

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

Fadia Nicolas-Jilwan

Laboratoire des explorations fonctionnelles
multidisciplinaires et Unité du sommeil, Hôpital Antoine
Béclère, Clamart

EA3544 « Pharmacologie des troubles anxio-dépressifs et
Neurogenèse »

Troubles respiratoires du sommeil dans l' HTAP

**Pierre ESCOURROU, Fadia NICOLAS-JILWAN,
Gabriel ROISMAN**

Laboratoire d' explorations fonctionnelles et Unité du
sommeil, Hôpital Antoine Béclère, Clamart

Plan

- HTAP
- Hypoxie
- Objectifs
- Population
- Methodologie
- Résultats :
 - organigramme d'inclusion
 - Caractéristiques de la population
 - Hypoxémie nocturne

Plan

- **HTAP**
- Hypoxie
- Objectifs
- Population
- Methodologie
- Résultats :
 - organigramme d'inclusion
 - Caractéristiques de la population
 - Hypoxémie nocturne

Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP)

- Définition
- Classification
- Physiopathologie

Définition de l' HTAP pré-capillaire

Pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 25 mmHg avec une pression capillaire pulmonaire normale ($P_{cap} \leq 15$ mmHg).

Clinical Classification of Pulmonary Hypertension

defined as mean PAP > 25mmHg

1 Pulmonary arterial hypertension (PAH)

- 1.1 Idiopathic
- 1.2 Heritable
 - 1.2.1 BMPR2
 - 1.2.2 ALK1, endoglin (with or without hereditary haemorrhagic telangiectasia)
 - 1.2.3 Unknown
- 1.3 Drugs and toxins induced
- 1.4 Associated with (APAH)
 - 1.4.1 Connective tissue diseases
 - 1.4.2 HIV infection
 - 1.4.3 Portal hypertension
 - 1.4.4 Congenital heart disease
 - 1.4.5 Schistosomiasis
 - 1.4.6 Chronic haemolytic anaemia
- 1.5 Persistent pulmonary hypertension of the newborn

1' Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomatosis

2 Pulmonary hypertension due to left heart disease

- 2.1 Systolic dysfunction
- 2.2 Diastolic dysfunction
- 2.3 Valvular disease

3 Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia

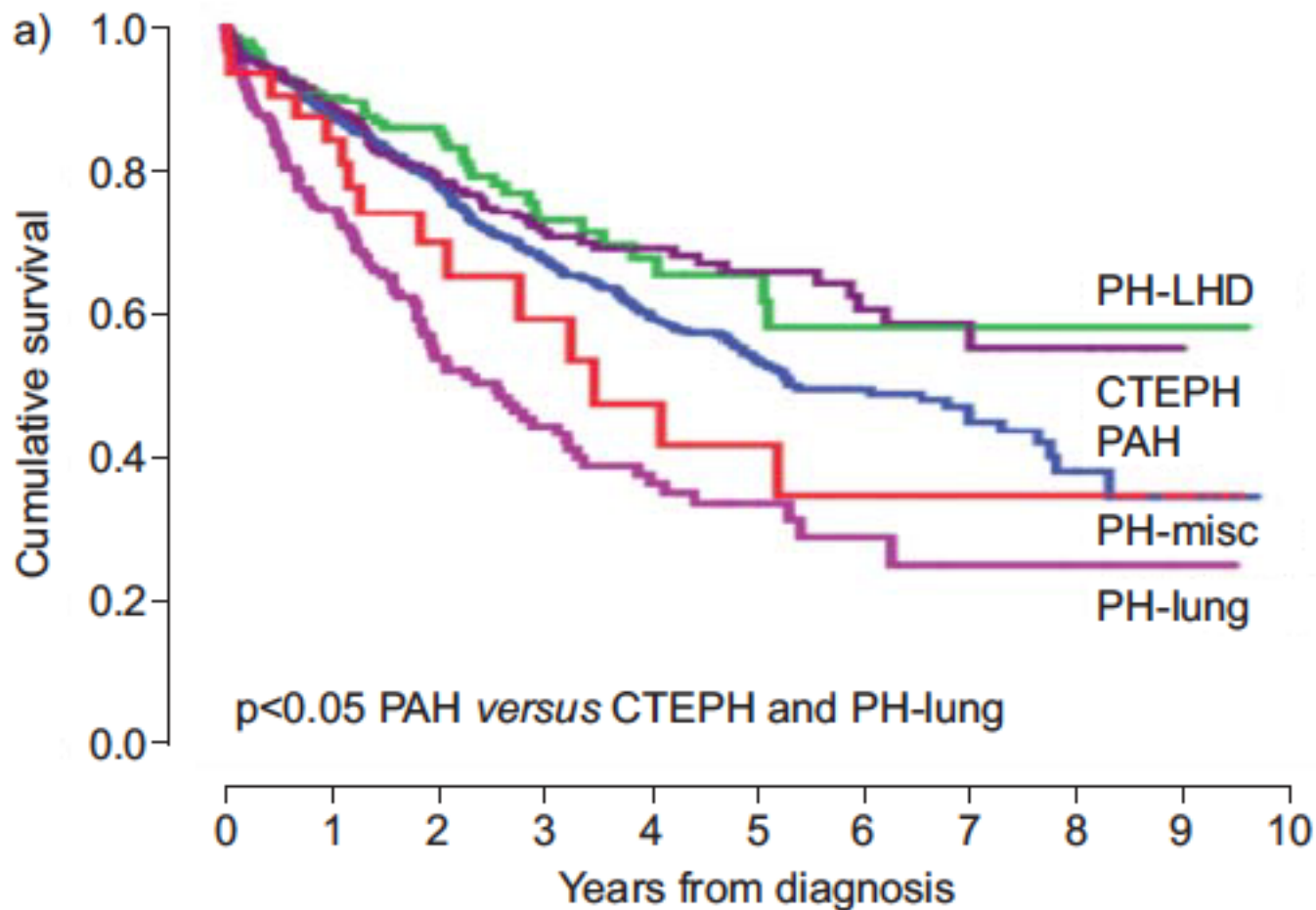
- 3.1 Chronic obstructive pulmonary disease
- 3.2 Interstitial lung disease
- 3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern
- 3.4 Sleep-disordered breathing
- 3.5 Alveolar hypoventilation disorders
- 3.6 Chronic exposure to high altitude
- 3.7 Developmental abnormalities

4 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

5 PH with unclear and/or multifactorial mechanisms

- 5.1 Haematological disorders: myeloproliferative disorders, splenectomy.
- 5.2 Systemic disorders: sarcoidosis, pulmonary Langerhans cell histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
- 5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders
- 5.4 Others: tumoural obstruction, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure on dialysis

Survival in PAH



ASPIRE registry ERJ 2012

Classification (Dana point 2008)

Tableau 1 Classification des hypertensions pulmonaires (Dana Point 2008)

1. Hypertension artérielle pulmonaire

- HTAP idiopathique
- HTAP héritable (mutation de BMPR2, ALK1, endoglin ou inconnue)
- HTAP induite par la prise d'anorexigènes ou toxiques
- HTAP associée à
 - Connectivites
 - Hypertension portale
 - Infection par le virus de l'immunodéficience humaine
 - Cardiopathies congénitales
 - Bilharziose
 - Anémie hémolytique chronique
- HTAP persistante du nouveau-né

1' Maladie veino-occlusive et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire

2. Hypertension pulmonaire due à une cardiopathie gauche

- Dysfonction systolique
- Dysfonction diastolique
- Valvulopathie

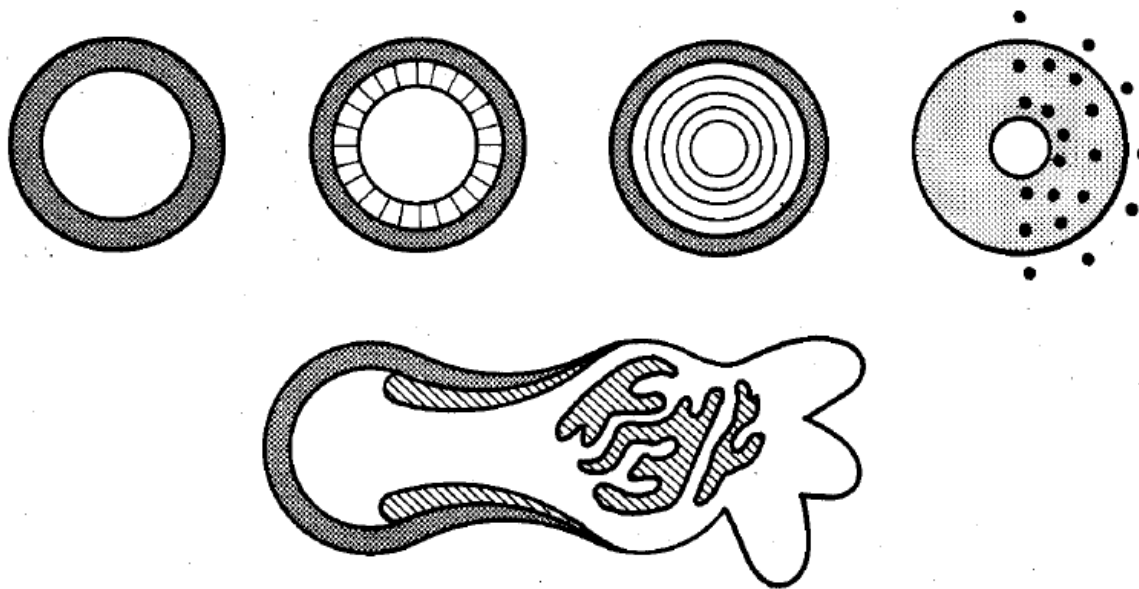
3. Hypertension pulmonaire due à une affection respiratoire et/ou une hypoxémie

- Bronchopneumopathie chronique obstructive
- Pneumopathies interstitielles
- Affection respiratoire associant un syndrome restrictif et obstructif
- Syndrome d'apnée du sommeil et autres syndromes d'hypoventilation alvéolaire
- Séjour prolongé en haute altitude

4. Hypertension pulmonaire post-embolique chronique

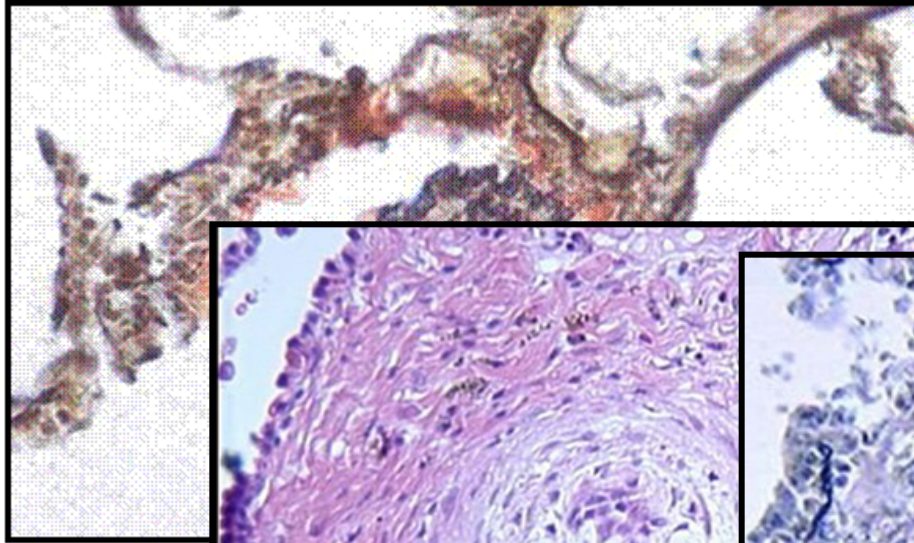
5. Divers

- Affections hématologiques : syndromes myéloprolifératifs, splénectomie
- Maladies systémiques : sarcoïdose, histiocytose X, lymphangioléiomyomatose, neurofibromatose, vascularite
- Affections métaboliques : glycogénose, maladie de Gaucher, dysthyroïdies
- Autres : médiastinites fibreuses, obstruction tumorale, insuffisance rénale chronique dialysée

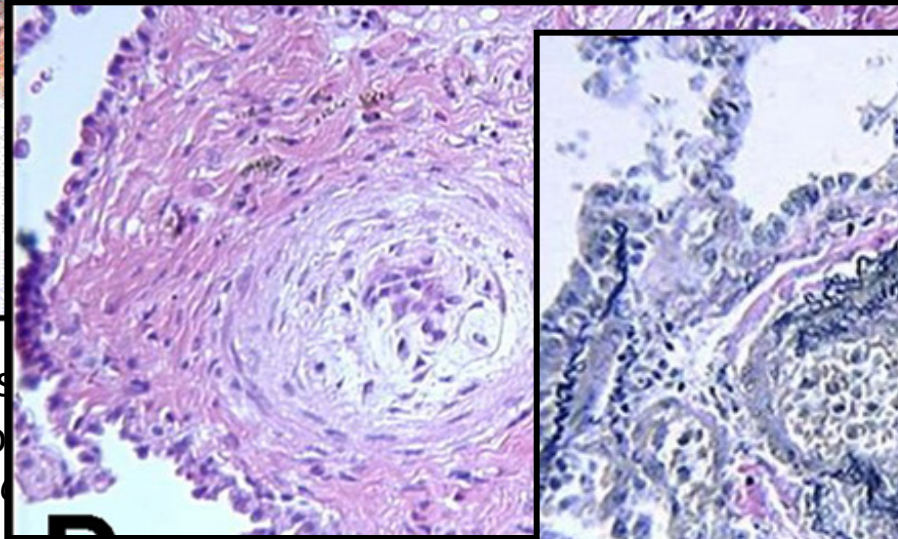


Plexogenic pulmonary arteriopathy: Arteries with medial hypertrophy, cellular intimal proliferation, concentric-laminar intimal fibrosis, fibrinoid necrosis without or with arteritis, plexiform lesions.

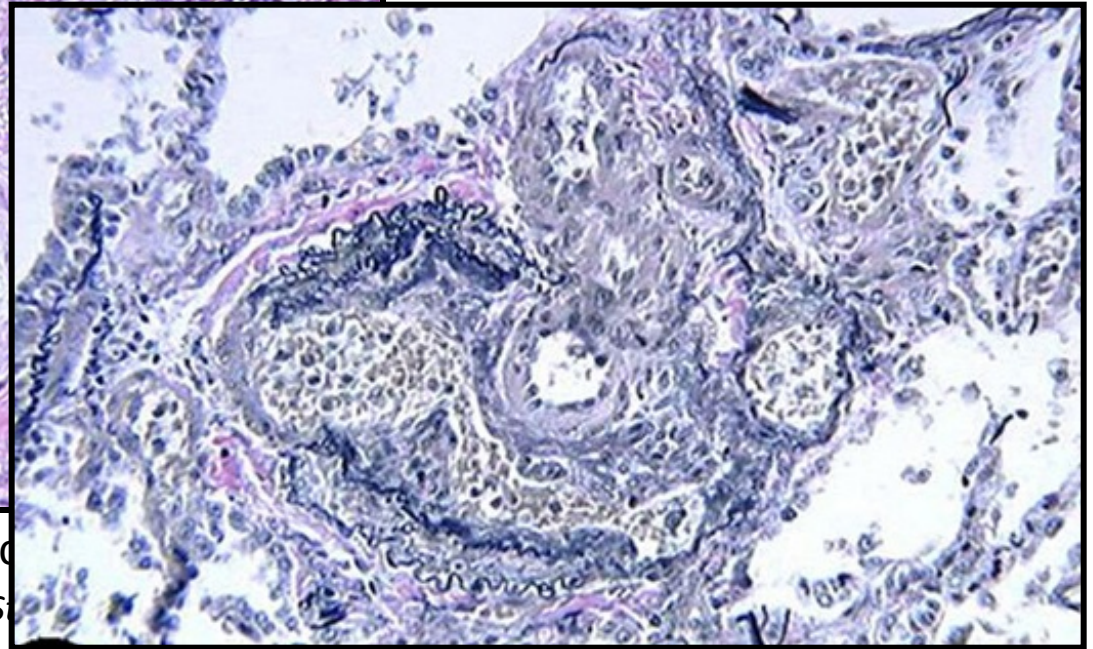
Physiopathologie de l' HTAP: Histologie



Muscularis
oblitération
Physiol Lung



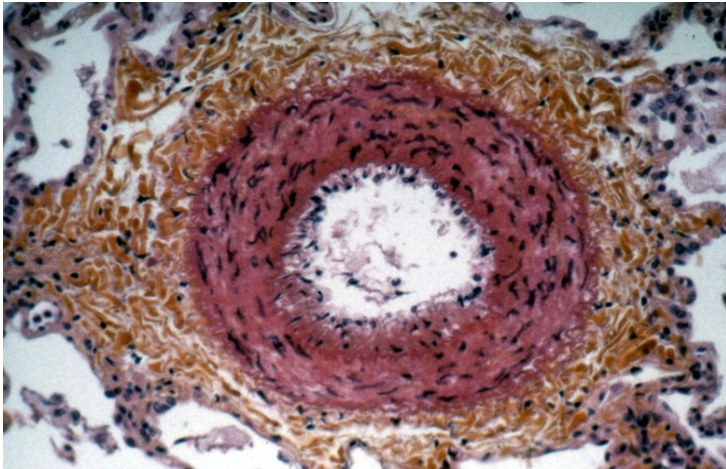
Epaississement intimal conc
aspect en bulbe d'oignon (s
Physiol Lung Cell Mol Physiol 2009).



