout leur temps de sommeil à une $SpO_2 < 90\%$. Les 9 (100%) avaient un mismatch V_A/Q identifié comme mécanisme sous-jacent à leur HN, et 2 seulement d'entre eux avaient en plus un SAHOS, modéré pour l'un (IAH = 22/h) et sévère pour l'autre (IAH = 33/h).

Tableau 12. Comparaison des malades sous OLD et des malades sans OLD

	Pas d'OLD		OLD		P
	N	moyenne $\pm$ DS	N	moyenne $\pm$ DS	
Age (années)	37	50,9 $\pm$ 14,1	9	61,7 $\pm$ 7,4	0,03*
IMC (kg/m²)	37	24,2 $\pm$ 4,2	9	26,4 $\pm$ 3,8	0,15
EFR (% de la prédite)					
CPT	37	95 $\pm$ 14,8	7	90,1 $\pm$ 22,2	0,7
VEMS	37	89,4 $\pm$ 14,9	7	85,7 $\pm$ 21,7	0,58
CVF	37	94,1 $\pm$ 16,3	7	90,1 $\pm$ 22,2	0,59
Dlco	33	71,6 $\pm$ 15,9	5	53,0 $\pm$ 24,0	0,03*
DEM _{25/75}	37	76,3 $\pm$ 23,7	7	56,6 $\pm$ 19,6	0,04*
GDS (mmHg)					
PaO ₂	37	76,4 $\pm$ 9,2	6	57,6 $\pm$ 7,5	< 0,001*
PaCO ₂	37	32,6 $\pm$ 4,2	6	32,2 $\pm$ 3,4	0,84
GAA	37	31,8 $\pm$ 11,9	6	52,1 $\pm$ 9,9	<0,001*
TM6M					
Distance parcourue (m)	37	504,4 $\pm$ 91,8	9	463,1 $\pm$ 94,3	0,235
SpO ₂ de repos (%)	37	95,3 $\pm$ 2,4	9	92,2 $\pm$ 2,6	0,002*
SpO ₂ fin du test (%)	37	89,0 $\pm$ 5,9	9	83,8 $\pm$ 4,8	0,02*
EECR					
VO _{2max sp} (ml/Kg/min)	30	17,2 $\pm$ 4,8	4	13,8 $\pm$ 1,0	0,17
VO _{2max} (% théorique)	30	60,1 $\pm$ 15,8	4	61,5 $\pm$ 27,2	0,88
VE (l/min)	30	63,1 $\pm$ 18,5	4	63,0 $\pm$ 10,3	0,99

Tableau 13 (suite)	Pas d'OLD		OLD		P
	N	moyenne ± DS	N	moyenne ± DS	
EqO ₂	30	56,7 ± 15,0	4	62,5 ± 5,8	0,45
EqCO ₂	30	48,6 ± 11,8	4	54,7 ± 5,8	0,32
V _d /V _t	29	0,36 ± 0,08	4	0,43 ± 0,05	0,12
GAA (mmHg)	28	44,6 ± 15,0	4	64,1 ± 16,2	0,02*
SV (% de la VO ₂ max théorique)	30	46,5 ± 15,4	4	46,7 ± 19,1	0,97
Lactates (mmol/l)	29	6,2 ± 3,0	4	6,0 ± 1,9	0,87
Delta VO ₂ /FC	30	8,1 ± 2,0	4	8,8 ± 2,2	0,48
BNP (ng/L)	34	61,7 ± 76,7	9	182,2 ± 240,4	0,01*
Cathétérisme cardiaque droit					
POD (mmHg)	37	5,3 ± 3,8	9	4,2 ± 3,3	0,43
PAPm (mmHg)	37	42,9 ± 11,5	9	48,2 ± 18,2	0,28
IC (L/min/m ²)	37	3,3 ± 0,6	9	3,0 ± 0,6	0,18
RVP (Woods U)	35	6,1 ± 1,9	9	8,0 ± 3,3	0,03*
PSG					
TST (min)	37	349,7 ± 76,6	9	375,9 ± 56,5	0,34
Efficacité du sommeil (%)	37	80,6 ± 13,2	9	80,7 ± 12,1	0,98
Index de micro-éveils (/h)	37	21,1 ± 14,3	9	24,0 ± 13,3	0,58
Stade N3 (min)	37	70,1 ± 36,6	9	98,1 ± 46,0	0,14
Stade REM (% du TST)	37	19,9 ± 7,2	9	21,3 ± 6,4	0,58
D90% (min)	37	141,9 ± 124,1	9	317,4 ± 86,8	<0,001*
IAH (/h)	37	23,4 ± 22,8	9	31,2 ± 18,6	0,35
ID (/h)	37	23,8 ± 24,4	9	27,8 ± 23,8	0,66

9- LIMITATIONS ET POINTS FORTS :

Limitations :

La limitation majeure de cette étude reste l'effectif relativement faible des malades étudiés, surtout pour une étude initialement conçue pour la détermination d'une prévalence. Ce nombre restreint est en grande partie dû à la rareté des formes idiopathiques de l'HTAP mais aussi aux critères d'exclusion fixés, visant à homogénéiser le groupe et surtout à éliminer tout facteur confondant potentiel pour les troubles respiratoires du sommeil tel l'obésité ou les atteintes fonctionnelles respiratoires préalables. Une étude sur un plus grand nombre de malades est sûrement nécessaire vu la forte prévalence de l'HN recueillie sur notre petit échantillon.

