

# Intérêt de l'épreuve fonctionnelle d'exercice dans la détection de l'hypertension pulmonaire d'exercice

C. Chenivresse<sup>1</sup>, V. Rachenne<sup>2</sup>, C. Fournier<sup>1</sup>, S. Leroy<sup>1</sup>, R. Nevière<sup>3</sup>, T. Le Tourneau<sup>2</sup>, B. Wallaert<sup>1</sup>

## Résumé

**Objectif** Évaluer l'intérêt de l'épreuve fonctionnelle d'exercice (EFX) dans la détection de l'hypertension pulmonaire (HP) d'exercice.

**Introduction** L'EFX est un examen clef dans l'exploration d'une dyspnée d'effort. Récemment l'HP d'exercice a été mise en évidence comme étant une cause possible de dyspnée d'effort. Cependant les caractéristiques de l'EFX au cours de l'HP d'exercice ne sont pas connues.

**Méthodes** 39 patients ayant bénéficié d'une EFX et d'une échocardiographie d'effort pour investigation d'une dyspnée d'effort ont été étudiés de façon prospective. Ils étaient séparés en 3 groupes selon l'existence ou non d'une HP de repos [pression artérielle pulmonaire systolique  $\geq 35$  mmHg] et/ou d'exercice [pression artérielle pulmonaire systolique  $\geq 45$  mmHg]: 1) absence d'HP; 2) HP d'exercice sans HP de repos; 3) HP de repos. Les caractéristiques fonctionnelles d'exercice étaient analysées pour chaque groupe.

**Résultats** Au pic de l'exercice, les patients développant une HP d'exercice avaient un rapport  $V_D/V_T$  et un gradient en  $CO_2$  ( $P[a-ET]CO_2$ ) significativement plus élevés que les patients sans HP d'exercice ( $V_D/V_T$  à  $0,38 \pm 0,1$  vs.  $0,29 \pm 0,11$  et  $P[a-ET]CO_2$  à  $4,6 \pm 3,1$  vs.  $1 \pm 3,8$  mmHg). L'augmentation du  $V_D/V_T$  et du  $P[a-ET]CO_2$  au pic était retrouvée chez les patients ayant une HP de repos. Un rapport  $V_D/V_T$  au pic supérieur à 0,34 permettait de prédire l'existence d'une HP d'exercice avec une sensibilité de 72,7 %, une spécificité de 71 %, une VPP de 72,7 % et une VPN de 70,1 %.

**Conclusion** Les patients développant une HP à l'exercice présentent des anomalies de l'espace mort à l'effort, identifiées par l'EFX. L'EFX peut apporter des éléments utiles pour la sélection des patients justifiant une exploration hémodynamique d'effort.

**Mots-clés** : Hypertension pulmonaire • Exercice • Epreuve fonctionnelle d'exercice • Espace mort •  $V_D/V_T$  • End-tidal  $PCO_2$ .

<sup>1</sup> Clinique des Maladies Respiratoires, Hôpital Calmette, CHRU Lille, France.

<sup>2</sup> Service d'Explorations Fonctionnelles Cardiologiques, Hôpital Cardiologique, CHRU Lille, France.

<sup>3</sup> Service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires, Hôpital Calmette, CHRU Lille, France.

**Correspondance** : B. Wallaert  
Clinique des Maladies Respiratoires, Hôpital Albert Calmette,  
Boulevard du Professeur Leclercq, 59037 Lille Cedex.  
bwallaert@chru-lille.fr

Réception version princeps à la Revue : 13.09.2005.

Retour aux auteurs pour révision : 11.10.2005.

Réception 1<sup>ère</sup> version révisée : 07.11.2005.

Acceptation définitive : 09.11.2005.

Rev Mal Respir 2006 ; 23 : 141-8

## Cardiopulmonary exercise testing in exercise induced pulmonary hypertension

C. Chenivesse, V. Rachenne, C. Fournier, S. Leroy, R. Nevière, T. Le Tourneau, B. Wallaert

### Summary

**Objective** To determine the accuracy of cardiopulmonary exercise-testing (CPET) in detecting exercise-induced pulmonary hypertension.

**Background** CPET plays a key role in the investigation of exertional breathlessness. Exercise-induced pulmonary hypertension has been recently demonstrated to be a cause of exertional dyspnea. However, the features of CPET associated with the condition are still unknown.

**Methods** We prospectively studied CPET and exercise echocardiography characteristics in 39 patients complaining of exertional breathlessness. Patients could be divided into 3 groups as follows: 1) control subjects having normal pulmonary arterial pressure at rest [pulmonary arterial systolic pressure < 35 mmHg] and at peak exercise [pulmonary arterial systolic pressure < 45 mmHg]; 2) patients having exercise-induced PH; 3) patients having resting PH. Results from CPET have been analyzed within each group.

**Results** Patients developing exercise-induced PH revealed an increased  $V_D/V_T$  ratio and  $CO_2$  gradient ( $P[a-ET]CO_2$ ) at peak exercise compared to controls ( $V_D/V_T$  at  $0.38 \pm 0.1$  vs  $0.29 \pm 0.11$  and  $P[a-ET]CO_2$  at  $4,6 \pm 3,1$  vs  $1 \pm 3,8$  mmHg).  $V_D/V_T$  and  $P[a-ET]CO_2$  were increased in patients with resting PH. A  $V_D/V_T$  ratio at peak exercise higher than 0.34 was 72.7% sensitive and 71% specific in predicting exercise-induced PH. Positive and negative predictive values were 72.7% and 70.1% respectively.

**Conclusion** Patients with exercise-induced PH did not decrease or may increase dead space during exercise. Therefore CPET may be a useful tool in selecting patients who need to undergo further exercise haemodynamic investigations.

**Key-words:** Pulmonary hypertension • Exercise • Cardiopulmonary testing • Dead space •  $V_D/V_T$  Ratio • End-Tidal  $PcO_2$ .