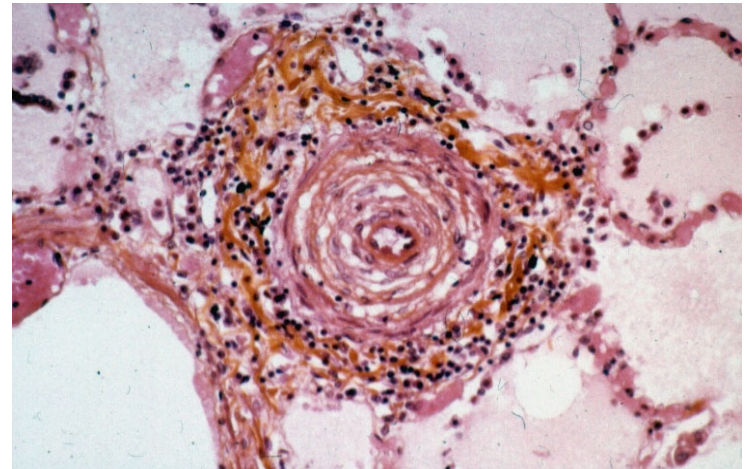
Lésion pléxiforme (*Stenmark et al. Am J
Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009).

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION PATHOLOGY

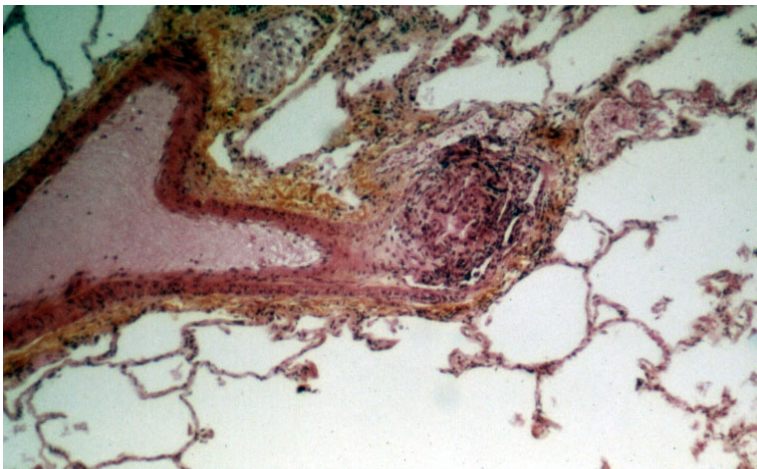
- ✓ Pulmonary artery smooth muscle and endothelial cell proliferation



Media hypertrophy

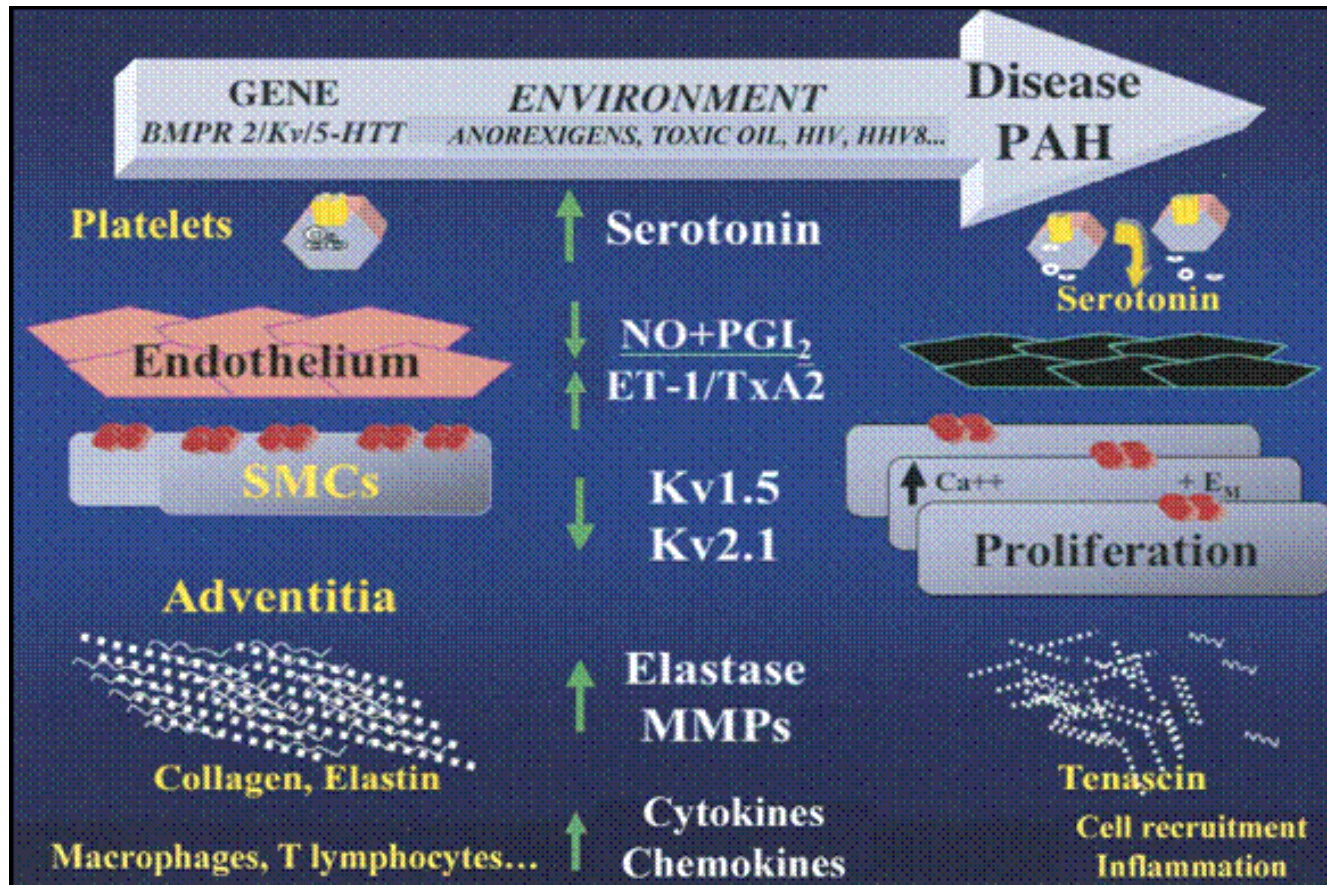


Intimal proliferation / thickening



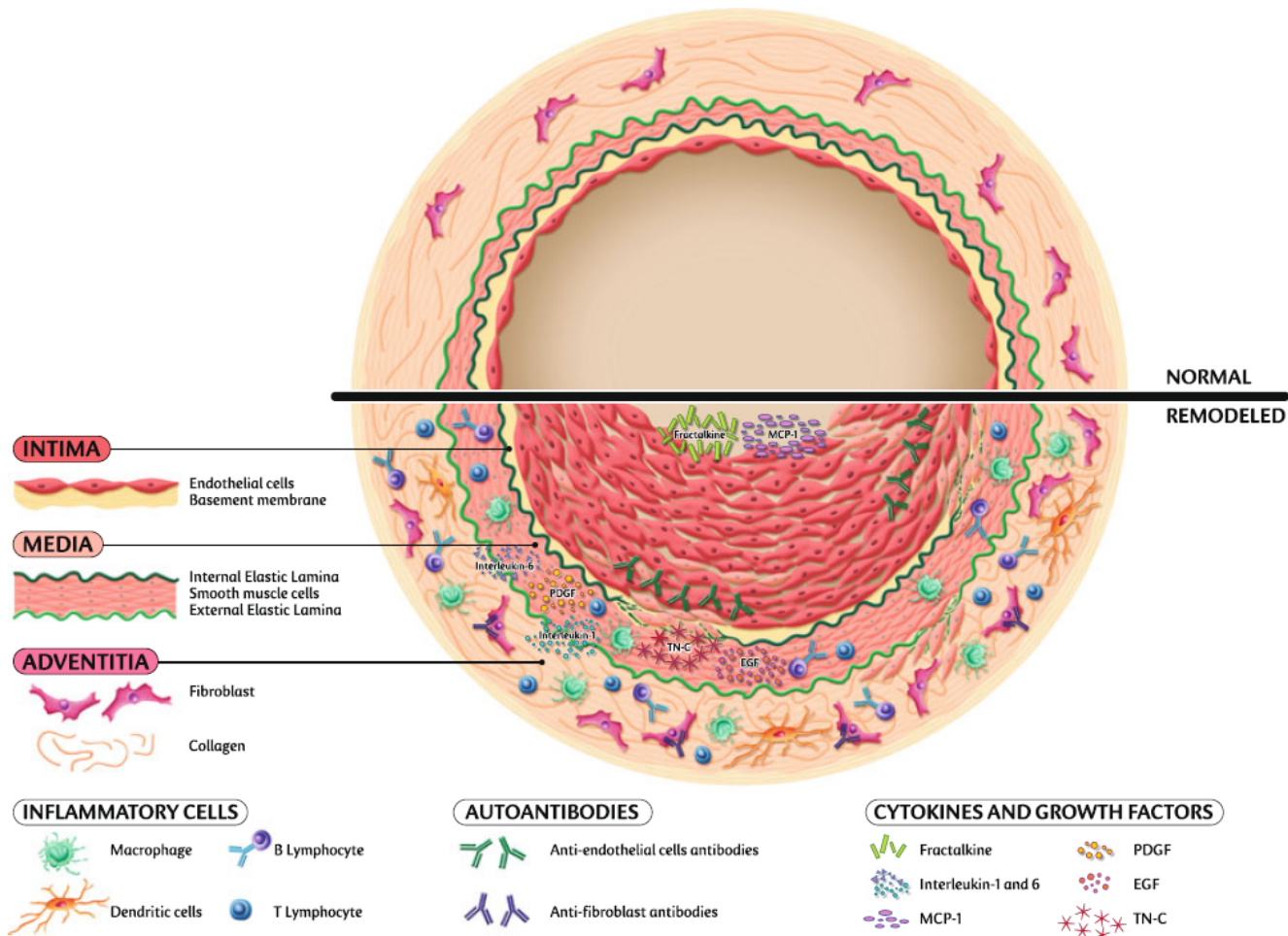
Plexiform lesions

Physiopathologie de l' HTAP: multifactorielle impliquant plusieurs voies biochimiques et plusieurs types cellulaires

