

HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE ET BRONCHOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE

M. NALDI (1), V. D'ORIO (2), R. LOUIS (3)

RÉSUMÉ : Cet article de revue résume les connaissances actuelles sur l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) secondaire à la bronchopathie chronique obstructive (BPCO). L'HTAP est définie par une PAP moyenne supérieure à 20 mmHg au repos. Elle est souvent précédée par une HTAP à l'effort. Sa présence est corrélée avec un risque accru d'hospitalisation et un mauvais pronostic vital. Les patients à risque de développer une HTAP sont les patients les plus hypoxémiques. La vasoconstriction hypoxique et un remodelage vasculaire sont les causes principales de l'affection. L'hyperinflation et l'hyperdistension thoraciques contribuent à la survenue de l'HTAP secondaire à la BPCO. Les auteurs reviennent les deux méthodes permettant d'évaluer l'HTAP. L'échocardiographie-Doppler est intéressante, car non invasive. Le cathétérisme cardiaque droit reste néanmoins le «gold standard». Le traitement de l'HTAP dans la BPCO est certainement justifié. Les vasodilatateurs aggravent l'hypoxémie et ne sont pas recommandés. Seule, l'oxygénothérapie au long cours a fait ses preuves dans le traitement. Les auteurs reviennent finalement les perspectives thérapeutiques potentielles

MOTS-CLÉS : HYPERTENSION PULMONAIRE - BPCO - HYPOXÉMIE

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION DUE TO COPD

SUMMARY : In this paper we review the current knowledge on pulmonary hypertension (PH) occurring in COPD. PH is defined as a mean pulmonary arterial pressure at rest greater than 20 mmHg measured by right heart catheterisation. PH is usually present during exercise before appearing at rest. PH in COPD increases the risk of hospitalisation and darkens the disease prognosis. Chronic hypoxemia is the major contributor to PH, but remodelling of arterial wall and mechanical factors such as hyperinflation also play a role. Transthoracic echocardiography is the most useful non invasive investigation, but right heart catheterisation is necessary to ascertain the diagnosis. Long term O₂ supplementation is the basis of the treatment while vasodilators may worsen hypoxemia.

KEYWORDS : PULMONARY HYPERTENSION - COPD - HYPOXEMIA

L'HTAP idiopathique ou associée à certaines affections systémiques, il nous a paru utile de préciser les aspects pathologiques qui prévalent actuellement à son installation et de les lier aux ressources thérapeutiques éventuelles. Dès lors, après une définition de l'HTAP et de son incidence dans le cadre de la BPCO, nous envisagerons successivement son socle physiopathologique et l'optimisation de sa prise en charge thérapeutique.

INTRODUCTION

La bronchopathie chronique obstructive (BPCO) représente un syndrome protéiforme qui traduit d'abord l'existence d'un trouble de la perméabilité bronchique, ses conséquences sur la qualité des échanges respiratoires, mais aussi une modification substantielle de la mécanique thoraco-pulmonaire, ensemble d'altérations qui dictent une prise en charge symptomatique et, dans certains cas, appelle un programme de revalidation.

A côté de ces aspects parenchymateux fonctionnels primaires, liés au syndrome obstructif, coexiste également une pathologie vasculaire qui touche l'arbre artériel pulmonaire, engendrée par des altérations fonctionnelles et un remodelage de ce circuit, et qui donne naissance au statut d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Ce tableau circulatoire, qui contribue *per se*, à la morbidité et à la mortalité de la BPCO, mérite une attention assez particulière. En effet, à une époque où se développent et s'organisent diverses stratégies dirigées vers le traitement de

DÉFINITION DE L'HTAP

La définition de l'HTAP n'est pas univoque. Pour certains, la notion de l'HTAP se réfère aux conditions de mesure de repos et de décubitus, prenant en référence la technique invasive du cathétérisme droit. L'HTAP est alors définie par l'existence d'une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 20 mmHg. Malgré l'observation d'une tendance à l'élévation progressive du niveau moyen de la PAPm avec le vieillissement, toute valeur supérieure à 20 mmHg est considérée comme anormale, quel que soit l'âge du sujet (1). D'autres auteurs, admettent une marge plus grande de la normalité et définissent l'HTAP par une PAPm supérieure à 25 mmHg (2). L'HTAP est alors considérée comme légère pour des valeurs de PAPm au repos de 25 à 35 mmHg, modérée pour des valeurs de 35 à 45 mmHg et sévère si le niveau de PAPm au repos dépasse 45 mmHg (2).

L'HTAP persistante, de repos, est souvent précédée par une période où l'on observe une élévation anormale de la PAPm à l'effort. Le seuil d'anormalité est situé à 30 mmHg pour un effort modéré de 30 à 40 Watts (2). Toutefois, l'usage a consacré le terme d'HTAP à l'élévation anor-

(1) Médecin spécialiste Pneumologue, Chef de clinique adjoint, (3) Professeur, Chef de Service, Service de Pneumologie, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège.

(2) Professeur, Chef de Service, Service des Urgences, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège.

male de la pression artérielle pulmonaire (PAP) dans les conditions de repos.

SIGNIFICATION DE L'HTAP POUR LE PRONOSTIC DE LA BPCO

L'existence d'une HTAP est fréquente dans le décours de la BPCO. Souvent d'importance modérée, son apparition traduit toutefois une évolution clinique défavorable et augure une réduction de l'espérance de survie.