Rev Mal Respir 2006 ; 23 : 141-8  
bwallaert@chru-lille.fr

## Introduction

L'exploration fonctionnelle d'exercice (EFX) est un examen clef dans la démarche diagnostique d'une dyspnée d'effort. L'EFX ne permet pas un diagnostic étiologique de la dyspnée mais un diagnostic mécanistique des anomalies respiratoires, cardiovasculaires, musculaires ou autres, associées ou responsables de la dyspnée d'effort. Ainsi les informations issues de l'EFX permettent-elles de préciser l'organe impliqué dans la genèse de la dyspnée et d'orienter la réalisation d'exams supplémentaires [1]. L'hypertension pulmonaire (HP) d'exercice a été récemment identifiée comme étant une étiologie possible des dyspnées d'effort jusqu'alors inexpliquées [2]. Elle correspond à une forme débutante de l'HP qui peut être appréciée par échocardiographie ou cathétérisme cardiaque droit d'effort [3]. Les caractéristiques de l'EFX dans l'HP d'exercice ne sont pas connues. L'objectif de cette étude est d'évaluer, dans une série de patients pris en charge pour dyspnée d'effort quelle qu'en soit l'étiologie, l'intérêt de l'EFX dans la détection de l'HP d'effort, celle-ci étant déterminée par échocardiographie.

## Patients et méthodes

### Étude

Les caractéristiques de 39 patients ayant bénéficié d'une EFX et d'une échocardiographie d'effort pour bilan d'une dyspnée d'effort ont été étudiées de façon prospective. Trois groupes étaient constitués en fonction de l'existence ou non d'une HP de repos et/ou d'exercice, celle-ci étant déterminée par l'échocardiographie de repos et d'effort. Les résultats de l'EFX étaient analysés dans chaque groupe. Chaque paramètre de l'EFX était testé pour évaluer son niveau de corrélation avec la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) au pic de l'exercice et déterminer ses sensibilité et spécificité dans la détection de l'HP d'exercice.

### Patients

Quarante et un patients étaient inclus entre avril 2004 et mai 2005. Deux d'entre eux étaient exclus en raison de leur caractère anéchogène. Parmi les 39 patients, 23 étaient des hommes, soit un ratio H/F à 1,4. L'âge était compris entre 35 et 76 ans avec une moyenne de  $54 \pm 11,9$  ans. L'index de masse corporelle (IMC) était à  $26,9 \pm 5,1$  kg. m<sup>-2</sup>. Tous les patients étaient pris en charge pour bilan d'une dyspnée d'effort. Ils appartenaient aux classes I à III de l'échelle de dyspnée de la *New York Heart Association* [NYHA]. Trente patients étaient porteurs d'une pathologie pulmonaire préalablement connue ou découverte au cours du bilan de la dyspnée. Parmi les 9 autres patients, 5 avaient une sclérodermie. Aucune pathologie organique n'était retrouvée chez les 4 derniers patients pour lesquels le diagnostic de déconditionnement était retenu.

## Explorations fonctionnelles respiratoires

Une étude complète de la fonction respiratoire de repos était effectuée avec mesure des débits expiratoires, des volumes pulmonaires et du transfert du monoxyde de carbone en apnée en pléthysmographie (*pléthysmographie Jaeger-Masterlab*<sup>®</sup>, Stuttgart, Allemagne). Les valeurs de référence étaient celles de l'*Official Statement of the European Respiratory Society* [4].

## Épreuve fonctionnelle d'exercice métabolique

L'EFX était pratiquée sur bicyclette ergométrique (*Ergoline 800*<sup>®</sup> *Sensormedics*, Yorba Linda, USA) logiciel *Exp'Air*<sup>®</sup> *Medisoft I CDS*<sup>®</sup> *Medical Graphics*, logiciel *Breeze*<sup>®</sup>) avec monitoring continu des gaz expirés à la bouche [ventilation minute ( $V_E$ ), oxygène ( $VO_2$ ) et dioxyde de carbone ( $VCO_2$ )], de la saturation artérielle en oxygène et de l'électrocardiogramme 12 dériviations. L'EFX était triangulaire avec une période d'échauffement à 20 watts de 3 minutes suivie d'un exercice incrémental réalisé selon un protocole en rampe de 10 watts.  $\text{min}^{-1}$ , poursuivi jusqu'à épuisement. Une mesure de la gazométrie artérielle (*ABL 520 Radiometer*<sup>®</sup>, Copenhagen, Danemark) et de la lactatémie était effectuée à l'aide d'un cathéter radial au repos, au seuil et au pic de l'exercice. Une calibration du pneumotachographe était effectuée par une seringue de 2 litres à débit lent puis rapide. Une vérification de la calibration de l'analyseur  $O_2/CO_2$  était réalisée à partir d'un gaz étalon comprenant 12 % d' $O_2$  (incertitude de 0,01 %) et 5 % de  $CO_2$  (incertitude de 0,012 %). La température ambiante et les pressions barométriques et hygrométriques étaient relevées. Le seuil ventilatoire était déterminé conjointement par 2 méthodes non invasives : la méthode des équivalents dont le principe était de déterminer le niveau de  $VO_2$  pour lequel l'équivalent respiratoire en oxygène ( $V_E/VO_2$ ) atteint son minimum avant d'augmenter alors que l'équivalent respiratoire en  $CO_2$  ( $V_E/VCO_2$ ) diminue ou reste constant et, d'autre part, l'identification du niveau de  $VO_2$  à partir duquel les pentes de  $V_E$  et de  $VCO_2$  deviennent plus élevées que celle du  $VO_2$ . Le pouls d'oxygène ( $VO_2/FC$ ) était calculé en divisant le  $VO_2$  ( $\text{l. min}^{-1}$ ) par la fréquence cardiaque lui correspondant. La fréquence cardiaque maximale théorique était estimée selon la formule :  $F_{c\max} = 210 - 0,65 \times \text{âge}$ . Le gradient alvéolo-artériel en  $O_2$  était calculé à partir de l'équation :