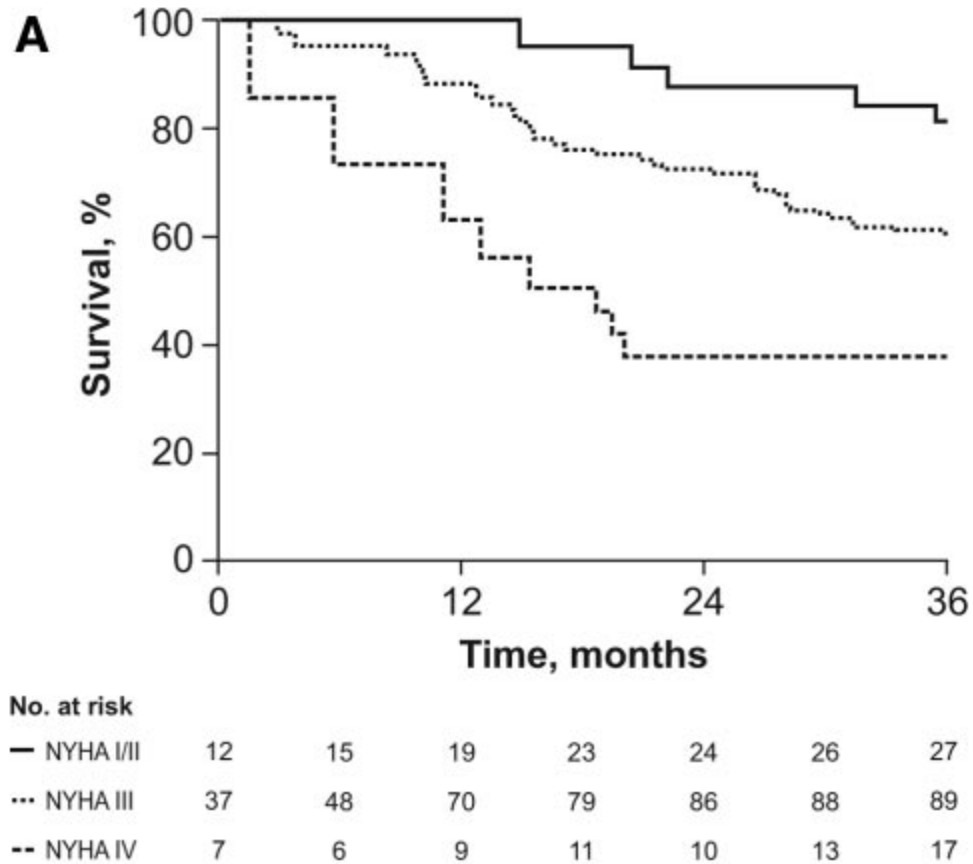


Humbert et al J Am Coll Card 2004

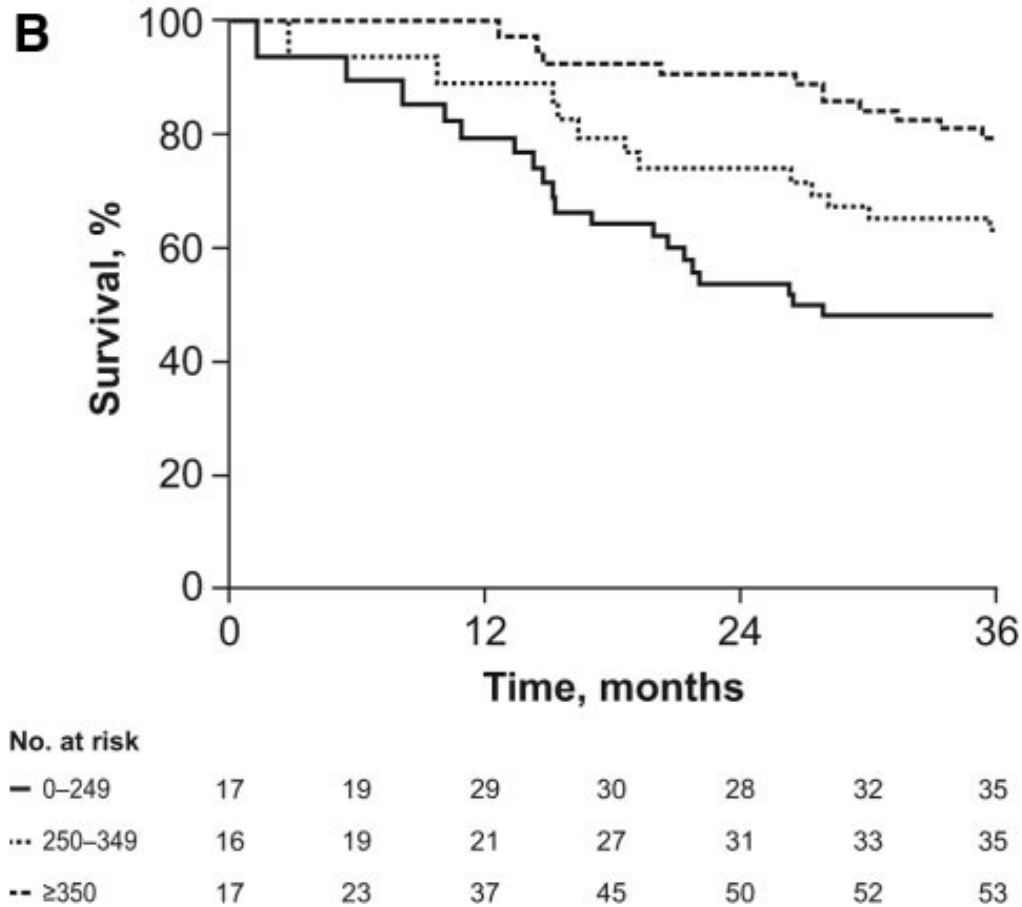
HTAP et Inflammation



Survie dans l'HTAP



Survie dans l'HTAP



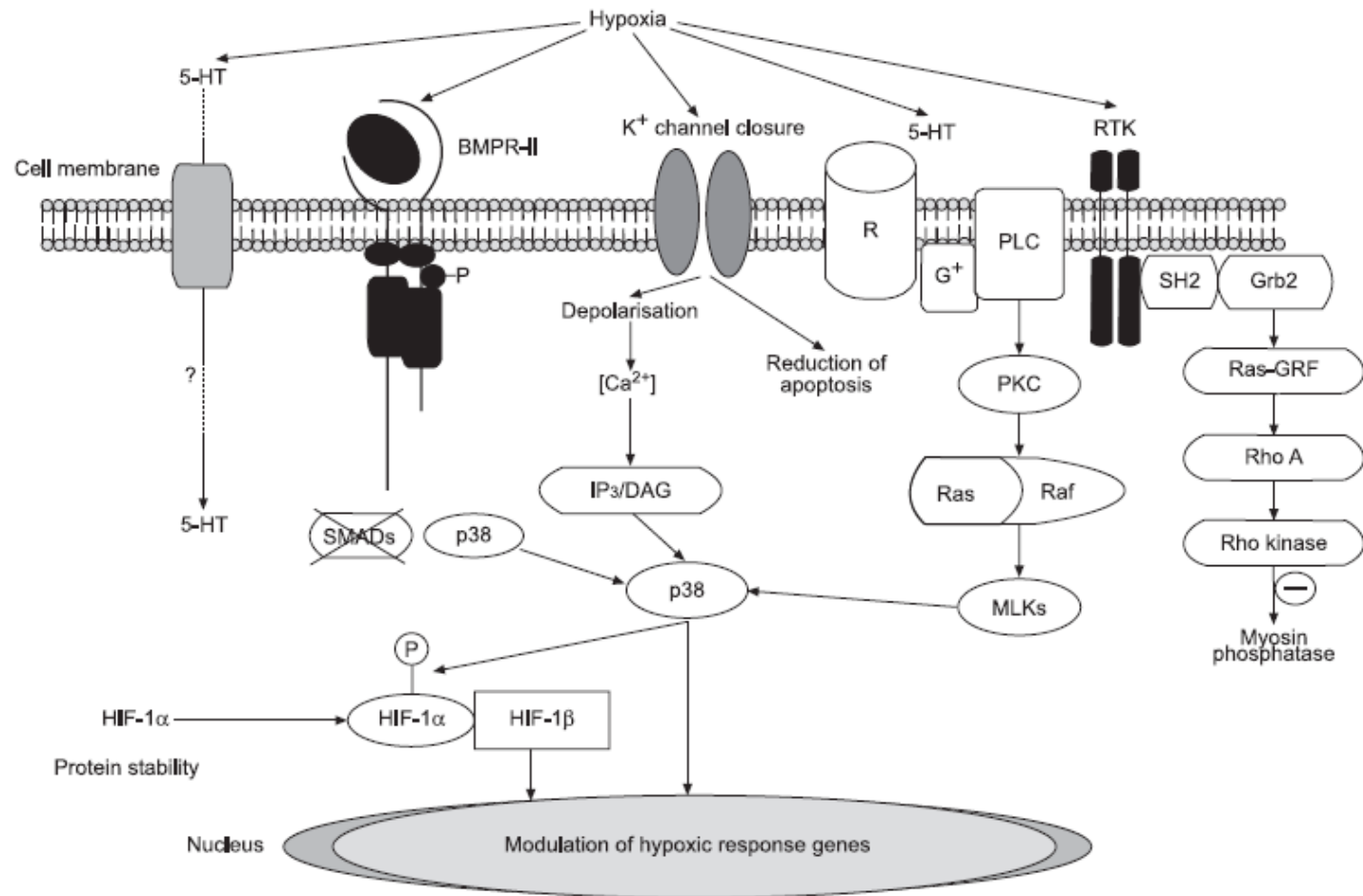
Plan

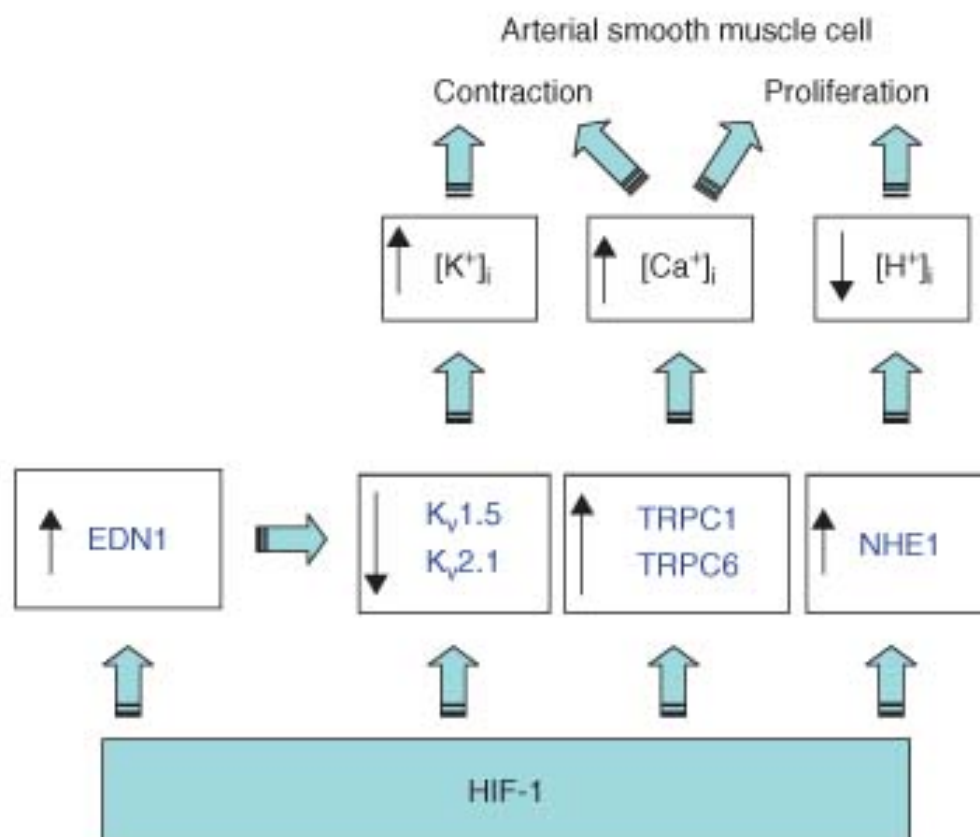
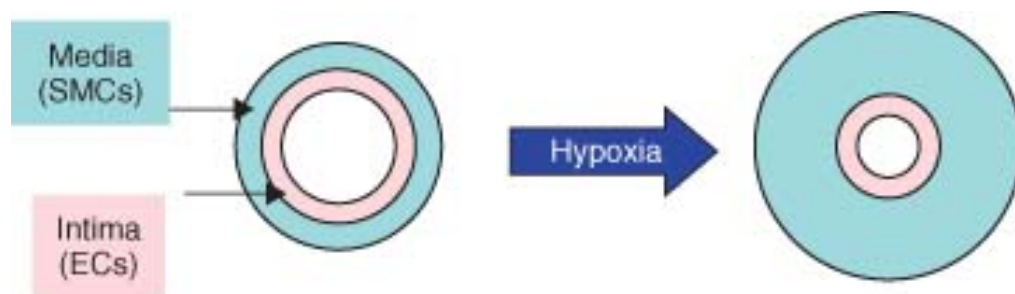
- HTAP
- **Hypoxie**
- Objectifs
- Population
- Methodologie
- Résultats :
 - organigramme d'inclusion
 - Caractéristiques de la population
 - Hypoxémie nocturne

Hypoxie

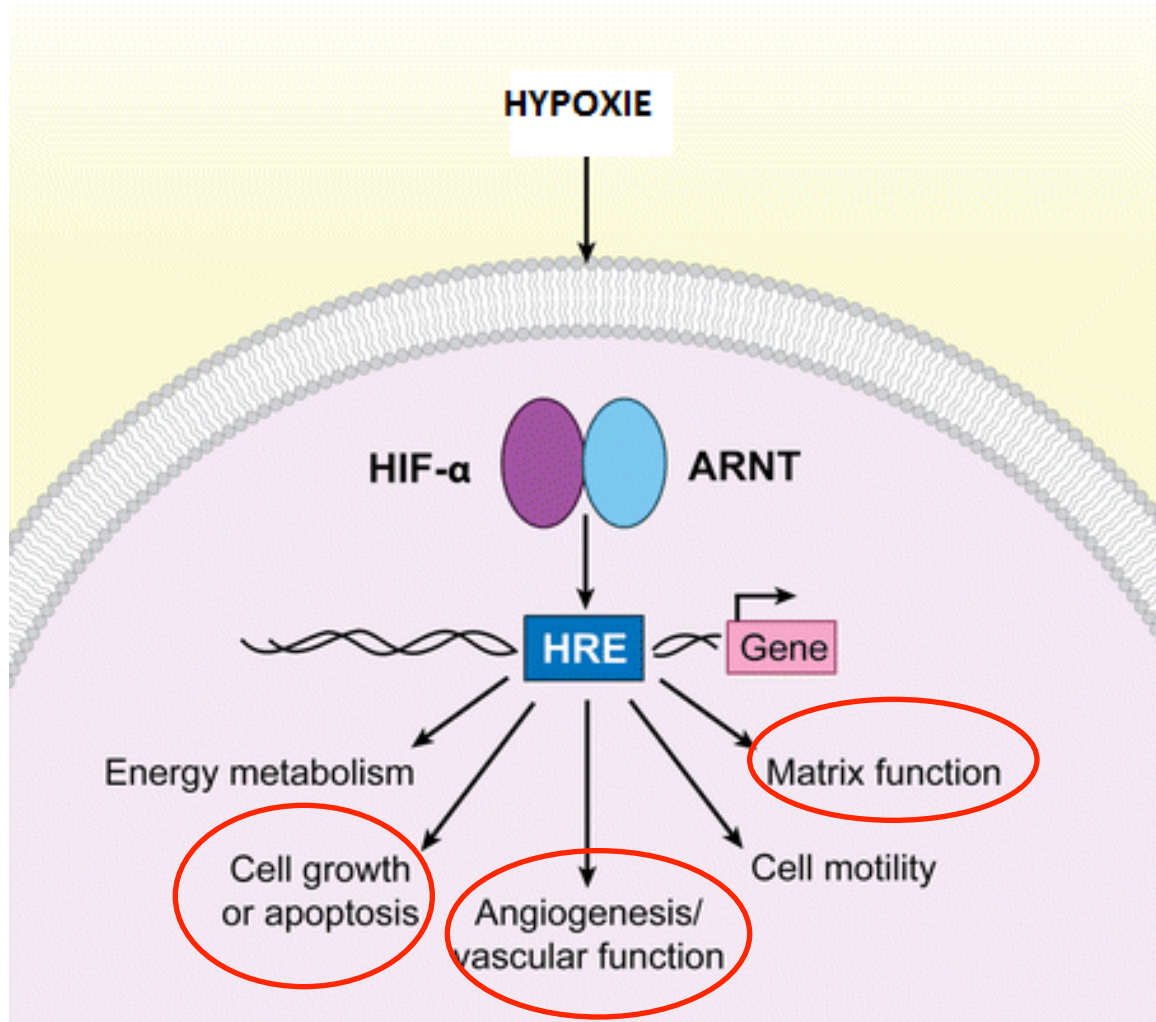
- conséquences vasculaires
- Modèles animaux d' HTAP post hypoxiques
- Hypoxie et HTAP en clinique:
 - HTAP post hypoxique
 - Hypoxémie nocturne dans l' HTAP

Hypoxie : conséquences vasculaires

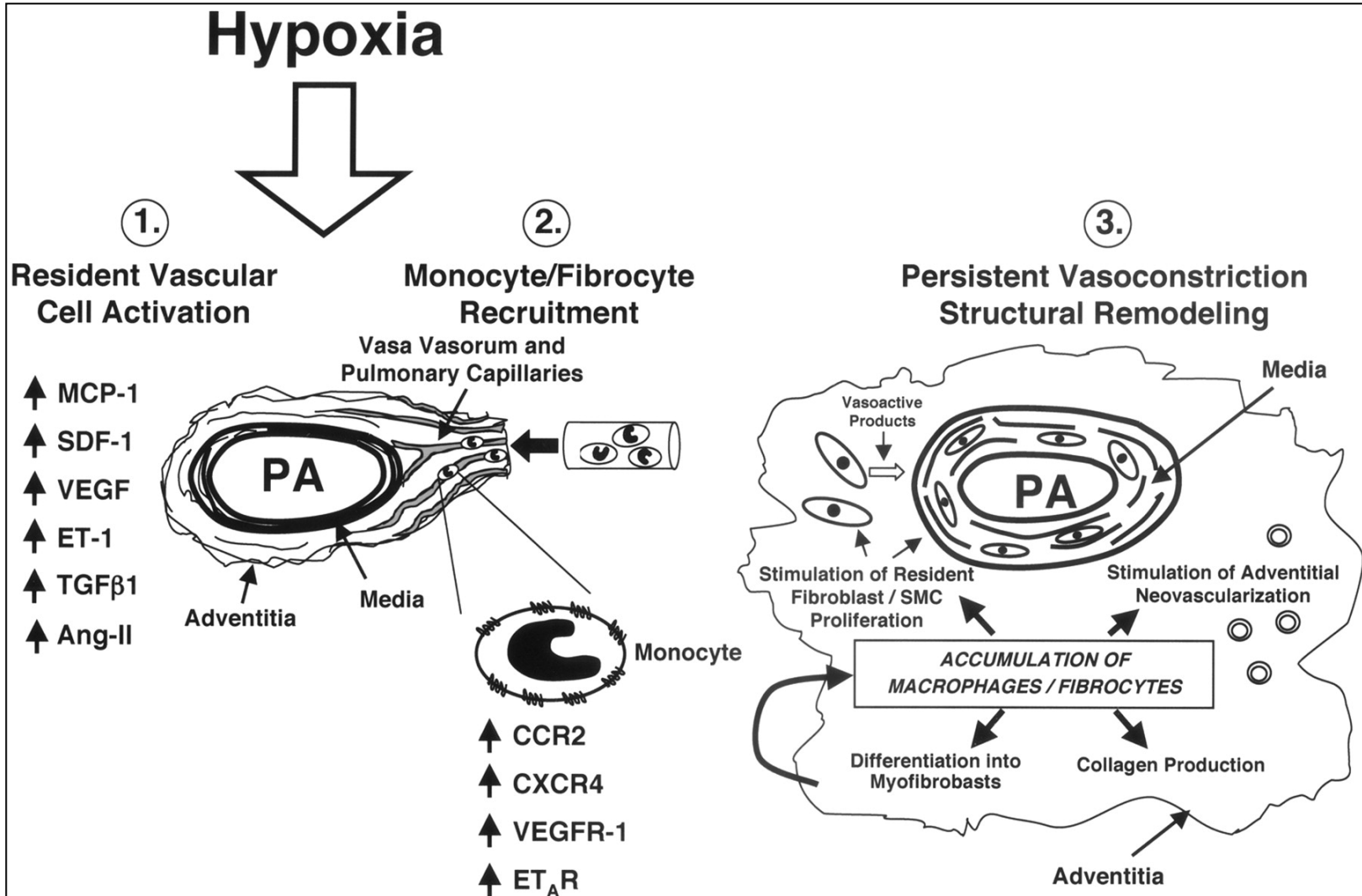




Hypoxie : conséquences vasculaires



Hypoxie: conséquences vasculaires



Hypoxie

- conséquences vasculaires
- **Modèles animaux d' HTAP post hypoxiques**
- Hypoxie et HTAP en clinique:
 - HTAP post hypoxique
 - Hypoxémie nocturne dans l' HTAP

Hypoxie et modèles animaux d' HTAP

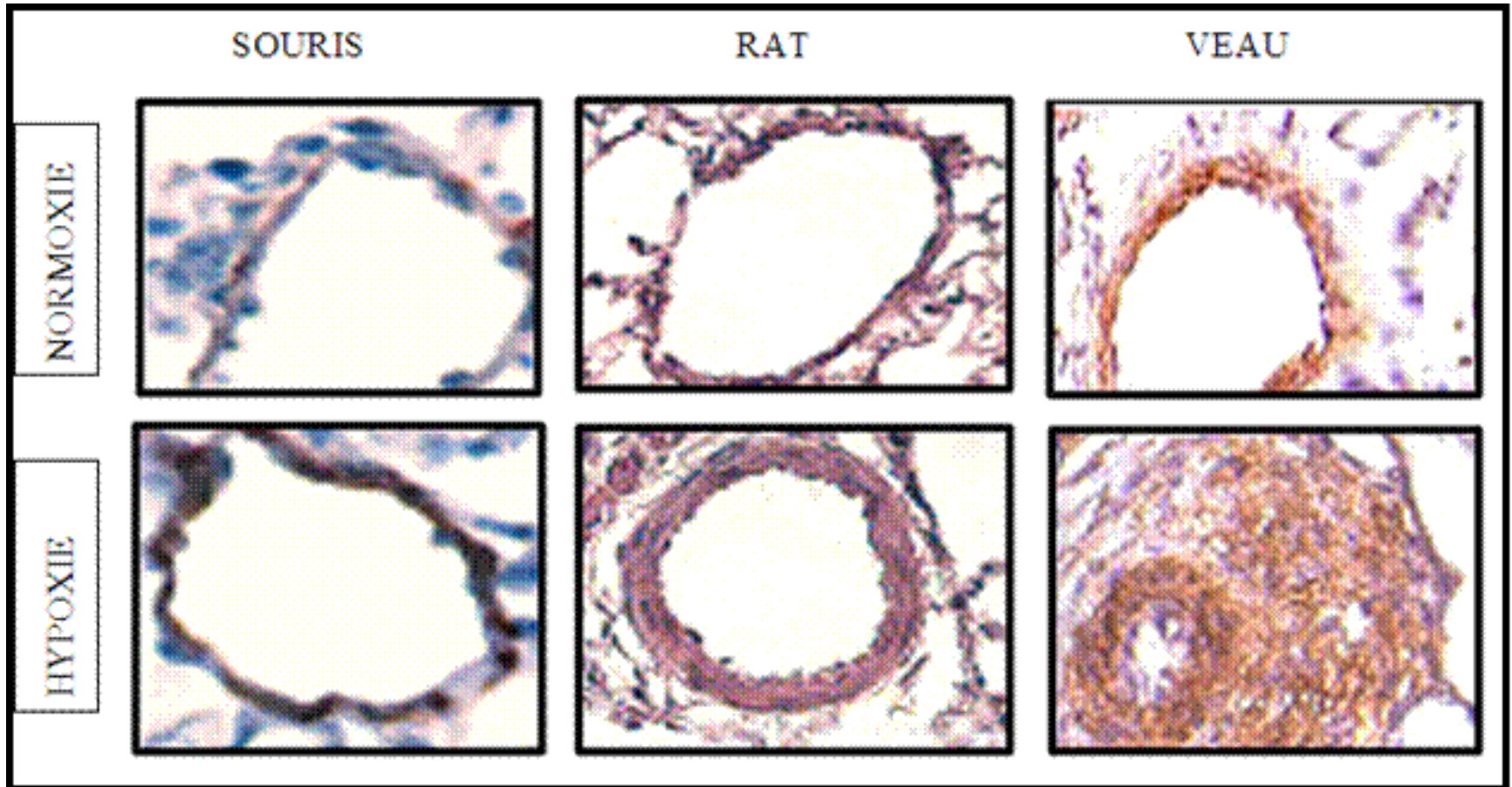
Hypoxie intermittente:

- Plusieurs heures / 24h
- Modèle pour le syndrome d' apnées-hypopnées du sommeil
 - Hypertrophie et augmentation des pressions du ventricule droit
 - Muscularisation des artérioles pulmonaires

Hypoxie continue

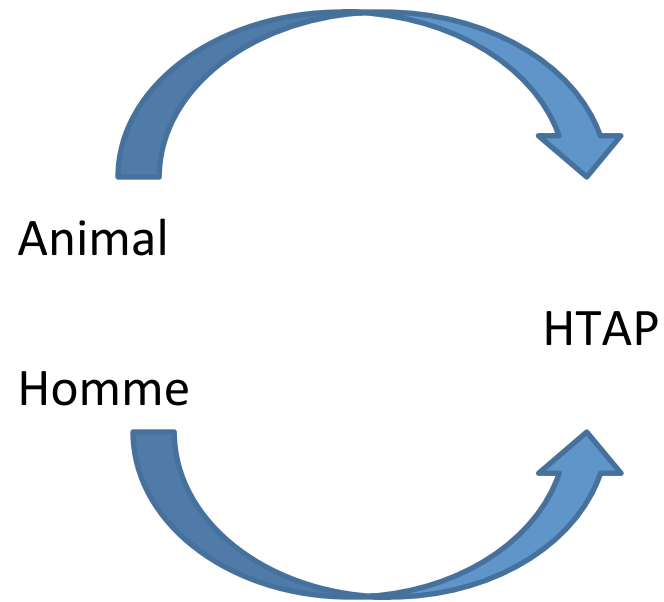
- plusieurs jours voire semaines ($FiO_2 = 10\%$)
- Modifications histologiques:
 - Age du poumon
 - Espèce
 - Site

Hypoxie et modèles animaux d' HTAP



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

Hypoxie chronique



HTAP et maladies respiratoires chroniques hypoxémiantes

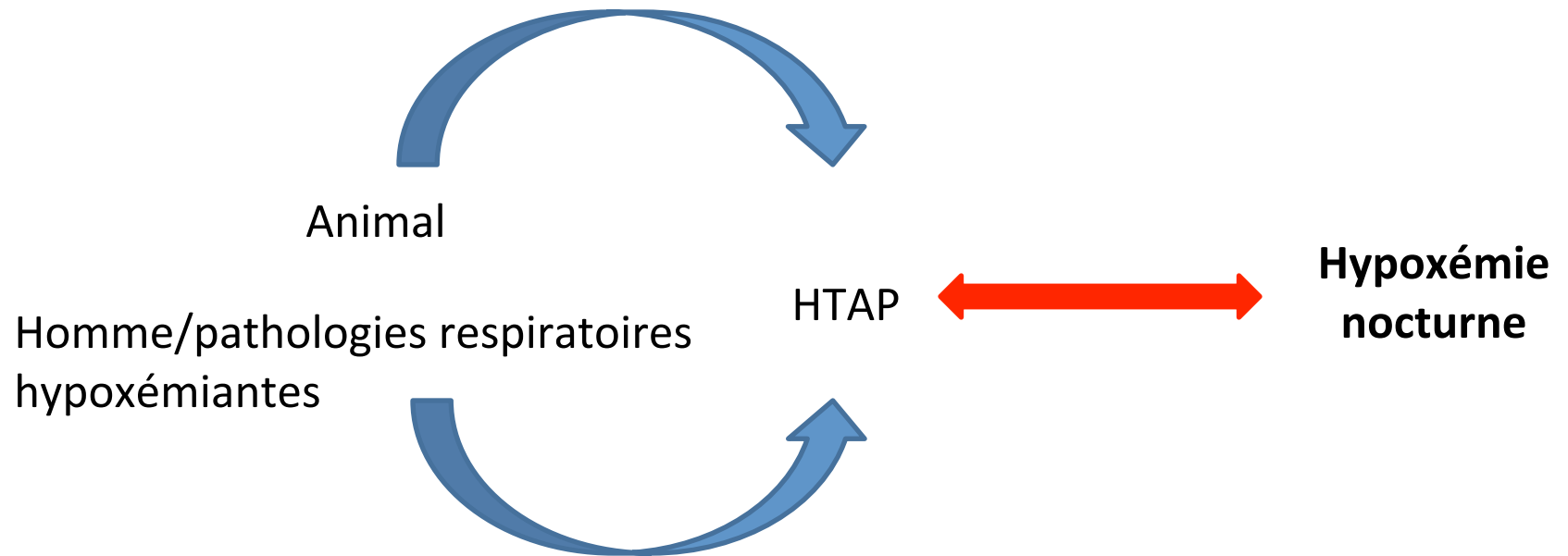
Pathologies	Prévalence de l' HTAP	Sévérité de l' HTAP	Mécanismes
BPCO sévère	> 50% (<i>Thabut et al, chest 2005</i>)	Modérée	Comorbidités: Hypoxémie (SOH,SAS, MTE)
BPCO légère à modérée	< 5% (<i>Chaouat et al, Eur Respir J 2008</i>)	Sévère PAPm $\geq$ 40mmHg/ disproportionnée	Co-morbidités: Hypoxémie+++ HTAPI associée?
Pathologies interstitielles	32 à 39% (<i>Lettieri et al, Chest 2006</i>)	Légère à modérée	Association emphysème+fibrose (<i>Cottin et al, Eur Respir J 2005</i>)
SAS	15-20% (<i>Chaouat et al, Chest 1996</i>)	Légère à modérée	Association BPCO, SOH

Table 4—Characteristics of PH in Patients With Stable COPD

Characteristic	Mild-to-Moderate COPD	Severe COPD
Prevalence	Less common; frequency unknown	More common; frequency 30%-50%
Role of COPD in pathogenesis of PH	Less likely to be due to underlying lung disease and possible role of smoke exposure and genetics	More likely to be due to underlying lung disease and possible role of smoke exposure, hyperinflation, and vascular destruction
Comorbidities	Other causes of PH, such as cardiac disease or PE, more likely than PAH	Other causes of PH, such as cardiac disease or PE, more likely than PAH
Hemodynamics	Precapillary PH (ie, elevated PAP and PVR, low CO, normal PCWP)	Mild PH with RV diastolic dysfunction (ie, elevated RAP, mildly elevated PAP and PVR, normal CO and PCWP)
Disproportionate PH	Yes	Possible
DLCO	Low out of proportion to degree of airflow obstruction	Low usually in proportion to degree of airflow obstruction
Significance of PH, if present	Likely to be a significant contributor to functional limitation and survival	Known to be a significant contributor to functional limitation and survival and primary driver of long-term outcomes likely to be underlying lung disease

PAH = pulmonary arterial hypertension; PCWP = pulmonary capillary wedge pressure; PE = pulmonary embolism; RAP = right atrial pressure. See Table 1 legend for expansion of other abbreviations.

Hypoxie chronique

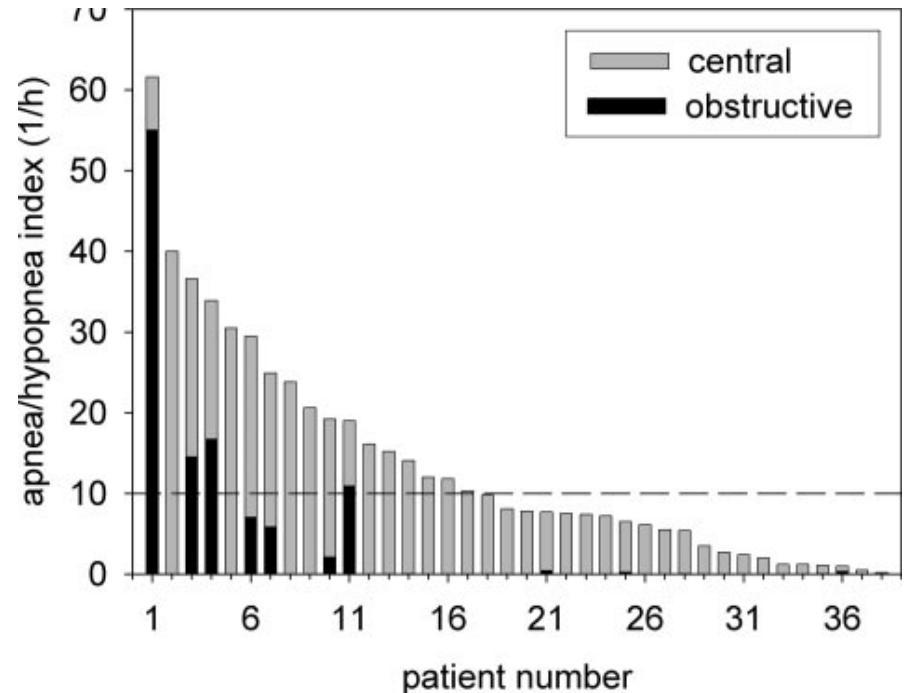


Troubles respiratoires hypoxémiants du sommeil (TRHS) dans l' HTAP

Etudes	Types HTAP	N	Prévalence des TRHS et définition de l'HN	Mécanismes des TRHS
Rafanan et al <i>Chest 2001</i>	HTAPI	13	77% > 10% du TST avec SpO ₂ < 90%	Pas d' AH
Minai et al <i>Chest 2007</i>	HTAI + 2 ^{aires}	43	69,8% > 10% du TE avec SpO ₂ < 90%	
Schulz et al <i>ERJ 2002</i>	HTAPI	20	6/20 IAH ≥ 10/h	IAH (/h) = 37 ± 5 CS
Ulrich et al <i>Chest 2008</i>	HTAPI + 2 ^{aires}	38	68% > 10% du TST avec SpO ₂ < 90%	45% IAH ≥ 10/h 39% CS 11% AHO
Prisco et al <i>Sleep breath 2010</i>	HTAPI +2 ^{aires}	28	61% > 2,7% du TST avec SpO ₂ < 90%	50% de SAOS (IAH ≥ 5/h)

Ulrich et al: prédominance de CS mais!

- Présence d'AHO
- Pas d'explication au CS: temps circulatoire, PtcCO₂, pas de corrélation avec hémodynamique
- Pas tous une PSG (22PSG et 38 PGV)
- 60% de SpO₂ < 90% pour > 10% TST mais ID = 2/h, et 45% IAH ≥ 10/h → autres mécanismes ???



Schulz et al: CS mais !

- PSG avec thermistances
- CS en stades 1-2 : SLL

Plan

- HTAP
- Hypoxie
- **Objectifs**
- Population
- Methodologie
- Résultats :
 - organigramme d'inclusion
 - Caractéristiques de la population
 - Hypoxémie nocturne

Objectifs

1. Etudier la prévalence des TRHS sur une cohorte de patients porteurs d' HTAP idiopathique (HTAPi) ou de cœur pulmonaire chronique post embolique (CPCPE)
2. Rechercher les mécanismes physiopathologiques de ces TRHS
3. Déterminer les facteurs prédictifs potentiels des TRHS.

Plan

- HTAP
- Hypoxie
- Objectifs
- **Population**
- Methodologie
- Résultats :
 - organigramme d'inclusion
 - Caractéristiques de la population
 - Hypoxémie nocturne

Population

- Critères d' inclusion:
 - Patient âgé de 18 à 75 ans
 - Patient porteur d' HTAPI ou de CPCPE **stable** cliniquement depuis au moins 3 mois:
 - ✓ Stabilité de la dyspnée selon la NYHA
 - ✓ stabilité de la distance parcourue au TM6M (+/- 10%)
 - ✓ stabilité du score de Borg de la dyspnée à la fin de l' effort (+/- 1/10)
 - ✓ Traitement inchangé
 - Patient ayant signé le consentement éclairé

Population

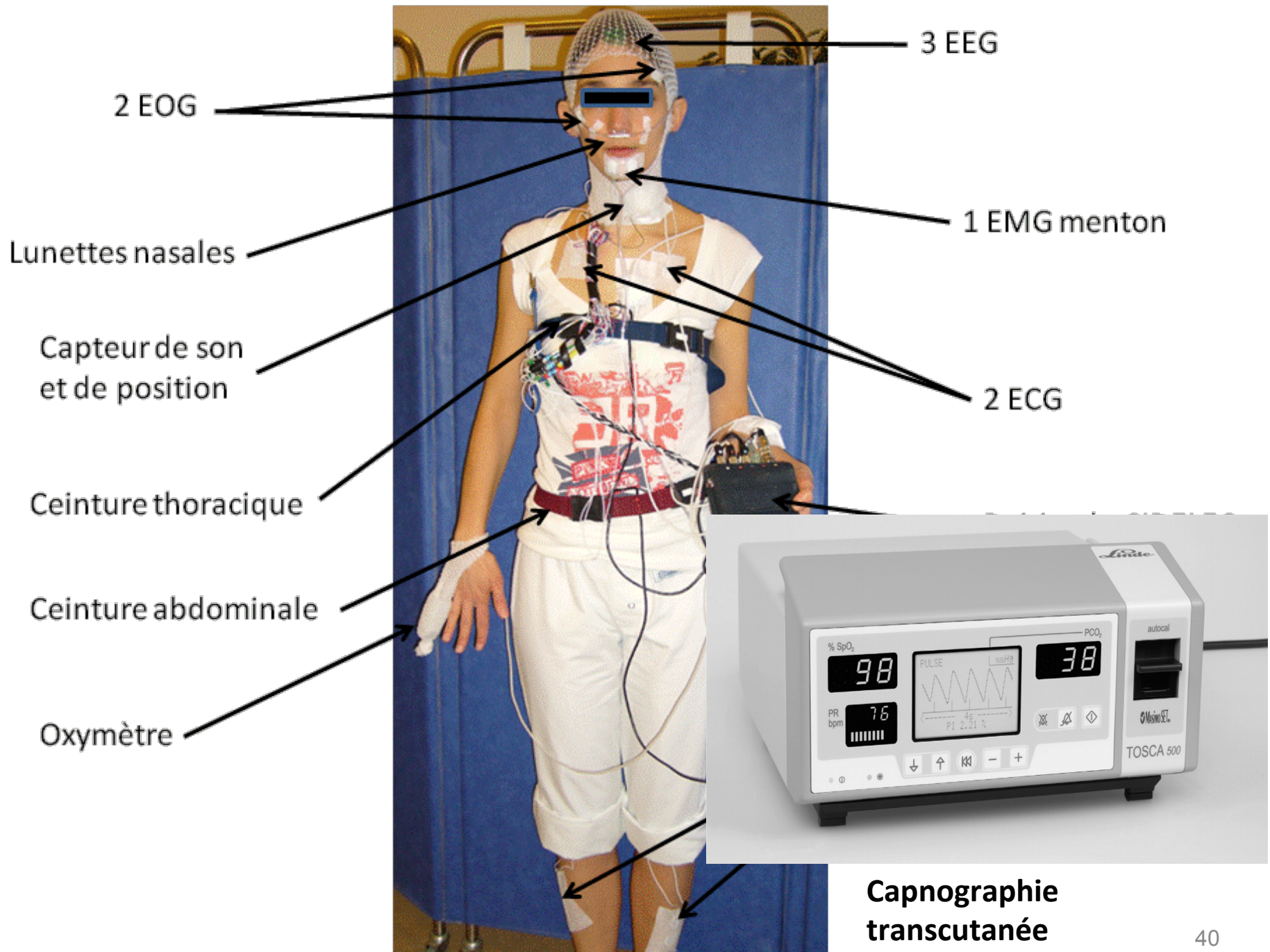
- **Les critères d'exclusion :**
 - Patient ayant une **HTAP secondaire** ou associée à d'autres pathologies en dehors des CPCPE
 - Patient ayant eu une **dégradation** fonctionnelle et/ou dynamique au cours des 3 derniers mois, ou ayant nécessité une modification dans son traitement pour l'HTAP
 - Patient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