Les études conduites par Kessler et al. (3) portant sur 64 patients atteints de BPCO admis pour exacerbation aiguë, et par Oswald-Mammoser et al. (4) portant sur 84 patients atteints de BPCO et recevant une oxygénothérapie au long cours (OLC), ont établi une corrélation significative entre le niveau de la PAPm et le risque d'hospitalisation (3), ainsi qu'avec le pronostic vital à court terme (4). Il faut remarquer que les indices habituels de sévérité de l'affection respiratoire, à savoir le VEMS et la PaO₂, n'avaient aucune valeur prédictive tant sur le risque d'hospitalisation, que sur la survie.

De manière plus spécifique, la survie est inversement corrélée à hauteur de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP), aux valeurs de PAP et à la sévérité de la dysfonction ventriculaire droite (1-5). A titre de référence, la probabilité de la survie à 5 ans, de patients atteints de BPCO sans HTAP est comprise entre 70 et 90%. Elle chute à 50% si une HTAP de l'ordre de 20 à 30 mmHg apparaît. Elle atteint seulement 30% si la PAPm est comprise entre 30 et 50 mmHg et avoisine 0% si l'HTAP est sévère (1). Le pronostic est tout aussi sévère lorsque les signes d'insuffisance cardiaque droite compliquent le tableau de la BPCO (5).

INCIDENCE DE L'HTAP DANS LE CADRE DE LA BPCO

La prévalence et l'incidence de l'HTAP dans la BPCO sont actuellement mal connues. Cette carence s'explique par la rareté des explorations hémodynamiques systématiques conduites à large échelle, tant par voie non-invasive (échocardiographie-Doppler), que par voie invasive (cathétérisme cardiaque droit).

A partir des maigres données de la littérature, l'incidence de l'HTAP apparaît néanmoins comme une complication assez fréquente dans la BPCO. Ainsi, Burrows et al. rapportent, au sein d'une cohorte de 50 patients dont l'indice de Tiffeneau (ratio VEMS/CV) est de 37%, que leur PAPm atteint en moyenne 26 mmHg (6). Toutefois, Weitzenblum et al., étudiant une série

plus large de 175 patients, dont l'atteinte fonctionnelle est similaire à celle du groupe précédent, remarquent une incidence d'HTAP de 35% (1). Plus récemment, Sharf et al. évaluant l'hémodynamique pulmonaire d'un groupe de 120 patients souffrant d'emphysème sévère objectivent que l'incidence de l'HTAP atteint 90,8% des patients considérés (7).

La reconnaissance de certains facteurs de risque au développement d'une HTAP dans la BPCO fait l'objet de diverses études. Parmi eux, une hypoxémie sévère sous la barre de 55mmHg constitue un facteur de risque majeur d'HTAP (8). Ce constat explique probablement l'incidence plus accusée de l'HTAP dans le type «bronchitique» des BPCO que dans le type «emphysémateux», l'hypoxémie étant plus fréquente et plus sévère dans la première condition clinique (9). Il existe également une corrélation satisfaisante entre la valeur de la PAPm et le déficit fonctionnel obstructif mesuré par spirométrie (9). Toutefois, la règle n'est pas aussi stricte et le niveau de PAPm peut varier pour une même atteinte fonctionnelle ou un même degré d'hypoxémie, indiquant que d'autres facteurs influencent aussi la circulation pulmonaire.

EVOLUTION DE L'HTAP

L'évolution de l'HTAP est habituellement lente chez le patient souffrant de BPCO. Weitzenblum et al. (10) rapportent une augmentation de la PAPm en moyenne de 0,6 mmHg par an. Toutefois, chez ceux dont l'hypoxémie progresse, l'accroissement tensionnel pulmonaire peut atteindre 1 à 2 mmHg par an. Kessler et al. (11) rapportent des chiffres similaires, indiquant en outre qu'une HTAP observée à l'effort est prédictive du développement ultérieur d'une HTAP de repos. Ces résultats suggèrent que des altérations fonctionnelles et/ou structurelles peuvent se manifester au niveau de l'arbre artériel pulmonaire bien avant l'apparition d'une HTAP permanente.

PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES HÉMO-DYNAMIQUES DANS L'HTAP

LA PRESSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE (PAP)

La pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) est fonction du niveau de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP), du débit cardiaque (DC) et de la pression régnant en aval du lit artériolaire pulmonaire (pression veineuse pulmonaire ou Pv).

En effet, considérant la chute de pression à travers la circulation pulmonaire («driving pressure»), à savoir le gradient de pression transpulmonaire (GPT) :

$$\text{GPT} = \text{PAPm} - \text{Pv}$$

Par analogie à la loi d'Ohm :

$$\text{GPT} = \text{RVP} * \text{DC}, \text{ ou}$$

$$\text{PAPm} - \text{Pv} = \text{RVP} * \text{DC}$$

D'où, les valeurs de pression artérielle pulmonaire moyenne et de résistance vasculaire pulmonaire qui s'écrivent :

$$\text{PAPm} = (\text{RVP} * \text{DC}) + \text{Pv}, \text{ et}$$

$$\text{RVP} = (\text{PAPm} - \text{Pv}) / \text{DC}$$

Les valeurs des pressions PAPm et Pv, ainsi que celle du DC, peuvent être obtenues par cathétérisme cardiaque droit. Bien qu'absorbant l'entièreté du DC, la circulation pulmonaire normale est un circuit à basse pression en raison du faible tonus vasculaire au repos. A partir de l'équation rappelée ci-dessus, la naissance d'une HTAP peut donc être liée à l'accroissement de RVP, du DC (HTAP hyperkinétique) ou encore de Pv (HTAP passive).