$$P(A-a)O_2 = P_AO_2 - PaO_2 = F_iO_2 \times (P_B - 47) - P_ACO_2 / R + F_iO_2 \times (1-R) \times P_ACO_2 / R - PaO_2$$
 où  $F_iO_2$  était la fraction inspirée en  $O_2$ ,  $P_B$  la pression barométrique,  $P_ACO_2$  la pression partielle alvéolaire en  $CO_2$  considérée équivalente à la  $PaCO_2$ ,  $R$  le quotient respiratoire égal à 0,8 au repos. Les valeurs de référence pour les paramètres maximaux de l'EFX étaient celles de l'étude de Hansen [5]. La demande ventilatoire au seuil était calculée selon la formule :  $V_E = 5 + 21,8 \times VO_2$  [6]. La réserve ventilatoire (RV) était calculée selon la formule :  $RV = VMM - V_E \text{ pic} / VMM$ ,  $VMM$  étant la ventilation minute maximale théorique ( $VMM = VEMS \times 35$ ) et

$V_E \text{ pic}$  la ventilation minute au pic. Le rapport  $V_D/V_T$  était calculé selon l'équation de Bohr corrigée en fonction de l'espace mort instrumental surajouté :  $V_D/V_T = (PaCO_2 - P_ECO_2) / PaCO_2 - V_{D\text{machine}}/V_T$ , où  $P_ECO_2$  représentait la pression partielle moyenne expirée en  $CO_2$ .

Le médecin réalisant l'EFX ne connaissait pas les résultats de l'échocardiographie.

## Échocardiographie doppler

L'échocardiographie associait une étude bidimensionnelle et doppler au repos (*échographe Sono 7500, Philips Medical*<sup>®</sup>, Andover Mass, USA) puis à l'effort sur cycloergomètre. La PAPs était estimée à partir du flux de régurgitation tricuspide selon l'équation :  $PAPs = 4v^2 + P_{OD}$ ,  $v$  étant le pic de vitesse du flux de régurgitation tricuspide ( $\text{m. s}^{-1}$ ) et  $P_{OD}$  (mmHg) la pression auriculaire droite. Celle-ci était estimée au repos à partir de la compliance de la veine cave inférieure en inspiration profonde et était considérée constante au cours de l'effort.

La PAPs était estimée au repos, puis à chaque étape d'un exercice incrémental effectué sur cycloergomètre en position semi-inclinée (*Ergoline*<sup>®</sup>, Yorba Linda, USA) avec un palier initial de 25 watts puis une augmentation de la charge par paliers de 20 watts toutes les 2 minutes. L'examen était réalisé sous monitoring tensionnel et électrocardiographique 12 dériviations, et poursuivi jusqu'à l'arrêt de l'effort par le patient pour épuisement ou dyspnée (examen symptôme limité).

L'échocardiographie permettait d'exclure chez tous les patients l'existence d'une valvulopathie et d'une dysfonction myocardique systolique ou diastolique au repos et à l'effort.

## Définition des groupes

Trois groupes étaient définis selon l'existence ou non d'une HP au repos et/ou à l'exercice. L'HP de repos était définie par une PAPs supérieure ou égale à 35 mmHg [7-9] et l'HP d'exercice par une PAPs au pic de l'exercice supérieure ou égale à 45 mmHg [9-10].

– Le groupe [HP (-)] comprenait les sujets n'ayant ni HP de repos ni HP d'exercice ( $n = 17$ ).

– Le groupe [HP (Ex)] concernait les sujets n'ayant pas d'HP de repos mais développant une HP à l'exercice ( $n = 16$ ).

– Le groupe [HP (+)] concernait les sujets ayant une HP au repos et à l'exercice ( $n = 6$ ).

## Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous la forme moyenne  $\pm$  écart-type, sauf mention particulière. Les analyses statistiques étaient effectuées à l'aide du logiciel SPSS<sup>®</sup>. Les moyennes de chaque variable étaient comparées entre les groupes par un test ANOVA lorsque les populations de chaque groupe suivaient une loi normale ou par un test de Kruskal-Wallis dans le cas inverse. Les comparaisons de moyenne entre les groupes 2 à 2 étaient réalisées par un test post-hoc LSD dans

le premier cas et par un test de Mann-Whitney dans le cas inverse. Les corrélations étaient analysées dans la population totale par un test de Pearson. Les courbes ROC permettaient de déterminer la sensibilité et la spécificité de chaque variable à différents seuils pour la prédiction d'une HP d'exercice. Le risque  $\alpha$  était fixé à 5 %.

## Résultats

### Caractéristiques cliniques

Il n'y avait pas de différence entre les 3 groupes pour le sexe ratio et l'IMC. Les sujets étaient plus jeunes dans le groupe [HP (-)] (48,8 ± 11,9 ans) par rapport aux 2 autres groupes (57,9 ± 10,1 ans dans le groupe [HP (Ex)] et 60,7 ± 11,2 ans dans le groupe [HP (+)]). Le type de pathologie pulmonaire et le score de dyspnée NYHA se répartissaient de façon équivalente dans chaque groupe (tableau I). Le taux d'hémoglobine était normal dans les 3 groupes. La PAPs passait de 24,9 ± 5,5 mmHg au repos à 36,9 ± 5,9 mmHg au pic de l'exercice dans le groupe [HP (-)], de 29,4 ± 3,6 mmHg à 62,6 ± 15,7 mmHg dans le groupe [HP (Ex)] et de 49,1 ± 17,3 mmHg à 90,3 ± 22 mmHg dans le groupe [HP (+)].

