

Physiopathologie de l'hypertension pulmonaire de la BPCO

Ari Chaouat

▶ **To cite this version:**

Ari Chaouat. Physiopathologie de l'hypertension pulmonaire de la BPCO. Médecine humaine et pathologie. Université Paris-Est, 2008. Français. NNT : 2008PEST0060 . tel-00464047

HAL Id: tel-00464047
https://theses.hal.science/tel-00464047

Submitted on 15 Mar 2010

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.

Académie de Créteil

Université Paris XII

Thèse

Pour obtenir le titre de

Docteur de l'Université Paris XII

Spécialité : Physiologie et physiopathologie de l'appareil respiratoire

Présenté et soutenue publiquement par

Ari Chaouat

Physiopathologie de l'hypertension pulmonaire de la BPCO

Directeur de Thèse

Serge Adnot

Devant le jury :

M. le Professeur Serge Adnot	Président
M. le Professeur Emmanuel Weitzenblum	Examinateur
M. le Professeur Anh Tuan Dinh-Xuan	Examinateur
M. le Professeur François Chabot	Rapporteur
M. le Professeur Marc Humbert	Rapporteur

Tables des matières

Remerciements 3

Abréviations 6

Objectifs et plan du travail 7

Revue générale sur l'hypertension pulmonaire (HP) de la BPCO 10

- Introduction 10
- Epidémiologie de l'hypertension pulmonaire de la BPCO 12
- Anomalies histologiques 17
- Physiopathologie 19
- Histoire naturelle de l'hypertension pulmonaire de la BPCO 24
- Diagnostic de l'HP l'hypertension pulmonaire de la BPCO 33
- Traitements 41
- Conclusions 48

Pésentation des travaux 49

- Rôle de l'hypoxémie nocturne dans le développement d'une HP dans la BPCO 50
- Hypertension pulmonaire grave et BPCO 54
- Rôle du polymorphisme du transporteur de la sérotonine dans l'HP de la BPCO 57
- Rôle de l'interleukine-6 dans l'hypertension pulmonaire de la BPCO 61

Conclusions et perspectives 64

Références 66

Annexe 77

Résumé 78

Remerciements

Au Professeur Emmanuel Weitzenblum

Je vous remercie de m'avoir guidé et encouragé depuis maintenant près de 20 ans. Le travail présenté ici n'a abouti que grace à la formation que vous m'avez donnée. Vous m'avez appris la Pneumologie et la Physiopathologie Respiratoire, mais également à mener un travail scientifique de sa conception à la rédaction d'un article.

Au Professeur Serge Adnot

Je te remercie de m'avoir accepté dans ton laboratoire et d'avoir dirigé ce travail. Ton enthousiasme, tes connaissances et ton intuition dans différents domaines de la Physiopathologie Respiratoire m'ont impressionné dès nos premières rencontres.

Au Professeur Anh Tuan Dinh-Xuan

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Ta perspicacité et ton aisance dans différents domaines de la Physiologie Respiratoire sont exemplaires.

Au Professeur François Chabot

Je te remercie d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail et aussi d'avoir tout mis en œuvre pour que ma candidature à Nancy aboutisse. Tes connaissances en Pneumologie et en Réanimation sont un exemple pour moi.

Au Professeur Marc Humbert

Je te remercie d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail. Ta façon de travailler m'a toujours impressionné et malgré ton engagement dans de nombreuses activités, tu es resté toujours disponible et simple d'abord.

A tous les membres du jury, je vous prie d'accepter ma sincère amitié.

A Sophie, Arthur, Charlotte et tous mes proches

J’adresse également mes remerciements à tous les membres des équipes d’Emmanuel Weitzenblum et de Serge Adnot.

Je remercie Patricia Gorius pour son aide à la réalisation de ce manuscrit.

Abréviations

5-HTT : transporteur de la sérotonine

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

CML : cellule musculaire lisse

DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone

FEVD : fraction d'éjection du ventricule droit

HP: hypertension pulmonaire

HTAP: hypertension artérielle pulmonaire

IC: intervalle de confiance

IRM: imagerie par résonance magnétique

OLD: oxygénothérapie de longue durée

$PaCO_2$: pression partielle de CO_2 du sang artériel

PaO_2 : pression partielle d'O_2 du sang artériel

PAP: pression artérielle pulmonaire

PAPO : pression artérielle pulmonaire d'occlusion

PCP : pression capillaire pulmonaire

RVP: résistances vasculaires pulmonaires

SAOS: syndrome d'apnées obstructives du sommeil

VD: ventricule droit

Objectifs et plan du travail

Ce travail sur la physiopathologie de l'hypertension pulmonaire (HP) de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une partie des travaux réalisés sur ce sujet au laboratoire d'hémodynamique pulmonaire du service de Pneumologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Ces travaux ont été effectués par Emmanuel Weitzenblum et son équipe. La contribution de cette équipe à la connaissance de la physiopathologie de l'HP a été considérable. Dans la première partie de ce rapport de thèse la plupart des études dirigées par Emmanuel Weitzenblum sont citées. Elles ont porté notamment sur l'impact pronostique de l'HP, sur l'histoire naturelle de l'HP dans la BPCO, sur les effets de l'oxygénothérapie, sur le diagnostic non invasif, sur le rôle de la désaturation au cours du sommeil et sur l'effet de l'association BPCO et syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) sur l'hémodynamique pulmonaire.

Les premières études auxquelles j'ai participé portaient sur l'association BPCO et SAOS (1-4). Elles ont montré que le principal facteur de développement d'une HP dans le SAOS était la présence d'une BPCO associée. Cette dernière n'avait d'ailleurs pas besoin d'être sévère pour être responsable d'anomalies hémodynamiques pulmonaires significatives. J'ai ensuite participé activement à une étude multinationale européenne sur le rôle de la désaturation nocturne dans la BPCO. En effet, chez les patients ayant une BPCO modérée à sévère avec présence d'une pression partielle d'oxygène dans le sang artériel (PaO_2) entre 55 et 70 mm Hg, l'existence d'une désaturation nocturne est fréquente. Nous avons ainsi testé l'hypothèse que ces désaturations nocturnes avaient un impact négatif sur l'hémodynamique, ainsi que son corollaire : l'effet d'une oxygénothérapie nocturne. Les résultats de cette étude publiée dans trois articles originaux sont négatifs (5-7).

Jusqu'en 2000, la majorité des patients ayant été explorés par cathétérisme cardiaque droit avaient une insuffisance respiratoire. Du fait d'une prévalence importante de la BPCO par rapport aux autres causes d'insuffisance respiratoire, les cathétérismes

cardiaques droits étaient réalisés dans la plupart des cas chez des patients ayant une BPCO. Nous avons été surpris de constater que quelques patients avaient une HP sévère. Une étude observationnelle sur l'HP sévère de la BPCO a permis d'identifier un sous groupe de patients ayant des caractéristiques très particulières. En effet, un très faible nombre de patients, environ 1 %, malgré une atteinte ventilatoire qui n'était pas grave avaient des anomalies hémodynamiques pulmonaires importantes. Ces patients présentent selon le terme utilisé actuellement une HP disproportionnée (8). Cet article apporte des renseignements importants sur la physiopathologie de l'HP de la BPCO et notamment sur la possibilité de facteurs génétiques ou de facteurs autres que l'atteinte ventilatoire et l'hypoxie alvéolaire pour expliquer la gravité de l'HP dans la BPCO.

Dans le laboratoire dirigé par Serge Adnot, plusieurs études *in vitro*, en expérimentation animale ou de physiopathologie humaine ont montré que le transporteur de la sérotonine (5-HTT) jouait un rôle important dans la prolifération des cellules musculaires lisses (CML) dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) idiopathique (9) mais également sous l'effet de l'hypoxie (10). Nous avons par conséquent testé l'hypothèse du rôle du 5-HTT dans la BPCO (11). Plus récemment, nous avons étudié le rôle de l'inflammation dans les mécanismes de l'HP de la BPCO, en recherchant des corrélations entre les données hémodynamiques pulmonaires et le taux de certaines cytokines circulantes pro-inflammatoires. Nous avons aussi comparé la répartition de plusieurs polymorphismes des gènes codant pour ces cytokines entre les patients ayant une HP et ceux n'en ayant pas (12).

Les travaux présentés dans ce rapport ont été réalisés en respectant les principes d'éthique et la réglementation en vigueur sur la recherche biomédicale au moment de leur réalisation.

Ce rapport de thèse est scindé en deux parties, la première partie est une revue de la littérature médicale sur l'HP dans la BPCO (13), la deuxième partie résume 6 articles publiés

sur ce sujet (5-8, 11, 12). Une conclusion générale ainsi que les perspectives d'avancée dans le domaine de la physiopathologie de l'HP de la BPCO complètent ce travail.

Revue générale sur l'hypertension pulmonaire de la BPCO

Introduction

La BPCO fait partie des premières causes de morbidité et de mortalité. Sa prévalence est en constante augmentation depuis 20 ans (14). Une des principales complications de la BPCO est l'apparition d'une HP. Habituellement, l'HP apparaît lorsque la limitation des débits aériens est très importante et qu'il s'y associe une hypoxémie chronique. Même si de nouveaux mécanismes semblent émerger depuis quelques années, le principal mécanisme physiopathologique de l'HP est l'hypoxie alvéolaire chronique. Dans les études classiques, la pression artérielle pulmonaire (PAP) moyenne est corrélée à la sévérité de la maladie respiratoire et est considérée comme un facteur pronostic important. L'existence d'une HP fait partie des critères classiques pour la prescription d'une oxygénothérapie de longue durée (OLD). Actuellement, l'oxygénothérapie est facilement accessible pour les patients ayant une BPCO au stade d'insuffisance respiratoire chronique dans la plupart des pays développés. Malgré cet important progrès thérapeutique capable de stabiliser l'évolution du retentissement hémodynamique pulmonaire de l'hypoxie alvéolaire, l'HP est un facteur de risque d'hospitalisation pour exacerbation sévère (15) et reste considérée comme un facteur influençant le pronostic vital (16). Dans la majorité des cas, l'HP est légère à modérée (8, 17, 18) mais peut, de manière exceptionnelle, être sévère et sans rapport avec l'importance de l'obstruction bronchique. Cette dernière forme d'hypertension pulmonaire est appelée HP disproportionnée. Dans une étude récente (8), il a été montré que, contrairement à ce qui est observé habituellement dans la BPCO, l'HP disproportionnée conduit fréquemment à l'insuffisance cardiaque droite et au décès. Etant donné l'incidence croissante de la BPCO, la connaissance précise des mécanismes conduisant au développement d'une HP dans cette affection, présente des implications importantes dans la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie. D'autre part, un

consensus sur un algorithme diagnostique de l'HP de la BPCO paraît indispensable, et ceci d'autant plus que nous disposons actuellement de traitements spécifiques agissant sur la circulation pulmonaire. Il est important de remarquer que l'HP disproportionnée de la BPCO ne correspond à aucun groupe de la dernière classification des hypertensions pulmonaires (tableau 1) du Congrès mondial de Venise de 2003 (19). Il est, par conséquent, indispensable d'arriver à une définition consensuelle de ce type d'HP.

Tableau 1

Classification clinique des hypertensions pulmonaires d'après le congrès de Venise (19)

I. Hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP)
Idiopathique
Familiale
Associée à :
Connectivites (sclérodermie systémique, lupus…)
Cardiopathies congénitales
Hypertension portale
Anorexigènes
Infection par le VIH
Maladie veino-occlusive pulmonaire
HTAP persistante du nouveau né
II. HP d'origine cardiaque gauche
III. HP associées aux affections respiratoires chroniques
Insuffisance respiratoire chronique obstructive
Insuffisance respiratoire chronique restrictive
Insuffisance respiratoire chronique mixte
Hypoventilation alvéolaire centrale
Séjour prolongé en haute altitude
IV. HP dues aux affections thrombotiques et/ou emboliques chroniques
V. Autres

HP= hypertension pulmonaire

L'HP des affections respiratoires chroniques est habituellement définie par une PAP moyenne supérieure à 20 mm Hg, elle fait partie du groupe hétérogène des HP associées aux affections respiratoires et/ou à la présence d'une hypoxémie (19). La raison pour établir un seuil à 20 mm Hg de PAP moyenne provient du fait que cette variable physiologique est

toujours inférieure à 20 mm Hg au repos chez le sujet sain. De plus, il est établi depuis de nombreuses années qu'une PAP moyenne supérieure à 20 mm Hg est un facteur de morbidité et de mortalité dans les affections respiratoires chroniques. Cependant, ce seuil de 20 mm Hg, n'a pas été utilisé dans toutes les études publiées, parfois l'HP est définie par une valeur supérieure ou égale à 25 mm Hg, ce qui peut poser des problèmes lorsque l'on essaie de confronter plusieurs articles sur ce sujet (20, 21). Il est également important de souligner que le « cœur pulmonaire chronique » n'est pas synonyme d'HP et que celui-ci est généralement défini par une dilatation et hypertrophie du ventricule droit (VD) secondaire à une affection respiratoire chronique (22).

Epidémiologie de l'hypertension pulmonaire de la BPCO

Prévalence de l'hypertension pulmonaire dans la BPCO

Aucune étude réalisée dans la population générale n'a tenté d'établir la prévalence de l'HP dans la BPCO, il est raisonnable de penser que le caractère invasif du cathétérisme cardiaque droit a été un frein à la réalisation de tels travaux. Seules des études sur des populations de patients hospitalisés ont pu être effectuées. Burrows *et al.* (23) ont mis en évidence, dans une population de patients ayant une BPCO sévère [rapport volume expiré au cours de la 1^{ière} s (VEMS)/ capacité vitale (CV) moyen égal à 37 %], une valeur moyenne de PAP moyenne de 26 mm Hg. Dans une population plus importante de 175 patients ayant un rapport VEMS/CV à 40 %, Weitzenblum *et al.* (24) ont observé une prévalence de 35 % d'hypertension pulmonaire définie par une PAP moyenne supérieure à 20 mm Hg.

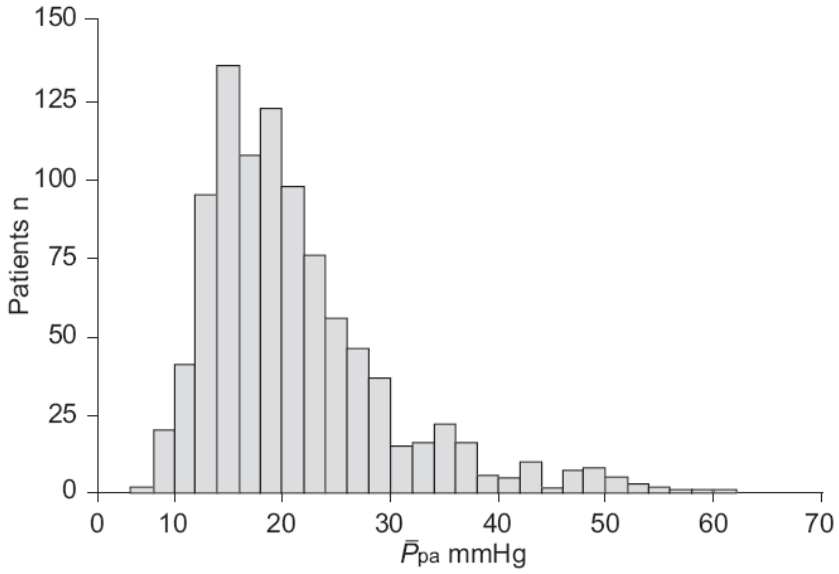
L'étude nationale américaine sur le traitement chirurgical de l'emphysème (*NETT*) (25) a mis en évidence dans un sous-groupe de 120 patients ayant un emphysème pulmonaire sévère, une moyenne de PAP moyenne de 26,3 mm Hg $\pm$ (ET) 5.2 mm Hg. L'intervalle de confiance (IC) à 95 % de cette moyenne s'étend de 25,4 à 27,2 mm Hg. Ces résultats obtenus chez des patients dont la plupart étaient sous oxygénothérapie de longue durée (OLD), confirment que l'HP, quand elle est présente dans la BPCO, est légère à

modérée, mais aussi qu'elle est extrêmement fréquente, puisque dans cette dernière étude 91 % des patients avaient une PAP moyenne supérieure à 20 mm Hg. Vizza *et al.* (26), dans une cohorte de 168 patients ayant une BPCO sur liste d'attente de transplantation pulmonaire, ont observé des résultats comparables avec une PAP moyenne dont l'IC à 95 % allait de 24,1 à 25,9 mm Hg. Thabut *et al.* (20) en étudiant les deux types de population (adressée pour chirurgie de réduction de volume pulmonaire ou mise sur liste d'attente de transplantation pulmonaire) ont mis en évidence des résultats comparables. Une HP légère (PAP moyenne : 25 à 35 mm Hg), modérée (PAP moyenne : 36 à 45 mm Hg) ou sévère (PAP moyenne > 45 mm Hg) était présente dans respectivement 36,7 %, 9,8 % et 3,7 % des 215 patients. Dans une importante cohorte de 998 patients ayant une BPCO (8) avec un trouble ventilatoire obstructif et une hypoxémie moins sévère que dans les deux précédentes études citées ci-dessus, la PAP moyenne était de 20,3 ± (SD) 8,1 mm Hg. Cette dernière étude a également montré que la prévalence d'une HP définie par une PAP moyenne > 20 mm Hg dans une population de patients hospitalisés et ayant une BPCO, était d'environ 50 %. Chez des patients plus sévères, notamment en attente de chirurgie de réduction de volume pulmonaire ou sur liste d'attente de transplantation pulmonaire, cette prévalence est plutôt aux alentours de 70 à 90 %.

Parmi la population importante de patients ayant une BPCO, il est important de connaître la proportion de ceux qui ont une HP sévère. Dans l'étude de Scharf *et al.* (25) ayant étudié l'HP dans l'emphysème sévère, seulement 5 % de la population avaient une PAP moyenne supérieure à 35 mm Hg. Cependant, dans cette étude, la prévalence de l'HP sévère est certainement sous-estimée puisqu'il s'agissait d'un critère d'exclusion du programme national américain de traitement chirurgical de l'emphysème (*NETT*) (25). Dans deux études réalisées en France, l'une dans les hôpitaux de Beaujon et de Bichat et l'autre dans le Centre Hospitalier Régional Universitaire de Strasbourg, la prévalence de l'HP sévère (PAP moyenne > 35 mm Hg) était respectivement de 13,5 % et de 5,8 %. Il est intéressant de noter que dans ces deux études, l'histogramme des valeurs de PAP moyenne

met en évidence un effectif relativement important de patients ayant une valeur supérieure à 35 mm Hg. La figure 1 représente l'histogramme des valeurs de PAP moyenne de l'étude strasbourgeoise (8). Il est important de noter que l'ensemble des patients apparaissant sur cette figure était en état stable et que ceux au stade d'insuffisance respiratoire chronique sévère étaient traités par oxygénothérapie de longue durée depuis plus de 3 mois.