Plan

- HTAP
- Hypoxie
- Objectifs
- Population
- **Méthodologie**
- Résultats :
 - organigramme d'inclusion
 - Caractéristiques de la population
 - Hypoxémie nocturne

Bilan de suivi pour HTAPI ou CPCPE

- Hospitalisation de 3 jours
- Examen clinique
- GDS + EFR + $DL_{NO/CO}$
- Test de marche de 6 minutes (TM6M)
- Epreuve d'effort cardio-respiratoire (VO_{2max})
- Cathéterisme cardiaque droit
- Polysomnographie + capnographie transcutanée

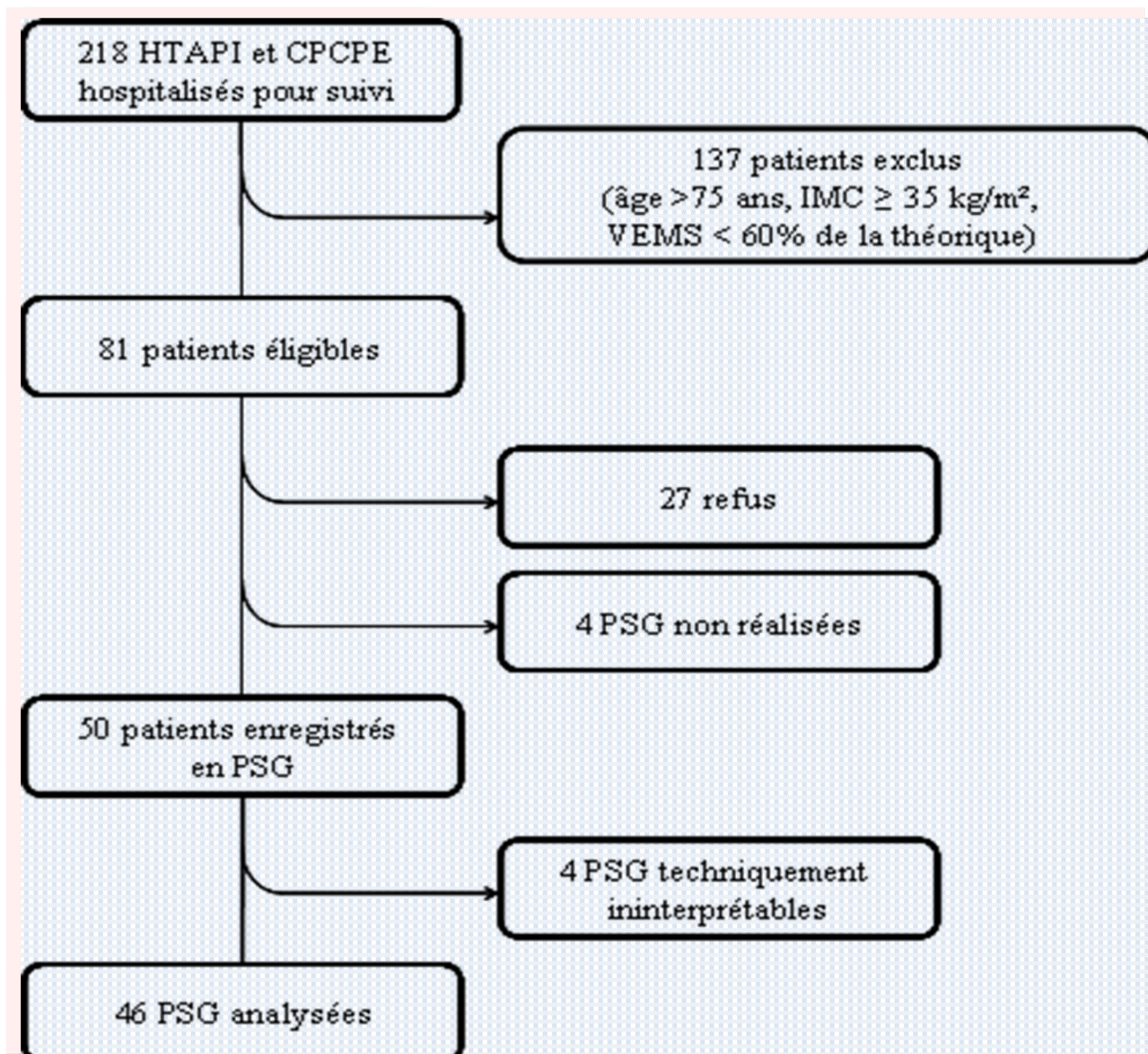


Transfert de gaz

$$\frac{1}{TL} = \frac{1}{Dmx} + \frac{1}{\vartheta x . Vc}$$

Plan

- HTAP
- Hypoxie
- Objectifs
- Population
- Méthodologie
- **Résultats :**
 - **organigramme d'inclusion**
 - Caractéristiques de la population
 - Hypoxémie nocturne



Plan

- HTAP
- Hypoxie
- Objectifs
- Population
- Méthodologie
- **Résultats :**
 - organigramme d'inclusion
 - **Caractéristiques de la population**
 - Hypoxémie nocturne

Caractéristiques de la population (1)

		N (%)	Moyenne $\pm$ DS
Age (années)		46	53 $\pm$ 13,6
IMC (kg/m ²)		46	24.6 $\pm$ 4,2
Sexe	F	25 (54,4)	
	M	21 (45,6)	
Race	Caucasienne	39 (84,8)	
	Noire	7 (15,2)	
HTAPI		29 (63)	
	Sporadique	25 (86)	
	Familiale	4 (14)	
CPCPE		17 (37)	
ATCD de thrombo-endarteriectomie		6 (35)	
Dyspnée (NYHA)	I	3 (6,5)	
	II	32 (69,6)	
	III	11 (23,9)	
Tabac (actuel ou sevré)		13 (28)	
Nombre de paquets.année			25,5 $\pm$ 10,6
Ronfleurs		27 (58,7)	
ESE (/24)		39	6.1 $\pm$ 4.7

Caractéristiques de la population (2) traitements

	N (%)
OLD	9 (19,6)
Traitement spécifique de l'HTAP	
Analogues de la Prostacycline	12 (26)
Antagonistes des récepteurs à l'Endotheline	30 (65,2)
Inhibiteurs de la 5-Phosphodiesterase	26 (56,5)
Inhibiteurs calciques	11 (24)
anticoagulants	42 (91,3)
Traitement combiné (2 ou 3)	27 (58,7)

Caractéristiques fonctionnelles de la population (3)

	N (%)	Moyenne $\pm$ DS
EFR (% de la prédite)		
- VEMS	44	88,8 $\pm$ 16
- CVF	44	93,4 $\pm$ 17,1
- Dlco	38	69,1 $\pm$ 18
- CPT	44	95,3 $\pm$ 14,2
- DEM _{25/75}	44	73,2 $\pm$ 24
DL _{NO/CO}	36	4,9 $\pm$ 1,2
Vc (ml)	36	59,2 $\pm$ 21,4
GDS (mmHg)		
- PaO ₂	43	73,7 $\pm$ 11,1
- PaCO ₂	43	32,6 $\pm$ 4,0
- PA-aO ₂	43	34,6 $\pm$ 13,5

Caractéristiques à l'effort de la population (4)

	N	Moyenne $\pm$ DS
TM6M		
Distance parcourue (m)	46	496,3 $\pm$ 92,7
SpO ₂ repos (%)	46	94,6 $\pm$ 2,7
SpO ₂ fin du test (%)	46	87,9 $\pm$ 6
EECR		
VO _{2maxsp} (ml/Kg/min)	34	16,7 $\pm$ 4,6
VO _{2max} (% théorique)	34	60,3 $\pm$ 17
Puissance maximale (W)	34	82,2 $\pm$ 28
VE (L/min)	34	63 $\pm$ 17,6
EqO ₂	34	57,4 $\pm$ 14,3
EqCO ₂	34	49,3 $\pm$ 11,4
V _d /V _t	33	0,37 $\pm$ 0,08
PA-aO ₂ (mmHg)	33	47,1 $\pm$ 16,2
QR	34	1,16 $\pm$ 0,12
SV (% de la VO _{2max} théorique)	34	46,5 $\pm$ 15,5
Lactates (mmol/L)	33	6,2 $\pm$ 2,9
Delta VO ₂ /FC	34	8,1 $\pm$ 2,05
Index de réserve chronotrope (%)	34	69,6 $\pm$ 22,5

Distension dynamique et HTAP: Population

- 25 HTAPI stables /3 mois
- Non fumeurs
- EFR et IMC nx
- CI = CPT – CRF
- VRI = travail des MI
- CI mesurée repos- /2min – pic effort durant EECR
- 10 contrôles
- Non fumeurs
- EFR et IMC nx

Distension dynamique et HTAP: Résultats

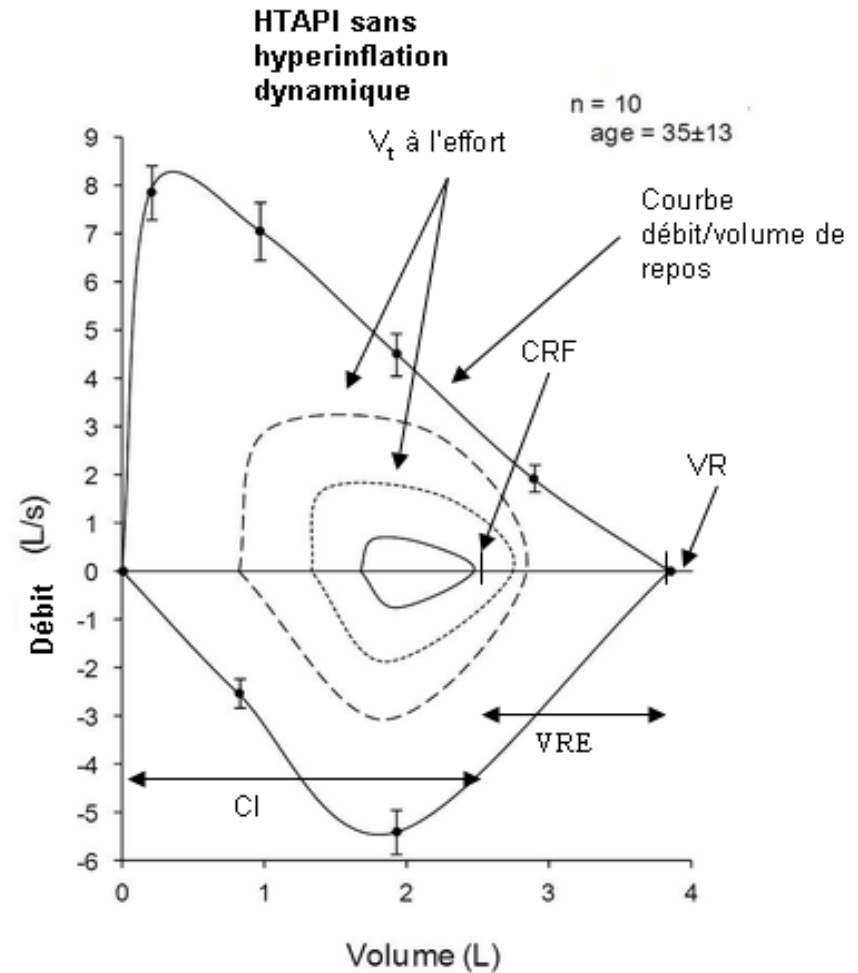
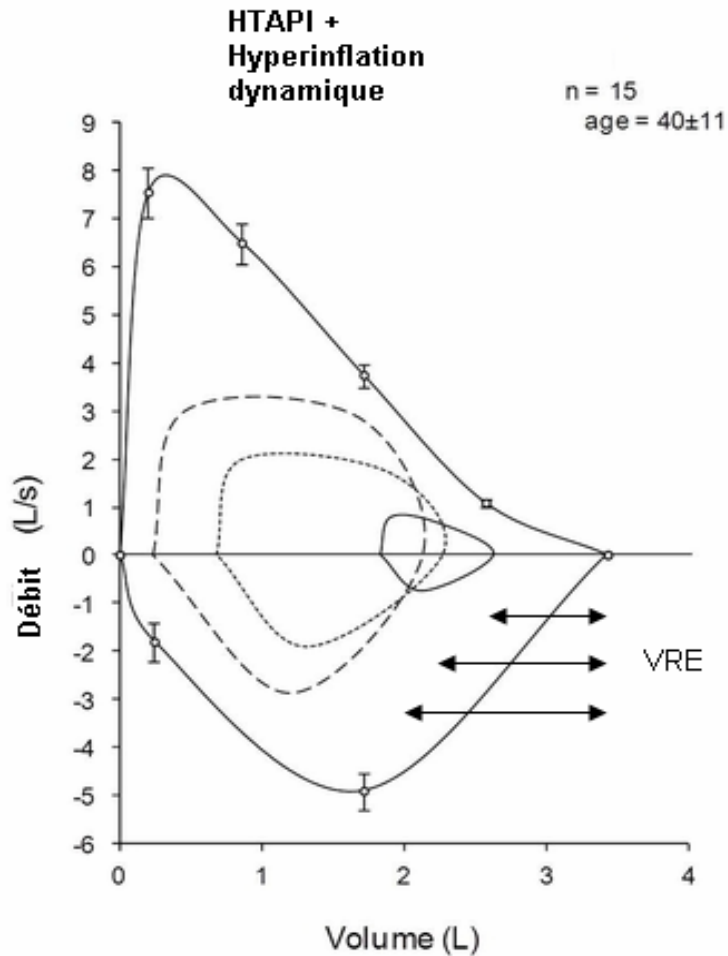
HTAPI

- CI ↓ 0,15L
- 15/25= 60% ont :
 - ✓ une CI qui ↓ de 0,5L
 - ✓ DEM_{50} et DEM_{25} ↓
 - ✓ VRI/CPT ↓
 - ✓ Dyspnée/W, /VO₂, /VE
 - ✓ pas de ≠ NYHA, TM6M, Kt droit

Contrôles

- CI ↑ 0,45L

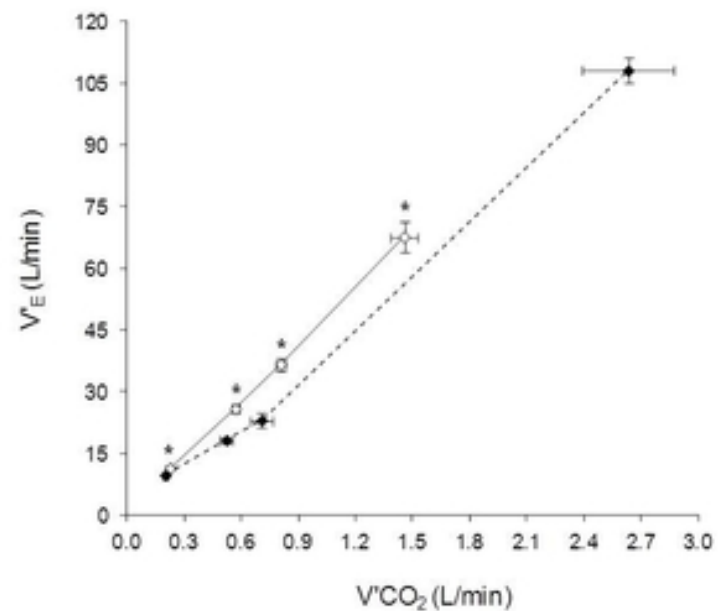
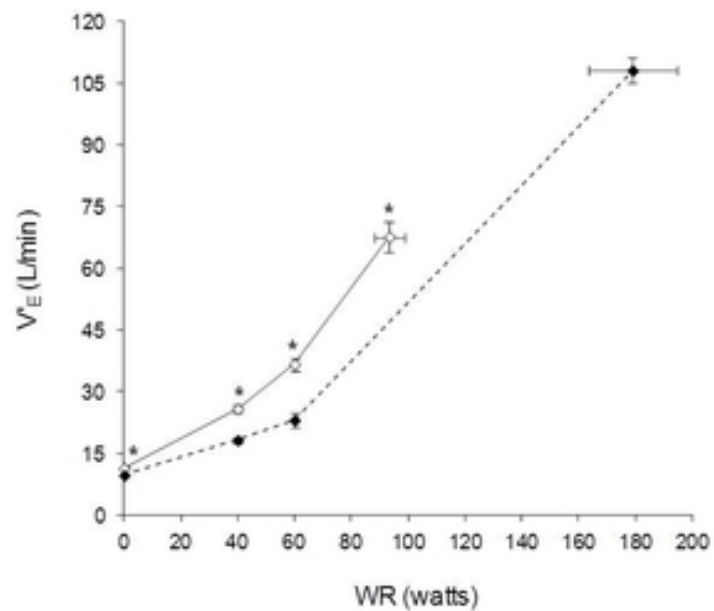
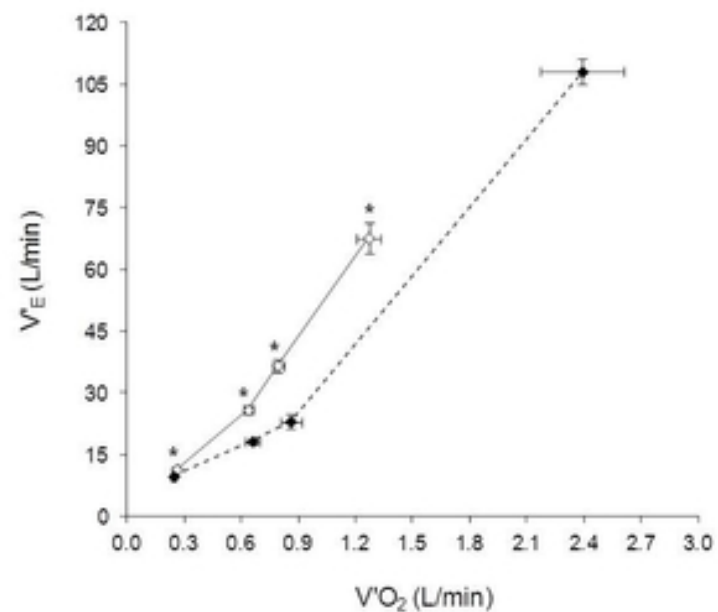
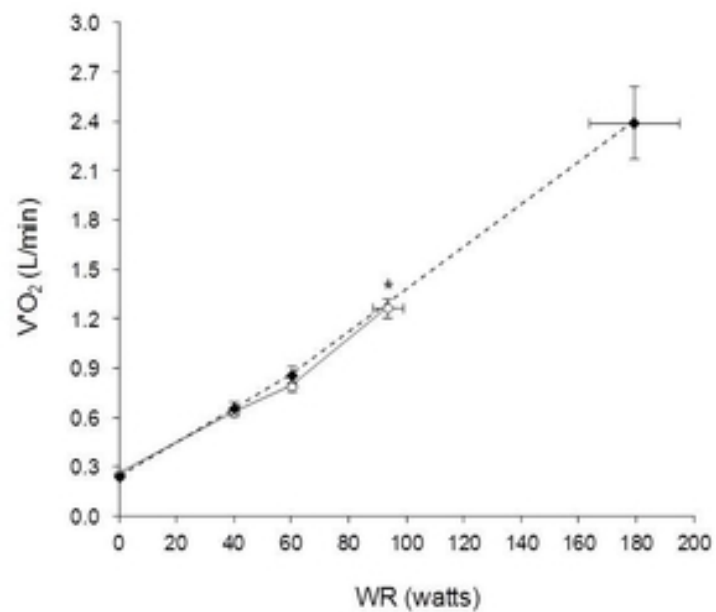
Hyperinflation dynamique et HTAP