Deux types d'hypertension pulmonaire ont été naturellement définis. L'HTAP postcapillaire est caractérisée par une augmentation de Pv et un GPT normal, comme c'est le cas dans l'insuffisance cardiaque gauche, la pathologie valvulaire mitrale ou la maladie pulmonaire veino-occlusive. L'HTAP précapillaire traduit la normalité de Pv (<15 mmHg) et un GPT augmenté. Elle se rencontre soit dans un profil hémodynamique hyperkinétique (cirrrose, shunts...), soit lors d'une augmentation de RVP. Pareille augmentation de la résistance est secondaire à une réduction de surface globale de section des artères pulmonaires distales (principalement résistives) et/ou proximales (principalement capacitives) (2). C'est cette situation d'HTAP par accroissement de RVP qui nous intéresse dans le cadre de la BPCO.

LA RÉSISTANCE VASCULAIRE PULMONAIRE (RVP)

Le calcul ohmique de RVP permet de quantifier les anomalies qui touchent le lit artériel pulmonaire. La RVP peut être simplement exprimée en unités Wood (1 mmHg/L*min). La valeur obtenue fait référence à la géométrie des artérioles pulmonaires distales (à caractère plus résistif que capacitif). Toutefois, la RVP peut aussi rendre compte d'une anomalie de viscosité sanguine (accroissement de l'hématocrite) ou encore d'une compression vasculaire extrinsèque (élévation de la pression gazeuse alvéolaire ou de la pression pleurale). L'hypertension artérielle pul-

monaire peut être le résultat de trois formes d'influences intrinsèques : vasoconstriction, remodelage de la paroi artériolaire ou thrombose. Elle peut ainsi comporter soit un mécanisme irréversible, soit une composante réversible. Celle-ci est tributaire du tonus vasomoteur et peut contribuer de manière essentielle ou dominante au niveau de la RVP. Le tonus vasomoteur pulmonaire dépend d'une interrelation complexe entre l'endothélium, les fibres musculaires lisses vasculaires et les éléments figurés sanguins ou les facteurs plasmatiques (2).

MÉCANISMES DE L'HTAP DANS LA BPCO

LA VASOCONSTRICTION PULMONAIRE HYPOXIQUE ET LE REMODELAGE VASCULAIRE PULMONAIRE

L'accroissement de RVP dans le cadre de la BPCO résulte essentiellement d'une adaptation physiopathologique dans laquelle intervient le phénomène de vasoconstriction pulmonaire hypoxique. Un certain degré de dysfonction endothéliale ainsi qu'un processus inflammatoire artériolaire sont autant d'autres facteurs qui conduisent au remodelage vasculaire pulmonaire, qui en retour, aggrave le niveau de résistance vasculaire pulmonaire (fig.1).

La vasoconstriction pulmonaire hypoxique (VPH) est probablement le facteur primordial du processus de remodelage du circuit artériel pulmonaire (12-13). L'hypoxie alvéolaire met en route un processus local adaptatif puissant qui limite le débit vers les alvéoles appauvries en oxygène, au profit des zones les mieux oxygénées. L'accroissement de RVP est donc attendu en présence d'une hypoxémie, et son importance est fonction du degré d'hypoxémie existant (2). La nature biochimique de ce mécanisme adaptatif demeure incertaine. Chez le BPCO, l'hypoxémie est essentiellement secondaire à une hétérogénéité des rapports ventilation/perfusion, et la VPH tend à restaurer un rapport optimal. Elle contribue ainsi à améliorer la PaO² (14). L'effet de la VPH est d'autant plus appréciable que la BPCO est moins sévère. L'expression de la VCP hypoxique est en effet d'autant moindre que les modifications structurales des artérioles pulmonaires sont sévères (14).

Il existe par ailleurs chez le patient atteint de BPCO, un état de dysfonction endothéliale qui engendre une hyper-réactivité vasculaire à l'hypoxie. Le niveau de RVP est donc généralement majoré par une vasoconstriction inadéquate, dont la persistance conduit au remodelage vasculaire irréversible (15). On retrouve dans ces circonstances une augmentation de l'expression