Figure 1



Pression artérielle pulmonaire moyenne (Ppa) d'une cohorte de 998 patients BPCO hospitalisés ayant une obstruction bronchique modérée à très sévère. L'hypertension pulmonaire grave n'est pas fréquente mais est présente.

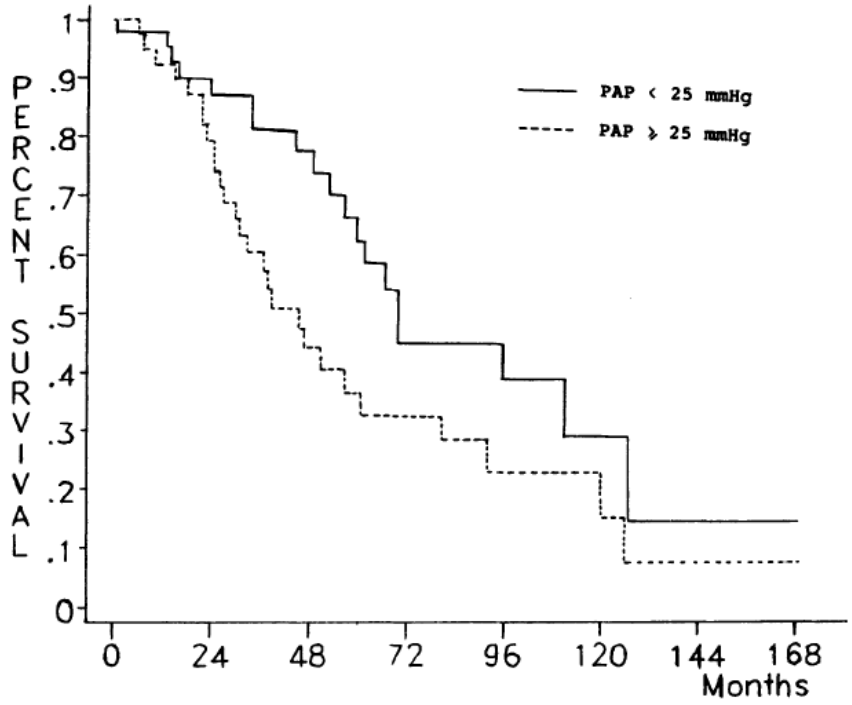
L'autre moyen pour estimer la prévalence de l'HP dans la BPCO est de se référer aux études épidémiologiques récentes sur cette affection. Dans une étude effectuée sur la population de 8 grandes villes européennes, la prévalence de la BPCO, dans la population adulte, est estimée à 6,2 % (27). Sachant que la BPCO est une affection d'évolution progressive, de nombreux patients seront à risque de développer une HP dans un futur proche (28). De plus, il est important de souligner que dans cette population de patients, il existe de nombreuses comorbidités, pouvant être responsables d'une augmentation de la PAP. En effet, plusieurs entités telles que cardiopathie ischémique, cardiomyopathie post-hypertensive, insuffisance cardiaque congestive et obésité morbide, sont fréquemment

observées associées à la BPCO (29). En sachant que la prévalence de la BPCO chez l'adulte est d'environ 5 % dans la plupart des pays européens et que 6 % d'entre eux environ ont une atteinte respiratoire sévère à très sévère, le nombre de patients en Europe ayant une HP sévère (1 % des patients BPCO sévère et très sévère avec une PAP moyenne > 35-40 mm Hg) est estimé à 7500. Pour la population française, ce chiffre devrait correspondre à un effectif de 650, ce qui est très proche de la prévalence minimale de 15 cas/million de sujets adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (groupe 1 de la classification de Venise des hypertensions pulmonaires) (30). D'après ces données épidémiologiques, il est vraisemblable que le nombre de patients ayant une BPCO compliquée d'HP est important avec, dans la plupart des cas, une élévation légère à modérée de la PAP, mais de manière indiscutable, également il ya des cas où l'HP est sévère.

Impact pronostic de l'hypertension pulmonaire dans la BPCO

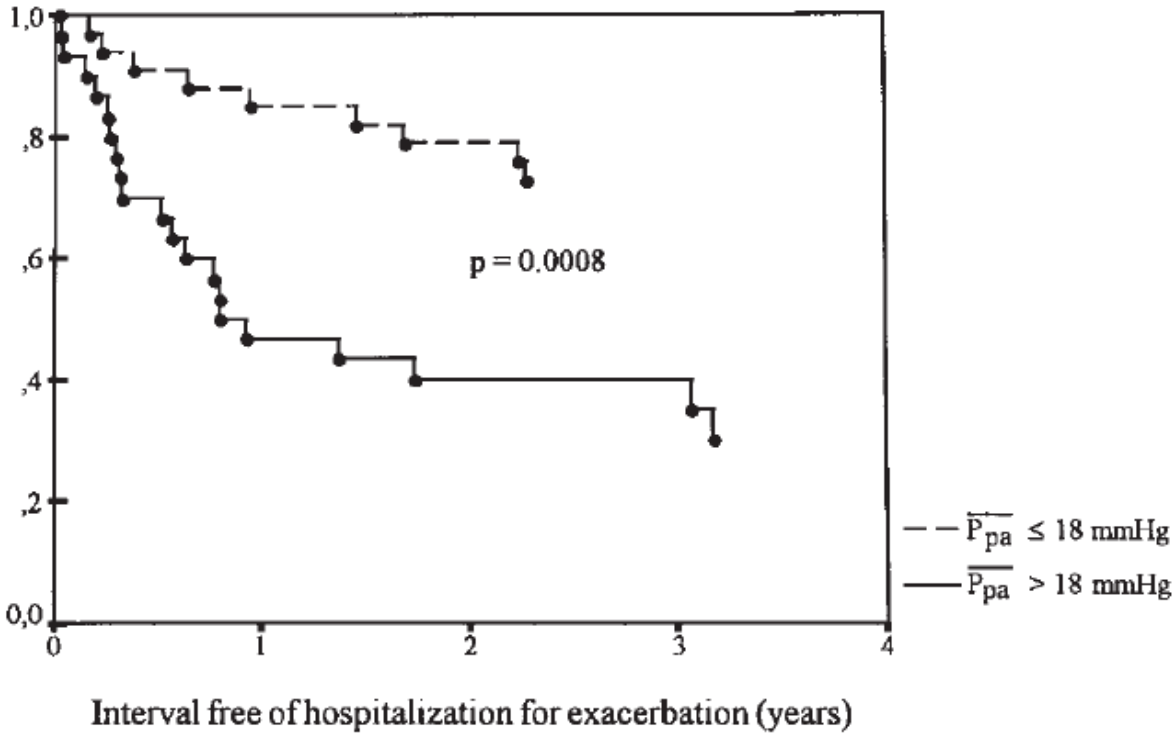
Lorsque l'oxygénothérapie à domicile n'était pas disponible, il a été montré que l'HP était un facteur pronostic indépendant. En effet, pour une atteinte ventilatoire similaire, les patients ayant une HP par rapport à ceux n'en n'ayant pas présentaient une espérance de vie plus courte (24, 31). Actuellement, nous savons que l'OLD améliore la survie des patients BPCO ayant une pression partielle d'oxygène du sang artériel (PaO_2) en état stable < 55-60 mm Hg. On suppose que cette amélioration de l'espérance de vie est liée à une amélioration de l'hémodynamique pulmonaire mais ceci n'a jamais été formellement démontré. Il est intéressant de noter que la PAP reste un excellent facteur pronostic chez les patients sous OLD (16, 32, 33). Dans l'étude la plus récente (16), les patients ayant une PAP moyenne supérieure à 25 mm Hg avaient un taux de survie significativement plus bas à 5 ans par rapport aux autres patients (respectivement, 33 versus 66 % ; $p < 0.001$; figure 2). Il faut également noter qu'une PAP moyenne supérieure à 18 mm Hg a également été associée à un risque plus élevé d'exacerbations sévères pour des patients BPCO ayant une obstruction bronchique modérée à sévère (figure 3) (15).

Figure 2



Impact pronostique de l'hypertension pulmonaire sous oxygénothérapie de longue durée : les patients ayant une pression artérielle pulmonaire moyenne (m PAP) ≥ 25 mm Hg avaient un moins bon pronostic que les patients ayant une m PAP < 25 mm Hg (16).

Figure 3



Impact pronostique de l'hypertension pulmonaire : Les patients ayant une pression artérielle pulmonaire moyenne (m PAP) > 18 mm Hg avaient un risque plus élevé de présenter une exacerbation sévère (15).

Anomalies histologiques

Les anomalies histologiques associées à l'HP de la BPCO sont de 3 types : Le remodelage vasculaire pulmonaire, la réduction du nombre total de vaisseaux pulmonaires, la thrombose *in situ* (34, 35). En fait, seul le remodelage vasculaire pulmonaire a été bien décrit dans la littérature. La réduction du lit vasculaire pulmonaire a été mise en évidence dans des modèles animaux d'emphysème pulmonaire mais n'a jamais été formellement démontrée en pathologie humaine ; il faut cependant remarquer que la destruction des vaisseaux pulmonaires dans l'emphysème sévère est une cause d'augmentation des pressions pulmonaires à l'effort, mais probablement aussi au repos.

La plupart des connaissances histopathologiques des vaisseaux pulmonaires dans la BPCO provient d'études nécropsiques (36, 37). Ces travaux ont montré qu'il apparaît une

muscularisation des artérioles. Ces petites artères pré-capillaires d'un diamètre inférieur à 80 µm sont normalement dépourvues de CML. Cette muscularisation peut s'étendre jusqu'à des vaisseaux d'une taille de 20 µm de diamètre. Ces anomalies sont dues à une hypertrophie, une prolifération et une transformation du phénotype de cellules appelées péricytes. Ces cellules sont des précurseurs des CML artérielles pulmonaires. Dans les artères pulmonaires d'un diamètre plus important entre 80 et 100 µm chez l'homme, il semble plutôt exister une atrophie de la média, mais dans ce domaine les études sont discordantes (36, 38, 39). Une muscularisation apparaît aussi dans les vaisseaux post-capillaires des patients BPCO (40) associée à un excès important de matrice extra-cellulaire.

Les anomalies de l'intima sont importantes dans le remodelage des vaisseaux pulmonaires des patients présentant une BPCO. Elles sont responsables, chez les patients ayant une HP d'une réduction de la lumière vasculaire. L'épaississement de l'intima s'observe au niveau des artères musculaires ainsi qu'au niveau des artérioles (36, 37). Ces anomalies prennent l'aspect de faisceaux musculaires longitudinaux au niveau de l'intima et perdent une partie de leur phénotype contractile (41, 42). Il faut cependant noter que contrairement à ce qui est observé dans l'HTAP idiopathique (43), on n'observe pas de lésions plexiformes, ni de lésions angiomatoïdes dans la BPCO.

Enfin, il a été observé que les modifications vasculaires pulmonaires apparaissent, non seulement chez les patients ayant une BPCO évoluée mais également dans les formes légères à modérée de la maladie ainsi que chez les fumeurs ayant des explorations fonctionnelles respiratoires dans les limites de la normale (37, 44, 45). L'inhalation de particules nocives et de gaz contenus dans la fumée de cigarette conduit à un processus inflammatoire responsable d'une augmentation du nombre de lymphocytes T CD-8+ au niveau de la paroi vasculaire (46, 47). Il est important de noter qu'il s'agit des mêmes lésions inflammatoires observées au niveau des voies aériennes.

Physiopathologie

La PAP moyenne représente en hémodynamique continue la somme de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) et de la pression motrice de la circulation pulmonaire. Cette dernière est le produit du débit cardiaque et des résistances vasculaires pulmonaires (RVP).

PAP moyenne = PAPO + (D x RVP) où D est le débit cardiaque.

Par conséquent, 3 variables contribuent à l'élévation de la PAP moyenne : la PAPO, le débit cardiaque et les RVP. La pression à la sortie de la circulation pulmonaire est mesurée en gonflant le ballonnet de la sonde de cathétérisme (PAPO) ou par la mise en place d'un cathéter sans ballonnet (ou ballonnet dégonflé) dans une artère de petit calibre permettant de mesurer la pression capillaire pulmonaire (PCP). Les deux mesures sont très proches chez le sujet normal. Dans la BPCO, il peut exister une différence d'environ 3 mm Hg de plus pour la PCP, due à une augmentation de la résistance veineuse qui n'apparaît pas dans la mesure de la PAPO. Dans un groupe relativement important de patients BPCO, la PAPO était augmentée dans 19 % de l'effectif (48). Cependant, la plupart de ces patients avait une cardiopathie gauche associée. L'étude ancillaire sur l'hémodynamique pulmonaire du registre américain du traitement par chirurgie de l'emphysème (*NETT*) a montré que 61,4 % des 120 patients présentaient une PAPO anormalement élevée définie par une valeur supérieure à 12 mm Hg (25). Une des causes potentielles de l'augmentation de la PAPO dans l'emphysème est la majoration importante des pressions intra-thoraciques à l'expiration. A l'exercice, il a été observé une augmentation constante de la PAPO chez les patients ayant un emphysème. Etant donné que la pression auriculaire droite, la PAP moyenne et la pression intra-œsophagienne augmentent de manière proportionnelle à celle de la PAPO, il est probable que l'augmentation des pressions de remplissage du ventricule gauche observée dans l'emphysème sévère soit due à une hyperinflation dynamique (49). L'augmentation de la PAPO dans la BPCO peut être également en rapport avec une

cardiopathie gauche associée ou à une gêne au remplissage du ventricule gauche par un VD très dilaté. Cette dernière anomalie appelée interdépendance des ventricules ne peut apparaître qu'en cas d'hypertrophie marquée du VD, ce qui est rarement observé dans la BPCO chez des patients en état stable.

Par conséquent, l'HP compliquant la BPCO est dans la plupart des cas de type pré-capillaire. Une part post-capillaire peut participer à l'augmentation de la PAP moyenne particulièrement au cours de l'exercice ou au cours des exacerbations.

Les facteurs conduisant à une augmentation des RVP dans la BPCO, sont listés dans le tableau 2. Ces facteurs sont nombreux mais il semble que l'hypoxie alvéolaire joue un rôle prépondérant. De plus, des études récentes ont suggéré que l'inflammation contribue au remodelage vasculaire pulmonaire dans cette affection. Dans l'emphysème sévère, la PAP et les RVP sont corrélées à la capacité diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) suggérant que l'emphysème, par le biais de la destruction du lit vasculaire pulmonaire, pourrait participer au développement de l'HP (25, 50).

Tableau 2

Mécanismes responsable de l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires dans la BPCO

Causes	Effet sur l'hémodynamique pulmonaire
Obstruction bronchique	Variations importantes des pressions
Emphysème	Réduction du lit vasculaire
Hypoxie alvéolaire	Vasoconstriction
	Remodelage
Acidose hypercapnique	Vasoconstriction
Polyglobulie	Hyperviscosité
Inflammation systémique et pulmonaire	Remodelage et fibrose

Inflammation

L'inflammation joue un rôle important dans les anomalies des voies aériennes distales de la BPCO (51), des études récentes ont également montré que ce phénomène pathologique intervient également au niveau vasculaire pulmonaire (52). Peinado *et al.* (47) ont mis en évidence un lien entre le nombre de cellules inflammatoires de la paroi vasculaire des artères pulmonaires d'une part, et l'épaississement de l'intima et le dysfonctionnement endothélial des artères pulmonaires, d'autre part. Il faut souligner que l'épaississement de l'intima n'est pas toujours responsable d'une hypertension pulmonaire. En effet, ce type d'anomalie peut ne pas réduire la lumière vasculaire. Il faut également souligner que deux études récentes (53, 54) ont montré un lien entre le niveau d'hypertension pulmonaire et des marqueurs de l'inflammation systémique, tel que le taux sérique de CRP, d'interleukine 6 (IL-6) et de *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP1). Dans une de ces études (54), il a de plus été mis en évidence qu'un polymorphisme fonctionnel du gêne codant pour l'IL-6, était associé à un niveau de pression artérielle pulmonaire plus élevé dans une population de BPCO sévère à très sévère. Cependant, le rôle de l'inflammation dans les mécanismes de l'hypertension pulmonaire de la BPCO reste controversé (55). Cette hypothèse est surtout étayée par des études animales (56).

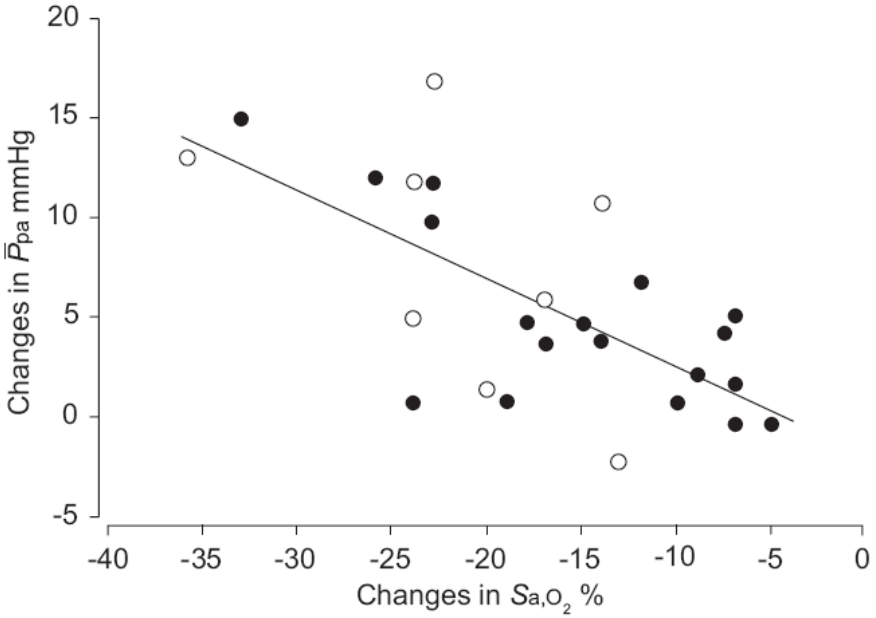
Hypertension pulmonaire hypoxique

L'hypoxie alvéolaire est certainement un des mécanismes les plus importants d'augmentation des RVP dans la BPCO (57). L'hypoxie alvéolaire chez l'homme, ainsi que chez la plupart des mammifères est responsable d'une augmentation rapide et transitoire des RVP et de la PAP. Ce phénomène s'appelle vasoconstriction pulmonaire hypoxique (58). La vasoconstriction est localisée au niveau des artères pulmonaires d'un diamètre inférieur à 500 µm. Les causes moléculaires et cellulaires conduisant à la vasoconstriction pulmonaire hypoxique ont été clarifiées au cours des dix dernières années. En effet, un certain type de canaux potassiques sous l'effet de l'hypoxie va induire une dépolarisation de la CML suivie d'une augmentation importante de son calcium intra-cellulaire. Cette

augmentation du calcium intra-cellulaire entraîne une activation de la *myosin light chain kinase* (MLCK). Cette enzyme phosphoryle la chaîne légère de la myosine et met ainsi en jeu l'appareil contractile de la CML (59). De plus le tonus de la CML artérielle pulmonaire est régulé par l'endothélium (56, 60).