De plus, une sous-estimation des événements respiratoires centraux est possible vu que l'exploration des efforts respiratoires par une sonde œsophagienne n'a pas été effectuée. Cet examen, bien qu'il soit le « gold standard » pour l'exploration de la nature des événements respiratoires reste d'indication restreinte en raison des perturbations engendrées sur la qualité du sommeil. De plus, il s'agit d'un examen invasif chez des malades pour la plupart sous anticoagulation efficace[128].

Notre diagnostic de mismatch de VA/Q est porté après exclusion des autres diagnostic possibles de TRHS. En particulier, il s'agissait d'une désaturation sans hypercapnie documentée sur le capnographe, ce qui suppose une bonne précision de la part de ce matériel, donnée encore débattue.

Points Forts:

Notre population, bien qu'en effectif limité constitue la cohorte la plus large de malades porteurs d'HTAP et étudiés en PSG. De plus, en comparaison avec les autres études, elle correspond au groupe le plus stable et le plus homogène sur le plan de l'étiologie de la maladie vasculaire pulmonaire, les caractéristiques cliniques et hémodynamiques des patients étudiés et l'absence de tout facteur confondant potentiel pour les TRHS tels l'obésité ou l'atteinte fonctionnelle respiratoire.

10- CONCLUSIONS:

- 1- L'HN est fréquente dans l'HTAPI et dans le CPCPE, survenant dans > 80% des cas
- 2- Le mécanisme physiopathologique le plus fréquent de cette HN se rencontrant chez 76% des malades, correspond à des anomalies de la VA/Q, isolées ou associées à un SAOS
- 3- La symptomatologie clinique des TRHS dans l'HTAP est insuffisante pour leur suspicion. Les recommandations de l'ACCP de 2004, réservant l'exploration du sommeil des malades porteurs d'HTAP aux cas suspects cliniquement de SAOS nécessitent une révision.
- 4- Aucun facteur clinique, fonctionnel ou hémodynamique n'a été identifié comme capable de prévoir la présence des TRHS
- 5- Des études plus larges sont nécessaires pour confirmer ces résultats et éventuellement évaluer dans un deuxième temps, l'impact du traitement des TRHS sur l'évolution, la sévérité et la réponse au traitement de l'HTAP.

11- PERSPECTIVES :

Notre étude est purement observationnelle. Seuls quelques malades ont pu bénéficier d'un traitement adapté de leurs anomalies respiratoires nocturnes et ceci en dehors de notre protocole. En effet, la correction de l'HN de ces malades n'a pas été envisagée dans la conception initiale de ce projet mais une deuxième phase interventionnelle s'avère essentielle au vu de ces résultats.

Les patients présentant une HN pourront être assignés de façon randomisée à un groupe traité ou à un groupe non traité, avec une réévaluation quelques mois plus tard. Les patients traités bénéficieront d'un traitement spécifique visant une correction de l'hypoxémie selon le ou les mécanismes physiopathologiques identifiés à la PSG (pression positive continue pour les SAHOS sévères, ventilation à deux niveaux de pression pour les SAHCS, une ventilation auto-asservie en cas de respiration périodique type CS ou simplement une oxygénothérapie pour les HN persistantes associées à des mismatches V_A/Q). Le but serait d'évaluer l'impact réel de cette HN sur la sévérité et l'évolution de l'HTAP. Il existe en effet, un certain nombre de patients atteints d'HTAP dont la réponse aux traitements actuels, même optimaux, reste médiocre avec une atteinte hémodynamique sévère et une limitation fonctionnelle grave (NYHA à III ou IV). .

Si la correction de l'HN s'avère améliorer les données fonctionnelles, hémodynamiques ou la réponse aux molécules vaso-actives utilisées actuellement, elle constituera une avancée considérable dans la prise en charge de l'HTAP.