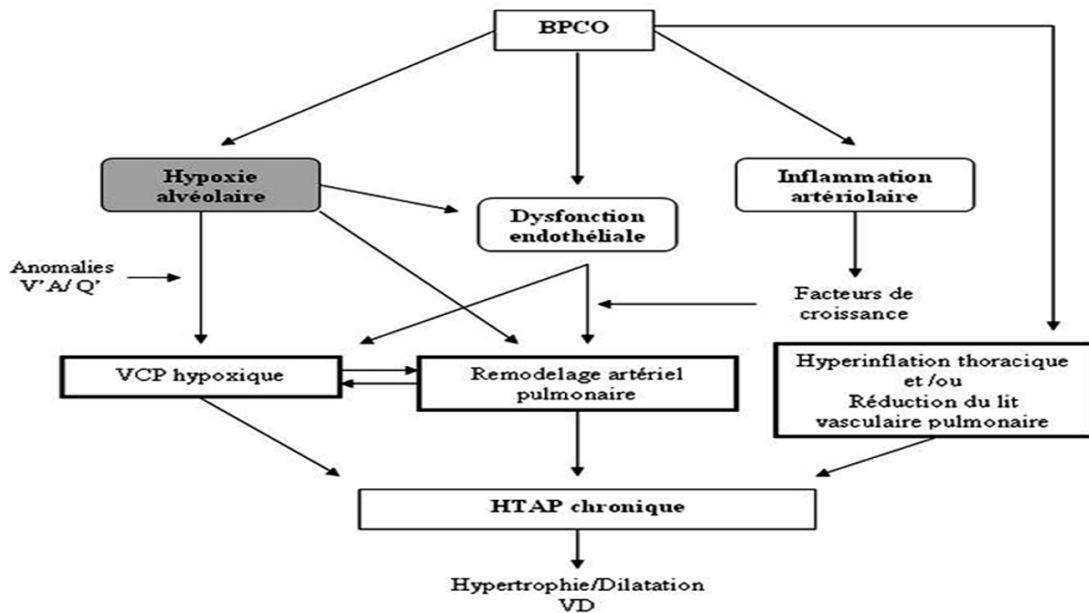


Fig.1 : Facteurs à l'origine d'une HPAP chronique chez le patient atteint de BPCO

vasculaire de l'endothéline-1(ET-1), puissant vasoconstricteur d'origine endothéliale possédant en outre des propriétés mitogènes (16). A l'opposé, on peut également mettre en évidence une réduction de l'expression de la NO-synthase endothéliale chez le patient atteint de BPCO avec HTAP. Il en résulte une chute de production de NO dont on connaît l'effet vasodilatateur puissant et les propriétés antiprolifératives (17).

Le remodelage vasculaire pulmonaire est assez comparable à celui retrouvé chez le sujet sain vivant en haute altitude. Par analogie avec l'HTAP d'altitude, on considère que le remodelage vasculaire apparaît dans la BPCO pour des valeurs d'hypoxémie estimées à 55-60 mmHg. Il semble toutefois exister une importante variabilité interindividuelle à la réponse à l'hypoxie chronique, au même titre qu'à l'hypoxie aiguë (18). Les anomalies structurelles consistent en un épaissement de l'intima artériolaire induite par une prolifération de cellules musculaires lisses longitudinales et par un dépôt de fibres élastiques et collagènes (14). Un tel épaissement réduit la lumière vasculaire et augmente ainsi la RVP. En cas d'hypoxémie sévère et chronique, le remodelage se complète par une hypertrophie de la couche musculaire lisse circulaire de la média (18).

Le remodelage vasculaire pulmonaire serait la conséquence, non seulement de la VCP hypoxique et d'une dysfonction endothéliale, mais également de cytokines et de facteurs de croissance d'origine inflammatoire. Un proces-

sus inflammatoire artériolaire paraît bien participer, en effet, au développement de l'HTAP chronique. Une infiltration lymphocytaire T à prédominance CD8 a été objectivée au niveau de l'adventice artériolaire chez le patient atteint de BPCO, même à un stade débutant de l'affection, et indépendamment de l'existence d'une hypoxémie. Le nombre de cellules inflammatoires apparaît directement corrélé à l'élargissement de l'intima et inversement corrélé à la fonction endothéliale (19).

LES FACTEURS EXTRAVASCULAIRES RESPONSABLES DE L'ACCROISSEMENT DE RVP

Des facteurs mécaniques peuvent également jouer un rôle dans l'accroissement de RVP.

L'hyperinflation thoracique (augmentation de VR/CPT et de CRF) entraîne des distorsions et compressions des vaisseaux intra-alvéolaires. La RVP des vaisseaux intra-alvéolaires augmente donc avec l'augmentation globale des volumes pulmonaires. Quoique l'hyperinflation, entraîne une diminution de la RVP des vaisseaux extra-alvéolaires secondaire à une baisse de la pression intrathoracique, la résultante est néanmoins une majoration des RVP globales.

En cas d'obstruction bronchique sévère, et notamment en cas d'exacerbation bronchitique aiguë, un «air trapping» à l'expiration entraîne un effet de PEEP intrinsèque. Celle-ci augmente la pression alvéolaire et la pression intrathoracique, d'où une majoration plus importante des RVP intra-alvéolaires conjointement à une aug-

mentation des RVP extra-alvéolaires, et donc des RVP globales (20).

L'emphysème diffus avec hyperdistension est responsable d'une destruction d'une portion du lit vasculaire pulmonaire et contribue à l'augmentation des RVP, de même qu'à une sensibilisation à la VPH (20).

Une hyperinflation dynamique peut se manifester à l'effort chez certains patients atteints de BPCO. On note, en effet, une majoration des volumes pulmonaires en fin d'expiration, ce qui permet d'augmenter les débits expiratoires. Cette hyperinflation dynamique et l'augmentation de la pression intra-alvéolaire en phase expiratoire augmentent les RVP globales à l'effort (20-22).

Enfin, de façon plus accessoire, l'hypervolémie et l'hyperviscosité associées à la polyglobulie post-hypoxique, l'acidose et l'hypercapnie sont aussi des facteurs contribuant à l'élévation de PAPm (2-20).

FACTEURS AIGUS MAJORANT L'HTAP CHRONIQUE

Le niveau d'HTAP peut s'aggraver brusquement en cas d'exacerbation bronchitique aiguë. Lors du sommeil, les valeurs de PAP peuvent augmenter de 15 à 20 mmHg pendant la phase REM, et indépendamment de l'association à un éventuel syndrome d'apnée du sommeil. Dans ces circonstances, l'aggravation de l'HTAP est étroitement corrélée à la chute de la PaO₂ (21).