La vasoconstriction pulmonaire hypoxique varie d'un sujet à l'autre (61) ; cette variation inter-individuelle est également présente dans la BPCO (62). Ceci implique que certains patients sont d'importants « répondeurs » à l'hypoxie alvéolaire aiguë et présentent une importante augmentation des RVP et de la PAP alors que d'autres patients sont de faibles « répondeurs » ou non « répondeurs » (figure 4).

Figure 4



Variation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (Ppa) en fonction des variations de la saturation de l'hémoglobine en oxygène du sang artériel en passant d'une ventilation avec une FiO_2 de 0,21 à 0,15 ou 0,13 (62).

○ $SaO_2 < 90\%$, • $SaO_2 \geq 90\%$

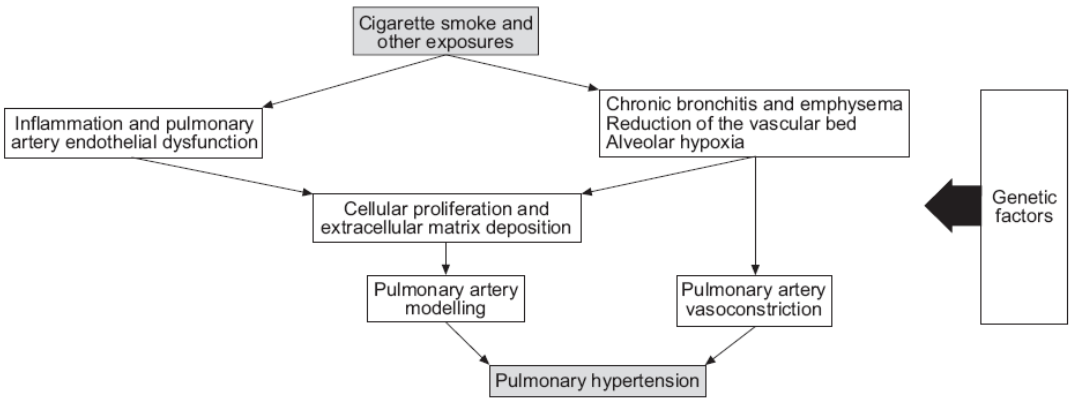
Bien que la vasoconstriction pulmonaire hypoxique soit proportionnellement moins importante lorsqu'il existe un remodelage des petites artères pulmonaires, comme cela est observé dans la BPCO sévère, la réponse vasculaire pulmonaire à l'hypoxie alvéolaire peut

avoir d'importantes conséquences dans certaines situations cliniques. En effet, la vasoconstriction pulmonaire hypoxique peut jouer un rôle au cours des exacerbations de BPCO, de la désaturation au cours du sommeil et de l'exercice. La vasoconstriction pulmonaire hypoxique aiguë apparaît et régresse rapidement, elle est secondaire à une contraction du muscle lisse vasculaire des petites artères pulmonaires (63-65). Au long cours, l'effet de l'hypoxie alvéolaire sur la circulation pulmonaire est connu à partir des données histologiques provenant de sujets vivant au dessus de 3000 mètres d'altitude (66), de modèles animaux et d'études in-vitro (56). En condition hypoxique chronique, on observe des modifications cellulaires et moléculaires importantes au niveau de la paroi vasculaire. Notamment, l'hypoxie chronique induit une augmentation de synthèse d'endothéline par les cellules endothéliales artérielles pulmonaires (60) et amplifie la contraction dépendante des canaux potassiques du muscle lisse vasculaire. Le monoxyde d'azote (67) et la prostacycline, deux puissants vasodilatateurs, produits par l'endothélium, sont également affectés par l'hypoxie chronique. Ceci induit un déséquilibre à la faveur des médiateurs vasoconstricteurs et favorise la prolifération des cellules vasculaires pulmonaires.

De très nombreux acteurs des voies de signalisation cellulaire, tels que les canaux potassiques, les récepteurs membranaires couplés aux protéines G, le transporteur de la sérotonine, les facteurs de croissance, les cytokines pro-inflammatoires et la voie de signalisation de la RhoA/Rho kinase contribuent de manière complexe au remodelage vasculaire pulmonaire en réponse à l'hypoxie chronique (10, 11, 56, 68-70).

L'ensemble de ces observations suggère que l'inflammation pulmonaire, l'inflammation systémique, l'hypoxie alvéolaire chronique et la destruction du lit vasculaire pulmonaire dans l'emphysème sévère, probablement associées à des conditions mécaniques défavorables dues à l'hyperinflation, contribuent au développement de l'hypertension pulmonaire dans la BPCO (figure 5).

Figure 5



Mécanismes démontrés et suspectés de l'hypertension pulmonaire dans la BPCO.

Histoire naturelle de l'HP dans la BPCO

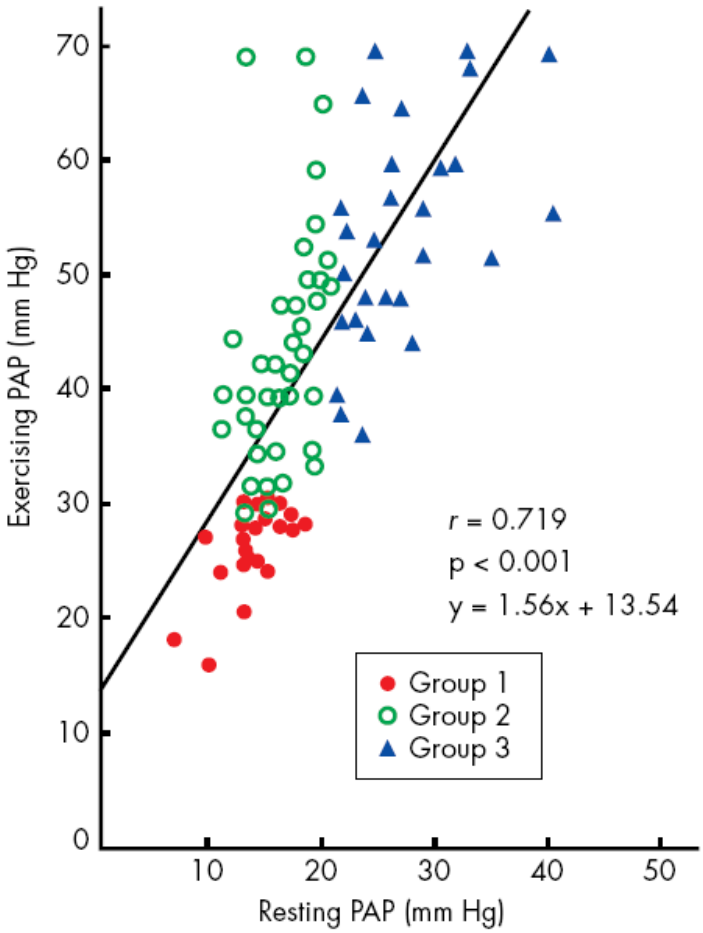
Il faut tout d'abord mentionner que l'évolution de l'HP dans la BPCO est le plus souvent lente et progressive. Dans une étude de Weitzenblum *et al.* (71) ayant porté sur 93 patients explorés par cathétérisme cardiaque à 2 reprises avec un délai minimum de 5 ans (il faut préciser qu'au cours de cette période aucun des patients n'a été traité par OLD ou vasodilatateurs), l'évolution de la PAP moyenne était de 0,65 mm Hg/an chez les 61 patients ayant une valeur inférieure à 20 mm Hg à l'entrée dans l'étude et de 0,39 mm Hg/an chez les 32 patients ayant une HP initialement (PAP moyenne $\geq$ 20 mm Hg).

Hypertension pulmonaire à l'exercice

L'hypertension pulmonaire apparaît tout d'abord au cours de l'exercice et du sommeil dans la BPCO. Kessler *et al.* (72) ont suivi pendant une durée moyenne de 7 $\pm$ 3 ans, 135 patients ayant une BPCO avec un VEMS en % de la valeur prédite de 45 $\pm$ 16 % et une hypoxémie modérée (71 $\pm$ 13 mm Hg). Aucun de ces patients n'avait d'hypertension pulmonaire au début de l'étude définie par une PAP moyenne > 20 mm Hg (PAP moyenne 15 $\pm$ 3 mm Hg). Parmi ces patients, 76 avaient une hypertension pulmonaire à l'exercice définie par une PAP moyenne ≥ 30 mm Hg. Ce travail a montré que les patients ayant une

hypertension pulmonaire à l'exercice étaient plus à risque de développer une hypertension pulmonaire au repos au cours du temps. Cette même étude a, de plus, mis en évidence une lente progression du niveau d'hypertension pulmonaire, puisque la PAP moyenne augmente de + 0,4 mm Hg/an. Les variations de la PAP moyenne au cours du temps étaient corrélées aux modifications de la PaO_2, plus l'hypoxémie s'aggravait, plus la PAP moyenne avait tendance à augmenter. Cette lente progression de la PAP au cours du temps avait été mise en évidence dans des études antérieures chez des patients BPCO plus sévères en terme d'obstruction bronchique (71). Chez les patients ayant une BPCO sévère à très sévère et une hypertension pulmonaire au repos, le niveau de PAP augmente de manière importante pour un exercice de faible intensité (18, 48, 49, 73, 74) : par exemple, lorsque la PAP moyenne se situe au repos entre 25 et 30 mm Hg, celle-ci peut augmenter jusqu'à 50 à 60 mm Hg pour un effort de 30 à 40 watts (figure 6). Ceci s'explique par le fait que les résistances vasculaires pulmonaires ne diminuent pas à l'effort dans la BPCO sévère à très sévère (18, 73, 74), contrairement à ce qui est observé chez le sujet sain. En effet, dans ce cas, lorsque le débit cardiaque double, la PAP moyenne double également. D'un point de vue pratique, cela correspond à des élévations relativement importantes de la PAP chez les patients ayant une BPCO sévère à très sévère, pour des exercices de la vie quotidienne tels que monter des escaliers ou même marcher.

Figure 6



Pression artérielle pulmonaire moyenne (PAP) au repos et à l'effort chez des patients BPCO (18).
Groupe 1 : patients ayant une PAP < 20 mm Hg au repos et < 30 mm Hg à l'effort.
Groupe 2 : patients ayant une PAP < 20 mm Hg au repos et ≥ 30 mm Hg à l'effort.
Groupe 3 : patients ayant une PAP ≥ 20 mm Hg.

Pics d'hypertension pulmonaire au cours du sommeil

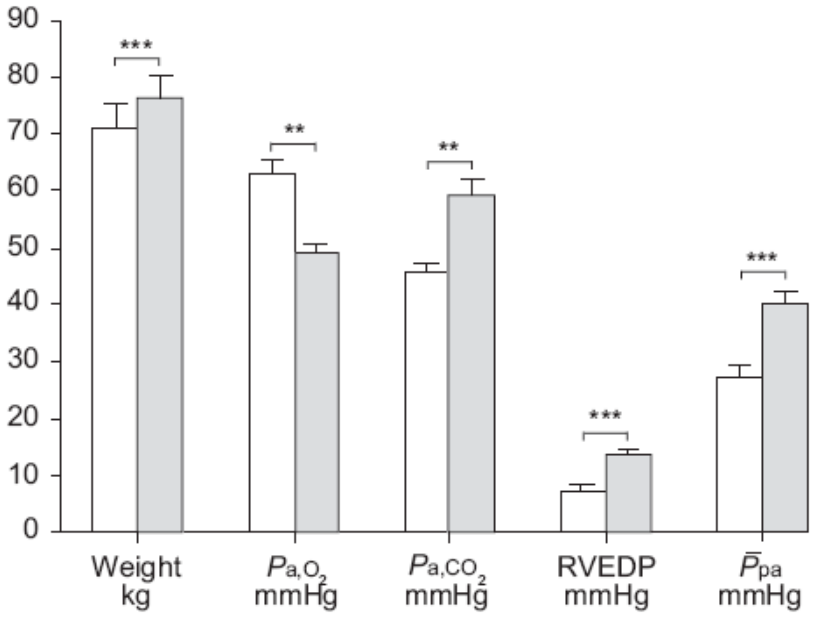
Certains patients ayant une BPCO qui n'ont pas d'hypoxémie le jour, ou qui présentent une hypoxémie modérée, développent des désaturations nocturnes au cours du sommeil (75, 76). Ces épisodes d'hypoxémie nocturne sont dus à une chute de la ventilation alvéolaire, principalement au cours du sommeil paradoxal. Concomitamment, apparaissent des augmentations transitoires de la PAP moyenne (77, 78). Block *et al.* (79) ont émis l'hypothèse que ces pics transitoires d'hypertension pulmonaire au cours du sommeil dans la

BPCO, pouvaient conduire à une hypertension pulmonaire permanente. Cependant, les études réalisées dans ce domaine sont contradictoires. En effet, Fletcher *et al.* (80, 81) ont montré que les désaturations nocturnes au cours du sommeil augmentaient le risque de développer une hypertension pulmonaire et étaient associées à un pronostic plus grave alors qu'une étude multicentrique européenne n'a pas retrouvé de telles différences (5, 7).

Augmentation de la PAP au cours des exacerbations

Il est établi qu'au cours de la BPCO, on observe une importante augmentation de la PAP pendant les épisodes d'insuffisance respiratoire aiguë. La PAP moyenne peut augmenter de 20 mm Hg et retourner à sa valeur de base après guérison de l'épisode d'exacerbation (82). Weitzenblum *et al.* (83) ont étudié 16 patients BPCO au cours d'un épisode d'œdèmes périphériques francs. Neuf sur les 16 patients avaient une importante augmentation de la PAP moyenne par rapport aux valeurs de base, associée à des signes hémodynamiques de défaillance cardiaque droite définis par une pression télédiastolique du VD supérieure à 12 mm Hg (figure 7). Il est important de préciser que l'augmentation de la PAP au cours de tels épisodes d'œdèmes des membres inférieurs comparés à l'état stable, était corrélée à la variation de la PaO_2 ($r = - 0,75$; $p = 0,02$). Anand *et al.* (84) dans une étude similaire ont fait les mêmes observations. Il est actuellement établi que les patients présentant des exacerbations fréquentes, ont une progression plus rapide de l'obstruction bronchique et ont un pronostic plus sévère (85, 86). Nous savons également que lorsque la PAP moyenne est ≥ 18 mm Hg chez ces patients ayant une BPCO sévère à très sévère, le risque de développer une exacerbation sévère est augmenté (15). La survenue des exacerbations est due à une agression par un agent pathogène tel que virus, bactéries ou inhalations d'un produit irritant au niveau des voies aériennes (85). Le lien exact entre les exacerbations et l'histoire naturelle de l'hypertension pulmonaire n'est pas connu. On peut suspecter que la répétition des exacerbations, associée à une augmentation transitoire de la PAP, pourrait conduire à une hypertension pulmonaire permanente.

Figure 7



Evolution du poids, de la pression partielle d'O_2 du sang artériel (PaO_2), de la pression partielle de CO_2 du sang artériel ($PaCO_2$), de la pression télé-diastolique du ventricule droit (RVEDP) et de la pression artérielle pulmonaire moyenne (Ppa) à l'état basal (□) et au cours d'un épisode d'œdèmes périphériques dus à une poussée d'insuffisance cardiaque droite (■) chez 9 patients BPCO. La variation de la Ppa était corrélée à la variation de la PaO_2 (r=-0,75, p=0,02). Les barres représentent les moyennes ± écarts standards. ** : p<0,01 ; *** : p<0,001 (83).

Hémodynamique pulmonaire au cours des périodes stables de la maladie

En dehors des périodes d'exacerbation la plupart des patients ayant une BPCO sévère a une augmentation légère à modérée de la PAP moyenne au repos. Dans une étude récente, ayant porté sur un nombre important de patients BPCO en état stable, la valeur moyenne de la PAP moyenne était à 20 ± 8 mm Hg, alors que l'atteinte ventilatoire était sévère (VEMS 33 ± 11 % de la valeur prédite) (8). Ceci confirme les résultats d'études plus anciennes ayant démontré que lorsqu'il existe une hypertension pulmonaire dans la BPCO, celle-ci est légère à modérée et contraste avec la sévérité de l'hypertension pulmonaire observée dans l'HTAP idiopathique.

La classification actuelle des hypertensions pulmonaires a pour but d'associer les différentes entités ayant des mécanismes physiopathologiques et des caractéristiques

cliniques communes (19). Le tableau 3 compare les données hémodynamiques pulmonaires de deux études concernant des patients ayant une BPCO (8, 24), à des patients ayant une HTAP idiopathique provenant du registre français (30) et à la cohorte de patients ayant une hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique du centre de San Diego en Californie (87). Ces études confirment que d'une part, dans la BPCO les RVP sont modérément augmentés et d'autre part, les pressions du remplissage du VD et le débit cardiaque, sont habituellement dans les limites de la normale. En revanche, les patients ayant une HTAP idiopathique ou une hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique présentent habituellement d'importantes augmentations des RVP ainsi que des signes hémodynamiques de défaillance cardiaque droite, caractérisés par une augmentation de la pression auriculaire droite et une baisse du débit cardiaque.

Tableau 3

Comparaisons des données hémodynamiques pulmonaires provenant de 2 études sur la BPCO par rapport aux données du registre français sur l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et celles du groupe de San Diego sur l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique

	BPCO	BPCO	HTAPi	HPTEC
Références	(24)	(8)	(30)	(87)
Nombre de patients	62	16	259	500
Age (années)	55	66	50	
VEMS (ml)	1170			
VEMS (% de la théorique)		27	> 70	
PaO_2 (mm Hg)	60	56		
$PaCO_2$ (mm Hg)	45	47		
PAP moyenne (mm Hg)	26	25	56	46
PAPO (mm Hg)	8.0	7.0	8.0	
IC (L/min/m²)	3.8	2.8	2.3	~2.2

Valeurs moyennes

Abréviations: BPCO= bronchopneumopathie chronique obstructive; HTAPi= hypertension artérielle pulmonaire idiopathique; HPTEC= hypertension pulmonaire thromboembolique chronique; VEMS= volume maximal expiré en 1 seconde; PAP= pression artérielle pulmonaire; PAPO= pression artérielle pulmonaire d'occlusion; IC= index cardiaque

Dysfonction ventriculaire droite et BPCO

Dans une étude récente (88) portant sur 25 patients BPCO, sans hypoxémie, ayant une obstruction bronchique modérée à sévère (VEMS 41 $\pm$ 15 % de la valeur théorique et PaO_2 82 $\pm$ 10 mm Hg) la fraction d'éjection ventriculaire droite (FEVD) mesurée par imagerie en résonance magnétique était de 53 $\pm$ 12 %. Le groupe contrôle de cette étude formé de sujets sains avait une FEVD similaire (53 $\pm$ 7 %). A l'inverse, lorsque la BPCO est sévère à très sévère, la FEVD est fréquemment diminuée (89). Dans un groupe de 158 patients en attente de transplantation pulmonaire, 59 % des patients avaient une baisse de la FEVD mesurée par méthode isotopique (26). Dans l'étude nationale américaine sur le traitement

chirurgical de l'emphysème (*NETT*), la FEVD moyenne était de 34 ± 8 %. Dans cette même étude, l'analyse de régression visant à prédire la fraction d'éjection ventriculaire droite n'expliquait que 13 % de la variance (25), les co-variables étant la PaO_2 et la PAP moyenne. Seulement, deux co-variables, la PAP moyenne et la PaO_2 étaient corrélées de manière indépendante à la FEVD. Il faut souligner que la fraction d'éjection ventriculaire droite est le résultat d'une interaction complexe entre la pré-charge, la post-charge et la contractilité du VD. Dans la plupart des études, l'ensemble de ces interactions n'a pas été pris en compte. Le meilleur moyen d'estimer la fonction ventriculaire droite est d'établir la relation pression télésystolique du VD par rapport à son volume. De telles études sont très difficiles à réaliser car invasives. MacNee *et al.* (89) ont montré que l'altération de la contractilité du VD n'est observée qu'au cours des exacerbations lorsqu'il existe des signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite. En effet, en dehors des exacerbations sévères, la fonction ventriculaire droite dans la BPCO est le plus souvent préservée même chez les patients les plus sévères.