12- BIBLIOGRAPHIE

1. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:13S-24S
2. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, 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;30:2493-2537
3. Pidgeon GP, Tamosiuniene R, Chen G, et al. Intravascular thrombosis after hypoxia-induced pulmonary hypertension: regulation by cyclooxygenase-2. *Circulation* 2004;110:2701-2707
4. Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms. *Circ Res* 2006;99:675-691
5. Rafanan AL, Golish JA, Dinner DS, Hague LK, Arroliga AC. Nocturnal hypoxemia is common in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120:894-899
6. Schulz R, Baseler G, Ghofrani HA, et al. Nocturnal periodic breathing in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002;19:658-663
7. Ulrich S, Fischler M, Speich R, Bloch KE. Sleep-related breathing disorders in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2008;133:1375-1380
8. Prisco DL, Sica AL, Talwar A, et al. Correlation of pulmonary hypertension severity with metrics of comorbid sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2010;15:633-639
9. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43-54
10. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-1030
11. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183-188
12. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189-194
13. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005;127:1531-1536

14. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746-752
15. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26:586-593
16. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477-1482
17. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780-788
18. Humbert M. Improving survival in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:218-220
19. Humbert M. [A critical analysis of survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension]. *Presse Med*;39 Suppl 1:1S41-45
20. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;122:156-163
21. Stenmark KR, Meyrick B, Galie N, Mooi WJ, McMurtry IF. Animal models of pulmonary arterial hypertension: the hope for etiological discovery and pharmacological cure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009;297:L1013-1032
22. Geraci MW, Moore M, Gesell T, et al. Gene expression patterns in the lungs of patients with primary pulmonary hypertension: a gene microarray analysis. *Circ Res* 2001;88:555-562
23. Michelakis ED, McMurtry MS, Wu XC, et al. Dichloroacetate, a metabolic modulator, prevents and reverses chronic hypoxic pulmonary hypertension in rats: role of increased expression and activity of voltage-gated potassium channels. *Circulation* 2002;105:244-250
24. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:70-75
25. Tudor RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1925-1932
26. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214-221

27. Stenmark KR, Gerasimovskaya E, Nemenoff RA, Das M. Hypoxic activation of adventitial fibroblasts: role in vascular remodeling. *Chest* 2002;122:326S-334S
28. Perros F, Humbert M. [Physiopathology of pulmonary arterial hypertension. Cellular and molecular aspects]. *Presse Med* 2005;34:232-242
29. Davie NJ, Crossno JT, Jr., Frid MG, et al. Hypoxia-induced pulmonary artery adventitial remodeling and neovascularization: contribution of progenitor cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;286:L668-678
30. Yeager ME, Halley GR, Golpon HA, Voelkel NF, Tudor RM. Microsatellite instability of endothelial cell growth and apoptosis genes within plexiform lesions in primary pulmonary hypertension. *Circ Res* 2001;88:E2-E11
31. Herve P, Humbert M, Sitbon O, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension. The role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001;22:451-458
32. Herve P, Launay JM, Scrobohaci ML, et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 1995;99:249-254
33. Morecroft I, Heeley RP, Prentice HM, Kirk A, MacLean MR. 5-hydroxytryptamine receptors mediating contraction in human small muscular pulmonary arteries: importance of the 5-HT_{1B} receptor. *Br J Pharmacol* 1999;128:730-734
34. Keegan A, Morecroft I, Smillie D, Hicks MN, MacLean MR. Contribution of the 5-HT_{1B} receptor to hypoxia-induced pulmonary hypertension: converging evidence using 5-HT_{1B}-receptor knockout mice and the 5-HT_{1B/1D}-receptor antagonist GR127935. *Circ Res* 2001;89:1231-1239
35. MacLean MR, Deuchar GA, Hicks MN, et al. Overexpression of the 5-hydroxytryptamine transporter gene: effect on pulmonary hemodynamics and hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;109:2150-2155
36. Dorfmüller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2003;22:358-363
37. Balabanian K, Foussat A, Dorfmüller P, et al. CX(3)C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1419-1425
38. Dorfmüller P, Zarka V, Durand-Gasselin I, et al. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:534-539
39. Perros F, Dorfmüller P, Souza R, et al. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:937-943
40. Perros F, Dorfmüller P, Souza R, et al. Dendritic cell recruitment in lesions of human and experimental pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:462-468