L'effort peut être à l'origine d'un accroissement important de l'HTAP. Dans les conditions physiologiques, l'augmentation de PAPm demeure de faible importance au cours d'un effort, même intense. En moyenne, l'augmentation de PAPm par unité de DC est trois fois plus importante chez le patient atteint de BPCO par rapport aux sujets normaux (3,8 *versus* 1,3 mmHg/L/min). Cette augmentation de la PAPm s'explique par le fait qu'en l'absence d'une défaillance cardiaque droite, l'adaptation du DC demeure normale dans le cadre de la BPCO. Par contre, l'absence de recrutement vasculaire pulmonaire est limité et RVP est constant. Il en résulte que l'élévation de PAPm suit celle du DC (22). En outre, une hypoxie est fréquemment rencontrée à l'effort dans le cadre de la BPCO. La RVP peut donc éventuellement s'accroître par une majoration de la VPH, elle-même tributaire d'une réduction de la PvO₂, du pH, et à une majoration du tonus sympathique (2). Enfin, le remodelage artériel pulmonaire réduit la compliance du circuit artériel et contribue à renforcer l'à-coup systolique.

Ajoutons que l'apparition d'un état d'hyperinflation dynamique, secondaire à l'obstruction bronchique, renforce aussi le niveau des RVP globales à l'effort (20-22).

La répétition des efforts qui s'accompagne d'une telle HTAP peut finalement conduire à une insuffisance cardiaque droite (21).

MÉTHODES DE MESURE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE

Deux méthodes sont actuellement à la disposition du clinicien pour apprécier la PAP : L'échocardiographie-Doppler et le cathétérisme cardiaque droit.

L'ÉCHOCARDIOGRAPHIE

C'est la méthode de référence non invasive qui permet de mettre en évidence l'existence d'une HTAP.

Pressions artérielles pulmonaires systolique (PAPsys) et diastolique (PAPdia)

Le Doppler continu permet d'estimer la PAPsys, pourvu que soit présente une insuffisance de la valvule tricuspide. On détermine en effet le gradient de pression systolique transtricuspidien suivant l'équation simplifiée de Bernouilli :

$$P_{\text{systVD}} - P_{\text{od}} = 4 V_{\text{tr}}^2$$

où V_{tr} = vitesse maximale du flux transtricuspidien en fin de systole.

P_{systVD} = pression téléstolique du ventricule droit.

P_{od} = pression auriculaire droite moyenne.

En l'absence de sténose pulmonaire, P_{APsys} et P_{systVD} étant équivalentes :

$$P_{\text{APsys}} = 4 V_{\text{tr}}^2 + P_{\text{od}}$$

La P_{od} est le plus souvent fixée arbitrairement à 5 mmHg, ou à 10 mmHg en cas d'insuffisance cardiaque droite (2-23).

La même procédure permet d'évaluer la PAP diastolique, en présence d'une insuffisance de la valvule pulmonaire :

$$P_{\text{APdia}} = 4 V_{\text{Dip}}^2 + P_{\text{od}}$$

où V_{Dip} = vitesse maximale du flux d'insuffisance pulmonaire en fin de diastole (2).

Pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm)

Le Doppler pulsé permet la mesure de la vélocité du flux sanguin dans le tronc commun de l'artère pulmonaire. Le temps d'accélération (T_{ac}) entre le début de l'éjection et le pic de vitesse systolique est réduit en cas d'HTAP. Il existe une bonne corrélation entre le T_{ac} et la PAPm (2).

Limites de l'échocardiographie

- Elle est difficilement réalisable chez les patients «peu échogènes», ou en l'absence de fenêtre acoustique, notamment chez les patients avec hyperdistension thoracique (23).

- La PAP systolique ne peut être évaluée en l'absence d'insuffisance tricuspiddienne, soit chez au moins 25% des patients atteints de BPCO (23).

- Le patient doit être en rythme sinusal pour un enregistrement correct de la Vtr (2).

- L'erreur moyenne d'estimation de la PAPsys et de la PAPm est de l'ordre de 7 à 10 mmHg, erreur qui n'est pas négligeable chez les patients atteints de BPCO, dont l'HTAP est souvent modérée (23).

LE CATHÉTÉRISME CARDIAQUE DROIT

Cette technique demeure le «gold standard» pour le diagnostic et la caractérisation de l'HTAP. Elle permet non seulement de quantifier la sévérité de l'hypertension, ses répercussions sur la valeur du DC, mais également les valeurs de RVP, la Pv et la pression capillaire effective (24-25). Elle permet par ailleurs d'évaluer avec précision l'importance de la réponse aux vasodilatateurs (26) et à l'oxygénothérapie (fig. 2).

En présence d'une HTAP, la dysfonction ventriculaire droite se caractérise par un DC réduit, une augmentation de la Pod et de la pression télédiastolique du VD, par dilatation congestive et/ou hypertrophie pariétale (2).

Le test de vasoréactivité permet de distinguer entre composante fixée et composante réversible de l'HTAP. On utilise le plus souvent du NO inhalé à raison de 10 ppm. Une réponse significative à un agent vasodilatateur est définie par une réduction de la PAPm ou du niveau de RVP d'au moins 20% (26). Un test à l'oxygène par la ventilation d'un mélange à 28% de FiO₂ peut être envisagé chez les patients hypoxémiques.