### Caractéristiques fonctionnelles de repos

Le VEMS et le rapport VEMS/CVF étaient diminués dans le groupe [HP (Ex)] respectivement à 70,6 ± 21,3 %

de la théorique et 68,8 ± 16 %. Dans les 2 autres groupes, le VEMS moyen était compris dans les limites de la normale. Le rapport VEMS/CVF était légèrement diminué à 78,6 ± 11,8 % dans le groupe [HP (-)] et à 76 ± 10,4 % dans le groupe [HP (+)]. La CVF, la CRF et la CPT avaient des moyennes comprises dans les limites de la normale pour les 3 groupes. La TLCO était basse avec des moyennes respectives de 73,3 ± 15,5 %, 57,1 ± 18,7 % et 63,8 ± 8,8 % de la théorique pour les groupes [HP (-)], [HP (Ex)] et [HP (+)], alors que rapportée à la ventilation alvéolaire, elle était normale dans les 3 groupes. Il n'y avait pas de différence significative du VEMS, de la CVF, du rapport VEMS/CVF, de la CPT, de la CRF et de la TLCO/VA entre les groupes. La TLCO (%) moyenne était significativement inférieure dans le groupe [HP (Ex)] en comparaison au groupe [HP (-)] (tableau II).

### Caractéristiques fonctionnelles d'exercice

Toutes les EFX étaient interprétables et maximales, symptômes limités. Treize patients s'arrêtaient pour dyspnée, 11 pour épuisement musculaire, 14 pour motif mixte et 1 pour trouble du rythme cardiaque.

#### Aptitude aérobie

L'aptitude aérobie était modérément altérée dans les groupes [HP (-)] et [HP (Ex)] : le VO<sub>2</sub> au pic de l'exercice (VO<sub>2</sub>max) était respectivement de 74 ± 19,1 % et 69 ± 14 % de la théorique. Dans le groupe [HP (+)] l'aptitude aérobie

Tableau I.

Caractéristiques démographiques.

	Groupe [HP (-)] (n = 17)	Groupe [HP (Ex)] (n = 16)	Groupe [HP (+)] (n = 6)
PAPs repos (mmHg)	24,9 ± 5,5	29,4 ± 3,6	49,1 ± 17,3 *** ††
PAPs pic (mmHg)	36,9 ± 5,9	62,6 ± 15,7 §§	90,3 ± 22 *** †
Sexe ratio (H/F)	0,9	2,2	2
Âge (ans)	48,8 ± 11,9	57,9 ± 10,1 §	60,7 ± 11,2 *
IMC (kg. m <sup>-2</sup> )	27,3 ± 5,6	27,3 ± 5	25,2 ± 4,3
NYHA I	29,4 % (5)	25 % (4)	0 %
II	41	56	50 % (3)
III	29	18	50 % (3)
Pathologie			
- bronchique	5	12	33,3 % (2)
- interstitielle	47	62	33,3 % (2)
- vasculaire	17	12	16,6 % (1)
- sclérodermie	17	6	16,6 % (1)
- déconditionnement	11	6	0 %

PAPs : pression artérielle pulmonaire systolique ; IMC : Index de masse corporelle ; NYHA : score de dyspnée selon la *New York Heart Association* ; § p < 0,05 ; §§ p < 0,01 : groupe [HP(Ex)] versus [HP(-)] ; \* p < 0,05 ; \*\*\* p < 0,001 : groupe [HP(+)] versus [HP(-)] ; † p < 0,05 ; †† p < 0,001 : groupe [HP(+)] versus [HP(Ex)].

Tableau II.

Caractéristiques fonctionnelles de repos.

	Groupe [HP(-)]	Groupe [HP(Ex)]	Groupe [HP(+)]
VEMS (% théorique) (n = 17/16/6)	82,6 ± 25,8	70,6 ± 21,3	91,4 ± 13,5
CVF (% théorique) (n = 17/16/6)	89,8 ± 27,9	82,9 ± 15,7	97,9 ± 18,3
VEMS/CVF (%) (n = 17/16/6)	78,6 ± 11,8	68,8 ± 16	76 ± 10,4
CPT (% théorique) (n = 17/16/6)	94,3 ± 22,5	86,2 ± 18,7	96 ± 10,9
CRF (% théorique) (n = 17/16/6)	95,6 ± 27,1	92,6 ± 29,8	98,8 ± 18,7
TLCO (% théorique) (n = 15/14/5)	73,3 ± 15,5	57,1 ± 18,7 §	63,8 ± 8,8
TLCO/VA (% théorique) (n = 15/14/5)	89,3 ± 16	85,3 ± 24,6	94,8 ± 29,4

§ p < 0,05 : groupe [HP(Ex)] versus [HP(-)].

était sub-normale ( $VO_2$  max à  $80,4 \pm 27,7$  % de la théorique). Il n'y avait pas de différence significative concernant la puissance développée, le  $VO_2$  au seuil et au pic et le quotient respiratoire au pic entre les 3 groupes (tableau III).

### Adaptation ventilatoire

La ventilation minute et les équivalents respiratoires au seuil étaient modérément élevés dans les 3 groupes. La réserve ventilatoire était amputée dans le groupe [HP<sub>(Ex)</sub>] avec une valeur de  $19,7 \pm 17,1$  % de la ventilation maximale par minute, et normale (supérieure à 30 %) dans les 2 autres groupes. Le rapport entre le volume d'espace mort et le volume courant ( $V_D/V_T$ ) était normal au repos dans les 3 groupes. Il s'abaissait insuffisamment au pic de l'exercice dans le groupe [HP<sub>(Ex)</sub>] où il passait de  $0,39 \pm 0,07$  à  $0,38 \pm 0,1$  et s'élevait dans le groupe [HP<sub>(+)</sub>] où il passait de  $0,39 \pm 0,07$  à  $0,41 \pm 0,1$  (tableau IV).