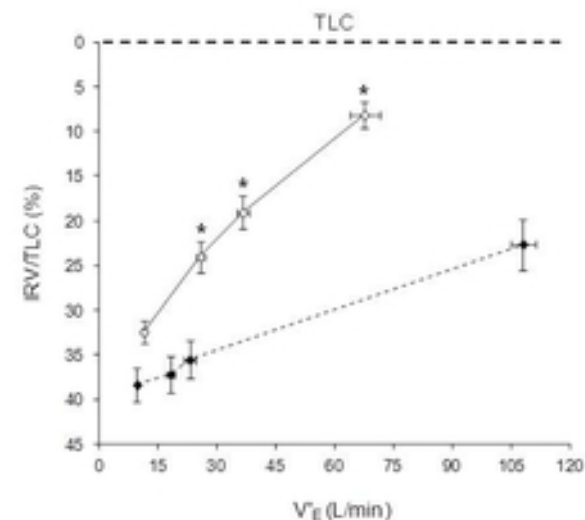
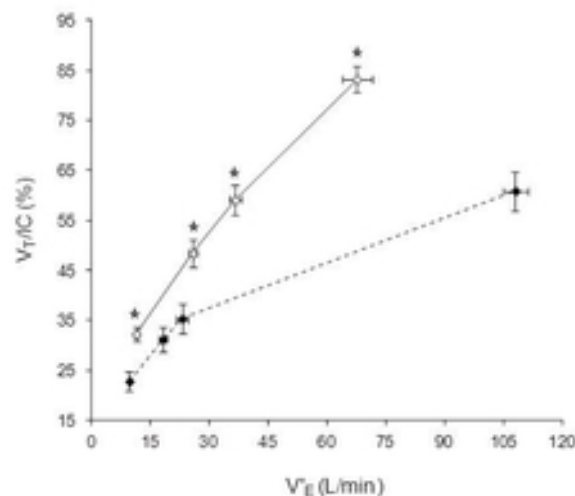
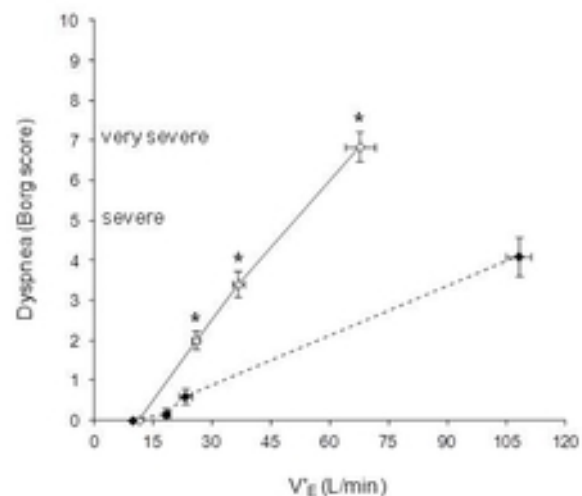
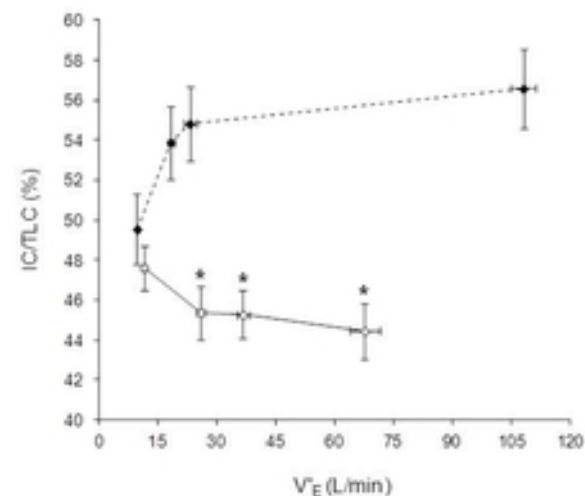
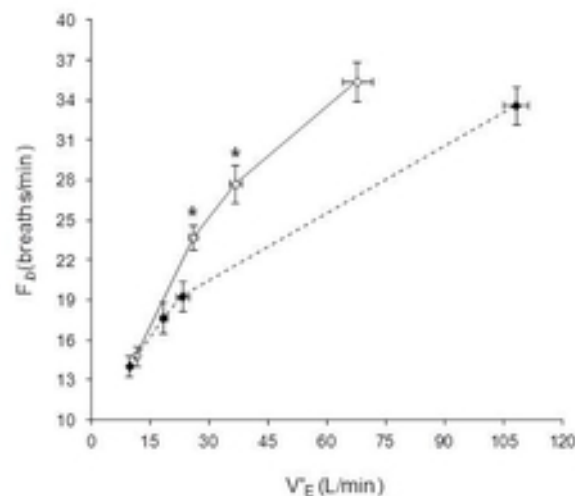
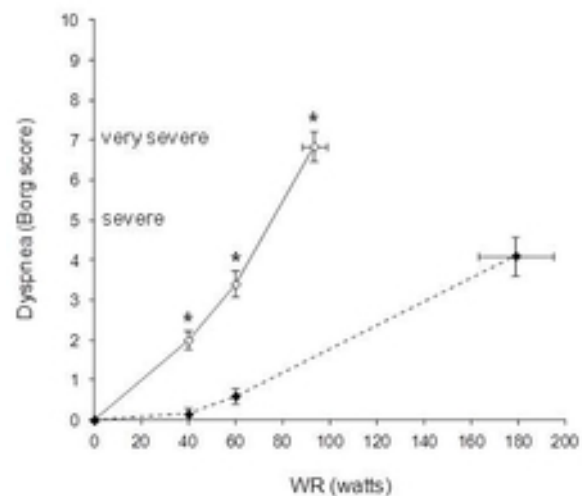


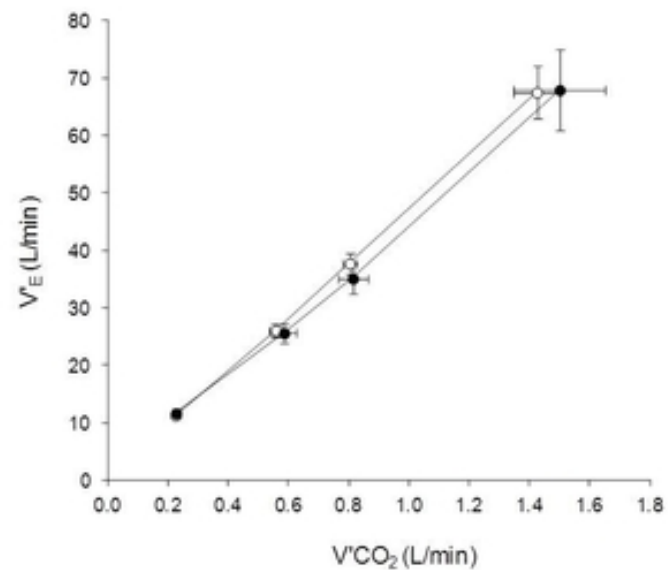
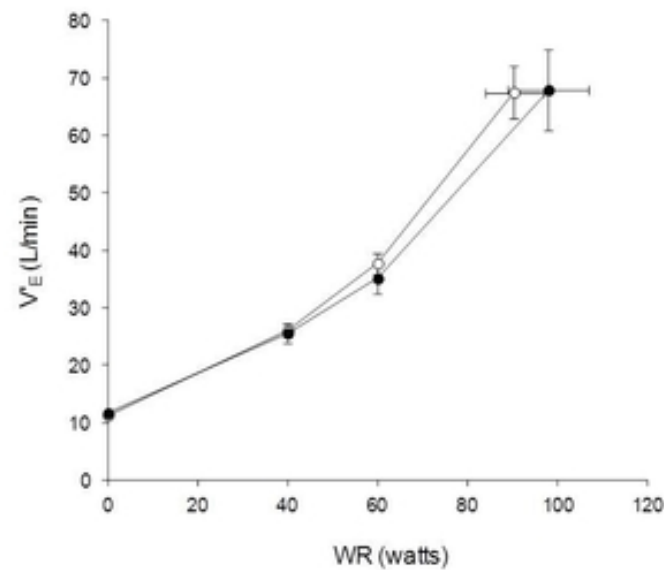
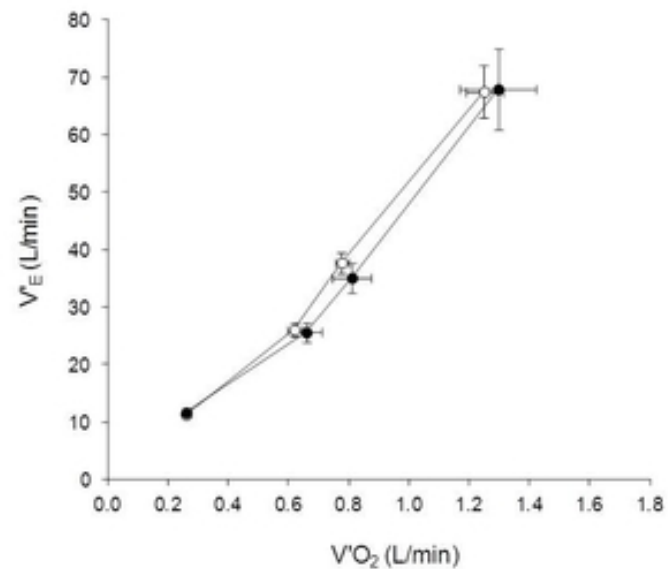
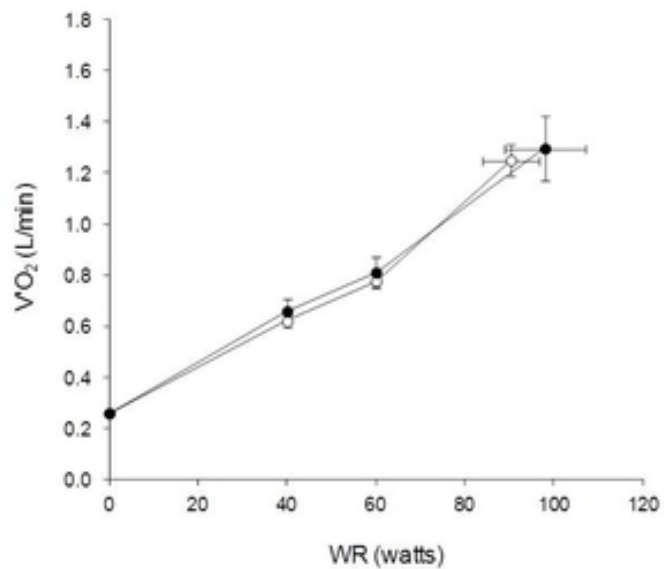
Variables	Rest		iso-WR 1		iso-WR 2		Peak	
	PAH	Controls	PAH	Controls	PAH	Controls	PAH	Controls
Work rate, watts	/	/	40±0	40±0	60±0	60±0	93±26 [*]	179±50
V'O ₂ , L/min (% pred)	0.26±0.03 (14±5)	0.24±0.03 (11±4)	0.64±0.12 (32±10)	0.66±0.12 (32±15)	0.79±0.14 (40±13)	0.86±0.17 (42±21)	1.27±0.31 [*] (62±17) [*]	2.39±0.70 (106±13)
V'O ₂ /kg	3.9±0.8	3.7±0.4	9.5±1.8	10.0±1.8	11.8±2.3	13.0±2.2	18.8±4.2 [*]	36.1±7.8
V'CO ₂ , L/min	0.23±0.02	0.20±0.03	0.57±0.10	0.52±0.11	0.81±0.11	0.71±0.18	1.45±0.37 [*]	2.63±0.76
V'E, L/min	11.4±2.2 [*]	9.7±0.9	25.9±4.7 [*]	18.2±2.7	36.7±7.5 [*]	23.1±5.1	67.7±19.1 [*]	108.1±9.9
V'E, % MVC	11±3 [*]	7±1	27±9 [*]	14±6	38±16 [*]	18±9	67±18 [*]	80±13
F _b (breaths/min)	15±4	14±2	24±4 [*]	18±4	28±7 [*]	19±4	35±7	34±5
V _T , L	0.80±0.19	0.71±0.12	1.11±0.22	1.05±0.16	1.36±0.29	1.21±0.21	1.94±0.47	2.19±0.49
V _T /IC (%)	32±7 [*]	23±6	48±14 [*]	31±8	59±15 [*]	35±9	83±13 [*]	61±12
IC, L	2.6±0.7 [*]	3.2±0.5	2.5±0.8 [*]	3.5±0.5	2.5±0.7 [*]	3.5±0.5	2.4±0.8 [*]	3.6±0.5
IC/TLC (%)	48±6	50±6	45±7 [*]	54±6	45±6 [*]	55±6	44±7 [*]	57±6
IRV, L	1.8±0.6 [*]	2.5±0.5	1.4±0.7 [*]	2.4±0.5	1.1±0.7 [*]	2.3±0.6	0.5±0.5 [*]	1.4±0.5
IRV/TLC (%)	32±6	38±6	24±9 [*]	37±6	19±9 [*]	36±7	8±7 [*]	23±9
Dyspnoea, (Borg units)	0.0±0.0	0.0±0.0	2.0±1.2 [*]	0.2±0.5	3.4±1.7 [*]	0.6±0.6	6.8±1.8 [*]	4.1±1.5
Leg discomfort, (Borg units)	0.0±0.0	0.0±0.0	2.4±1.5 [*]	0.2±0.5	3.8±2.1 [*]	0.6±0.7	6.6±1.8	7.6±1.7
P _{ET} CO ₂ , mmHg	28±4 [*]	42±3	29±5 [*]	44±3	28±6 [*]	45±3	26±6 [*]	40±3