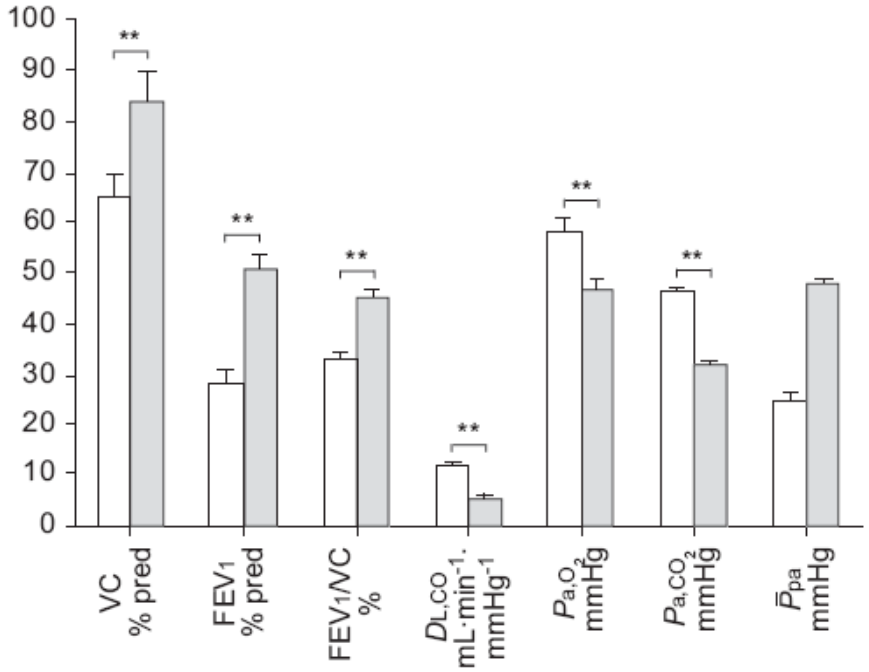
HP sévère et disproportionnée

Il est établi que l'HP lorsqu'elle est présente dans la BPCO est légère à modérée. Cependant, du fait de sa prévalence importante la BPCO peut être associée à une autre affection pouvant être responsable d'une augmentation de la PAP. Dans un travail réalisé à Strasbourg (8), nous avons constaté que parmi 998 patients BPCO ayant eu un cathétérisme cardiaque 27 avaient une PAP moyenne ≥ 40 mm Hg. Parmi ces 27 patients 16 avaient une affection associée à la BPCO pouvant expliquer la sévérité de l'HP. En effet, 4 patients avaient une insuffisance cardiaque gauche et ainsi présentaient une HP à la fois pré et post-capillaire. Deux patients avaient une HP thromboembolique chronique en plus d'une BPCO et 6 une affection respiratoire chronique restrictive. Parmi, ces 6 patients, 4 avaient une obésité et un syndrome d'apnées obstructives associé à la BPCO. Il est important de préciser que dans ce dernier sous-groupe de patients, le principal mécanisme d'élévation des RVP est très probablement la présence d'une hypoxémie diurne importante (44 ± 4 mm Hg) s'aggravant amplement au cours du sommeil pendant les apnées et hypopnées. Ceci

suggère qu'une affection respiratoire responsable d'une hypoxémie importante est capable d'induire une HP sévère (PAP moyenne ≥ 40 mm Hg). Les résultats de cette étude, nous incitent à recommander la recherche méthodique d'une cause associée lorsqu'un patient BPCO présente une HP sévère, car ces affections associées ont parfois une symptomatologie masquée par la BPCO mais peuvent néanmoins pour certaines d'entre elles relever d'un traitement.

Dans l'étude détaillée ci-dessus (8), nous avons également constaté que 11 patients avec une PAP moyenne ≥ 40 mm Hg avaient uniquement une BPCO, comme facteur potentiel d'HP. Ces 11 patients avaient des caractéristiques très particulières : un déficit ventilatoire modéré, une hypoxémie sévère associée à une hypocapnie et une baisse très importante de la DLCO (figure 8). Thabut *et al.* (20) ont constaté des résultats similaires (90). Ces 2 études (8, 20) ne décrivent pas l'histoire naturelle de la maladie, cependant il est peu probable que la progression de la BPCO soit responsable de la gravité de l'HP puisque l'atteinte ventilatoire n'était pas sévère. Cette observation a conduit à appeler ce désordre hémodynamique pulmonaire dans la BPCO, HP disproportionnée. Il n'existe pas de définition consensuelle de l'HP disproportionnée, mais elle correspond, d'après les 2 études françaises publiées (8, 20), à une PAP moyenne > 35-40 mm Hg associée à une obstruction bronchique légère à modérée en l'absence d'autre cause d'HP que la BPCO. Ce type d'HP est probablement la seule situation dans laquelle on puisse observer actuellement des signes d'insuffisance cardiaque droite chez un patient ayant une BPCO (sans autre affection associée), étant en état stable et sous OLD. Il faut préciser que l'hypoxémie sévère de ces patients ayant une HP disproportionnée est la conséquence : 1) d'une majoration importante des inégalités ventilation-perfusion due à l'atteinte ventilatoire mais également vasculaire, 2) d'un shunt droit-gauche pour les patients ayant un *foramen ovale* perméable et 3) d'une diminution du débit cardiaque chez certains patients.

Figure 8



Comparaison de la capacité vitale (VC), du volume maximal expiré à la 1ière seconde (FEV_1), du rapport volume maximal expiré à la 1ière seconde sur capacité vitale (FEV_1/VC), de la capacité de diffusion du monoxyde carbone (DLCO), de la pression partielle d'O_2 du sang artériel (PaO_2), de la pression partielle de CO_2 du sang artériel ($PaCO_2$) et de la pression artérielle pulmonaire moyenne (Ppa) entre 16 patients ayant une BPCO et une Ppa entre 20 et 39 mm Hg d'une part (□), et 11 patients ayant une hypertension pulmonaire disproportionnée (Pap≥40 mm Hg) d'autre part (■).** : p<0,01 (8).

L'HP disproportionnée étant rare, de diagnostic parfois difficile et posant des problèmes thérapeutiques, lorsque celle-ci est suspectée il est nécessaire d'adresser les patients dans les centres experts de prise en charge des maladies vasculaires pulmonaires. Pour les mêmes raisons, il est souhaitable d'inclure ces patients dans des registres afin de mieux connaître l'épidémiologie et l'histoire naturelle de cette atteinte vasculaire pulmonaire de la BPCO.

Diagnostic de l'HP dans la BPCO

Le diagnostic de l'HP dans la BPCO est entravé par les conséquences cliniques de l'obstruction bronchique, phénomène physiopathologique faisant partie de la définition de cette affection. En effet, la dyspnée d'effort et la fatigue sont généralement présentes dans la

BPCO à un stade avancé indépendamment de la présence ou non d'une HP. D'autre part, les signes auscultatoires cardiaques peuvent être difficiles à percevoir du fait de la distension thoracique. Une seule étude a pu montrer qu'en présence d'une HP disproportionnée la dyspnée d'effort était plus importante par rapport à des patients BPCO ayant une obstruction bronchique plus sévère mais une PAP moyenne significativement plus basse (8).

Les signes physiques observés dans l'HP sévère et notamment dans l'HTAP idiopathique, tel qu'un éclat du 2ème bruit au foyer pulmonaire et un souffle d'insuffisance tricuspide sont rarement observés chez les patients BPCO ayant une HP, à l'exception des exacerbations sévères avec signes d'insuffisance cardiaque droite. En plus des difficultés de l'auscultation cardiaque mentionnées ci-dessus, l'HP est habituellement légère à modérée, d'où des signes physiques discrets. Les œdèmes périphériques sont fréquents dans la BPCO à un stade très sévère, mais ils ne correspondent pas toujours à une insuffisance cardiaque droite (83, 84).

L'électrocardiogramme peut prédire l'existence d'une hypertrophie ventriculaire droite. Les modifications électrocardiographiques présentent une bonne spécificité (> 85%), mais une faible sensibilité (~ 40 %), en particulier chez les patients ayant une augmentation légère à modérée de la PAP (91). La radiographie du thorax standard présente les mêmes caractéristiques en termes de sensibilité et spécificité. Néanmoins, ces deux examens complémentaires sont très utiles du fait de leur simplicité et faible coût et permettent parfois de suspecter une HP chez un patient ayant une BPCO.

Prédiction de la PAP à partir des données fonctionnelles respiratoires

Les mesures des volumes pulmonaires mobilisables et des débits expiratoires sont indispensables pour établir le diagnostic de BPCO. Ces mesures sont peu influencées par la présence d'une HP, elles sont par définition nettement abaissées du fait de l'existence d'une obstruction bronchique. Par conséquent, la spirométrie est peu utile pour prédire la présence d'une HP. Il a bien été montré que dans l'HTAP idiopathique, la capacité vitale et la capacité pulmonaire totale sont légèrement diminuées du fait des modifications mécaniques

ventilatoires causées par le remodelage vasculaire pulmonaire (92), cependant en pratique dans l'HTAP idiopathique ceci est de peu d'utilité dans la suspicion diagnostique d'HTAP (93) et ininterprétable dans la stratégie diagnostique de l'HP de la BPCO.

La plupart des études cliniques sur l'HP de la BPCO ont mis en évidence des corrélations statistiquement significatives entre la PAP d'une part, et la PaO_2 et la SaO_2 d'autre part. Une équation de prédiction de la PAP moyenne a été proposée à partir des résultats d'une étude européenne multicentrique avec comme co-variables la SaO_2 et le pH (94), cependant à l'échelon individuel du fait d'une risque d'erreur élevé, elle ne peut pas être utilisée. Ce qui est peu surprenant puisque les corrélations avec PaO_2 n'expliquent qu'environ 25 % de la variance de la PAP moyenne.

La combinaison des données spirométriques et gazométriques permet de prédire environ 50 % de la variance de la PAP moyenne, ce qui donne une indication qualitative de l'existence d'une HP, mais est trop imprécise pour évaluer la valeur de la PAP moyenne (94). La DLCO est abaissée dans les maladies vasculaires pulmonaires et notamment en présence d'une HP importante. Dans la BPCO, la DLCO peut être diminuée par la présence d'un emphysème pulmonaire, ce qui rend cette mesure d'interprétation difficile pour prédire une HP dans la BPCO.

Malgré les importantes limitations de l'emploi des données fonctionnelles respiratoires afin de prédire le niveau de PAP, certaines caractéristiques permettent de suspecter une HP disproportionnée. En effet, dans 2 études déjà citées ci-dessus (8, 20), les patients qui avaient l'HP la plus grave, présentaient une obstruction bronchique modérée, une hypoxémie importante, une différence alvéolo-artérielle en oxygène très importante, et dans une des 2 études une DLCO considérablement abaissée. C'est d'ailleurs en utilisant une analyse statistique en cluster qui a pour objectif de regrouper les patients ayant des similitudes notamment en termes d'anomalies spirométriques et d'échanges gazeux que Thabut *et al.* (20) ont identifié un sous groupe de 16 patients sur 215 ayant une HP

disproportionnée. Ainsi, de telles anomalies spirométriques et des gaz du sang artériel associées à une dyspnée importante doivent faire suspecter une HP disproportionnée.

Echo-Doppler cardiaque

L'écho-Doppler cardiaque est le meilleur moyen non invasif de diagnostiquer une HP (95, 96). La vitesse maximale du flux de régurgitation tricuspide permet d'estimer la PAP systolique. Le Doppler continu permet de mesurer la vitesse maximale, en appliquant la loi de Bernoulli simplifiée. Il est également possible d'estimer la PAP diastolique à partir de la régurgitation au niveau de la valve pulmonaire lorsque celle-ci est détectable.

Il existe des corrélations fortes entre les mesures effectuées par écho-Doppler cardiaque et celle issues du cathétérisme cardiaque droit (97). Alors qu'une insuffisance tricuspide peut être enregistrée chez 90 à 100 % des patients ayant des signes d'insuffisance cardiaque droite (98), ce taux est nettement plus bas en l'absence de tels signes (99). Dans les études cliniques sur la BPCO le pourcentage d'enregistrement satisfaisant d'une fuite tricuspide variait de 24 à 77 % (100-102). Dans un travail récent (21), la différence moyenne entre la mesure en écho-Doppler et celle du cathétérisme cardiaque droit était en moyenne de 2,8 mm Hg (IC à 95 % de -18,7 à 24,0 mm Hg), ce qui est important compte tenu de l'augmentation habituelle légère à modérée de la PAP dans la BPCO. Arcasoy *et al.* (103) ont étudié 374 patients avant inscription sur liste d'attente de transplantation, dont la plupart avait une BPCO. L'estimation de la PAP systolique par écho-Doppler cardiaque n'était possible que chez 164 (44 %) patients, l'hyperinflation étant le principal obstacle. De plus, la mesure n'était exacte (moins de 10 mm Hg de différence) que chez 85 (52 %) patients. Néanmoins, il faut préciser que ces difficultés de mesure peuvent être en partie corrigées par l'injection d'un produit de contraste.

La mesure par Doppler pulsé du temps d'accélération au niveau du tronc de l'artère pulmonaire permet de mesurer la vélocité du flux sanguin d'éjection du VD (101, 104). Cette vélocité croît avec l'élévation de la PAP moyenne. Le temps d'accélération qui sépare le début de l'éjection du pic de vitesse systolique est diminué en cas d'HP et il est inversement

corrélé à la PAP moyenne. De bons résultats ont été rapportés dans la BPCO mais la prédiction précise de la PAP moyenne est difficile dans les cas individuels car l'erreur moyenne de l'estimation est de l'ordre de 10 mm Hg. En revanche, cette mesure est probablement un meilleur reflet de la post-charge du VD que la PAP moyenne par cathétérisme. Un temps d'accélération < 90 ms est un moyen non invasif très utile d'estimation de la post-charge du VD et par conséquent du diagnostic d'HP lorsqu'il n'existe pas de fuite tricuspide ou lorsque celle-ci n'est pas mesurable.

L'évaluation de la dysfonction du VD en échographie cardiaque a été étudiée dans les HP sévères correspondant au groupe 1 de la classification des HP de Venise (105). L'index de Tei (106) et le déplacement de l'anneau tricuspide en systole (*TAPSE*) sont des facteurs pronostiques de l'HTAP idiopathique(107). A notre connaissance, de tels indices de fonction du VD n'ont jamais été évalués dans la BPCO.

Une bonne évaluation des conséquences hémodynamiques pulmonaires peut être effectuée à l'aide de l'écho-Doppler cardiaque en associant les différentes mesures détaillées ci-dessus. Même si cet examen présente des limites liées principalement au manque d'échogénicité de certains patients très distendus, l'écho-Doppler cardiaque est à l'heure actuelle le meilleur moyen non invasif de rechercher une HP dans la BPCO. De plus, si le cathétérisme cardiaque droit est indispensable en présence d'une HP importante, l'écho-Doppler donne des informations complémentaires souvent essentielles à la prise en charge du patient.

BNP (*B-type natriuretic peptide*)

Le BNP est synthétisé et libéré principalement par les cardiomyocytes lorsque ceux-ci sont étirés. Ce peptide s'est révélé sensible et spécifique dans la prédiction d'une HP dans la BPCO (108). Cependant, les résultats de Leuchte *et al.* (108) n'ont pas été confirmés par d'autres études. De plus, l'élévation du BNP ne peut pas distinguer une HP d'une cardiopathie gauche associée à la BPCO.

Méthodes isotopiques et imagerie par résonance magnétique nucléaire

La ventriculographie isotopique est utilisée pour le calcul de la FEVD. Cette mesure permet une appréciation très globale de la performance du VD, elle est en effet dépendante de nombreux facteurs dont la pré-charge, la post-charge et la fréquence cardiaque. La FEVD normale est d'environ 60 %. Elle augmente physiologiquement, d'au moins 5 %, au cours de l'exercice musculaire. Elle diminue en cas d'HP mais cette diminution peut ne traduire que la dépendance de la FEVD avec la post-charge et ne correspond pas toujours à une réelle dysfonction ventriculaire droite. Des travaux relativement anciens ont mis en évidence des corrélations statistiquement significatives entre la FEVD isotopique et la PAP mesurée par cathétérisme cardiaque droit (109, 110). Cependant, il existe un chevauchement important entre les valeurs mesurées chez des patients BPCO en état stable par rapport à des sujets indemnes d'affections cardiaques ou respiratoires. Par conséquent, l'intérêt pratique de la mesure de la FEVD par méthode isotopique est limité. De plus, cette une méthode est très coûteuse.

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) peut mesurer de manière dynamique et exacte les limites en trois dimensions des parois internes et externes du VD, d'en déduire son volume aux différents temps du cycle cardiaque, et de calculer la masse ventriculaire droite (88, 111). C'est à l'heure actuelle la meilleure méthode de mesure de la FEVD. Cependant, l'accessibilité de l'IRM dans l'exploration des patients ayant une BPCO est limitée aux études de recherche clinique et surtout son intérêt en pratique clinique reste à démontrer.

Autres examens complémentaires

La scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion ainsi que l'angioscanner thoracique sont des examens indispensables pour exclure une maladie thromboembolique veineuse chez un patient BPCO ayant une HP sévère. Comme nous l'avons évoqué précédemment, une HP importante peut aussi être la conséquence d'une BPCO associée à une obésité et un syndrome d'apnées obstructives du sommeil non traité. Par conséquent, il

peut dans certaines circonstances être nécessaire de réaliser une polysomnographie ou une polygraphie ventilatoire (1).

L'évaluation des capacités d'exercice peut être réalisée en laboratoire par la mesure de la consommation maximale d'oxygène à l'exercice (VO_2 max). Chez un patient ayant un HP disproportionnée, il est probable que la limitation des capacités d'exercice a un profil proche de celui observé dans l'insuffisance cardiaque comme dans l'HTAP idiopathique. Ainsi dans l'HP disproportionnée, on devrait observer une augmentation de l'équivalent ventilatoire en CO_2 (Ventilation minute/VCO_2), un seuil anaérobie très bas, une altération de la réponse chronotrope, alors que la ventilation minute maximale n'est pas atteinte (112-115). Par conséquent, une diminution anormalement élevée des capacités d'exercice associée à des caractéristiques très particulières décrites ci-dessus devrait suggérer l'existence d'une HP importante. Cette hypothèse nécessite d'être confirmée par des études cliniques.