Indications du cathétérisme cardiaque droit en cas de BPCO

La suspicion d'une HTAP est d'abord évoquée sur des bases non invasives. La normalité de la PAPsys en échographie cardiaque exclut toute autre forme d'exploration hémodynamique.

Nous estimons qu'une exploration par cathétérisme droit doit être évoquée dans les conditions suivantes :

- L'impossibilité d'une exploration échographique satisfaisante,
- La découverte d'une PAPsys d'au moins 50 mmHg à l'échocardiographie,
- La suspicion d'une HTAP mixte, pré et post-capillaire,
- L'éventualité d'une transplantation pulmonaire ou d'une chirurgie de réduction de volume pulmonaire (23).

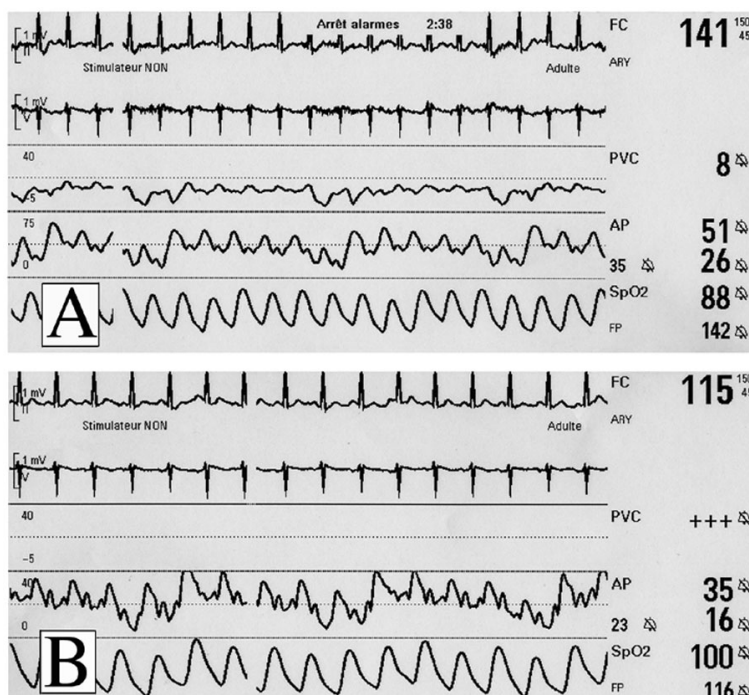


Fig.2 : Exemple d'enregistrement hémodynamique pulmonaire obtenu par voie invasive chez une femme de 58 ans souffrant de BPCO sévère avec hypoxémie artérielle :

(A) Les valeurs basales sont rapportées alors que le sujet ventile à l'air ambiant. Elles montrent que : la saturation artérielle en oxygène (SaO₂) = 88%, PAPsys = 51 mmHg, PAPdia = 26 mmHg et PAPm = 35 mmHg. Le DC = 5400 ml/min. La PAP occluse = 7 mmHg. Les RVP sont calculées à 6.00 UW (normes = 0.5 - 2) ;

(B) Après inhalation d'un mélange enrichi en O₂ (FiO₂ = 28%), la SaO₂ est à 100%, et les valeurs hémodynamiques sont : Une PAPsys = 35 mmHg, PAPdia = 16 mmHg, et PAPm = 23 mmHg. Le DC = 5700 ml/min. La PAP occluse reste stable à 7 mmHg. Les RVP sont calculées à 4.34 UW

TRAITEMENT DE L'HTAP CHEZ LE PATIENT ATTEINT DE BPCO

Corrélations entre morbidité, mortalité, insuffisance cardiaque et HTAP, sont autant de facteurs qui supportent la justification d'une prise en charge thérapeutique.

LES AGENTS VASODILATEURS DISPONIBLES

Plusieurs classes de vasodilatateurs (VSDL) sont actuellement connues (Tableau I).

Les VSDL conventionnels sont non sélectifs et agissent sur la circulation pulmonaire et systémique (21-27).

D'autres vasodilatateurs ont été développés depuis les années 1990, essentiellement pour la prise en charge de l'HTAP idiopathique, non seulement en égard de leur effet vasodilatateur, mais également en égard de leur effet anti-prolifératif au niveau de la paroi artériolaire («*de-remodelling*»). Ces VSDL ne sont pas sélectifs de la circulation pulmonaire, hormis le NO inhalé, le sildenafil et certains antagonistes des récepteurs de la 5-HT en cours d'évaluation.

Le NO (oxyde nitrique) est synthétisé par la NO-synthétase à partir d'oxygène et de L-arginine. Il active la production de cGMP (cyclic

guanosine monophosphate) qui stimule des protéines-kinases à l'origine d'une vasodilatation. Les inhibiteurs de la cGMP phosphodiesterase, tel le sildenafil, augmentent la concentration intra-cellulaire de cGMP et peuvent donc accentuer les effets du NO endogène ou inhalé (27-28).

L'UTILISATION DES VASODILATEURS DANS L'HTAP ASSOCIÉE À LA BPCO

L'expérience en matière de vasodilatation pulmonaire dans le cadre de l'HTAP liée à la BPCO est limitée aux agents anticalciques et au NO inhalé.

Les inhibiteurs des canaux calciques : utilisés sur une courte période, ils réduisent la PAPm et augmentent le DC tant au repos qu'à l'effort. A long terme cependant, leur effet disparaît ou s'atténue très fortement. De plus, l'administration de nifédipine chez le patient atteint de BPCO peut aggraver les échanges gazeux. Cette éventualité est liée à la suppression de la VPH dans les territoires faiblement ventilés, au repos et à l'effort (21-28).