41. Savale L, Tu L, Rideau D, et al. Impact of interleukin-6 on hypoxia-induced pulmonary hypertension and lung inflammation in mice. *Respir Res* 2009;10:6
42. Kherbeck N, Tamby MC, Bussone G, et al. The Role of Inflammation and Autoimmunity in the Pathophysiology of Pulmonary Arterial Hypertension. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011
43. Mathew R. Inflammation and pulmonary hypertension. *Cardiol Rev* 2010;18:67-72
44. Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S10-19
45. Golembeski SM, West J, Tada Y, Fagan KA. Interleukin-6 causes mild pulmonary hypertension and augments hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Chest* 2005;128:572S-573S
46. Archer SL, Weir EK, Reeve HL, Michelakis E. Molecular identification of O₂ sensors and O₂-sensitive potassium channels in the pulmonary circulation. *Adv Exp Med Biol* 2000;475:219-240
47. Olschewski A, Hong Z, Nelson DP, Weir EK. Graded response of K⁺ current, membrane potential, and [Ca²⁺]_i to hypoxia in pulmonary arterial smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283:L1143-1150
48. Weir EK, Archer SL. Counterpoint: Hypoxic pulmonary vasoconstriction is not mediated by increased production of reactive oxygen species. *J Appl Physiol* 2006;101:995-998; discussion 998
49. Weir EK, Lopez-Barneo J, Buckler KJ, Archer SL. Acute oxygen-sensing mechanisms. *N Engl J Med* 2005;353:2042-2055
50. Pak O, Aldashev A, Welsh D, Peacock A. The effects of hypoxia on the cells of the pulmonary vasculature. *Eur Respir J* 2007;30:364-372
51. Brennan LA, Steinhorn RH, Wedgwood S, et al. Increased superoxide generation is associated with pulmonary hypertension in fetal lambs: a role for NADPH oxidase. *Circ Res* 2003;92:683-691
52. Liu JQ, Zelko IN, Erbynn EM, Sham JS, Folz RJ. Hypoxic pulmonary hypertension: role of superoxide and NADPH oxidase (gp91phox). *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006;290:L2-10
53. Nozik-Grayck E, Stenmark KR. Role of reactive oxygen species in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension and vascular remodeling. *Adv Exp Med Biol* 2007;618:101-112

54. Guidry UC, Mendes LA, Evans JC, et al. Echocardiographic features of the right heart in sleep-disordered breathing: the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:933-938
55. Fletcher EC. Invited review: Physiological consequences of intermittent hypoxia: systemic blood pressure. *J Appl Physiol* 2001;90:1600-1605
56. Prabhakar NR, Kumar GK. Oxidative stress in the systemic and cellular responses to intermittent hypoxia. *Biol Chem* 2004;385:217-221
57. Tahawi Z, Orolinova N, Joshua IG, Bader M, Fletcher EC. Altered vascular reactivity in arterioles of chronic intermittent hypoxic rats. *J Appl Physiol* 2001;90:2007-2013; discussion 2000
58. Nattie EE, Bartlett D, Jr., Johnson K. Pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy caused by intermittent hypoxia and hypercapnia in the rat. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:653-658
59. Campen MJ, Shimoda LA, O'Donnell CP. Acute and chronic cardiovascular effects of intermittent hypoxia in C57BL/6J mice. *J Appl Physiol* 2005;99:2028-2035
60. Fagan KA. Selected Contribution: Pulmonary hypertension in mice following intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 2001;90:2502-2507
61. Snow JB, Kitzis V, Norton CE, et al. Differential effects of chronic hypoxia and intermittent hypocapnic and eucapnic hypoxia on pulmonary vasoreactivity. *J Appl Physiol* 2008;104:110-118
62. McGuire M, Bradford A. Chronic intermittent hypercapnic hypoxia increases pulmonary arterial pressure and haematocrit in rats. *Eur Respir J* 2001;18:279-285
63. Kay JM, Suyama KL, Keane PM. Effect of intermittent normoxia on muscularization of pulmonary arterioles induced by chronic hypoxia in rats. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:454-458
64. Reeves SR, Mitchell GS, Gozal D. Early postnatal chronic intermittent hypoxia modifies hypoxic respiratory responses and long-term phrenic facilitation in adult rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;290:R1664-1671
65. Stenmark KR, Fasules J, Hyde DM, et al. Severe pulmonary hypertension and arterial adventitial changes in newborn calves at 4,300 m. *J Appl Physiol* 1987;62:821-830
66. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:314-322
67. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:1371-1385

68. Wright JL, Petty T, Thurlbeck WM. Analysis of the structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD: National Institutes of Health nocturnal oxygen therapy trial. *Lung* 1992;170:109-124
69. Chaouat A, Savale L, Chouaid C, et al. Role for interleukin-6 in COPD-related pulmonary hypertension. *Chest* 2009;136:678-687
70. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest* 2006;130:326-333
71. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:493-498
72. Zielinski J, Tobiasz M, Hawrylkiewicz I, Sliwinski P, Palasiewicz G. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study. *Chest* 1998;113:65-70
73. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1:681-686
74. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980;93:391-398
75. Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, et al. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J* 1996;9:787-794
76. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996;109:380-386
77. Minai OA, Pandya CM, Golish JA, et al. Predictors of nocturnal oxygen desaturation in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007;131:109-117
78. Yumino D, Bradley TD. Central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:226-236
79. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol* 2006;106:21-28
80. Escourrou P, Pellerin D, Nedelcoux H. [Heart failure and sleep respiratory disorders. Prevalence, physiopathology and treatment]. *Rev Mal Respir* 2000;17 Suppl 3:S31-40
81. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1822-1826

82. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1671-1678
83. Atwood CW, Jr., McCrory D, Garcia JG, Abman SH, Ahearn GS. Pulmonary artery hypertension and sleep-disordered breathing: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:72S-77S
84. Guenard H, Varene N, Vaida P. Determination of lung capillary blood volume and membrane diffusing capacity in man by the measurements of NO and CO transfer. *Respir Physiol* 1987;70:113-120
85. Glenet SN, De Bisschop C, Vargas F, Guenard HJ. Deciphering the nitric oxide to carbon monoxide lung transfer ratio: physiological implications. *J Physiol* 2007;582:767-775
86. Aguilaniu B, Maitre J, Glenet S, Gegout-Petit A, Guenard H. European reference equations for CO and NO lung transfer. *Eur Respir J* 2008;31:1091-1097
87. Borland C, Cox Y, Higenbottam T. Reduction of pulmonary capillary blood volume in patients with severe unexplained pulmonary hypertension. *Thorax* 1996;51:855-856
88. Degano B, Mittaine M, Guenard H, et al. Nitric oxide and carbon monoxide lung transfer in patients with advanced liver cirrhosis. *J Appl Physiol* 2009;107:139-143
89. van der Lee I, Zanen P, Grutters JC, Snijder RJ, van den Bosch JM. Diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide in patients with diffuse parenchymal lung disease and pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006;129:378-383
90. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211-277
91. [Recommendations for clinical practice. Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in adults]. *Rev Mal Respir* 2010;27:806-833
92. Redline S, Budhiraja R, Kapur V, et al. The scoring of respiratory events in sleep: reliability and validity. *J Clin Sleep Med* 2007;3:169-200
93. Janssens JP, Borel JC, Pepin JL. Nocturnal monitoring of home non-invasive ventilation: the contribution of simple tools such as pulse oximetry, capnography, built-in ventilator software and autonomic markers of sleep fragmentation. *Thorax* 2011;66:438-445
94. Nicolini A, Ferrari MB. Evaluation of a transcutaneous carbon dioxide monitor in patients with acute respiratory failure. *Ann Thorac Med* 2011;6:217-220
95. Parker SM, Gibson GJ. Evaluation of a transcutaneous carbon dioxide monitor ("TOSCA") in adult patients in routine respiratory practice. *Respir Med* 2007;101:261-264

96. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-545
97. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1028-1035
98. Meyer FJ, Ewert R, Hoeper MM, et al. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002;57:473-476
99. Jing ZC, Xu XQ, Badesch DB, et al. Pulmonary function testing in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2009;103:1136-1142
100. Burke CM, Glanville AR, Morris AJ, et al. Pulmonary function in advanced pulmonary hypertension. *Thorax* 1987;42:131-135
101. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:764-770
102. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:744-750
103. Gan CT, McCann GP, Marcus JT, et al. NT-proBNP reflects right ventricular structure and function in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006;28:1190-1194
104. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:865-870
105. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, et al. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001;17:647-652
106. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487-492
107. Kadikar A, Maurer J, Kesten S. The six-minute walk test: a guide to assessment for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:313-319
108. Bauer R, Dehnert C, Schoene P, et al. Skeletal muscle dysfunction in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2007;101:2366-2369
109. Meyer FJ, Lossnitzer D, Kristen AV, et al. Respiratory muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:125-130

110. de Man FS, van Hees HW, Handoko ML, et al. Diaphragm muscle fiber weakness in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*;183:1411-1418
111. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002;106:319-324
112. Wing YK, Zhang J, Ho CK, Au CT, Li AM. Periodic limb movement during sleep is associated with nocturnal hypertension in children. *Sleep* 2010;33:759-765
113. Natarajan R. Review of periodic limb movement and restless leg syndrome. *J Postgrad Med* 2010;56:157-162
114. Wiegand L, Zwillich CW, Wiegand D, White DP. Changes in upper airway muscle activation and ventilation during phasic REM sleep in normal men. *J Appl Physiol* 1991;71:488-497
115. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-1235
116. Shanoudy H, Soliman A, Raggi P, et al. Prevalence of patent foramen ovale and its contribution to hypoxemia in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1998;113:91-96
117. Silver B, Greenbaum A, McCarthy S. Improvement in sleep apnea associated with closure of a patent foramen ovale. *J Clin Sleep Med* 2007;3:295-296
118. Agnoletti G, Iserin L, Lafont A, Sidi D, Desnos M. Obstructive sleep apnoea and patent foramen ovale: successful treatment of symptoms by percutaneous foramen ovale closure. *J Interv Cardiol* 2005;18:393-395
119. Bancal C, Arnoult F, Krapf L, Bonay M. [Patent foramen ovale and hypoxaemia with or without elevated right heart pressures]. *Rev Mal Respir*;28:967-977
120. Douglas NJ, White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Respiration during sleep in normal man. *Thorax* 1982;37:840-844
121. Robin ED, Whaley RD, Crump CH, Travis DM. Alveolar gas tensions, pulmonary ventilation and blood pH during physiologic sleep in normal subjects. *J Clin Invest* 1958;37:981-989
122. Hudgel DW, Devadatta P. Decrease in functional residual capacity during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1984;57:1319-1322
123. Douglas NJ. Control of ventilation during sleep. *Clin Chest Med* 1985;6:563-575