Le test de marche de 6 minutes est un moyen simple et reproductible d'évaluer les capacités d'exercice. Cependant, par rapport à l'HTAP idiopathique, l'augmentation ou la diminution de la distance parcourue dans la BPCO est moins sensible aux changements cliniques (116). Contrairement, à l'HTAP idiopathique où la distance au test de marche de 6 minutes est étroitement liée au débit cardiaque, dans la BPCO de nombreux facteurs jouent un rôle important. Dans une étude portant sur 45 patients ayant une BPCO, les auteurs ont montré que lorsque la PAP moyenne était supérieure à 35 mm Hg, la distance au test de marche de 6 minutes était significativement plus basse par rapport aux patients ayant une PAP moyenne < 35 mm Hg (108). Des études complémentaires sont nécessaires afin de déterminer la place du test de marche de 6 minutes dans l'évaluation de l'HP de la BPCO.

Cathétérisme cardiaque droit

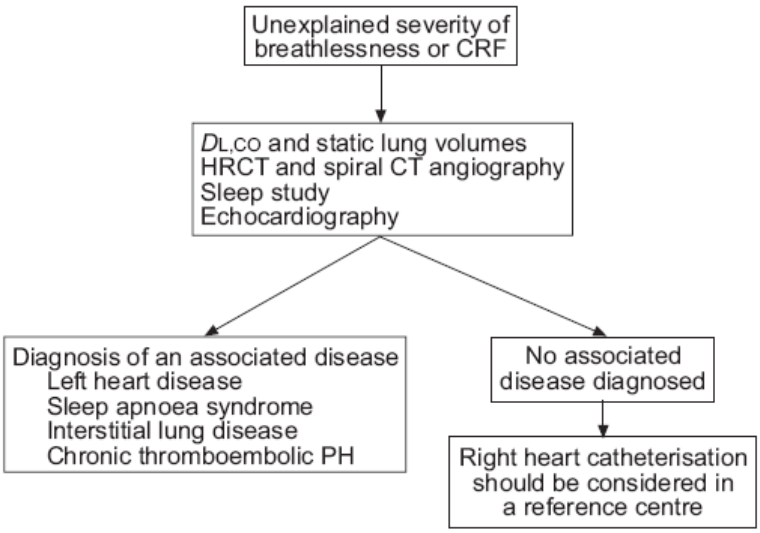
Le cathétérisme cardiaque droit est l'examen de référence pour le diagnostic de l'HP (95, 117). Le cathétérisme cardiaque droit permet de mesurer de manière directe les pressions dans l'oreillette droite, le ventricule droit, l'artère pulmonaire ainsi que la PAP

d'occlusion qui reflète la pression de l'oreillette gauche. Il est habituellement réalisé avec une sonde de Swan-Ganz.

Le cathétérisme cardiaque droit présente au moins deux inconvénients : le premier est celui d'être une technique invasive et comporte de ce fait des risques. Le second inconvénient important est d'ordre méthodologique ; en effet, cette technique ne permet pas d'explorer le caractère pulsatile de la circulation pulmonaire (96, 118). De plus, il n'existe aucune étude démontrant que la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit dans la BPCO améliore la prise en charge clinique. En effet, dans la majorité des cas la mesure invasive de la PAP est peu utile, sauf lors d'une évaluation pour chirurgie de réduction de volume pulmonaire ou transplantation pulmonaire. Par conséquent, le cathétérisme cardiaque droit ne peut pas être recommandé en routine dans la BPCO.

L'ensemble des données actuellement disponibles sur la stratégie diagnostique de l'HP dans la BPCO ne permet pas de recommander un test simple pour confirmer ou exclure une HP. Nous ne savons pas si la mise en évidence d'une HP dans la BPCO présente un réel impact sur la prise en charge des patients sauf dans l'évaluation des candidats à la chirurgie de réduction de volume pulmonaire et des candidats à la transplantation pulmonaire. Cependant, nous pensons qu'une HP importante ou disproportionnée non diagnostiquée, et par conséquent non traitée, peut avoir des conséquences importantes sur l'évolution de la maladie. La réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit peut aider à différencier une insuffisance cardiaque gauche diastolique d'une HP pré-capillaire compliquant la BPCO. Cette distinction permet d'apporter au patient un traitement adéquat. Un algorithme diagnostique de l'hypertension pulmonaire de la BPCO est proposé dans la figure 9.

Figure 9



Proposition de stratégie diagnostique dans l'hypertension pulmonaire disproportionnée. CRF : insuffisance respiratoire chronique ; DLCO : capacité de diffusion du CO ; HRCT : scanner thoracique de haute résolution ; CT angiography : angioscanner thoracique ; PH : hypertension pulmonaire.

Traitements

Le traitement de l'HP dans la BPCO est basé sur l'oxygénothérapie. Il existe néanmoins une question importante actuellement : faut-il traiter ce type d'HP avec d'autres moyens thérapeutiques que l'oxygénothérapie ? Nous savons que l'HP dans la BPCO est habituellement légère à modérée et par conséquent qu'un traitement autre que l'oxygénothérapie n'est vraisemblablement pas nécessaire. Cependant, du fait d'augmentations importantes de la PAP, notamment au cours des exacerbations, pouvant contribuer au développement d'un cœur pulmonaire chronique, on peut penser que les traitements médicamenteux de l'HP sont susceptibles d'améliorer le pronostic fonctionnel et vital (17, 18). Le tableau 4 résume l'ensemble des traitements de l'HP de la BPCO.

Oxygénothérapie de longue durée (OLD)

L'hypoxie alvéolaire est considérée comme le principal mécanisme d'élévation des RVP et de la PAP dans la BPCO. Un des objectifs de l'OLD est d'améliorer l'HP induite par l'hypoxie alvéolaire chronique.

Les études classiques *Nocturnal Oxygen Therapy Trial* (NOTT) (119) et *Medical Research Council* (MRC) (120) avaient pour but principal d'évaluer l'effet de l'oxygénothérapie de longue durée sur la survie. L'évolution des données hémodynamiques pulmonaires faisait également partie des critères d'évaluation d'efficacité. Dans l'étude MRC, les 42 patients qui ont survécu au-delà du 500ème jour de l'étude ont eu un cathétérisme cardiaque de contrôle (120). La PAP moyenne était stable dans le groupe des 21 patients traités par oxygénothérapie alors qu'elle augmentait de manière significative (+ 2,8 mm Hg/an) dans le groupe contrôle de 21 patients. Dans l'étude NOTT, 117 patients ont eu un cathétérisme cardiaque droit à l'inclusion et après 6 mois de suivi (121). Les patients sous oxygénothérapie continue (≥ 18 h/jour) présentaient une diminution statistiquement significative de la PAP moyenne au repos (- 3 mm Hg) et à l'exercice (- 6 mm Hg) ainsi qu'une diminution des résistances vasculaires pulmonaires. Dans le groupe sous oxygénothérapie uniquement nocturne (10 – 12 h/jour), la PAP moyenne au repos, à l'exercice et les RVP étaient inchangés après 6 mois de suivi.

Weitzenblum *et al.* (122) ont comparé l'évolution des données du cathétérisme cardiaque droit avant et après le début d'une oxygénothérapie chez 16 patients. Les auteurs ont observé une inversion de l'évolution de la PAP sous oxygénothérapie. En effet, la PAP moyenne ne s'est pas normalisée chez ces 16 patients sous oxygénothérapie, mais est retournée à sa valeur initiale observée 6 ans auparavant. Lorsque les modifications de PAP moyenne sont exprimées en terme de variation par année, la différence est également statistiquement significative puisqu'avant la mise en route du traitement l'augmentation était de 1,5 mm Hg/an contre une diminution de 2,1 mm Hg/an après l'initiation de l'OLD ($p<0,01$).

Plus récemment, Zielinski *et al.* (123) ont étudié des patients BPCO sous oxygénothérapie de longue durée (15 h/jour). Chez 12 patients qui ont pu terminer l'étude d'une durée de 6 ans, la PAP moyenne diminuait de 25 ± 7 mm Hg à 21 ± 4 mm Hg après 2 ans de traitement par oxygénothérapie puis augmentait légèrement à 26 ± 6 mm Hg au cours des 4 années suivantes. De manière générale, on peut dire que l'on observe à long terme une stabilisation de l'HP sous OLD.

Les meilleurs résultats hémodynamiques ont été obtenus dans l'étude NOTT (121) ainsi que dans l'étude Weitzenblum *et al.* (122) ; c'est dans ces deux études que l'oxygénothérapie était la plus prolongée au cours du nycthémère (17-18 h d'oxygénothérapie/jour). Par conséquent, il est recommandé d'effectuer une oxygénothérapie d'au moins 16 h/jour.

En résumé, l'OLD stabilise la progression de l'HP ; cependant, la PAP moyenne ne se normalise pas. Plus longue est la durée d'oxygénothérapie sur le nycthémère, meilleurs sont les effets hémodynamiques pulmonaires.

Oxygénothérapie nocturne et hypoxémie nocturne isolée

L'hypoxémie observée chez les patients BPCO les plus sévères à l'état de veille est également présente au cours du sommeil. En fait, chez la plupart des patients, cette hypoxémie s'aggrave au cours du sommeil et notamment au cours du sommeil paradoxal. Par conséquent, il est important que l'oxygénothérapie soit faite au cours du sommeil. Les recommandations de l'*American Thoracic Society* de 1995 (124) préconisent une augmentation d'un litre/minute par rapport au débit d'oxygène prescrit la journée.

Certains patients BPCO présentent une hypoxémie diurne modérée dont l'importance s'aggrave de manière notable au cours du sommeil. Il s'agit de patients dont la PaO_2 diurne est supérieure à 60 mm Hg mais dont la saturation en oxygène de l'hémoglobine mesurée par oxymètre de pouls se situe en moyenne au cours de la nuit en dessous de 88 - 90 %. Block *et al.* (79) ont proposé l'hypothèse suivante : la répétition des désaturations nocturnes

au cours du sommeil induit des pics hypertensifs pulmonaires et peut à long terme conduire à une hypertension pulmonaire permanente. Si cette hypothèse est confirmée alors la prescription d'une oxygénothérapie nocturne chez de tels patients serait justifiée.

Deux essais contrôlés (6, 125) ont étudié les effets de l'oxygénothérapie nocturne chez des patients ayant une désaturation nocturne importante mais sans hypoxémie diurne significative. Fletcher *et al.* (125) ont comparé 19 patients désaturateurs traités par oxygénothérapie nocturne, à 19 patients contrôles chez lesquels le concentrateur d'oxygène était réglé pour délivrer de l'air ambiant. Au terme des 3 ans de suivi prévus dans cette étude, seulement 16 patients ont pu avoir une étude hémodynamique de contrôle. Chez les 9 patients traités par oxygénothérapie nocturne, la PAP moyenne a diminué de 3,7 mm Hg alors que cette dernière a augmenté de 3,9 mm Hg dans le groupe contrôle de 7 patients ($p<0,02$). Les auteurs de cette étude ont conclu que l'oxygénothérapie nocturne présentait un effet favorable sur l'hémodynamique pulmonaire (125). Une étude multicentrique européenne randomisée et contrôlée a porté sur 76 patients BPCO, présentant une désaturation nocturne (6) ; au terme des 2 ans de suivi de cette étude, 24 sur 41 patients sous oxygénothérapie nocturne et 22 sur 35 patients du groupe contrôle ont eu une réévaluation hémodynamique. Dans cette étude, l'oxygénothérapie nocturne ne modifiait pas l'évolution de la PAP moyenne ni des RVP.

Les résultats de ces études, portant sur l'effet de l'oxygénothérapie nocturne sur l'hémodynamique pulmonaire, ne justifient pas de recommander la prescription d'une oxygénothérapie nocturne chez les patients ne relevant pas des critères habituels d'oxygénothérapie de longue durée (14).

Traitement médical de l'HTAP

Nous disposons depuis environ 10 ans de trois classes pharmacologiques pour traiter les maladies vasculaires pulmonaires et notamment l'HTAP idiopathique (126). Ces traitements sont la prostacycline de synthèse (époprosténol), les analogues de la prostacycline, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline et les inhibiteurs de

phosphodiestérase de type 5. Ces traitements ont fait l'objet d'essais randomisés et contrôlés ce qui a conduit à leur autorisation de mise sur le marché dans de nombreux pays. Ce type de traitement pourrait présenter un bénéfice dans l'HP de la BPCO ; cependant, seules quelques études (115, 127) ont été publiées dans ce domaine ; ces études sont, pour la plupart, non contrôlées. Une étude récente sur l'efficacité et la tolérance d'un antagoniste des récepteurs de l'endothéline a mis en évidence une aggravation de l'hypoxémie chez des patients BPCO (128). Par conséquent, ces traitements de l'HTAP ne doivent pas être utilisés pour traiter l'HP de la BPCO. Leur intérêt dans cette indication devra être validé par des essais randomisés et contrôlés.

Autres traitements médicaux

Les vasodilatateurs ont été largement utilisés dans l'HTAP il y a plus de 20 ans, leur prescription dans cette indication reste actuellement très limitée. En se basant sur le même concept physiopathologique, ces médicaments ont été étudiés dans l'HP de la BPCO. Il a ainsi été montré que les antagonistes calciques ainsi que l'urapidil (un alphabloquant d'origine central) sont capables d'induire une vasodilatation artérielle pulmonaire en aigu chez les patients ayant une BPCO (63, 129). Cependant, très peu d'études au long cours ont été effectuées et certaines ont mis en évidence une aggravation des gaz du sang artériel sous ces traitements médicamenteux (130). Deux études sur des médicaments agissant sur la voie de synthèse ou le mode d'action de l'angiotensine II ont évalué leurs effets à long terme (131, 132). Ces deux essais randomisés ont mis en évidence des résultats négatifs. Par conséquent, les antagonistes calciques, les alphabloquants agissant au niveau central ainsi que les inhibiteurs de la voie de l'angiotensine ne doivent pas être utilisés pour traiter l'HP de la BPCO.

Le monoxyde d'azote (NO) est un puissant et sélectif vasodilatateur pulmonaire qui s'administre par voie inhalée. Adnot *et al.* (133) ont montré une amélioration hémodynamique et gazométrique sous NO inhalé dans la BPCO ; d'autres études ont mis en évidence une aggravation des inégalités ventilation-perfusion et de l'hypoxémie (17, 134).

Une seule étude au long cours a été réalisée chez 40 patients BPCO, déjà traités par OLD (135). Les patients ont été randomisés sous oxygénothérapie seule ou sous oxygénothérapie associée à du NO inhalé pendant une durée de 3 mois. L'addition de NO permettait une amélioration significative de la PAP moyenne, des RVP et du débit cardiaque. Ces résultats encourageants nécessitent d'être confirmés par d'autres études. De plus, la toxicité du NO au long cours doit impérativement être évaluée.

La réhabilitation respiratoire est un traitement important de la BPCO. Elle améliore les capacités d'exercice, la qualité de vie ainsi que la dyspnée d'effort (136). Dans les formes sévères d'HP, il est recommandé de limiter les activités physiques car on suspecte que cela favorise la progression de la maladie (117). Cependant, les recommandations récentes de l'*American Thoracic Society* et de l'*European Respiratory Society* ne contre-indiquent pas la réhabilitation respiratoire en cas d'HP (136). La réhabilitation pulmonaire a été étudiée chez des patients ayant une HTAP idiopathique ou une hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique et a montré des effets bénéfiques (137). Par conséquent, le réentraînement à l'effort peut être réalisé chez les patients BPCO ayant une HP. Il est néanmoins prudent, lorsqu'une HP est suspectée chez un patient BPCO, de débuter la réhabilitation respiratoire à l'hôpital et d'organiser un suivi régulier.

Chirurgie de réduction de volume pulmonaire et transplantation pulmonaire

La chirurgie de réduction de volume pulmonaire peut être proposée chez des patients ayant un emphysème sévère (138). Une des contre-indications à ce traitement chirurgical est la présence d'une HP importante (PAP moyenne ≥ 35 mm Hg). Ces patients relèvent plutôt d'une transplantation pulmonaire s'il n'existe pas de contre-indication. La chirurgie de réduction de volume pulmonaire peut améliorer les anomalies hémodynamiques puisqu'elle améliore l'atteinte ventilatoire et les échanges gazeux ; inversement, du fait de la résection d'une partie du parenchyme pulmonaire incluant des vaisseaux pulmonaires, cette technique peut avoir des effets délétères sur l'hémodynamique pulmonaire.

Il existe très peu d'études sur les effets hémodynamiques pulmonaires de la chirurgie de réduction de volume pulmonaire (139-141). Les premières études présentaient des résultats contradictoires, soit une augmentation de la PAP après chirurgie de réduction de volume pulmonaire dans une étude (142) alors que deux autres montraient l'inverse (139, 140). L'étude récente faisant partie du registre national américain de la chirurgie de l'emphysème (*NETT*) a montré l'absence de différence de PAP moyenne et de RVP en comparant le groupe traité médicalement par rapport au groupe traité par chirurgie de réduction de volume pulmonaire (141).

La transplantation pulmonaire est réalisée chez des patients avec BPCO sévère, ne présentant pas de contre-indication. Bjortuft *et al.* (143) ont étudié un groupe de 24 patients dont 19 avaient une BPCO sévère, tous traités par transplantation uni-pulmonaire. Quinze des 24 patients avaient une HP légère à modérée avant la transplantation. Après transplantation, la PAP moyenne a diminué de manière significative de 28 à 18 mm Hg. Par conséquent, et de manière attendue, la transplantation uni-pulmonaire dans la BPCO normalise la PAP. La transplantation pulmonaire est le traitement de choix des patients BPCO très sévère avec HP importante âgés de moins de 65 ans et sans co-morbidités.