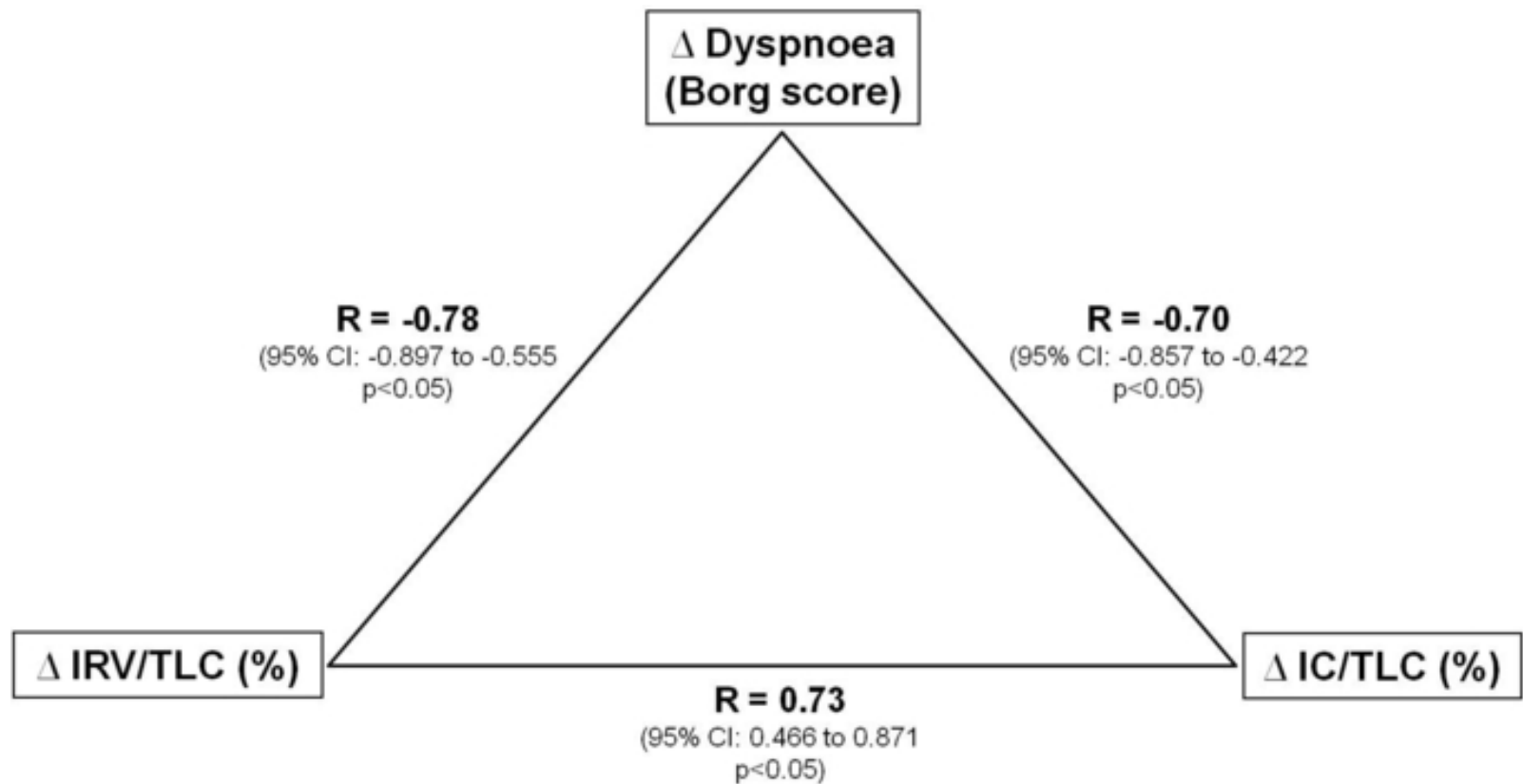
Variables	Rest		iso-WR 1		iso-WR 2		Peak	
	PAH-H	PAH-NH	PAH-H	PAH-NH	PAH-H	PAH-NH	PAH-H	PAH-NH
Work rate, watts	/	/	40±0	40±0	60±0	60±0	90±25	98±28
V'O ₂ , L/min (% pred)	0.26±0.03 (14±5)	0.26±0.03 (13±5)	0.62±0.09 (32±10)	0.66±0.16 (32±12)	0.78±0.09 (40±13)	0.81±0.20 (40±14)	1.25±0.25 (63±18)	1.30±0.40 (61±16)
V'O ₂ /kg	3.8±0.7	4.2±0.9	8.8±1.2	10.5±2.3	11.1±1.3	12.9±3.1	17.8±3.0	20.4±5.3
V'CO ₂ , L/min	0.22±0.02	0.23±0.02	0.56±0.08	0.58±0.12	0.80±0.09	0.81±0.15	1.42±0.29	1.50±0.48
V'E, L/min	11.3±2.2	11.6±2.2	26.1±4.6	25.6±5.1	37.7±7.4	35.1±7.9	67.5±17.5	67.9±22.4
V'E, % MVC	12±3	11±3	28±9	25±10	41±15	34±16	71±15	62±20
F _b (breaths/min)	15±3	15±5	25±4	22±5	29±7	26±7	37±7	34±7
V _T , L	0.80±0.20	0.80±0.18	1.08±0.21	1.17±0.24	1.33±0.28	1.42±0.32	1.89±0.46	2.02±0.50
V _T /IC (%)	31±6	34±8	51±15	45±12	62±14	54±17	90±9*	72±11
IC, L	2.6±0.7	2.5±0.6	2.3±0.8	2.7±0.7	2.3±0.7	2.7±0.7	2.1±0.7*	2.8±0.7
IC/TLC (%)	50±5*	44±3	43±7*	48±4	43±6*	49±3	40±6*	51±4
IRV, L	1.8±0.6	1.7±0.6	1.2±0.7	1.5±0.7	0.9±0.6	1.3±0.8	0.2±0.3*	0.8±0.5
IRV/TLC (%)	34±6	29±6	22±9	27±7	17±8	23±9	4±5*	14±6
Dyspnoea, (Borg units)	0.0±0.0	0.0±0.0	2.7±0.9*	0.9±0.2	4.3±1.4*	2.0±0.8	7.9±0.9*	5.2±1.6
Leg discomfort, (Borg units)	0.0±0.0	0.0±0.0	2.5±1.6	2.1±1.6	3.9±2.0	3.8±2.4	6.3±1.8	7.1±1.9
PaO ₂ , mmHg	82.3±8.6	86.0±12.5	/	/	/	/	77.2±12.9	79.0±17.7
PaCO ₂ , mmHg	32.3±4.1	33.6±5.2	/	/	/	/	29.8±3.7	31.5±5.2
P _{ET} CO ₂ , mmHg	28±4	29±4	28±4	29±6	27±5	29±8	25±5	26±7
P(a-ET)CO ₂ , mmHg	4.8±2.2	4.2±3.4	/	/	/	/	4.9±2.4	5.0±3.9
V _D /V _T	0.43±0.08	0.43±0.09	/	/	/	/	0.39±0.06	0.37±0.09

	PAH-H (n=15)	PAH-NH (n=10)	Controls (n=10)
Female/Male	9/6	6/4	5/5
Age, yr	40±11	35±13	39±16
BMI, kg/m ²	25±3	22±3	23±4
NYHA class	2±1	2±1	/
6MWD, meters	523±84	568±113	/
mPAP, mmHg	48±13	50±22	/
CI, L/min/m ²	3.7±0.6	3.5±0.7	/
Pulmonary function:			
FEV ₁ , L (%pred)	2.8±0.7 ^{\$} (88±17) ^{\$}	3.3±0.9 (95±14) ^{&}	4.0±0.7 (116±11)
FVC, L (%pred)	3.4±1.0 ^{\$} (91±17) ^{\$}	3.9±1.0 (97±17) ^{&}	4.7±0.8 (116±10)
FEV ₁ /VC [#]	113±11	117±9	110±5
TLC, L (%pred)	5.2±1.1 ^{\$} (92±11) ^{\$}	5.6±1.1 (96±10)	6.4±0.9 (107±9)
VC, L (%pred)	3.6±1.1 ^{\$} (93±18) ^{\$}	4.0±1.0 (96±16)	4.7±0.8 (113±10)
FRC, L (%pred)	2.6±0.5 ^{\$} (89±10) ^{*\$}	3.1±0.6 (103±14)	3.2±0.7 (104±16)
IC, L (%pred)	2.6±0.8 (98±22)	2.5±0.6 (90±17)	3.2±0.4 (108±18)
RV, L (%pred)	1.6±0.5 (93±24)	1.6±0.4 (94±23)	1.7±0.5 (95±17)
FEF _{50%} , L/sec (%pred)	3.7±0.9 ^{\$} (85±20) ^{\$}	4.5±1.4 (95±19)	5.1±1.0 (109±18)
FEF _{75%} , L/sec (%pred)	1.1±0.4 ^{*\$} (56±15) ^{*\$}	1.9±0.9 (89±25)	2.2±0.7 (105±8)







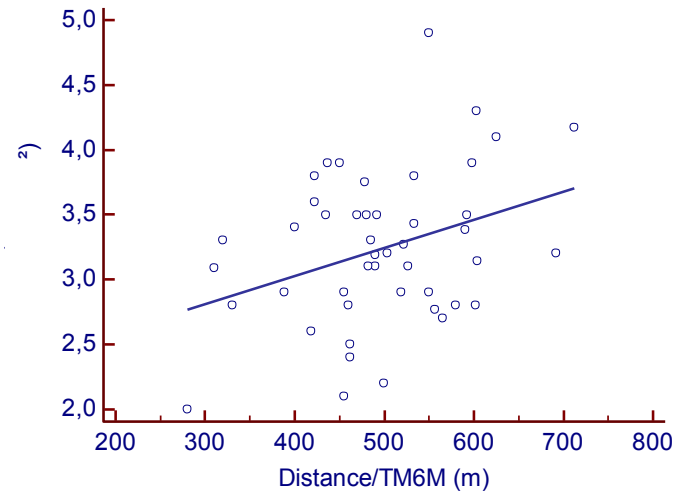
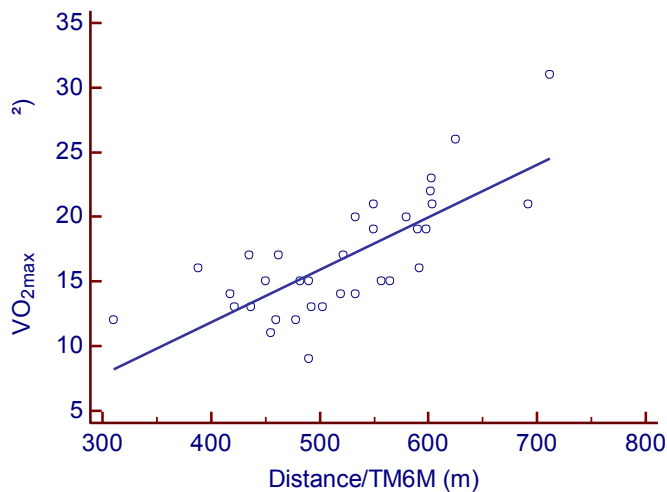
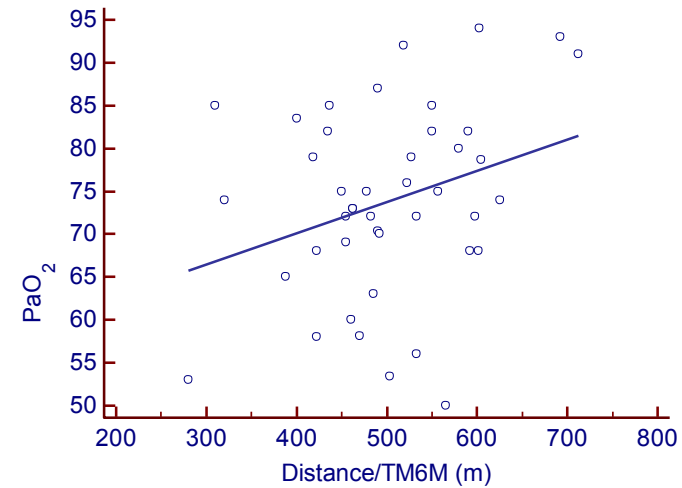
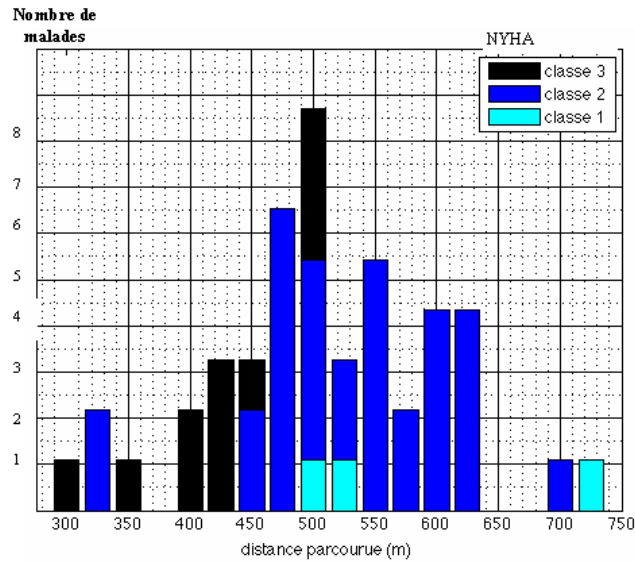


Pas de corrélation entre dyspnée
et Hémodynamique ou NYHA de
repos.

Caractéristiques hémodynamiques de la population (4)

	N (%)	Moyenne $\pm$ DS
BNP(ng/L)	46	95,5 $\pm$ 144,6
Cathétérisme cardiaque droit		
- POD (mmHg)	46	5,1 $\pm$ 3,7
- PAPm (mmHg)	46	44 $\pm$ 13,0
- IC (L/min/m ²)	46	3,2 $\pm$ 0,6
- RVP (u. woods)	44	6,5 $\pm$ 2,4
- Pcap	44	8,1 $\pm$ 2,8

Caractéristiques de la population (4)



Caractéristiques des autres populations

Etudes	N	Types HTAP	Age	NYHA (%)				TM6M	BNP	PAPm	IC	RVP
				I	II	III	IV					
Rafanan et al <i>Chest 2001</i>	13	HTAPI	45					323,4	ND	60,8	1,88	
Minai et al <i>Chest 2007</i>	43	HTAPI + 2 ^{aires}	47,9	0	42	53	5	422,4	88,17	51,3	2,55	8,9
Schulz et al <i>ERJ 2002</i>	20	HTAPI	45	0	40	50	10	ND	ProBNP 510	56	1,96	17,1
Ulrich et al <i>Chest 2008</i>	38	HTAPI + 2 ^{aires}	61	0	37	42	21	481	ND	43	2,4	8,5
Prisco et al <i>Sleep breath 2010</i>	28	HTAPI + 2 ^{aires}	55,2	18	39	39	4	395,6	ND	40,9	2,9	6,2
	46	HTAPI+CPCPE	53	3	69	11		496	95	44	3,2	6,5

Plan

- HTAP
- Hypoxie
- Objectifs
- Population
- Methodologie
- **Résultats :**
 - organigramme d'inclusion
 - Caractéristiques de la population
 - **Hypoxémie nocturne**

Résultats de la PSG: Hypoxémie nocturne (HN)

- Définition
- Mécanismes
- Prévalence
- Mécanismes d' HN retrouvés
- Comparaison désaturateurs et non désaturateurs
- HN et étiologies de l' HTAP

Hypoxémie nocturne (HN)

- **Définition**
- Mécanismes
- Prévalence
- Mécanismes d' HN retrouvés
- Comparaison désaturateurs et non désaturateurs
- HN et étiologies de l' HTAP

Hypoxémie nocturne (HN)

Définition: désaturation nocturne
significative pour une durée de sommeil
avec une $\text{SpO}_2 < 90\%$ (D90%) > 60 minutes
et/ou un index de désaturation (ID) $\geq 20/\text{h}$,
pour une amplitude de désaturation $\geq 3\%$

Hypoxémie nocturne (HN)

- Définition
- **Mécanismes**
- Prévalence
- Mécanismes d' HN retrouvés
- Comparaison désaturateurs et non désaturateurs
- HN et étiologies de l' HTAP

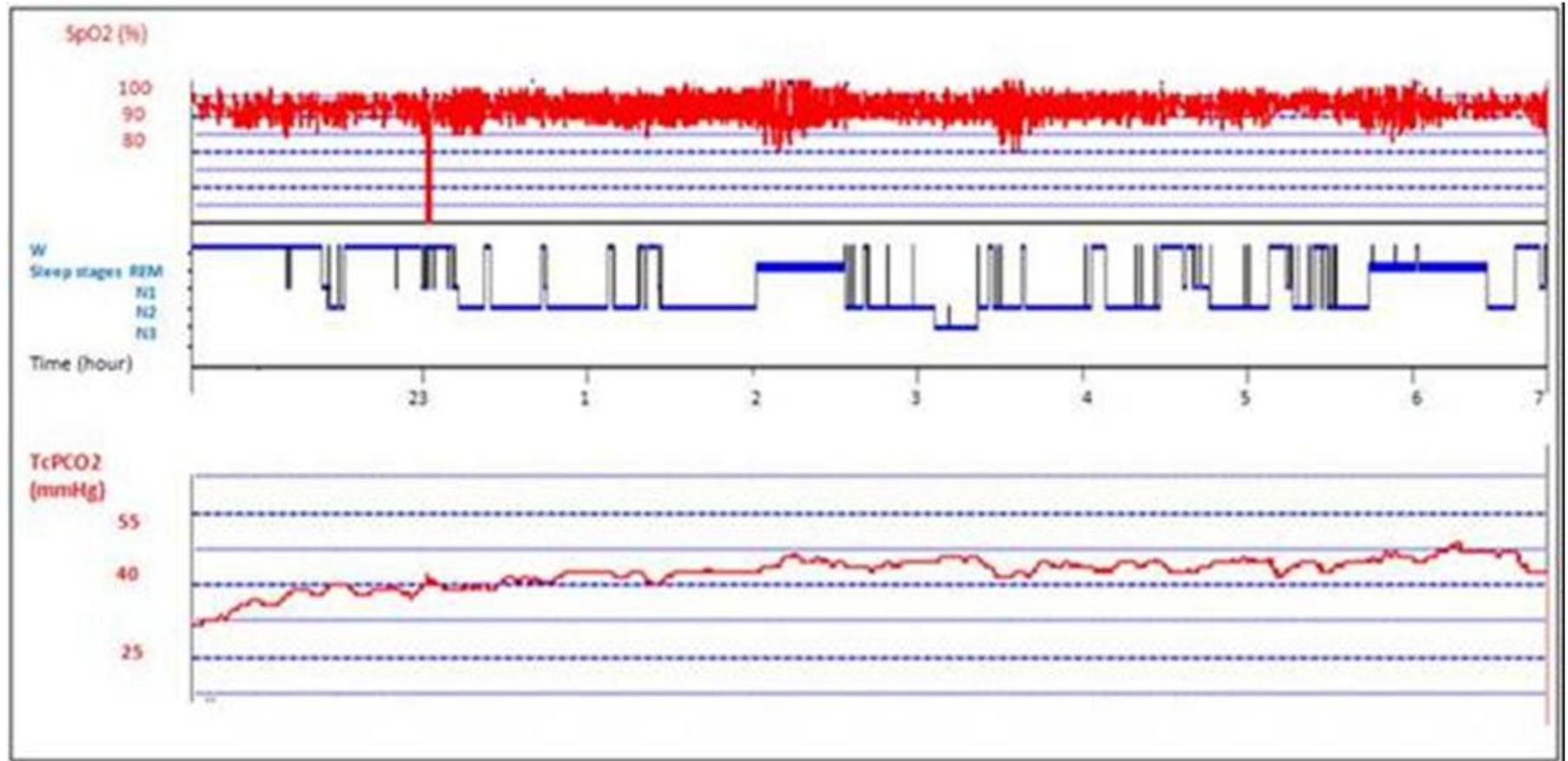
Mécanismes de l' HN

- Apnées-hypopnées du sommeil:
 - Obstructives
 - Centrales
- Hypoventilation alvéolaire
- Déséquilibre ou mismatch ventilation/perfusion (V_A/Q)