Le NO inhalé : cet agent est sélectif d'une vasodilatation artérielle pulmonaire, lié au fait que le NO est immédiatement inactivé par sa combinaison à l'hémoglobine. L'effet du NO sur la PAP s'établit selon une relation linéaire dose-effet. Comme les autres vasodilatateurs, le NO inhibe la VPH dans les territoires mal ventilés et altère ainsi le rapport ventilation/perfusion. De plus, sa toxicité en usage continu et chronique est bien connue. Son usage reste donc limité aux phénomènes paroxystiques d'HTAP et aux tests de vasoréactivité (21-28).

Ces limitations réduisent le recours aux vasodilatateurs pour le traitement chronique des patients souffrant d'HTAP liée à la maladie obstructive bronchique.

L'OXYGÉNOTHÉRAPIE AU LONG COURS

Diverses études conduites dans les années 80 et à grandes échelles telles MRC (Medical Research Council) et NOTT (Nocturnal Oxygen Therapy Trial), ont clairement démontré que l'oxygénothérapie au long cours (OLC) stabilise, voire réduit l'HTAP, chez le patient hypoxémique, et améliore l'espérance de vie, alors même que la PAPm est rarement normalisée (21-27). Ashutosh et al., ont précisé que la survie était essentiellement accrue chez les patients qui répondent par une baisse de la PAPm à un supplément d'O₂ (29). Il semble donc que les réponders «*aigus*» à l'oxygénothérapie puissent le mieux répondre à l'OLC (Fig. 2). Il n'est cepen-

TABLEAU I : VASODILATEURS ARTÉRIELS NON SÉLECTIFS SYSTÉMIQUES ET PULMONAIRES, ET VASODILATEURS SÉLECTIFS PULMONAIRES

<i>Les VsdL Conventionnels</i>	
<i>Classe</i>	<i>Agent Vasodilatateur</i>
Les inhibiteurs calciques	nifédipine et diltiazem...
Les bêta-agonistes	isoproterenol
Les alpha-antagonistes	phentolamine et prazosine...
Les dérivés nitrés	trinitrine
Les inhibiteurs de l'ACE	captopril, lisinopril...
Les sartans	losartan, valsartan...
Les vasodilatateurs directs	diazoxide et hydralazine...
<i>Les autres vasodilatateurs</i>	
<i>Classe</i>	<i>Agent Vasodilatateur</i>
Prostaglandine PGI ₂ (prostacyclin) et les analogues de la PGI ₂	epoprostenol I.V. (PGI ₂) treprostinil s.c., iloprost inhalé, beraprost oral
Les antagonistes de l'endothéline (ET)-1	bosentan oral (antagoniste récepteurs ET-A et ET-B), sitaxsentan (antagoniste sélectif récepteurs ET-A)
La voie du NO	NO inhalé, inhibiteurs de la cGMP phosphodiesterase (sildenafil...), L-arginine
Les antagonistes de la sérotonine	GR 127935: antagoniste des récepteurs 5-HT (1B/1D)

nant pas connu si les altérations liées au remodelage des vaisseaux pulmonaires sont réversibles sous OLC dans la BPCO, à l'instar des sujets normaux vivant en altitude et séjournant ensuite en bord de mer.

PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Le "spiked delivery" du NO

Le risque délétère du NO, comme celui des autres vasodilatateurs, est celui d'une suppression du mécanisme de VPH à l'adresse des zones peu ventilées. Dans le cadre de la BPCO, ces zones sont caractérisées par une obstruction bronchique ou par l'altération des propriétés élastiques des alvéoles, conduisant à l'allongement de leur constante de temps. Dès lors, si le NO pouvait être inhalé dans les seules zones plus saines, à constante de temps courte, alors le risque d'une hypoxie induite devrait être réduit. C'est précisément le but du «spiked delivery of NO», soit l'administration de petits bolus de NO au début de la phase inspiratoire. Il améliore les rapports ventilation/perfusion par redistribution préférentielle de la perfusion dans les zones bien ventilées, au détriment des zones mal ventilées. On garderait donc un effet vasodilatateur mais sans effet délétère sur les échanges gazeux (28). Cependant, il n'existe actuellement aucune étude à grande échelle qui puisse vérifier le réalisme d'une telle hypothèse de traitement, fait essentiellement dû aux difficultés d'ordre technologique.

La réversibilité du remodelage de la circulation pulmonaire

Dans L'HTAP idiopathique, les vasodilatateurs agissant sur la fonction endothéliale permettent d'obtenir une régression des lésions de remodelage artériel. C'est le cas des analogues de la PGI₂ et des inhibiteurs de l'endothéline. En raison des similitudes dans la pathogénie de l'HTAP idiopathique et celle de l'HTAP associée à la BPCO, il est légitime d'imaginer l'obtention d'un effet bénéfique de ces mêmes drogues dans la BPCO. Des études concernant les effets à court et à long terme de ces médications dans le cadre de la BPCO sont néanmoins à l'état embryonnaire (28).