Tableau 4

Méthodes de traitements de l'hypertension pulmonaire de la BPCO

Méthodes	Références	Au moins un essai randomisé
OLD	(119, 120, 122, 123)	Oui
Oxygénothérapie nocturne	(6, 125)	Oui
Traitements spécifiques de l'HTAP	(127, 128)	Oui
Inhibiteurs calciques	(130)	Non
Urapidil	(129)	Non
IEC et sartans	(131, 132)	Oui
NO inhalé	(135)	Oui
Réhabilitation respiratoire	(136)	Non
Chirurgie de réduction de volume pulmonaire	(139-142)	Oui
Transplantation pulmonaire	(143)	Non

Abréviations: OLD= oxygénothérapie de longue durée; HTAP= hypertension artérielle pulmonaire; IEC= inhibiteur de l'enzyme de conversion ; NO= monoxyde d'azote

Conclusions

La BPCO compliquée d'insuffisance respiratoire chronique est une cause fréquente d'HP. L'HP est habituellement légère à modérée et les patients, à ce stade de la maladie, sont traités par oxygénothérapie de longue durée, ce qui stabilise la progression de l'HP. Il existe de rares patients qui, malgré un traitement par oxygénothérapie bien conduit, présentent une HP importante. Certains de ces patients ont une deuxième affection associée à la BPCO, capable d'aggraver les conditions hémodynamiques pulmonaires ; dans ce cas, il est important d'identifier la cause associée car certaines d'entre elles peuvent bénéficier d'un traitement efficace. Quand aucune autre cause n'est identifiable et qu'il existe une hypertension pulmonaire importante, il est fréquent d'observer des caractéristiques fonctionnelles et gazométriques très particulières. Il s'agit de patients ayant un trouble ventilatoire obstructif modéré, d'importantes anomalies des échanges gazeux et une hypertension pulmonaire sévère. Les anomalies vasculaires pulmonaires sont alors assez proches de celles observées dans l'HTAP idiopathique. On parle alors d'hypertension pulmonaire dite disproportionnée. L'efficacité et la tolérance des traitements spécifiques de l'HTAP méritent d'être testées de manière rigoureuse dans le domaine de la BPCO compliquée d'une HP et notamment dans les formes disproportionnées.

Présentation des travaux

Rôle de l'hypoxémie nocturne dans le développement d'une hypertension pulmonaire dans la bronchopneumopathie chronique obstructive

Articles 1, 2 et 3

Sleep-related O_2 desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia.

Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Ehrhart M, Levi-Valensi P, Zielinski J, Delaunois L, Cornudella R, Moutinho dos Santos J.

Eur Respir J 1997; 10: 1730-1735

A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients.

Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Enrhart M, Schott R, Levi-Valensi P, Zielinski J, Delaunois L, Cornudella R, Moutinho dos Santos J.

Eur Respir J 1999; 14: 1002-1008

Outcome of COPD patients with mild daytime hypoxaemia with or without sleep-related oxygen desaturation.

Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Schott R, Charpentier C, Levi-Valensi P, Zielinski J, Delaunois L, Cornudella R, Moutinho dos Santos J.

Eur Respir J 2001; 17: 848-855

Block *et al.* (79) ont suspecté que l'hypoxémie nocturne observée fréquemment dans la BPCO pouvait induire une HP et influencer par ce biais l'histoire naturelle de la maladie. Ces épisodes d'hypoxémie nocturne correspondent principalement à une chute de la ventilation au cours du sommeil, notamment en sommeil paradoxal. Il est important de préciser qu'il ne s'agit pas ici d'apnées ou hypopnées obstructives du sommeil. Au cours du sommeil et particulièrement en sommeil paradoxal, il apparaît une baisse de l'activité des muscles respiratoires expliquant ce phénomène de désaturation. Chez le sujet normal, la baisse d'activité des muscles respiratoires n'a pas de conséquence en termes d'échanges gazeux puisque la saturation en oxygène se situe vers 97 %, soit sur la partie plate de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine. En revanche, chez le patient BPCO ayant une hypoxémie chronique modérée le jour (entre 60 et 70 mm Hg), la saturation chute fréquemment jusqu'à 85 % et peut parfois atteindre des valeurs aussi basses que 75 %. Au cours de ces épisodes de désaturation, on observe des pics hypertensifs pulmonaires (78). L'hypothèse de Block *et al.* (79) était que ces pics hypertensifs pulmonaires conduisaient à une HP permanente et évoluaient ensuite vers le cœur pulmonaire chronique. Dans les trois articles rapportés ici (5-7), nous avons testé cette hypothèse et évalué l'effet d'une oxygénothérapie nocturne chez des patients BPCO présentant une désaturation nocturne significative.

Il s'agit d'une étude multicentrique européenne réalisée chez des patients BPCO peu hypoxémiques le jour, mais désaturateurs nocturnes. Six centres (Amiens, Barcelone, Coïmbra, Strasbourg, Varsovie et Yvoir) ont inclu 76 désaturateurs nocturnes et 29 non-désaturateurs. La désaturation nocturne était définie par le fait de passer plus de 30 % du temps d'enregistrement sous une saturation en O_2 transcutanée (SpO_2) < 90 %. Tous les patients avaient une BPCO évoluée et une PaO_2 comprise entre 56 et 70 mm Hg à distance d'un épisode aigu. Un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil était exclu par la réalisation d'une polysomnographie. Les examens complémentaires initiaux comprenaient obligatoirement un cathétérisme cardiaque droit.

La comparaison des données initiales (T0) entre désaturateurs nocturnes et non-désaturateurs montre qu'il n'y avait pas de différence pour ce qui concerne la PaO_2 diurne (63 ± 4 mm Hg versus 63 ± 3 mm Hg) mais que la $PaCO_2$ était plus élevée chez les désaturateurs (45 ± 5 versus 40 ± 4 mm Hg, p< 0,001). La PAP moyenne était identique chez les désaturateurs (19 ± 5 mm Hg) et chez les non-désaturateurs (19 ± 4 mm Hg). La PAP moyenne n'était pas corrélée avec les variables qui caractérisaient l'hypoxémie nocturne. En analyse de régression multiple ainsi qu'en analyse de régression logistique, aucune variable individuelle ni aucune combinaison de variables ne permettaient de prédire le niveau de PAP moyenne, ni la présence d'une HP.

Par conséquent, cette étude transversale montre que chez ces patients BPCO avec hypoxémie diurne modérée la PAP n'est corrélée ni avec le degré, ni avec la durée de l'hypoxémie nocturne, ce qui est différent des résultats des études antérieures de Fletcher *et al.* (80) et de Levi-Valensi *et al.* (76) qui avaient observé que la PAP moyenne était significativement plus élevée d'un point de statistique chez les désaturateurs nocturnes. En fait, ces 2 études réunies ont inclu moins de patients que l'étude multicentrique que nous rapportons. Par conséquent, nos résultats ne supportent pas l'hypothèse que l'hypoxémie liée au sommeil favorise le développement d'une HP.

Les 76 patients désaturateurs ont été répartis par randomisation dans un groupe traité par oxygénothérapie nocturne (2 L/min, 8-10 h/nuit) (groupe 1, n=41) et un groupe non traité (groupe 2, n=35). Les patients étaient suivis régulièrement tous les 3 mois et toutes les investigations initiales incluant le cathétérisme cardiaque droit mais pas la polysomnographie ont été répétées au bout de 2 ans (T2). Au-delà de T2, on s'est efforcé de continuer à suivre les patients jusqu'au 1^{ier} juin 1998 correspondant à deux ans après la dernière inclusion. Les patients dont la PaO_2 au cours du suivi chute de façon persistante avant T2 au dessous de 55 mm Hg étaient traités par OLD et étaient exclus de l'analyse à 2 ans. Ces patients sont au nombre de 22, 12 dans le groupe 1 et 10 dans le groupe 2. De plus, Il y a eu 7 décès dans le groupe 1 et 4 décès dans le groupe 2.

Au total, 46 sur 76 patients ont fait l'objet d'un cathétérisme cardiaque droit à T2 (refus, décès et passage à l'OLD chez 30 patients) : 24 dans le groupe 1 et 22 dans le groupe 2. Les 46 patients réévalués ne différaient pas des autres pour ce qui concerne les données anthropométriques, spirométriques, gazométriques, oxymétriques et hémodynamiques pulmonaires initiales. L'évolution de la PAP moyenne de T0 à T2 est la même pour les 2 groupes : de 18,3 $\pm$ 4,7 mm Hg à 19,5 $\pm$ 3,0 mm Hg dans le groupe 1 ; de 19,8 $\pm$ 5,6 mm Hg à 20,5 $\pm$ 6,5 mm Hg dans le groupe 2. La variation chronologique de la PAP moyenne n'est significative dans aucun groupe.

Nous avons également comparé l'évolution de la PAP moyenne des désaturateurs non traités par oxygénothérapie nocturne aux non-désaturateurs après 2 ans de suivi. Dans le groupe désaturateurs composé de 22 patients la PAP moyenne a augmenté de +0,8 $\pm$ 4,8 mm Hg versus +0,7 $\pm$ 3,0 mm Hg.

Ce travail montre qu'en analyse transversale, mais également sur des données longitudinales incluant une intervention (oxygénothérapie nocturne), l'hypoxémie au cours du sommeil dans la BPCO ne favorise pas le développement d'une HP. Nos résultats négatifs sont associés à une puissance de 80 % pour une différence d'au moins 5 mm Hg de PAP moyenne entre les 2 groupes. D'autre part, ces résultats sont en accord avec d'autres situations cliniques (2) ou physiologiques où il existe une hypoxémie intermittente sans retentissement sur l'hémodynamique pulmonaire (144).

Hypertension pulmonaire grave et bronchopneumopathie chronique obstructive

Article 4

Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease.

Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, Ehrhart M, Kessler R, Weitzenblum E.

Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 189-194

L'hypertension pulmonaire grave est une situation très rare dans la BPCO depuis que les patients au stade d'insuffisance respiratoire chronique sont traités par OLD. En effet, lorsqu'elle est présente, l'HP est légère à modérée et n'engendre pas de signe de dysfonction ventriculaire droite. Dans le laboratoire d'hémodynamique pulmonaire, dirigé par Emmanuel Weitzenblum, nous avions identifié quelques patients ayant une BPCO et une HP grave. Ce qui était d'emblée marquant chez certains de ces patients, est la discordance entre les anomalies hémodynamiques pulmonaires et l'histoire naturelle habituelle de la BPCO. La littérature médicale apportait peu de réponses pour interpréter ces quelques observations cliniques. L'objectif de ce travail était de recueillir l'ensemble des données fonctionnelles respiratoires et hémodynamiques pulmonaires sur une période assez longue pour pouvoir identifier des patients ayant une HP grave et une BPCO, et de les comparer au reste de la cohorte.

Nous avons repris les 1264 cathétérismes cardiaques droits réalisés entre août 1990 et décembre 2002 chez des patients en état stable (à distance d'une exacerbation). Neuf cent quatre vingt dix huit patients avaient une BPCO définie par un tabagisme de plus de 20 paquet-années et un rapport VEMS/CV lente < 0,60. Parmi ces 998 patients nous avons

individualisé 27 patients ayant une PAP moyenne ≥ 40 mm Hg. Nous avons réalisé chez ces 27 patients une recherche détaillée de toutes les affections potentielles associées à la BPCO pouvant expliquer la gravité de l'HP. Nous avons ainsi recherché un syndrome d'apnées du sommeil, une cardiopathie gauche, une maladie thrombo-embolique veineuse et un facteur de risque ou une condition associée du groupe 1 des HP de la classification de Venise (19). Au cours du cathétérisme cardiaque droit, la plupart des patients avec HP grave ont eu un test de réversibilité au NO et un calcul du shunt droit-gauche sous oxygène pur. Sur l'ensemble de la cohorte (n=998), il a été réalisé une spirométrie, une pléthysmographie et sur un pourcentage important une mesure de la DLCO ainsi qu'un scanner thoracique. Nous avons ainsi comparé l'ensemble des données fonctionnelles respiratoires, gazométriques, hémodynamiques et un score d'emphysème issu du scanner chez ces patients avec HP grave par rapport à un groupe contrôle de 30 patients BPCO. L'ensemble des patients était suivi de manière semestrielle.

Parmi les 27 patients ayant une PAP moyenne ≥ 40 mm Hg, 16 avaient une ou plusieurs affections associées à la BPCO pouvant participer à une élévation de la PAP. Notamment, 4 patients avaient une exposition aux dérivés de la fenfluramine, une sclérodermie systémique ou une hypertension portale. Quatre patients avaient une cardiopathie gauche associée, 2 une maladie thromboembolique veineuse et 6 une affection respiratoire restrictive. Par conséquent, seuls 11 patients sur 998 présentaient une HP grave sans autre affection qu'une BPCO pour expliquer les anomalies hémodynamiques pulmonaires, soit 1,1 % (IC à 95 % : de 0,55 à 1,96%). Ces 11 patients avaient des caractéristiques particulières avec présence par définition d'une HP importante (PAP moyenne [médiane] 48 mm Hg [$25^{ème}$-$75^{ème}$ centiles : 46-50 mm Hg]), une hypoxémie importante et un déficit ventilatoire obstructif, pour la plupart des patients, modéré. Il n'existait pas de corrélation signification entre la PAP moyenne et la PaO_2 dans ce groupe de 11 patients.

Parmi les 30 patients contrôles, 16 avaient une HP légère à modérée définie par une PAP moyenne comprise entre 20 et 39 mm Hg. Ce groupe de 16 patients avait une obstruction bronchique plus sévère, une hypoxémie plus importante et une $PaCO_2$ plus élevée que les 14 patients du groupe contrôle ayant une PAP moyenne < 20 mm Hg ($p<0,05$). On observait également une corrélation négative importante entre la PAP moyenne et la PaO_2 calculée à partir des données des 30 patients du groupe contrôle ($r=-0,66$; $p<0,001$).

La comparaison des données fonctionnelles respiratoires et gazométriques entre les 11 patients ayant une HP grave (PAP moyenne $\geq$ 40 mm Hg) avec les 16 patients ayant une PAP moyenne entre 20 et 39 mm Hg a montré que les patients ayant une HP grave avaient un déficit ventilatoire obstructif moins sévère, une hypoxémie plus importante, une $PaCO_2$ plus basse. Sur le plan hémodynamique, nous avons constaté que la pression dans l'oreillette droite était plus élevée et que le débit cardiaque était plus bas. Le plus intéressant d'un point de vue pratique dans ces comparaisons est que la dyspnée d'effort était plus importante ($p<0,01$) et l'espérance de vie plus courte ($p=0,0026$) dans la population de 11 patients ayant une HP grave.

Ce travail était le premier avec celui de Thabut *et al.* (8, 20) à mettre en évidence ce type d'anomalies hémodynamiques pulmonaires dans la BPCO. Nous avons également confirmé que dans la majorité des cas, lorsqu'il existe une HP, celle-ci est légère à modérée dans la BPCO. Il faut également souligner que lorsque l'HP est grave, nous avons montré que dans plus de 50 % des cas une affection associée pouvant expliquer la gravité de l'HP. De plus, certaines de ces affections associées peuvent relever d'un traitement susceptible d'améliorer les anomalies hémodynamiques pulmonaires. Enfin, un petit groupe de patients BPCO, environ 1 % dans notre population présente une obstruction bronchique modérée mais des anomalies hémodynamiques pulmonaires qui se rapprochent de l'HTAP idiopathique et qui semblent avoir un impact sur le pronostic fonctionnel et vital.

Rôle du polymorphisme du transporteur de la sérotonine dans l'hypertension pulmonaire de la BPCO

Article 5

Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease.

Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet AS, Dartevelle P, Housset B, Hamon M, Weitzenblum E, Adnot S.

Circulation 2003; 108: 1839-1844

Nous avons vu précédemment que les corrélations entre la PAP et les différentes variables issues des explorations fonctionnelles respiratoires n'expliquaient au mieux qu'environ 40 % de sa variance. En analyse de régression multiple, les meilleurs modèles prédisent 50 à 60 % de la PAP, il existe donc une part importante de la PAP qui n'est pas expliquée par l'atteinte fonctionnelle respiratoire ou gazométrique de la BPCO. L'article précédent sur l'HP grave de la BPCO (8) montre que, dans de rares cas les anomalies hémodynamiques compliquant la BPCO sont « disproportionnées » par rapport à l'atteinte ventilatoire. En effet, l'histoire naturelle habituelle de la BPCO est une aggravation progressive du trouble ventilatoire obstructif, suivi par l'apparition d'une insuffisance respiratoire chronique et dans certains cas l'apparition d'une HP légère à modérée. La principale question à laquelle nous souhaitions répondre en réalisant ce travail est : pourquoi si le principal mécanisme conduisant au développement d'une HP dans la BPCO est l'existence d'une hypoxie alvéolaire les liens entre la PaO_2 ou la SaO_2 et la PAP moyenne ne sont pas plus forts et pour quelles raisons certains patients développent un HP plus importante par rapport à des patients similaires en terme d'atteinte ventilatoire ?

L'équipe de Serge Adnot travaillait depuis plusieurs années sur l'hyperplasie et la prolifération (hyperplasie pathologique) des cellules musculaires lisses (CML) vasculaires pulmonaires. Des travaux récents avaient montré le rôle important de la sérotonine (5-HT) et notamment de son transporteur (5-HTT) dans le remodelage vasculaire pulmonaire dans l'HTAP idiopathique (9) mais également dans un modèle expérimental d'HP hypoxique (10). La surexpression de 5-HTT au niveau des artères pulmonaires de patients ayant une HTAP idiopathique était en partie liée à la présence d'un polymorphisme fonctionnel de type insertion/délétion (L/S) au niveau du promoteur du gène de 5-HTT. La transcription, puis la synthèse de la protéine induite par la forme longue (L) du promoteur est 2 à 3 fois plus importante qu'avec la forme courte (S). La 5-HT est internalisée dans la cellule au niveau du transporteur, elle va activer la *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) *oxydase* conduisant à la production d'oxydants qui vont activer la voie des *Mitogen-activated protein* (MAP) *kinases* (145). Dans l'HTAP idiopathique, il semble que ce polymorphisme L/S de *5-HTT* soit plus un facteur génétique de « gravité » de l'HTAP, qu'un déterminant majeur de développement de la maladie. De plus, l'hypoxie est un puissant stimulant de l'expression de 5-HTT. Par conséquent, il paraissait tout-à-fait justifier de rechercher si le polymorphisme L de *5-HTT* en association avec l'hypoxie était un déterminant de l'importance de l'HP dans la BPCO.

Cent trois patients ont été inclus dans cette étude, 67 en France (41 à Strasbourg et 26 à Créteil) et 36 au Royaume Uni. Les patients avaient tous une BPCO modérée à sévère selon les critères reconnus. Les mesures hémodynamiques pulmonaires des patients français ont été réalisées par cathétérisme cardiaque droit et par écho-Doppler cardiaque pour les patients du Royaume Uni. Quatre vingt dix huit sujets ont servi de contrôles. La distribution des différentes formes du polymorphisme de *5-HTT* était similaire chez les patients et les contrôles. Les patients porteurs du génotype LL avaient une PAP moyenne ou une PAP systolique (patients du Royaume Uni) significativement plus élevée que les patients porteurs du génotype LS et SS, soit respectivement, (PAP moyenne) 34 $\pm$ 3 mm Hg, 23 $\pm$ 1

mm Hg et 22 ± 2 mm Hg (moyenne ± écart-moyen) (p<0,01) et (PAP systolique) 40 ± 3 mm Hg, 28 ± 3 mm Hg et 24 ± 3 mm Hg (p<0,01). Les RVP du groupe LL mesurées chez les 67 patients provenant des 2 centres français étaient presque 2 fois plus élevées que chez les patients LS ou SS. Dans le groupe de patients explorés au Royaume Uni, ni la SaO_2, ni les données spirométriques ne différaient entre les groupes en fonction de leur génotype LL, LS ou SS. Chez les patients des 2 centres français, hormis les données hémodynamiques, seul le VEMS était significativement différent en fonction du génotype. Les patients de génotype LL avaient un VEMS significativement plus élevé que les patients LS et SS.