### Échanges gazeux

Le gradient alvéolo-artériel en oxygène [P (A-a) O<sub>2</sub>] au repos était légèrement augmenté dans les 3 groupes. Au pic de l'exercice il était élevé dans les groupes [HP<sub>(Ex)</sub>] et [HP<sub>(+)</sub>] atteignant respectivement  $46,9 \pm 16,8$  mmHg et  $41,5 \pm 14,7$  mmHg. Le gradient en CO<sub>2</sub> [P [a-ET] CO<sub>2</sub>] était significativement plus élevé au pic de l'exercice dans les groupes [HP<sub>(Ex)</sub>] ( $4,6 \pm 3,1$  mmHg) et [HP<sub>(+)</sub>] ( $5,7 \pm 3,2$  mmHg) par rapport au groupe [HP<sub>(-)</sub>] ( $1 \pm 3,8$  mmHg). La PaO<sub>2</sub> au pic de l'exercice était significativement plus basse dans le groupe [HP<sub>(Ex)</sub>] s'abaissant à  $69,9 \pm 17,1$  mmHg par rapport au groupe [HP<sub>(-)</sub>] ( $83,7 \pm 17,9$  mmHg). Il n'y avait pas de différence significative avec le groupe [HP<sub>(+)</sub>]. Il n'y avait pas de différence entre les groupes concernant le pH, la PaCO<sub>2</sub> et la lactatémie au repos et au pic (tableau IV).

**Tableau III.**  
Aptitude aérobie.

	Groupe [HP <sub>(-)</sub> ]	Groupe [HP <sub>(Ex)</sub> ]	Groupe [HP <sub>(+)</sub> ]
<b>Seuil (n = 16/16/5)</b>			
Charge (watt)	65 ± 26	56 ± 24	59 ± 16
VO <sub>2</sub> (l.min <sup>-1</sup> )	0,95 ± 0,322	0,886 ± 0,243	0,784 ± 0,182
<b>Pic (n = 17/16/6)</b>			
Charge (watt)	112 ± 39	99 ± 29	87 ± 27
Charge (% théorique)	63,2 ± 16	59,3 ± 10,2	77 ± 28
VO <sub>2</sub> (l.min <sup>-1</sup> )	1,549 ± 0,561	1,371 ± 0,379	1,146 ± 0,294
VO <sub>2</sub> (ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	20,4 ± 7,4	17,9 ± 5,7	17,6 ± 5,3
VO <sub>2</sub> (% théorique)	74 ± 19,1	69 ± 14	80,4 ± 27,7
pente VO <sub>2</sub> /charge (ml.min <sup>-1</sup> .w <sup>-1</sup> )	10,8 ± 1,7	10,5 ± 1,6	9,7 ± 1,7
QR	1,14 ± 0,1	1,14 ± 0,09	1,11 ± 0,11

VO<sub>2</sub> : débit d'oxygène consommé, QR : quotient respiratoire.

**Tableau IV.**

Adaptations ventilatoire et cardio-circulatoire et échanges gazeux (valeurs au pic).

	Groupe [HP <sub>(-)</sub> ] (n = 17)	Groupe [HP <sub>(Ex)</sub> ] (n = 16)	Groupe [HP <sub>(+)</sub> ] (n = 6)
V <sub>E</sub> (l.min <sup>-1</sup> )	64,7 ± 16,3	64,8 ± 13,1	56 ± 8,1
RV (% de la VMM)	27,6 ± 20	19,7 ± 17,1	38,3 ± 12,4
V <sub>E</sub> /VO <sub>2</sub>	44 ± 8	49 ± 11	51 ± 15
V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub>	38 ± 6	42 ± 8	47 ± 18
V <sub>D</sub> /V <sub>T</sub>	0,29 ± 0,11	0,38 ± 0,1 <sup>§</sup>	0,41 ± 0,1 *
P(A-a)O <sub>2</sub> (mmHg)	34,6 ± 15,9	46,9 ± 16,8	41,5 ± 14,7
P(a-ET)CO <sub>2</sub> (mmHg)	1 ± 3,8	4,6 ± 3,1 <sup>§§</sup>	5,7 ± 3,2 **
pH	7,38 ± 0,03	7,38 ± 0,03	7,40 ± 0,03
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	83,7 ± 17,9	69,9 ± 17,1 <sup>§</sup>	75,8 ± 17,1
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	35,5 ± 5	36,9 ± 3,1	36,8 ± 6,6
Lactatémie (mmol.l <sup>-1</sup> )	7 ± 1,9	6,1 ± 1,6	5,3 ± 1,9
FC (batt.min <sup>-1</sup> )	147 ± 21	135 ± 33	133 ± 18
FC (%)	85,6 ± 9,6	87,4 ± 12,9	84,2 ± 10,1
VO <sub>2</sub> /FC (ml.batt <sup>-1</sup> )	10,6 ± 3,9	10 ± 3,2	8,5 ± 1,7
VO <sub>2</sub> /FC (%)	86,8 ± 22,3	78,6 ± 28,4	93,1 ± 25,4

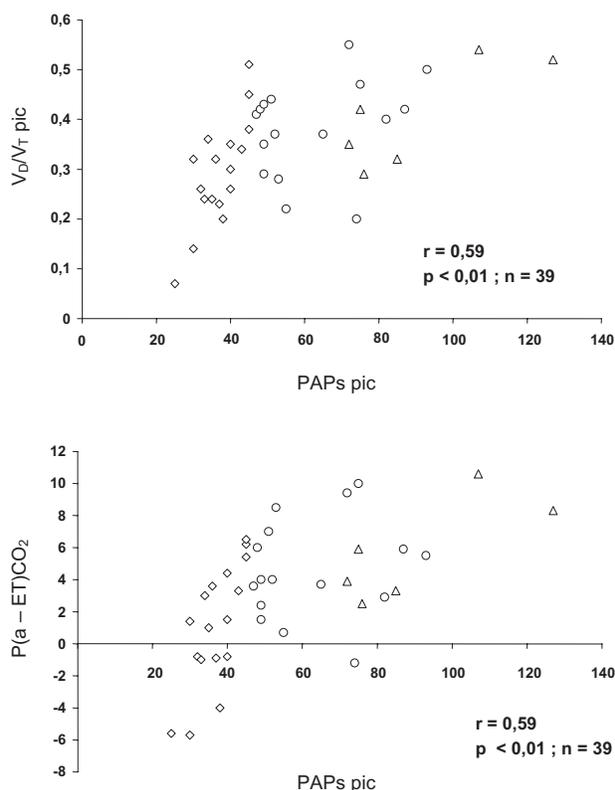
V<sub>E</sub>/VO<sub>2</sub> et V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub> : équivalents respiratoires en O<sub>2</sub> et CO<sub>2</sub> ; RV : réserve ventilatoire ; V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> : rapport espace mort sur volume courant ; VMM : ventilation maximale par minute ; P(A-a)O<sub>2</sub> : gradient alvéolo-artériel en oxygène ; P[a-ET]CO<sub>2</sub> : gradient en CO<sub>2</sub> ; FC : fréquence cardiaque ; VO<sub>2</sub>/FC : pouls d'oxygène ; <sup>§</sup> p < 0,05 ; <sup>§§</sup> p < 0,01 ; groupe [HP<sub>(Ex)</sub>] versus [HP<sub>(-)</sub>] ; \*p < 0,05 ; \*\*p < 0,01 ; groupe [HP<sub>(+)</sub>] versus [HP<sub>(-)</sub>].