Il est à remarquer que Thabaut G et al., dans une étude rétrospective portant sur 250 patients atteints de BPCO sévère, ont individualisé un sous-groupe de patients présentant une affection à prédominance vasculaire et qui pourraient théoriquement bénéficier d'un traitement par vasodilatateurs. Ces patients étaient caractérisés par une altération modérée des débits expira-

toires (VEMS moyen, 48.5%) contrastant avec une PAPm élevée (PAPm, 39.8 mmHg) et une hypoxémie sévère (PaO₂ moyenne, 46.2 mmHg). Suivant ces auteurs, ce groupe atypique de patients présente une atteinte vasculaire qui semble prédominante. Les auteurs supposent que l'effet des vasodilatateurs pourrait être plus prononcé dans ce groupe de patients. Des études randomisées et contrôlées sont nécessaires afin répondre à cette interrogation (30).

En conclusion, la BPCO s'accompagne souvent d'une hypertension artérielle pulmonaire qui témoigne alors d'un pronostic d'autant plus sombre que l'HTAP est sévère. Seule, l'oxygénothérapie au longs cours semble en améliorer l'issue. Le traitement par vasodilatateurs n'a actuellement démontré aucune preuve d'efficacité et demeure à ce jour déconseillé en raison des effets potentiellement délétères sur les échanges gazeux de ces patients.

RÉFÉRENCES

1. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, et al.— Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1981, **36**, 752-758.
2. Chemla D, Castelain V, Hervé P, et al.— Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2002, **20**, 1314-1331.
3. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, et al.— Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, **159**, 158-164.
4. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E.— Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest*, 1995, **107**, 1193-1198.
5. Traver GA, Cline MG, Burrows B.— Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a 15 year follow-up study. *Am Rev Respir Dis*, 1979, **119**, 895-902.
6. Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, et al.— Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med*, 1972, **286**, 912-918.
7. Sharf SM, Iqbal M, Keller C, et al.— Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, **166**, 314-322.
8. Williams BT, Nicholl JP.— Prevalence of hypoxaemic chronic obstructive lung disease with reference to long-term oxygen therapy. *Lancet*, 1985, **2**, 369-72.
9. Weitzenblum E, Roeslin N, Hirth C, et al.— Etude comparative des données cliniques et de la fonction respiratoire entre la bronchite chronique et l'emphysème primitif. *Respiration*, 1970, **27**, 493-510.
10. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, et al.— Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, 1984, **130**, 993-998.
11. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, et al.— Natural history of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, **164**, 219-224.

12. MacNee W.— Pathophysiology of cor pulmonare in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, **150**, 833-852, 1158-1168.
13. Heath D.— Remodelling of the pulmonary vasculature in hypoxic lung disease. In : Peacock AJ, ed. *Pulmonary circulation*. London: Chapman & Hall, 1996, 171, 9.
14. Barberà JA, Riverola A, Roca J, et al.— Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, **149**, 423-429.
15. Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA, et al.— Impairment of endothelium dependant pulmonary artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med*, 1991, **324**, 1539-1547.
16. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al.— Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 1993, **328**, 1732-1739.
17. Giaid A, Saleh D.— Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 1995, **333**, 214-221.
18. Wright JL, Petty T, Thurlbeck WM.— Analysis of the structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD. *Lung*, 1992, **170**, 109-124.
19. Peinado VI, Barberà JA, Abate P, et al.— Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, **159**, 1605-1611.
20. Murray JF, Nadel JA.— *Textbook of Respiratory Medicine*. Second Edition. By W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1988, 1778-1791.
21. Weitzenblum E, Demedts M.— Treatment of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. in Postma DS, Siafakas NM Ed., Management of chronic obstructive pulmonary disease. ERS Journals UK. *Eur Respir Mon*, 1998, **7**, 180-188.
22. Agusti AGN, Cotes J, Wagner PD.— Response to exercise in lung diseases. in Roca J, Whipp BJ, Ed. Clinical exercise testing. ERS Journals UK. *Eur Respir Mon*, 1997, **6**, 32-50.
23. Weitzenblum E, Chaouat A, Ehrhart M, et al.— Exploration de la circulation pulmonaire et du coeur droit. In Huchon G, Roche N, Ed. *Bronchopathies chroniques obstructives*, Margaux Orange, Paris, 2003, 311-325.
24. Cope DK, Allison RC, Parmentier JL, et al.— Measurement of effective pulmonary capillary pressure using the pressure profile after pulmonary artery occlusion. *Cric Care Med*, 1986, **14**, 16-22.
25. Hoepfer MM, Maier R, Tongers J, et al.— Determination of cardiac output by Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, **160**, 535-541.
26. Krasuski RA, Warner JJ, Wang A, et al.— Inhaled nitric oxide selectively dilates pulmonary vasculature in adult patients with pulmonary hypertension, irrespective of etiology. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **30**, 2204-2211.
27. Weitzenblum E, Kessler R, Oswald M, Fraise Ph. — Medical treatment of pulmonary hypertension in chronic lung disease. *Eur Respir J*, 1994, **7**, 148-152.
28. Delcroix M, Dorfmueller P, MacLean MR, et al.— Pulmonary hypertension: future therapies. In ERS Journals UK. *Eur Respir Mon*, 2003, **27**, 84-109.
29. Ashutosh K, Mead G, Dunsky M.— Early effects of oxygen administration and prognosis in chronic obstructive pulmonary disease and cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis*, 1983, **127**, 399-404.
30. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al.— Pulmonary Hemodynamics in advanced COPD Candidates for Lung Volume Reduction Surgery or Lung Transplantation. *Chest*, 2005, **127**, 1531-1536.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Docteur M. Naldi, Service de Pneumologie, CHBAH, 4100 Seraing, Belgique.