La PAP moyenne, la PAP systolique et les RVP étaient corrélées avec la PaO_2 et la SaO_2. Il s'agissait des seules corrélations significatives concernant les indicateurs hémodynamiques d'HP. Nous avons déterminé le risque d'avoir une PAP systolique ≥ 40 mm Hg en fonction du génotype LL par rapport à LS et SS ajusté à la SaO_2 par la méthode de Mantel-Haenszel. L'odds ratio était de 4,16 (IC à 95 % : de 1,54 à 11,21 ; p=0,005).

A partir de CML artérielles pulmonaires provenant d'explant d'artères pulmonaires après résection chirurgicale, une analyse quantitative de l'ARN messager a été réalisée en condition normoxique et en condition hypoxique. Les cellules de patients de génotype LL présentaient une quantité plus importante d'ARN messager de 5-HTT que les cellules des patients de génotype LS et SS. L'hypoxie avait un effet additif à celui du polymorphisme L sur la transcription de *5-HTT*.

L'étude immuno-histochimique sur des biopsies pulmonaires de sujets contrôles montrait que le 5-HTT était faiblement présent au niveau de la média et de l'intima des artères pulmonaires. En revanche chez des patients BPCO, l'immuno-réactivité vis-à-vis de 5-HTT était importante.

Cette étude montre que les patients BPCO ayant le génotype LL pour *5-HTT* présentaient une PAP significativement plus élevée que les patients LS et SS, alors que les données fonctionnelles respiratoires et gazométriques étaient sensiblement comparables. Ce travail montre également que la transcription de *5-HTT* au niveau des CML artérielles

pulmonaires de sujets contrôles est dépendante du même polymorphisme. Enfin, la protéine 5-HTT est en quantité importante au niveau de la paroi vasculaire pulmonaire des patients BPCO. Ces données suggèrent que le polymorphisme L/S de *5-HTT* joue un rôle important dans l'élévation de la PAP et des RVP dans la BPCO. Sur le plan anatomique ces données concordent avec l'observation d'une muscularisation des petites artères et artérioles pulmonaires et l'apparition de faisceaux musculaires au niveau de l'intima de ces mêmes vaisseaux (146). Ces résultats sont également en accord avec les données expérimentales effectuées par l'équipe de Serge Adnot. En effet, le traitement des cellules par un inhibiteur sélectif du 5-HTT réduit l'hyperplasie et la prolifération des cellules musculaires lisses artérielles pulmonaires (147), alors que sa surexpression la majore (9), notamment en condition hypoxique (148). Cette étude sur le polymorphisme du *5-HTT* a permis de révéler un des mécanismes physiopathologiques possibles de l'HP de la BPCO.

Rôle de l'interleukine-6 dans l'hypertension pulmonaire de la BPCO

Article 6

Role for Interleukin-6 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Related-Pulmonary Hypertension.

Chaouat A, Savale L, Chouaid C, Tu L, Sztrymf B, Canuet M, Maitre B, Housset B, Brandt C, Le Corvoisier P, Weitzenblum E, Eddahibi S, Adnot S.

Chest, under submission

La BPCO est une affection due à une réponse inflammatoire pulmonaire anormale à une agression qui est le plus souvent le tabagisme. Récemment, des études cliniques ont montré que la prévalence des affections cardiovasculaires et la mortalité d'origine cardiovasculaire étaient élevées chez les patients ayant une BPCO (149, 150). Le lien entre la BPCO et les co-morbidités cardiovasculaires semble être la présence d'une inflammation systémique (151). D'autre part, l'inflammation semble jouer un rôle important dans la physiopathologie de l'HTAP (152). Par conséquent, nous avons décidé d'étudier le rôle de 3 cytokines pro-inflammatoires, l'interleukine-6 (IL-6), le *moncyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) et l'interleukine-1β (IL-1β), dans l'augmentation de la PAP chez des patients ayant une BPCO.

Pour faire cette étude nous avons inclus 148 patients BPCO ayant une obstruction bronchique sévère à très sévère et une hypoxémie chronique. Tous les patients ont eu une spirométrie, des gaz du sang artériel en air ambiant et un cathétérisme cardiaque droit ; une majorité d'entre eux ont également eu une pléthysmographie, une mesure de la DLCO et un scanner thoracique avec une évaluation semi-quantitative de l'emphysème. Un groupe contrôle de 180 sujets a été constitué, comprenant 132 non fumeurs et 48 fumeurs. Une spirométrie était également réalisée chez tous les contrôles afin d'exclure une BPCO. Les

patients BPCO et l'ensemble des sujets contrôles ont eu un dosage plasmatique des 3 cytokines étudiées à partir d'un prélèvement de sang veineux périphérique. Les polymorphismes suivants ; G(-174)C *IL-6*, A(-2518)G *MCP-1*, (–511)T *IL-1β* et L/S de *5-HTT* ont été déterminés chez tous les patients et les contrôles.

Les patients BPCO présentaient des taux de cytokines plasmatiques significativement plus élevés que les contrôles non fumeurs ($p< 0,05$). Cinquante huit parmi les 148 (39 %) patients avaient une HP définie par une PAP moyenne $\geq$ 25 mm Hg. Ces patients avaient une PaO_2 plus basse ($p=0,007$) et des taux d'IL-6 plus élevés ($p=0,023$) par rapport aux autres patients sans HP. Les autres variables fonctionnelles respiratoires ainsi que le score d'emphysème étaient comparables dans les 2 groupes de patients (avec et sans HP). Les taux plasmatiques d'IL-6 étaient corrélés avec la PAP moyenne ($r=0,39$, $p<0,001$) pour l'ensemble de la population de patients étudiés. En analyse de régression multiple pas à pas, 2 variables étaient incluses dans le modèle de prédiction de la PAP moyenne, la PaO_2 et le taux d'IL-6.

Les patients de génotype GG du polymorphisme G(-174)C *IL6* avaient une PAP moyenne plus élevée par rapport aux patients de génotype GC et CC (médiane, $25^{ème}$-$75^{ème}$ centiles)(respectivement, 26 mm Hg [22-31], 21 mm Hg [17-26] et 20 mm Hg [19-24], $p<0,001$). Le risque de présenter une HP pour les patients GG par rapport au groupe CG et CC était de (odds ratio) 4,32 (IC à 95 % 1,96-9,54, $p<0,01$). Les résultats concernant le 5-HTT de l'étude précédemment rapportée (11) ont été confirmés et l'association des 2 génotypes GG pour *IL-6* et LL pour *5-HTT* avait un effet additif sur le risque de présenter une HP (odds ratio : 7,48 ; IC 95% : 2,40 23,31, $p<0,01$). Deux études *in vitro* ont également montré que l'IL-6 (protéine) était en quantité plus importante dans le poumon chez les patients BPCO par rapport à des contrôles. L'ARN messager, transcrit de l'*IL-6*, était présent dans des CML d'artères pulmonaires humaines en culture et augmentait sous l'effet de l'hypoxie.

Cette étude montre que l'inflammation systémique est probablement associée au développement d'une HP dans la BPCO. Si l'IL-6 est libérée par les CML et/ou les cellules endothéliales artérielles pulmonaires, cette cytokine pourrait participer au remodelage vasculaire en activant des facteurs de transcription. L'implication de l'IL-6 dans différentes affections inflammatoires chroniques et dans l'athérosclérose a déjà été observée (153). Une seule autre étude sur le rôle de l'inflammation dans la BPCO a été publiée à ce jour par Joppa *et al.* (53). Elle montre que la *C-reactive protein* et le *tumor necrosis factor* sont significativement plus élevés chez les patients ayant une HP par rapport aux patients sans HP. En revanche, cette étude n'a pas montré de différence pour l'IL-6. La discordance entre notre étude et celle de Joppa *et al.* (53) peut être due aux méthodes de mesure de la PAP, écho-Doppler cardiaque dans l'étude de Joppa *et al.* et cathétérisme cardiaque dans notre étude, ainsi que la différence d'effectif, environ 2 fois plus de patients dans notre étude.

Conclusions et perspectives

Ces travaux ont confirmé que l'hypoxie alvéolaire dont le témoin en pratique clinique est la PaO_2 et la SaO_2 contribue au développement d'une HP dans la BPCO. L'hypoxie alvéolaire chronique en partie par le biais d'une dépolarisation de la CML artérielle pulmonaire va provoquer plusieurs signaux intracellulaires. Ces modifications cellulaires vont engendrer une vasoconstriction ainsi qu'une hyperplasie et prolifération des CML. Actuellement, certains auteurs (52) mettent en doute le rôle de l'hypoxie alvéolaire dans les causes d'HP dans la BPCO. Les travaux présentés dans ce travail (8, 11, 12) montrent que l'hypoxie alvéolaire n'est pas le seul facteur, mais confirment aussi qu'elle a une place importante. Succinctement, la PAP moyenne était corrélée à la PaO_2 et la SaO_2 dans toutes nos études, les travaux antérieurs d'Emmanuel Weitzenblum et collaborateurs (122) ont montré que plus l'oxygénothérapie est prolongée au cours du nycthémère, meilleures sont les chances de baisse de la PAP après plusieurs mois ou années de traitement. D'autre part, il faut souligner que dans le travail sur l'HP grave de la BPCO (8), 4 patients ayant une BPCO, un syndrome d'apnées du sommeil et une obésité présentaient une PAP moyenne $\geq$40 mm Hg. Ces patients avaient une hypoxémie importante à l'éveil, qui s'aggravait considérablement au cours du sommeil. Certains de ces patients ont largement amélioré leurs anomalies hémodynamiques après traitement de l'insuffisance respiratoire. Une étude à long terme chez ces patients (BPCO et syndrome d'apnées du sommeil) sur l'effet de la correction de l'hypoxémie sur l'hémodynamique pulmonaire pourrait être un prolongement des travaux cliniques déjà effectués.

Le rôle de l'emphysème comme facteur de destruction du lit vasculaire et d'hypertension pulmonaire n'apparaît pas dans les études présentées dans ce travail. Nous n'avons pas étudié les corrélations entre les indices de destruction pulmonaire et la PAP à l'effort et surtout, il ne s'agissait pas de population de patients sélectionnés sur la base d'un

emphysème sévère. Avec les progrès de l'imagerie ce facteur potentiel d'HP mériterait d'être étudié plus précisément.

En ce qui concerne l'HP disproportionnée de la BPCO plusieurs travaux sont en cours afin de confirmer l'importance de ce type d'anomalie hémodynamique pulmonaire dans cette affection. Il est important d'obtenir dans ce domaine des données anatomo-pathologiques afin d'identifier les cellules et les médiateurs en cause. La vasculopathie de la BPCO pourrait consister en un processus de destruction-réparation au niveau de la paroi des artères pulmonaires secondaire à une agression due à l'inhalation de substances nocives dont le tabac, secondairement associée à une hypoxie alvéolaire. Une très faible proportion de patients semble déployer des processus de réparation « exagérés » responsable d'une HP grave. Ces processus de réparation incluent une stimulation des facteurs de transcription par le biais de la 5-HT (145), de l'inflammation locale (12), mais également par l'intermédiaire des cellules souches circulantes (154).

Les travaux sur la physiopathologie de l'HP dans la BPCO doivent se poursuivre au laboratoire sur des modèles animaux et *in vitro* comme le font notamment les équipes de Serge Adnot (155), de Joan Barberà (156) et de Kurt Stenmark (56). Il apparaît également important de valider un algorithme de dépistage et de diagnostique de l'HP de la BPCO. L'idéal serait de disposer une technique non invasive, accessible et d'un coût raisonnable. Dans ce domaine, du fait des progrès de l'écho-Doppler cardiaque, une étude sur les méthodes non invasives comme cela a été fait il y a environ 20 ans mériterait d'être répétée et devrait inclure une évaluation des performances du ventricule droit.

Références

1. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995; 151: 82-86.

2. 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.

3. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Oswald M, Sforza E, Liegeon MN, Krieger J. Five-year effects of nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1997; 10: 2578-2582.

4. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Sforza E, Hammad H, Oswald M, Kessler R. Prognostic value of lung function and pulmonary haemodynamics in OSA patients treated with CPAP. *Eur Respir J* 1999; 13: 1091-1096.

5. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Ehrhart M, Levi-Valensi P, Zielinski J, Delaunois L, Cornudella R, Moutinho dos Santos J. Sleep-related O2 desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. *Eur Respir J* 1997; 10: 1730-1735.

6. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Enrhart M, Schott R, Levi-Valensi P, Zielinski J, Delaunois L, Cornudella R, Moutinho dos Santos J. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999; 14: 1002-1008.

7. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Schott R, Charpentier C, Levi-Valensi P, Zielinski J, Delaunois L, Cornudella R, Moutinho dos Santos J. Outcome of COPD patients with mild daytime hypoxaemia with or without sleep-related oxygen desaturation. *Eur Respir J* 2001; 17: 848-855.

8. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, Ehrhart M, Kessler R, Weitzenblum E. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005; 172: 189-194.

9. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, Raffestin B, Darmon M, Capron F, Simonneau G, Dartevelle P, Hamon M, Adnot S. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *The Journal of clinical investigation* 2001; 108: 1141-1150.

10. Marcos E, Adnot S, Pham MH, Nosjean A, Raffestin B, Hamon M, Eddahibi S. Serotonin transporter inhibitors protect against hypoxic pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2003; 168: 487-493.

11. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet AS, Dartevelle P, Housset B, Hamon M, Weitzenblum E, Adnot S. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 108: 1839-1844.

12. Chaouat A, Savale L, Chouaid C, Tu L, Sztrymf B, Canuet M, Maitre B, Housset B, Brandt C, Le Corvoisier P, Weitzenblum E, Eddahibi S, Adnot S. Role for Interleukin-6 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Related-Pulmonary Hypertension. *Chest* 2008:

13. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1371-1385.

14. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-946.

15. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999; 159: 158-164.

16. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, Kessler R. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995; 107: 1193-1198.

17. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 892-905.

18. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart* 2003; 89: 225-230.

19. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5S-12S.

20. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy A, Marrash-Chahla R, Mal H. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531-1536.

21. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, Hassoun PM, Minai OA, Scharf SM, Fessler AH. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007; 30: 914-921.

22. Han MK, McLaughlin VV, Criner GJ, Martinez FJ. Pulmonary diseases and the heart. *Circulation* 2007; 116: 2992-3005.

23. Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, Rabinowitz M, Diener CF. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *The New England journal of medicine* 1972; 286: 912-918.

24. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholinjanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36: 752-758.

25. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002; 166: 314-322.

26. Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL, Richardson G, Trulock EP. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest* 1998; 113: 576-583.

27. Boutin-Forzano S, Moreau D, Kalaboka S, Gay E, Bonnefoy X, Carrozzi L, Viegi G, Charpin D, Annesi-Maesano I. Reported prevalence and co-morbidity of asthma, chronic bronchitis and emphysema: a pan-European estimation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 695-702.

28. Lindberg A, Bjerg-Backlund A, Ronmark E, Larsson LG, Lundback B. Prevalence and underdiagnosis of COPD by disease severity and the attributable fraction of smoking Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* 2006; 100: 264-272.

29. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J* 2007; 30: 993-1013.

30. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2006; 173: 1023-1030.

31. Bishop JM, Cross KW. Physiological variables and mortality in patients with various categories of chronic respiratory disease. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984; 20: 495-500.

32. Keller R, Ragaz A, Borer P. Predictors for early mortality in patients with long-term oxygen home therapy. *Respiration* 1985; 48: 216-221.

33. Skwarski K, MacNee W, Wraith PK, Sliwinski P, Zielinski J. Predictors of survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with long-term oxygen therapy. *Chest* 1991; 100: 1522-1527.

34. Bignon J, Khoury F, Even P, Andre J, Brouet G. Morphometric study in chronic obstructive bronchopulmonary disease. Pathologic, clinical, and physiologic correlations. *The American review of respiratory disease* 1969; 99: 669-695.

35. Wagenvoort CA, Mulder PG. Thrombotic lesions in primary plexogenic arteriopathy. Similar pathogenesis or complication? *Chest* 1993; 103: 844-849.

36. Wilkinson M, Langhorne CA, Heath D, Barer GR, Howard P. A pathophysiological study of 10 cases of hypoxic cor pulmonale. *Q J Med* 1988; 66: 65-85.

37. Magee F, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Pulmonary vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1988; 43: 183-189.

38. Dunnill MS. Fibrinoid necrosis in the branches of the pulmonary artery in chronic non-specific lung disease. *Br J Dis Chest* 1960; 54: 355-358.

39. Smith P, Rodgers B, Heath D, Yacoub M. The ultrastructure of pulmonary arteries and arterioles in emphysema. *J Pathol* 1992; 167: 69-75.

40. Harris P, Heath D. The pulmonary vasculature in emphysema. In: Harris P, Heath D, editors. The human pulmonary circulation. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1986. p. 507-521.

41. Owens GK. Regulation of differentiation of vascular smooth muscle cells. *Physiological reviews* 1995; 75: 487-517.

42. van der Loop FT, Gabbiani G, Kohnen G, Ramaekers FC, van Eys GJ. Differentiation of smooth muscle cells in human blood vessels as defined by smoothelin, a novel marker for the contractile phenotype. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1997; 17: 665-671.

43. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, Reid LM, Tuder RM. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 25S-32S.

44. Hale KA, Niewoehner DE, Cosio MG. Morphologic changes in the muscular pulmonary arteries: relationship to cigarette smoking, airway disease, and emphysema. *The American review of respiratory disease* 1980; 122: 273-278.

45. Wright JL, Lawson L, Pare PD, Hooper RO, Peretz DI, Nelems JM, Schulzer M, Hogg JC. The structure and function of the pulmonary vasculature in mild chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen and exercise. *The American review of respiratory disease* 1983; 128: 702-707.

46. Santos S, Peinado VI, Ramirez J, Melgosa T, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Barbera JA. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. *Eur Respir J* 2002; 19: 632-638.

47. Peinado VI, Barbera JA, Abate P, Ramirez J, Roca J, Santos S, Rodriguez-Roisin R. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999; 159: 1605-1611.

48. Chabot F, Schrijen F, Poincelot F, Polu JM. Interpretation of high wedge pressure on exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cardiology* 2001; 95: 139-145.

49. Butler J, Schrijen F, Henriquez A, Polu JM, Albert RK. Cause of the raised wedge pressure on exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *The American review of respiratory disease* 1988; 138: 350-354.

50. Oswald-Mammosser M, Apprill M, Bachez P, Ehrhart M, Weitzenblum E. Pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease of the emphysematous type. *Respiration* 1991; 58: 304-310.

51. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO, Pare PD. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine* 2004; 350: 2645-2653.

52. Wright JL, Levy RD, Churg A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment. *Thorax* 2005; 60: 605-609.

53. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 130: 326-333.

54. Eddahibi S, Chaouat A, Tu L, Chouaid C, Weitzenblum E, Housset B, Maitre B, Adnot S. Interleukin-6 gene polymorphism confers susceptibility to pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 475-476.