### Adaptation cardio-circulatoire

Le suivi électrocardiographique identifiait un trouble du rythme chez un patient appartenant au groupe [HP<sub>(Ex)</sub>] imposant l'arrêt de l'exercice. Le suivi de la pression artérielle systémique était normal chez tous les patients. L'adaptation cardio-circulatoire était normale dans les 3 groupes en ce qui concerne la fréquence cardiaque dont la moyenne était comprise entre 80 et 90 % de la fréquence cardiaque maximale théorique au pic de l'exercice et le pouls d'oxygène dont la moyenne était supérieure à 70 % au pic de l'exercice (tableau IV). Il n'y avait pas de différence significative au sein de chaque groupe entre les FC atteintes au pic de l'exercice au cours de l'EFX et de l'échocardiographie d'effort.

### Corrélations entre la PAPs et les paramètres de l'EFX au pic de l'exercice

Il n'y avait pas de corrélation entre la PAPs au pic, l'âge, l'IMC et le score de dyspnée NYHA. La PAPs était corrélée au VO<sub>2</sub>max en valeur absolue mais pas au VO<sub>2</sub> max exprimé en pourcentage de la théorique. Elle était également corrélée à la ventilation au seuil exprimée en pourcentage de la demande ventilatoire (r = 0,44 ; p < 0,01), aux équivalents respiratoires au seuil (r = 0,51 ; p < 0,01 pour V<sub>E</sub>/VO<sub>2</sub> et r = 0,53 ; p < 0,01 pour V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub>) et au pic (r = 0,49 ;

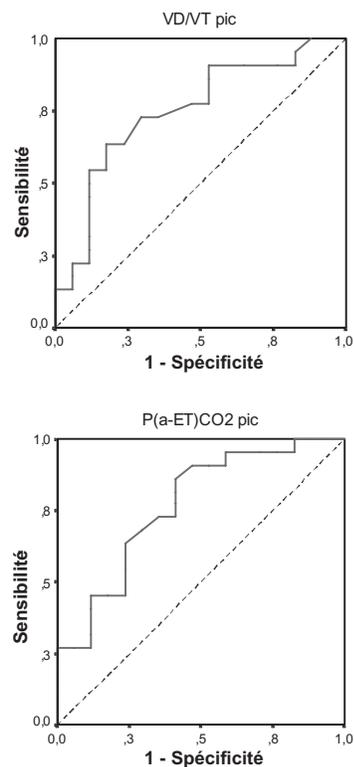


**Fig. 1.** Corrélations entre la PAPs au pic de l'exercice et les paramètres de l'EFX. Losange : Groupe [HP (-)] ; rond : Groupe [HP (Ex)] ; triangle Groupe [HP (+)].

$p < 0,01$  pour  $V_E/VO_2$  et  $r = 0,58$  ;  $p < 0,01$  pour  $V_E/VCO_2$ ) ainsi qu'au rapport  $V_D/V_T$  au pic ( $r = 0,59$  ;  $p < 0,01$ ) et au  $(P [a-ET] CO_2)$  au pic ( $r = 0,59$  ;  $p < 0,01$ ) (fig. 1). Il n'y avait pas de corrélation avec le gradient en oxygène ni avec la  $PaO_2$ .

### EFX et prédiction de l'HP d'exercice

Le paramètre fonctionnel d'exercice associé à l'existence d'une HP d'exercice avec les meilleures sensibilité et spécificité était le rapport  $V_D/V_T$  au pic de l'exercice. En admettant une valeur seuil à 0,34, la sensibilité était de 72,7 % et la spécificité de 71 %. La valeur prédictive négative était de 100 % pour un rapport  $V_D/V_T$  inférieur ou égal à 0,17. Trois autres paramètres permettaient de prédire significativement l'existence d'une HP d'exercice : le  $(P [a-ET] CO_2)$  au pic de l'exercice avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 72,7 % et de 65 % pour une valeur seuil à 3,15 mmHg, la TLCO (%) avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 73,7 % et 60 % pour une valeur seuil à 70 % de la valeur théorique et la  $PaO_2$  au pic de l'exercice avec une sensi-



**Fig. 2.** Courbes ROC testant les sensibilité et spécificité du  $V_D/V_T$  et du  $P (a-ET) CO_2$  pour la prédiction d'une HP d'exercice. Pour le  $V_D/V_T$  pic :  $ASC = 0,75$  ( $p < 0,01$ ). Pour une valeur supérieure à 0,34 : sensibilité = 72,7 % ; spécificité = 71 % ; valeur prédictive positive = 72,7 % et valeur prédictive négative = 70,1 %. Pour le  $P (a-ET) CO_2$  pic :  $ASC = 0,77$  ( $p < 0,01$ ). Pour une valeur supérieure à 3,15 mmHg : sensibilité = 72,7 % ; spécificité = 65 % ; valeur prédictive positive = 72,7 % et valeur prédictive négative = 64,7 %.

bilité et une spécificité respectivement de 63,6 % et 82,4 % pour une valeur seuil à 74 mmHg (fig. 2).