124. Hudgel DW, Martin RJ, Johnson B, Hill P. Mechanics of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1984;56:133-137
125. Humbert M. Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pathophysiology. *Eur Respir Rev* 2010;19:59-63
126. Zhai Z, Murphy K, Tighe H, et al. Differences in ventilatory inefficiency between pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2011;140:1284-1291
127. Vodoz JF, Cottin V, Glerant JC, et al. Right-to-left shunt with hypoxemia in pulmonary hypertension. *BMC Cardiovasc Disord* 2009;9:15
128. Bodler K, Trudgill N. Guidelines for oesophageal manometry and pH monitoring. In: *Gastroenterology BSo ed: BSG Guidelines in Gastroenterology*; 2006:1-11

13- ANNEXES

Annexe 1 - EVALUATION DE LA DYSPNEE PAR LA NYHA (New York Heart Association)

CLASSE I	Pas de limitation dans l'activité physique.
CLASSE II	Limitation modérée dans l'activité physique quotidienne sans gêne au repos. L'activité physique entraîne une fatigue ou des palpitations ou des douleurs thoraciques ou une dyspnée.
CLASSE III	Limitation marquée dans l'activité physique.
CLASSE IV	Activité physique impossible à cause de la maladie, responsable d'une gêne même au repos (insuffisance cardiaque, angor, dyspnée)

Annexe 2 – QUESTIONNAIRE DU SOMMEIL



Évaluez votre sommeil



Merci de bien vouloir répondre aux questions suivantes en lettres CAPITALES

Date :

Nom :

Prénom :

Nom de naissance :

Né(e) le :

Lieu de naissance :

Informations obligatoires

Adresse

Code Postal :! ! ! ! ! ! ! ! ! ! ! ! .Ville

Tel. Dom..... Tel. Prof

Profession :

Situation familiale : célibataire marié(e) enfant(s)

Email :

Médecin qui vous envoie :

Médecin traitant :

Nom : Nom :

Adresse : Adresse :

A renvoyer à :

Centre de Médecine du sommeil
Hôpital Antoine Bécclère
157, rue de la Porte de Trivaux
92141 Clamart Cedex

Réseau Morphée

www.reseau-morphee.org

TYPE DE TROUBLE

Avez-vous une Insomnie ?

Si oui, c'est une insomnie plutôt : - d'endormissement

- de milieu de nuit

- de fin de nuit

- Sensation de ne pas dormir

Somnolence excessive ou accès d'endormissement

OUI

- Faites-vous la sieste plus de 2 fois par semaine ?
 - Avez- vous des accès de sommeil irrésistible en cours de journée ?.....
 - Avez-vous déjà eu un (des) accident(s) de la circulation ou de travail lié(s) à la somnolence ?
- Si oui, combien ?

Si vous avez un sommeil décalé, est-il :

OUI

Spontané

Lié à un rythme imposé (3x8, travail de nuit...)

Avez-vous d'autres troubles ?

- Somnambulisme
- Terreur nocturne.....
- Rêve d'angoisse (vous avez le souvenir d'un rêve angoissant).....
- Énurésie (perte d'urine au cours du sommeil)
- Crise d'épilepsie au cours du sommeil
- Autres : précisez.....

Mes troubles de sommeil ont débuté le ____ / ____ / ____ (jj/mm/aaaa)

Si de très longue durée, précisez le mois et l'année de début

ETES-VOUS SOMNOLENT ?

Voici quelques situations relativement usuelles, où nous vous demandons d'évaluer le risque de vous assoupir. Aussi, si vous n'avez pas été récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment cette situation pourrait vous affecter.

Situation	Chance de s'endormir			
Assis en train de lire	0	1	2	3
En train de regarder la télévision	0	1	2	3
Assis, inactif dans un lieu public (cinéma, théâtre, réunion)	0	1	2	3
Comme passager d'une voiture (ou transport en commun) roulant sans arrêt pendant une heure	0	1	2	3
Allongé l'après-midi lorsque les circonstances le permettent	0	1	2	3
Étant assis en parlant avec quelqu'un	0	1	2	3
Assis au calme après un déjeuner sans alcool	0	1	2	3
Dans une voiture immobilisée depuis quelques minutes	0	1	2	3

Total :

Utilisez l'échelle suivante en entourant le chiffre le plus approprié pour chaque situation :