55. Hoeper MM, Welte T. Systemic inflammation, COPD, and pulmonary hypertension. *Chest* 2007; 131: 634-635; author reply 635.

56. Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms. *Circ Res* 2006; 99: 675-691.

57. Fishman AP. Hypoxia on the pulmonary circulation. How and where it acts. *Circ Res* 1976; 38: 221-231.

58. Fishman AP, Mc CJ, Himmelstein A, Cournand A. Effects of acute anoxia on the circulation and respiration in patients with chronic pulmonary disease studied during the steady state. *The Journal of clinical investigation* 1952; 31: 770-781.

59. Archer S, Michelakis E. The mechanism(s) of hypoxic pulmonary vasoconstriction: potassium channels, redox O(2) sensors, and controversies. *News Physiol Sci* 2002; 17: 131-137.

60. Faller DV. Endothelial cell responses to hypoxic stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26: 74-84.

61. Grover RF. Chronic hypoxic pulmonary hypertension. In: Fishman A, editor. The pulmonary circulation: normal and abnormal. Philadelphia: University of pensylvania press; 1990. p. 283-299.

62. Weitzenblum E, Schrijen F, Mohan-Kumar T, Colas des Francs V, Lockhart A. Variability of the pulmonary vascular response to acute hypoxia in chronic bronchitis. *Chest* 1988; 94: 772-778.

63. Simonneau G, Escourrou P, Duroux P, Lockhart A. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nifedipine. *The New England journal of medicine* 1981; 304: 1582-1585.

64. Tolins M, Weir EK, Chesler E, Nelson DP, From AH. Pulmonary vascular tone is increased by a voltage-dependent calcium channel potentiator. *J Appl Physiol* 1986; 60: 942-948.

65. Weir EK, Lopez-Barneo J, Buckler KJ, Archer SL. Acute oxygen-sensing mechanisms. *The New England journal of medicine* 2005; 353: 2042-2055.

66. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Hypoxic pulmonary vascular lesions in man at high altitude and in patients with chronic respiratory disease. *Pathol Microbiol (Basel)* 1973; 39: 276-282.

67. Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA, Pepke-Zaba J, Cremona G, Butt AY, Large SR, Wells FC, Wallwork J. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *The New England journal of medicine* 1991; 324: 1539-1547.

68. Davie NJ, Crossno JT, Jr., Frid MG, Hofmeister SE, Reeves JT, Hyde DM, Carpenter TC, Brunetti JA, McNiece IK, Stenmark KR. Hypoxia-induced pulmonary artery adventitial remodeling and neovascularization: contribution of progenitor cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286: L668-678.

69. Eddahibi S, Raffestin B, Hamon M, Adnot S. Is the serotonin transporter involved in the pathogenesis of pulmonary hypertension? *J Lab Clin Med* 2002; 139: 194-201.

70. Girgis RE, Mozammel S, Champion HC, Li D, Peng X, Shimoda L, Tuder RM, Johns RA, Hassoun PM. Regression of chronic hypoxic pulmonary hypertension by simvastatin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 292: L1105-1110.

71. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Hirth C, Roegel E. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *The American review of respiratory disease* 1984; 130: 993-998.

72. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducolone A, Ehrhart M, Oswald-Mammosser M. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001; 164: 219-224.

73. Horsfield K, Segel N, Bishop JM. The pulmonary circulation in chronic bronchitis at rest and during exercise breathing air and 80 per cent oxygen. *Clin Sci* 1968; 34: 473-483.

74. Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, Fletcher JG. Exercise hemodynamics and gas exchange in patients with chronic obstruction pulmonary disease, sleep desaturation, and a daytime PaO2 above 60 mm Hg. *The American review of respiratory disease* 1989; 140: 1237-1245.

75. Fletcher EC, Miller J, Divine GW, Fletcher JG, Miller T. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions above 60 mm Hg. *Chest* 1987; 92: 604-608.

76. Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Rida Z, Aubry P, Braghiroli A, Donner C, Aprill M, Zielinski J, Wurtemberger G. Sleep-related oxygen desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J* 1992; 5: 301-307.

77. Fletcher EC, Levin DC. Cardiopulmonary hemodynamics during sleep in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. The effect of short- and long-term oxygen. *Chest* 1984; 85: 6-14.

78. Weitzenblum E, Muzet A, Ehrhart M, Ehrhart J, Sautegeau A, Weber L. Variations nocturnes des gaz du sang et de la pression artérielle pulmonaire chez les bronchitiques insuffisants respiratoires. *Nouv Presse Med* 1982; 11: 1119-1122.

79. Block AJ, Boysen PG, Wynne JW. The origins of cor pulmonale; a hypothesis. *Chest* 1979; 75: 109-110.

80. Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, Costarangos C, Kutka N, Fletcher JG. Pulmonary vascular hemodynamics in chronic lung disease patients with and without oxyhemoglobin desaturation during sleep. *Chest* 1989; 95: 757-764.

81. Fletcher EC, Donner CF, Midgren B, Zielinski J, Levi-Valensi P, Braghiroli A, Rida Z, Miller CC. Survival in COPD patients with a daytime PaO2 greater than 60 mm Hg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *Chest* 1992; 101: 649-655.

82. Abraham AS, Cole RB, Green ID, Hedworth-Whitty RB, Clarke SW, Bishop JM. Factors contributing to the reversible pulmonary hypertension of patients with acute respiratory failure studies by serial observations during recovery. *Circ Res* 1969; 24: 51-60.

83. Weitzenblum E, Apprill M, Oswald M, Chaouat A, Imbs JL. Pulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease before and during an episode of peripheral edema. *Chest* 1994; 105: 1377-1382.

84. Anand IS, Chandrashekhar Y, Ferrari R, Sarma R, Guleria R, Jindal SK, Wahi PL, Poole-Wilson PA, Harris P. Pathogenesis of congestive state in chronic obstructive pulmonary disease. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamics, and plasma hormones during edema and after recovery. *Circulation* 1992; 86: 12-21.

85. Mannino DM, Watt G, Hole D, Gillis C, Hart C, McConnachie A, Davey Smith G, Upton M, Hawthorne V, Sin DD, Man SF, Van Eeden S, Mapel DW, Vestbo J. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 627-643.

86. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-852.

87. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, Channick RN, Fedullo PF, Auger WR. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457-1462; discussion 1462-1454.

88. Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, Holverda S, Roseboom B, Postmus PE. Early changes of cardiac structure and function in COPD patients with mild hypoxemia. *Chest* 2005; 127: 1898-1903.

89. MacNee W, Wathen CG, Flenley DC, Muir AD. The effects of controlled oxygen therapy on ventricular function in patients with stable and decompensated cor pulmonale. *The American review of respiratory disease* 1988; 137: 1289-1295.

90. Weitzenblum E, Chaouat A. Severe pulmonary hypertension in COPD: is it a distinct disease? *Chest* 2005; 127: 1480-1482.

91. Oswald-Mammosser M, Oswald T, Nyankiye E, Dickele MC, Grange D, Weitzenblum E. Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Comparison of ECG, radiological measurements, echocardiography and myocardial scintigraphy. *Eur J Respir Dis* 1987; 71: 419-429.

92. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1028-1035.

93. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-223.

94. Bishop JM, Cross KW. Use of other physiological variables to predict pulmonary arterial pressure in patients with chronic respiratory disease. Multicentre study. *Eur Heart J* 1981; 2: 509-517.

95. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, Loyd JE. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 14S-34S.

96. Naeije R, Torbicki A. More on the noninvasive diagnosis of pulmonary hypertension: Doppler echocardiography revisited. *Eur Respir J* 1995; 8: 1445-1449.

97. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, Berdoff RL, Goldberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 359-365.

98. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; 70: 657-662.

99. Chan KL, Currie PJ, Seward JB, Hagler DJ, Mair DD, Tajik AJ. Comparison of three Doppler ultrasound methods in the prediction of pulmonary artery pressure. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 549-554.

100. Tramarin R, Torbicki A, Marchandise B, Laaban JP, Morpurgo M. Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. A European multicentre study. Working Group on Noninvasive Evaluation of Pulmonary Artery Pressure. European Office of the World Health Organization, Copenhagen. *Eur Heart J* 1991; 12: 103-111.

101. Torbicki A, Skwarski K, Hawrylkiewicz I, Pasierski T, Miskiewicz Z, Zielinski J. Attempts at measuring pulmonary arterial pressure by means of Doppler echocardiography in patients with chronic lung disease. *Eur Respir J* 1989; 2: 856-860.

102. Laaban JP, Diebold B, Zelinski R, Lafay M, Raffoul H, Rochemaure J. Noninvasive estimation of systolic pulmonary artery pressure using Doppler echocardiography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1989; 96: 1258-1262.

103. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, Pochettino A, Kotloff RM. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2003; 167: 735-740.

104. Boyd MJ, Williams IP, Turton CW, Brooks N, Leech G, Millard FJ. Echocardiographic method for the estimation of pulmonary artery pressure in chronic lung disease. *Thorax* 1980; 35: 914-919.

105. Burgess MI, Ray S, Mogulkoc N, Egan J, Incalzi RA, Fuso L, Marino De R, Di Napoli A, Basso S, Pagliari G, Pistelli R. Doppler echocardiographic index of global right ventricular function. *Circulation* 2000; 101: E117.

106. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 838-847.

107. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Housten-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, Chamera E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Girgis RE, Hassoun PM. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2006; 174: 1034-1041.

108. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, Vogeser M, Neurohr C, Trautnitz M, Behr J. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2006; 173: 744-750.

109. Biernacki W, Flenley DC, Muir AL, MacNee W. Pulmonary hypertension and right ventricular function in patients with COPD. *Chest* 1988; 94: 1169-1175.

110. Mols P, Huynh CH, Dechamps P, Naeije N, Guillaume M, Ham H. Prediction of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease by radionuclide ventriculography. *Chest* 1989; 96: 1280-1284.

111. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya WA, Westwood MA, Stefanidis A, Ng LL, Pennell DJ, Mohiaddin RH, Nihoyannopoulos P, Gibbs JS. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005; 171: 1292-1297.

112. Deboeck G, Niset G, Lamotte M, Vachiery JL, Naeije R. Exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in chronic heart failure. *Eur Respir J* 2004; 23: 747-751.

113. Holverda S, Bogaard HJ, Groepenhoff H, Postmus PE, Boonstra A, Vonk-Noordegraaf A. Cardiopulmonary Exercise Test Characteristics in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Associated Pulmonary Hypertension. *Respiration* 2007:

114. Hansen JE, Ulubay G, Chow BF, Sun XG, Wasserman K. Mixed-expired and end-tidal CO2 distinguish between ventilation and perfusion defects during exercise testing in patients with lung and heart diseases. *Chest* 2007; 132: 977-983.

115. Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, Marcus JT, Smit HJ, Westerhof N, Postmus PE, Boonstra A, Vonk-Noordegraaf A. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J* 2008; 31: 759-764.

116. Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1997; 155: 1278-1282.

117. Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, Olschewski H, Peacock A, Pietra G, Rubin LJ, Simonneau G, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, McGregor K, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Barbera JA, Gibbs S, Hoeper M, Humbert M, Naeije R, Pepke-Zaba J. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243-2278.

118. Raeside D, Peacock A. Making measurements in the pulmonary circulation: when and how? *Thorax* 1997; 52: 9-11.

119. 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.

120. 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.

121. Timms RM, Khaja FU, Williams GW. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1985; 102: 29-36.

122. 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. *The American review of respiratory disease* 1985; 131: 493-498.

123. 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.

124. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995; 152: S77-121.

125. Fletcher EC, Luckett RA, Goodnight-White S, Miller CC, Qian W, Costarangos-Galarza C. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO2 above 60 mm Hg. *The American review of respiratory disease* 1992; 145: 1070-1076.

126. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1417-1431.

127. Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, Bastian A. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD--an investigation of six patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 386-390.

128. Stolz D, Rasch H, Linka A, Di Valentino M, Meyer A, Bögl K, Bruppacher K, Brutsche M, Tamm M. A randomized, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008:

129. Adnot S, Defouilloy C, Brun-Buisson C, Abrouk F, Piquet J, Lemaire F. Hemodynamic effects of urapidil in patients with pulmonary hypertension. A comparative study with hydralazine. *The American review of respiratory disease* 1987; 135: 288-293.

130. Saadjian AY, Philip-Joet FF, Vestri R, Arnaud AG. Long-term treatment of chronic obstructive lung disease by Nifedipine: an 18-month haemodynamic study. *Eur Respir J* 1988; 1: 716-720.

131. Bertoli L, Fusco M, Lo Cicero S, Micallef E, Busnardo I. Influence of ACE inhibition on pulmonary haemodynamics and function in patients in whom beta-blockers are contraindicated. *Postgrad Med J* 1986; 62 Suppl 1: 47-51.

132. Morrell NW, Higham MA, Phillips PG, Shakur BH, Robinson PJ, Beddoes RJ. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2005; 6: 88.

133. Adnot S, Kouyoumdjian C, Defouilloy C, Andrivet P, Sediame S, Herigault R, Fratacci MD. Hemodynamic and gas exchange responses to infusion of acetylcholine and inhalation of nitric oxide in patients with chronic obstructive lung disease and pulmonary hypertension. *The American review of respiratory disease* 1993; 148: 310-316.

134. Roger N, Barbera JA, Roca J, Rovira I, Gomez FP, Rodriguez-Roisin R. Nitric oxide inhalation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1997; 156: 800-806.

135. Vonbank K, Ziesche R, Higenbottam TW, Stiebellehner L, Petkov V, Schenk P, Germann P, Block LH. Controlled prospective randomised trial on the effects on pulmonary haemodynamics of the ambulatory long term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. *Thorax* 2003; 58: 289-293.

136. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, Carone M, Celli B, Engelen M, Fahy B, Garvey C, Goldstein R, Gosselink R, Lareau S, MacIntyre N, Maltais F, Morgan M, O'Donnell D, Prefault C, Reardon J, Rochester C, Schols A, Singh S, Troosters T. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2006; 173: 1390-1413.

137. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Karger G, Buss J, Juenger J, Holzapfel N, Opitz C, Winkler J, Herth FF, Wilkens H, Katus HA, Olschewski H, Grunig E. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1482-1489.

138. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, Weinmann G, Wood DE. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *The New England journal of medicine* 2003; 348: 2059-2073.

139. Oswald-Mammosser M, Kessler R, Massard G, Wihlm JM, Weitzenblum E, Lonsdorfer J. Effect of lung volume reduction surgery on gas exchange and pulmonary hemodynamics at rest and during exercise. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998; 158: 1020-1025.

140. Kubo K, Koizumi T, Fujimoto K, Matsuzawa Y, Yamanda T, Haniuda M, Takahashi S. Effects of lung volume reduction surgery on exercise pulmonary hemodynamics in severe emphysema. *Chest* 1998; 114: 1575-1582.

141. Criner GJ, Scharf SM, Falk JA, Gaughan JP, Sternberg AL, Patel NB, Fessler HE, Minai OA, Fishman AP. Effect of lung volume reduction surgery on resting pulmonary hemodynamics in severe emphysema. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007; 176: 253-260.

142. Weg IL, Rossoff L, McKeon K, Michael Graver L, Scharf SM. Development of pulmonary hypertension after lung volume reduction surgery. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999; 159: 552-556.

143. Bjortuft O, Simonsen S, Geiran OR, Fjeld JG, Skovlund E, Boe J. Pulmonary haemodynamics after single-lung transplantation for end-stage pulmonary parenchymal disease. *Eur Respir J* 1996; 9: 2007-2011.

144. Richalet JP, Donoso MV, Jimenez D, Antezana AM, Hudson C, Cortes G, Osorio J, Leon A. Chilean miners commuting from sea level to 4500 m: a prospective study. *High Alt Med Biol* 2002; 3: 159-166.

145. Suzuki YJ, Day RM, Tan CC, Sandven TH, Liang Q, Molkentin JD, Fanburg BL. Activation of GATA-4 by serotonin in pulmonary artery smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 17525-17531.

146. Heath D. Remodeling of the pulmonary vasculature in hypoxic lung disease. In: Peacock AJ, editor. Pulmonary circulation. London: Chapman & Hall; 1996. p. 171-179.

147. Marcos E, Fadel E, Sanchez O, Humbert M, Dartevelle P, Simonneau G, Hamon M, Adnot S, Eddahibi S. Serotonin transporter and receptors in various forms of human pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 552S-553S.

148. Guignabert C, Raffestin B, Benferhat R, Raoul W, Zadigue P, Rideau D, Hamon M, Adnot S, Eddahibi S. Serotonin transporter inhibition prevents and reverses monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Circulation* 2005; 111: 2812-2819.

149. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514-1519.

150. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007; 62: 411-415.

151. Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should). *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 522-525.

152. Mouthon L, Guillevin L, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: an autoimmune disease? *Eur Respir J* 2005; 26: 986-988.

153. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiological reviews* 2006; 86: 515-581.

154. Peinado VI, Ramirez J, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Barbera JA. Identification of vascular progenitor cells in pulmonary arteries of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 34: 257-263.

155. Eddahibi S, Morrell N, d'Ortho MP, Naeije R, Adnot S. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 1559-1572.

156. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008; 134: 808-814.

Annexe

Résumé

L'hypertension pulmonaire (PH) compliquant la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est associée à une augmentation du risque de décès. Le remodelage vasculaire pulmonaire en est la principale cause ; ce remodelage est le résultat de la combinaison des effets de l'hypoxie alvéolaire, d'une inflammation et de la perte du lit vasculaire pulmonaire. Sur le plan anatomique, on observe un épaississement de l'intima dû à une prolifération des cellules musculaires lisses (CML). Ces anomalies sont sous la dépendance du transporteur de la sérotonine (5-HTT). La quantité d'ARN messager du 5-HTT des CML humaines en culture est significativement plus élevée chez les sujets homozygotes pour la forme longue du promoteur de 5-HTT (LL), par rapport aux sujets hétérozygotes (LS) ou homozygotes pour la forme courte (SS), notamment en condition hypoxique. La pression artérielle pulmonaire (PAP) est significativement plus élevée chez les patients homozygotes LL (moy. 34 ± (ET)13 mm Hg), par rapport aux autres patients (22 ± 4 mm Hg et 23 ± 5 mm Hg ; $p<0,001$). Nous avons également observé que l'interleukine 6 (IL-6) sérique est corrélée à la PAP ($r=0,39$; $p< 0,001$). De plus, un polymorphisme fonctionnel du gène codant pour l'IL-6 G(–174)C est associé dans sa forme homozygote GG à une HP plus fréquente (Odds Ratio ajusté= 4.32; [Intervalle de confiance à 95%, 1.96-9.54]) et une PAP significativement plus élevée.

En conclusion, la prolifération des CML artérielles pulmonaires dans la BPCO est dépendante du 5-HTT et de l'inflammation. Cette prolifération est en partie induite par l'hypoxie alvéolaire entraînant un remodelage des petites artères et artérioles pulmonaires.

Mots-clés : hypertension pulmonaire, bronchopneumopathie chronique obstructive, hypoxie, sérotonine, inflammation