### Discussion

Cette étude est la première à étudier les caractéristiques fonctionnelles à l'effort des patients présentant une HP d'exercice. Les résultats principaux suggèrent que l'HP d'exercice est associée au développement d'anomalies de l'espace mort à l'effort qui permettent d'identifier de façon satisfaisante les sujets qui développent une HP lors de l'exercice.

Notre étude est limitée par le faible nombre de patients constituant chaque groupe. Une seconde limite réside dans le choix du seuil de PAPs définissant l'HP d'exercice. En effet, l'HP d'exercice est définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 30mmHg, mesurée par cathétérisme cardiaque droit. L'échocardiographie permet, elle, d'estimer la PAPs dont le seuil définissant l'HP d'exercice reste actuellement en cours de validation. Cependant l'ensemble des études publiées permettent d'appréhender les valeurs

physiologiques de la PAPs au cours de l'effort [11-14]. Ces publications rapportent des chiffres de PAPs au pic de l'exercice inférieurs à 40 mmHg chez les sujets sains, à l'exception des athlètes entraînés qui peuvent atteindre des niveaux de PAPs très élevés [13]. En ce qui concerne les valeurs déterminant l'HP d'effort, le seuil se situerait entre 45 [10, 12] et 54 mmHg [15]. Si nous n'avons pas effectué de cathétérisme cardiaque droit au cours de cette étude, la méthode échographique utilisée pour estimer la PAPs est identique à celles publiées par les équipes qui ont rapporté une bonne corrélation entre les mesures échocardiographique et invasive de la pression artérielle pulmonaire [3]. La détermination des normes de PAPs est d'autant plus délicate que la PAPs est physiologiquement plus élevée chez les sujets plus âgés qui présentent une diminution de leur lit vasculaire pulmonaire [16]. Nous avons mis en évidence une différence d'âge entre le groupe [HP (-)] et le groupe [HP (Ex)], ce dernier étant composé de sujets plus âgés. Il est toutefois peu probable que l'élévation de la PAPs à l'effort dans le groupe [HP (Ex)] ne soit liée qu'au vieillissement. En effet la différence d'âge entre les 2 groupes est modérée, d'environ 10 ans, et la PAPs au pic de l'effort n'est pas corrélée à l'âge. Une troisième limite de l'étude est l'existence d'une pathologie pulmonaire sous-jacente chez la plupart des patients avec une nette prédominance de pathologies interstitielles. On observe d'ailleurs une élévation comparable du P (A-a) O<sub>2</sub> dans les groupes [HP (-)] et [HP (Ex)], non corrélée à la PAPs au pic qui est probablement liée à la pathologie pulmonaire sous-jacente. Les anomalies observées concernant la TLCO et la PaO<sub>2</sub> dans le groupe [HP (Ex)] sont probablement également le fait de la pathologie pulmonaire. Les relations observées entre PAPs, TLCO (%) et PaO<sub>2</sub> au pic sont vraisemblablement le reflet de mécanismes impliqués dans la genèse de l'HP. Chez ces patients, la participation d'une vasoconstriction hypoxique dans la constitution de l'HP peut être évoquée. Nous avons montré que les patients du groupe [HP (Ex)] avaient une PaO<sub>2</sub> au pic plus basse que celle du groupe [HP (-)]. Cependant il n'y avait pas de corrélation entre la PaO<sub>2</sub> et la PAPs au pic de l'exercice, résultat comparable à ceux obtenus par Grünig qui montraient que la PaO<sub>2</sub> et la PAPs n'étaient corrélées qu'après une exposition prolongée à l'hypoxémie [10].

Quels que soient les mécanismes générant l'HP d'exercice, le but de l'étude était de déterminer les paramètres de l'EFX corrélés à l'existence d'une HP d'exercice. Notre étude identifie 2 paramètres de l'EFX comme étant des marqueurs performants dans la prédiction d'une HP d'exercice : le V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> au pic avec une sensibilité de 72,7 % et une spécificité de 71 % pour un seuil à 0,34 et le P [a-ET ]CO<sub>2</sub> au pic avec une sensibilité de 72,7 % et une spécificité de 65 % pour un seuil de 3,15 mmHg. Le V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> et le P [a-ET ]CO<sub>2</sub> étaient fortement corrélés entre eux, étant tous 2 le reflet de rapports ventilation perfusion anormalement hauts. Ces 2 paramètres étaient augmentés au pic de l'exercice chez les patients développant une HP à l'effort par rapport au groupe [HP (-)], mais étaient normaux au repos. D'autre part ils étaient forte-

ment corrélés à la PAPs au pic de l'exercice. Ces anomalies étaient retrouvées chez les patients ayant une HP de repos, ce qui a déjà été montré par des études antérieures [1]. Ces résultats montrent donc que les patients ayant une HP à l'exercice présentent des anomalies vasculaires pulmonaires qui sont insuffisantes au repos pour générer des anomalies de l'espace mort. Celles-ci vont apparaître à l'exercice par un probable défaut de compliance vasculaire et/ou par vasoconstriction hypoxique. Le V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> a été décrit comme ayant une bonne spécificité dans la prédiction des pathologies vasculaires pulmonaires mais une mauvaise sensibilité [17]. Dans cette étude, nous avons mis en évidence une spécificité équivalente à celles publiées mais une sensibilité beaucoup plus élevée. Le P [a-ET ]CO<sub>2</sub>, fortement corrélé au V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub>, n'a jamais été évalué et s'avère moins puissant que le V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> dans la prédiction d'une HP. La PETCO<sub>2</sub> a fait, elle, l'objet d'une étude chez des patients ayant une hypertension pulmonaire idiopathique. Les résultats décrits sont concordants avec les nôtres, montrant une diminution de la PETCO<sub>2</sub>, soit une augmentation du P [a-ET ]CO<sub>2</sub>, corrélée à l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire moyenne [18].