0 = aucune chance de somnoler ou de s'endormir

1 = faible chance de s'endormir

2 = chance moyenne de s'endormir

3 = forte chance de s'endormir

SIGNES D'ORIENTATION ORGANIQUE

OUI

- Ronflez-vous et/ou avez-vous une respiration bruyante en dormant ?
- Votre entourage a-t-il noté des arrêts respiratoires au cours du sommeil ?.....
- Avez-vous parfois l'impression d'étouffer en dormant
- Avez-vous mal à la tête au réveil ?
- Avez-vous des troubles de la sexualité ?
- Vous levez-vous plus de 2 fois pour uriner en cours de nuit ?
- Au moment du coucher ou en cas d'éveil, avez-vous des sensations d'impatiences et d'agacement dans les jambes (et parfois les bras) qui vous gênent pour vous endormir ?
- Votre partenaire se plaint-il de recevoir des « coups de pieds » tout au long de la nuit ?
- Avez-vous parfois l'impression d'être « paralysé » lorsque vous sortez de votre sommeil ou lorsque vous vous endormez ?
- Vous arrive-t-il d'avoir une chute de la tête, d'un membre ou de tout votre corps, vous conduisant à des maladroitness ou à des chutes ?
- Si oui, est-ce provoqué par une émotion ?
- Avez-vous des reflux gastro-œsophagien ?
- Avez-vous des douleurs qui vous réveillent ou qui vous empêchent de dormir ?

AUTRES SYMPTOMES

Oui

Avez-vous connu une période dépressive ? Depuis : ! ! ! .

Avez-vous un traitement antidépresseur ? Depuis : ! ! ! .

Essayez de répondre le plus spontanément possible aux questions suivantes en faisant référence à votre état ces derniers jours.

Oui

- En ce moment, ma vie me semble vide
- J'ai du mal à me débarrasser des mauvaises pensées qui me passent par la tête
- Je suis sans énergie
- Je me sens bloqué(e) ou empêché(e) devant la moindre chose à faire
- Je suis déçu(e) et dégoûté(e) par moi-même
- Je suis obligée(e) de me forcer pour faire quoi que ce soit
- J'ai du mal à faire les choses que j'avais l'habitude de faire
- En ce moment je suis triste
- J'ai l'esprit moins clair que d'habitude
- J'aime moins qu'avant faire les choses qui me plaisent et m'intéressent
- Je suis incapable de me décider aussi facilement que de coutume
- J'ai le cafard
- En ce moment, je me sens moins heureux (se) que la plupart des gens

AUTRES SYMPTOMES (SUITE)

Oui

Êtes-vous anxieux ou avez-vous connu une période d'anxiété ?

Depuis : ! ! ! ! !

Répondez le plus spontanément possible aux questions qui suivent.

Faites référence à des sensations que vous percevez régulièrement et non pas occasionnellement.

Oui

- Vous sentez-vous souvent tendu(e), nerveux (se)
- Ressentez-vous souvent de l'inquiétude ?
- Êtes-vous souvent irritable ?
- Avez-vous habituellement des difficultés pour vous détendre ?
- Avez-vous souvent des maux de tête, des douleurs cervicales ou mal au dos ?
- *Ressentez-vous souvent une ou plusieurs des manifestations suivantes : (soulignez celle(s) que vous ressentez) Tremblements, fourmillements, sensations de déséquilibre, sueurs, envies fréquentes d'uriner, boule dans la gorge, oppression thoracique, sensations de ballonnement, diarrhée ?*
- Êtes vous inquiet(e) pour votre santé ?

EVALUATION DE L'INTENSITE DES TROUBLES

Indiquez ici votre plainte principale :

.....

.....

Précisez la perception de vos symptômes en vous situant sur une échelle d'évaluation avec une croix

Exemple :

Je me sens :

_____ X _____

Bien

pas bien du tout

La position de la croix sur le trait horizontal montre que la personne se sent beaucoup plus mal que bien.

Merci de préciser comment vous vous sentez pour les échelles suivantes :

Intensité des troubles motivants la consultation :

Ces troubles ne me gênent :

pas du tout

beaucoup

Qualité du Sommeil

Mon sommeil est :

mauvais

excellent

Qualité de l'éveil pendant la journée

Dans la journée, Je suis :

somnolent(e)

bien éveillé(e)

VOS HABITUDES

Oui

- Êtes-vous fumeur ? nbre de cigarettes/jour
- Buvez-vous du café ? nombre de tasses par
- Buvez-vous du thé ? nombre de bols par jour
- Buvez-vous du vin ou de l'alcool ? nombre de verres par jour

Pratiquez-vous une activité sportive ?

jamais

occasionnel

régulier

intensif

Consommez-vous de la drogue ?

cannabis et dérivés

héroïne

cocaïne

autres

VOTRE POIDS

Votre Poids Kg

Votre taille cm

Avez-vous pris du poids récemment ?

Oui

Non

Si oui : Nbre (Kg) :

En combien de mois :

FACTEURS FAVORISANTS DES TROUBLES DE SOMMEIL

Vos troubles sont-ils réguliers (supérieur à 3 mois et plus de 3 fois par semaine) ?

Vos troubles apparaissent-ils par périodes ?125.....

Les facteurs favorisants :

OUI

- Rencontrez-vous des nuisances nocturnes ?
- Une saison particulière ?
Si oui laquelle.
- Des troubles de l'humeur (dépression, irritation, excitation)
- En rapport avec les cycles menstruels (pour les femmes).....
- Des soucis
- Autre cause favorisante :

ÉTAT DE SANTE

OUI

- Êtes-vous hypertendu ou avez-vous un traitement contre l'hypertension ?
 - Avez-vous des troubles cardiaques ?
 - Avez-vous des troubles respiratoires ?
 - Avez-vous des troubles neurologiques ou psychiatriques ?
 - Avez-vous des problèmes thyroïdiens ?
 - Êtes-vous ménopausée (pour les femmes) ?
 - Êtes-vous suivi pour une autre maladie ?
 - Antécédents médicaux ou chirurgicaux
- Si vous avez coché une case, veuillez renseigner le cadre ci-dessous*

Préciser (type de trouble, date) :

TRAITEMENT ACTUEL

Si vous prenez des médicaments, précisez les noms et les doses :

Réservé à votre médecin

Réseau Morphée
www.reseau-morphee.org

Votre exemplaire du consentement de prise en charge en participant au Réseau Morphée (à conserver)

Pour bénéficier au mieux des avantages du réseau, il m'est nécessaire :

- ! de remplir les questionnaires mis à ma disposition afin d'évaluer au mieux ma pathologie et de définir au plus juste mon traitement,
- ! de recourir à mon médecin (traitant) pour le traitement de mes troubles du sommeil, sauf en cas de situation exceptionnelle (absence du médecin par exemple),
- ! d'autoriser mon médecin (traitant) à tenir un dossier médical informatisé qui sera partagé entre les différents soignants que j'aurai consultés dans le cadre du réseau.
- ! de respecter autant que possible les recommandations de mon médecin (traitant) pour une bonne mise en place des soins.

En cas de prise en charge médicale, j'autorise le Réseau Morphée :

- à utiliser et communiquer les données extraites de mon dossier médical aux professionnels de santé tenus au secret médical, sauf opposition spécifique de ma part,
- à les enregistrer sur support informatique dans les conditions prévues par la CNIL (Commission Nationale Informatique et Liberté).

Le traitement des données est **anonyme** et respecte le **secret médical**.

L'utilisation des données est strictement limitée à l'amélioration de la prise en charge, à l'évaluation de la qualité du réseau et aux recherches épidémiologiques.

Même **en cas de refus de votre part** d'être suivi(e) par le réseau Morphée, les informations recueillies lors de votre consultation ou de votre hospitalisation feront l'objet, sauf opposition justifiée de votre part, d'un enregistrement informatique interne à l'hôpital, destiné à faciliter la gestion des dossiers et à réaliser, le cas échéant, des statistiques à l'usage du service. Ces informations sont réservées à l'équipe médicale qui vous suit.

Vous pouvez obtenir communication et rectification des données vous concernant en adressant un courrier à la Direction de la Stratégie, de la Qualité et des Droits des Patients de cet établissement.

Tout médecin désigné par vous peut également prendre connaissance de l'ensemble de votre dossier médical.

Pr Pierre Escourrou, Chef de service des EFM, Hôpital Bécclère

J'ai bien pris connaissance du rôle du réseau, et je souhaite bénéficier des services du réseau.

Date :

Signature :

Commentaires

Annexe 3 - ECHELLE DE BORG POUR L'EVALUATION DE LA DYSPNEE AU COURS D'UN TEST D'EFFORT

ECHELLE	SEVERITE DE L'ESSOUFFLEMENT
0	PAS D'ESSOUFFLEMENT
0.5	TRES LEGER/ A PEINE PERCEPTIBLE
1	TRES LEGER
2	LEGER
3	MODERE
4	MODERE-SEVERE
5	SEVERE
6	
7	TRES SEVERE
8	
9	PRESQUE MAXIMAL
10	MAXIMAL

RESUME

L'hypoxémie nocturne est fréquente dans l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et dans le cœur pulmonaire chronique post-embolique, en rapport avec un déséquilibre de la ventilation/perfusion et/ou des apnées-hypopnées obstructives du sommeil. Il n'existe pas de facteur prédictif bien identifié pour cette anomalie. Reste à préciser dans des études ultérieures si sa correction aura des effets bénéfiques pour les patients.

Mots clés : hypoxémie nocturne, apnée-hypopnée du sommeil, mismatch V_A/Q .

Laboratoire : EA 3544 « Pharmacologie des troubles anxio-dépressifs et Neurogenèse »

PÔLE : PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11

UFR «FACULTÉ DE PHARMACIE DE CHATENAY-MALABRY »

5, rue Jean Baptiste Clément

92296 CHÂTENAY-MALABRY Cedex