Si l'hyperventilation observée chez les patients développant une HP d'exercice au seuil était modérée et statistiquement comparable à celle des 2 autres groupes, il existait une corrélation entre la PAPs au pic et l'importance de l'hyperventilation. Plusieurs équipes ont montré que les patients porteurs d'une HP idiopathique avec HP de repos ont des équivalents respiratoires élevés au repos, au seuil et au pic de l'exercice [19, 20] et qu'à une charge constante ceux-ci sont corrélés à la pression artérielle pulmonaire moyenne [21]. L'augmentation de la pression artérielle pulmonaire est vraisemblablement responsable d'une hyperventilation par le biais d'une augmentation de l'espace mort qui est un stimulus majeur de la ventilation [1]. Dans le cadre de notre étude, d'autres facteurs majoraient la ventilation comme l'hypoxie ou le déconditionnement.

L'adaptation cardio-circulatoire était normale. Si certaines études ont montré une diminution du pouls d'oxygène dans le cadre de l'HP de repos [1], aucune donnée n'est disponible concernant l'adaptation ventriculaire droite à l'augmentation transitoire de la PAPs lors de l'exercice. À ce stade débutant qu'est l'HP d'exercice, les mécanismes de compensation permettent probablement de maintenir une fraction d'éjection systolique suffisante pour conserver un pouls d'oxygène normal.

## Conclusion

L'HP d'exercice s'accompagne d'anomalies de l'espace mort caractérisées par une augmentation du V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> et du P [a-ET ]CO<sub>2</sub> au pic de l'effort. L'EFX est un examen utile dans la détection des sujets développant une HP à l'exercice, indépendamment des mécanismes impliqués dans la genèse de l'HP. Elle pourrait aider à sélectionner, parmi les patients présentant une dyspnée d'effort mal expliquée, ceux justifiant une exploration hémodynamique d'effort.

## Références

- 1 ATS/ACCP : Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 211-77.
- 2 James KB, Maurer J, Wolski K, Lutton SR, Haas G, Schilz R, Rubin D, Young JB : Exercise hemodynamic findings in patients with exertional dyspnea. *Tex Heart Inst J* 2000 ; 27 : 100-5.
- 3 Bossone E, Bodini BD, Mazza A, Allegra L : Pulmonary arterial hypertension : the key role of echocardiography. *Chest* 2005 ; 127 : 1836-43.
- 4 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC : Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993 ; 16 : 5-40.
- 5 Hansen JE, Sue DY, Wasserman K : Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis* 1984 ; 129 : S49-55.
- 6 Jones NL : Interpretation of stage I exercise results. In : *Clinical exercise testing* WB Saunders 1997 : p137.
- 7 Hatle L, Angelsen BA, Tromsdal A : Non-invasive estimation of pulmonary artery systolic pressure with Doppler ultrasound. *Br Heart J* 1981 ; 45 : 157-65.
- 8 Yock PG, Popp RL : Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984 ; 70 : 657-62.
- 9 Himelman RB, Schiller NB : Exercise Doppler : functional evaluation of right heart dynamics. *Echocardiography* 1992 ; 9 : 225-33.
- 10 Grunig E, Mereles D, Hildebrandt W, Swenson ER, Kubler W, Kuecherer H, Bartsch P : Stress Doppler echocardiography for identification of susceptibility to high altitude pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 35 : 980-7.
- 11 Himelman RB, Stulbarg M, Kircher B, Lee E, Kee L, Dean NC, Golden J, Wolfe CL, Schiller NB : Noninvasive evaluation of pulmonary artery pressure during exercise by saline-enhanced Doppler echocardiography in chronic pulmonary disease. *Circulation* 1989 ; 79 : 863-71.
- 12 Himelman RB, Stulbarg MS, Lee E, Kuecherer HF, Schiller NB : Noninvasive evaluation of pulmonary artery systolic pressures during dynamic exercise by saline-enhanced Doppler echocardiography. *Am Heart J* 1990 ; 119 : 685-8.
- 13 Bossone E, Rubenfire M, Bach DS, Ricciardi M, Armstrong WF : Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult men: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 33 : 1662-6.
- 14 Miguères M, Escamilla R, Coca F, Didier A, Krempf M : Pulsed Doppler echocardiography in the diagnosis of pulmonary hypertension in COPD. *Chest* 1990 ; 9 : 280-5.
- 15 Bossone E, Avelar E, Bach DS, Gillespie B, Rubenfire M, Armstrong WF : Diagnostic value of resting tricuspid regurgitation velocity and right ventricular ejection flow parameters for the detection of exercise induced pulmonary arterial hypertension. *Int J Card Imaging* 2000 ; 16 : 429-36.
- 16 Granath A, Jonsson B, Strandell T : Circulation in healthy old men, studied by right heart catheterization at rest and during exercise in supine and sitting position. *Acta Med Scand* 1964 ; 176 : 425-46.
- 17 Markowitz DH, Systrom DM : Diagnosis of pulmonary vascular limit to exercise by cardiopulmonary exercise testing. *J Heart Lung Transplant* 2004 ; 23 : 88-95.
- 18 Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG, Hansen JE, Wasserman K : End-tidal PCO<sub>2</sub> abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2005 ; 127 : 1637-46.
- 19 Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K : Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001 ; 104 : 429-35.
- 20 D'Alonzo GE, Gianotti LA, Pohil RL, Reagle RR, DuRee SL, Fuentes F, Dantzker DR : Comparison of progressive exercise performance of normal subjects and patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1987 ; 92 : 57-62.
- 21 Raeside DA, Smith A, Brown A, Patel KR, Madhok R, Cleland J, Peacock AJ : Pulmonary artery pressure measurement during exercise testing in patients with suspected pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000 ; 16 : 282-7.