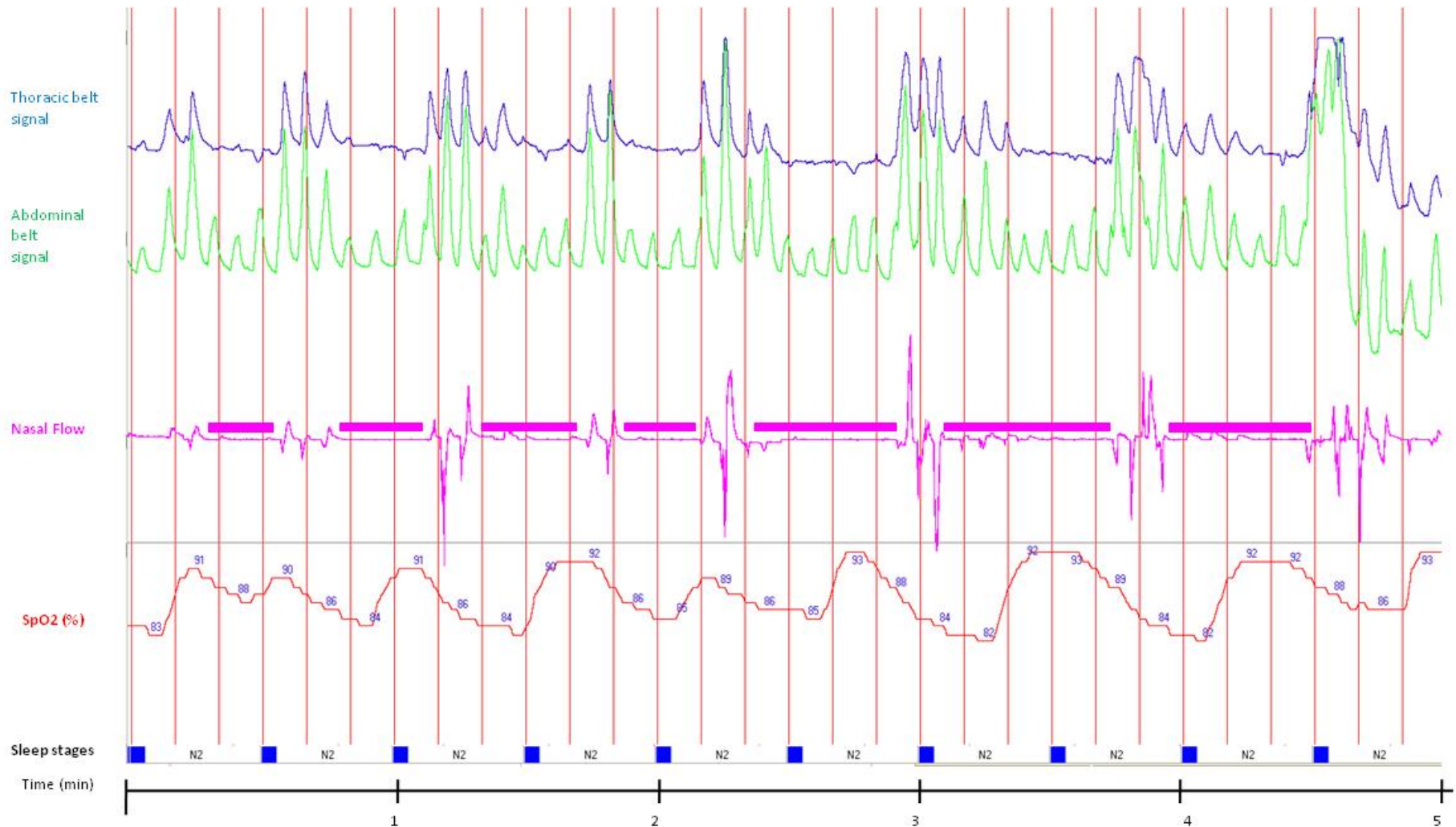
Définitions Apnée-Hypopnée:

- **Apnée**: une chute du débit nasal $\geq 90\%$ par rapport à l'état de base durant $\geq 10s$.
 - ✓ Obstructive: collapsus des VAS $\rightarrow$ persistance des efforts respiratoires enregistrés sur les sangles thoracique et abdominale
 - ✓ Centrale: défaut de la commande ventilatoire $\rightarrow$ disparition des efforts respiratoires.
- **Hypopnée**: une réduction du débit nasal $\geq 50\%$ par rapport à l'état de base durant $\geq 10s$, ou une réduction plus faible de $\geq 30\%$ associée à une désaturation de $\geq 3\%$ et/ou à un micro-éveil.

Apnée-Hypopnée

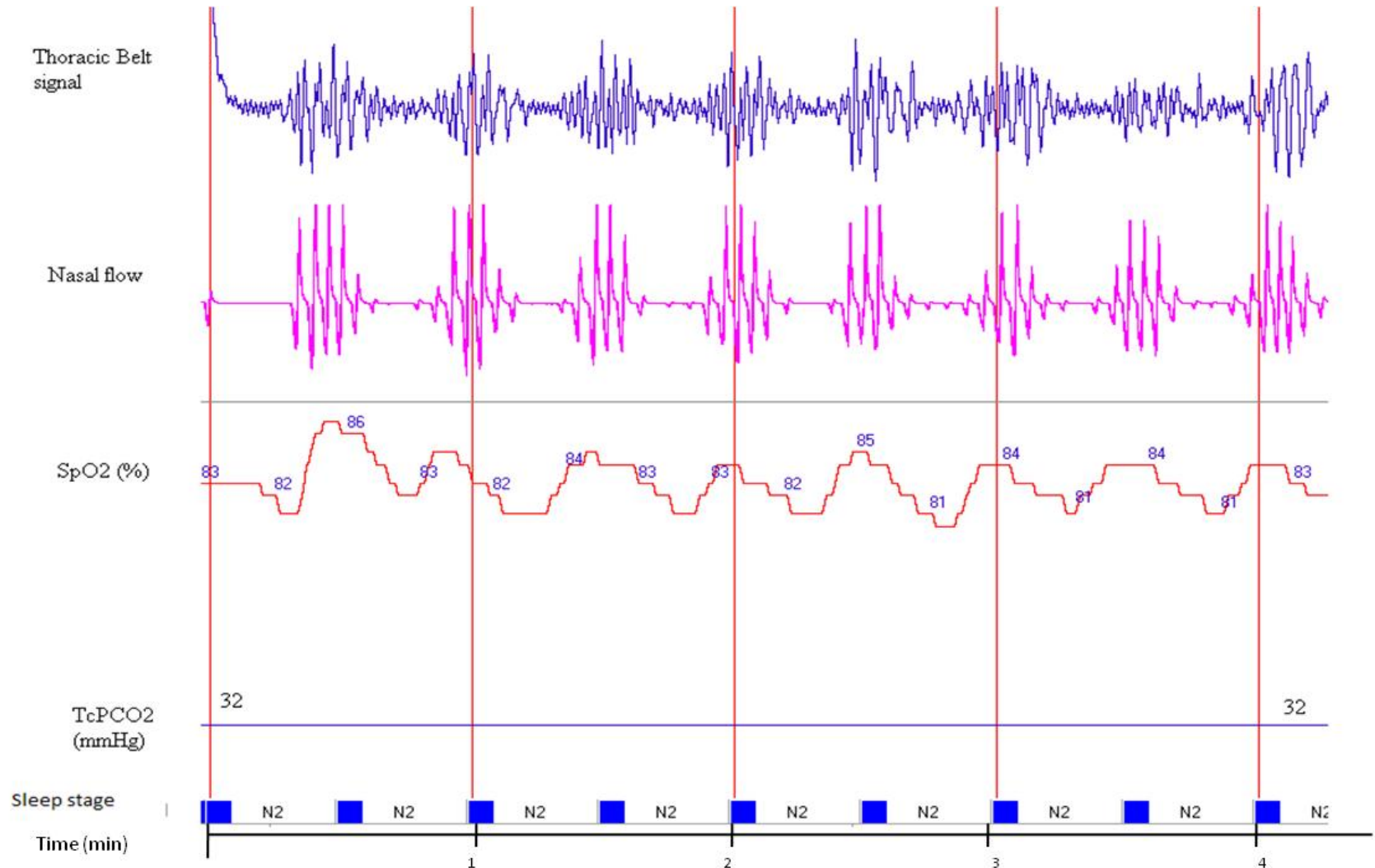


Apnées-hypopnées obstructives: collapsus des VAS



Apnées-hypopnées centrales: respiration de Cheyne Stockes

Instabilité de la commande ventilatoire



```
graph TD
    LVF[LEFT VENTRICULAR FAILURE  
↓CARDIAC OUTPUT  
↑LV FILLING PRESSURE] --> RCBF[Reduced cerebrovascular blood flow]
    LVF --> PE[Pulmonary edema]
    LVF --> F[Fatigue]
    LVF --> CS[↑Chemosensitivity]
    LVF --> HS[Hypersomnolence]
    LVF --> SD[Sleep disruption]
    LVF --> A[Arousal]
    LVF --> SNA[↑SNA  
↑Catecholamines  
↑HR  
↑BP]
    LVF --> CO2S[↓Cardiac O2 supply  
↑Cardiac O2 demand]
    RCBF --> HV[Hyperventilation]
    PE --> PAS[Pulmonary afferent stimulation]
    PAS --> HV
    CS --> HV
    HS --> SD
    SD --> A
    A --> SNA
    A --> CO2L[↓PaCO2]
    SNA --> CO2H[↓PaO2  
↑PaCO2]
    CO2S --> CO2H
    HV --> CO2L
    CO2L --> CA[CENTRAL APNEA]
    CO2H --> CA
    CA --> CO2L
    CA --> CO2H
    CO2L --> A
    CO2H --> SNA
    CO2H --> CO2S
    CO2H --> LVF
```

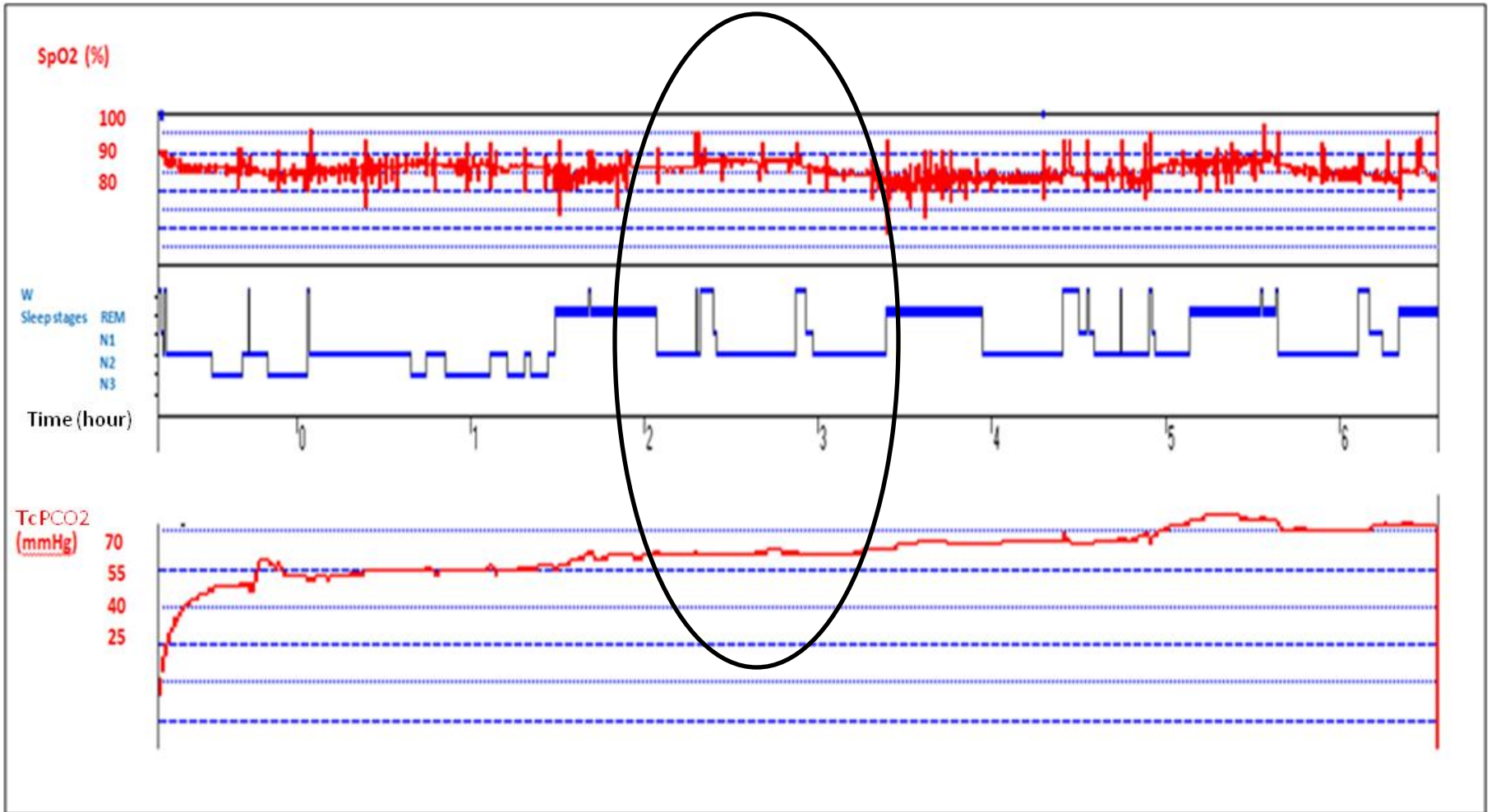
The flowchart illustrates the pathogenesis of central apnea in left ventricular failure. The process begins with **LEFT VENTRICULAR FAILURE**, which leads to **↓CARDIAC OUTPUT** and **↑LV FILLING PRESSURE**. This condition triggers several physiological responses: **Reduced cerebrovascular blood flow**, **Pulmonary edema**, **Fatigue**, **↑Chemosensitivity**, **Hypersomnolence**, **Sleep disruption**, **Arousal**, **↑SNA** (sympathetic nervous activity), **↑Catecholamines**, **↑HR** (heart rate), **↑BP** (blood pressure), **↓Cardiac O₂ supply**, and **↑Cardiac O₂ demand**. **Reduced cerebrovascular blood flow** leads to **Hyperventilation**. **Pulmonary edema** leads to **Pulmonary afferent stimulation**, which also leads to **Hyperventilation**. **↑Chemosensitivity** leads to **Hyperventilation**. **Hypersomnolence** leads to **Sleep disruption**, which leads to **Arousal**. **Arousal** leads to **↑SNA**, **↑Catecholamines**, **↑HR**, and **↑BP**. **Arousal** also leads to **↓PaCO₂**. **↑SNA**, **↑Catecholamines**, **↑HR**, and **↑BP** lead to **↓PaO₂** and **↑PaCO₂**. **↓Cardiac O₂ supply** and **↑Cardiac O₂ demand** also lead to **↓PaO₂** and **↑PaCO₂**. **Hyperventilation** leads to **↓PaCO₂**. **↓PaCO₂** leads to **CENTRAL APNEA**. **↓PaO₂** and **↑PaCO₂** lead to **CENTRAL APNEA**. **CENTRAL APNEA** leads to **↓PaO₂** and **↑PaCO₂**, which in turn leads back to **LEFT VENTRICULAR FAILURE**, completing the cycle.

72

Définition de l'hypoventilation alvéolaire

Désaturation prolongée avec une augmentation significative de la capnie ($\Delta P_{tc}CO_2 \geq 10\text{mmHg}$)

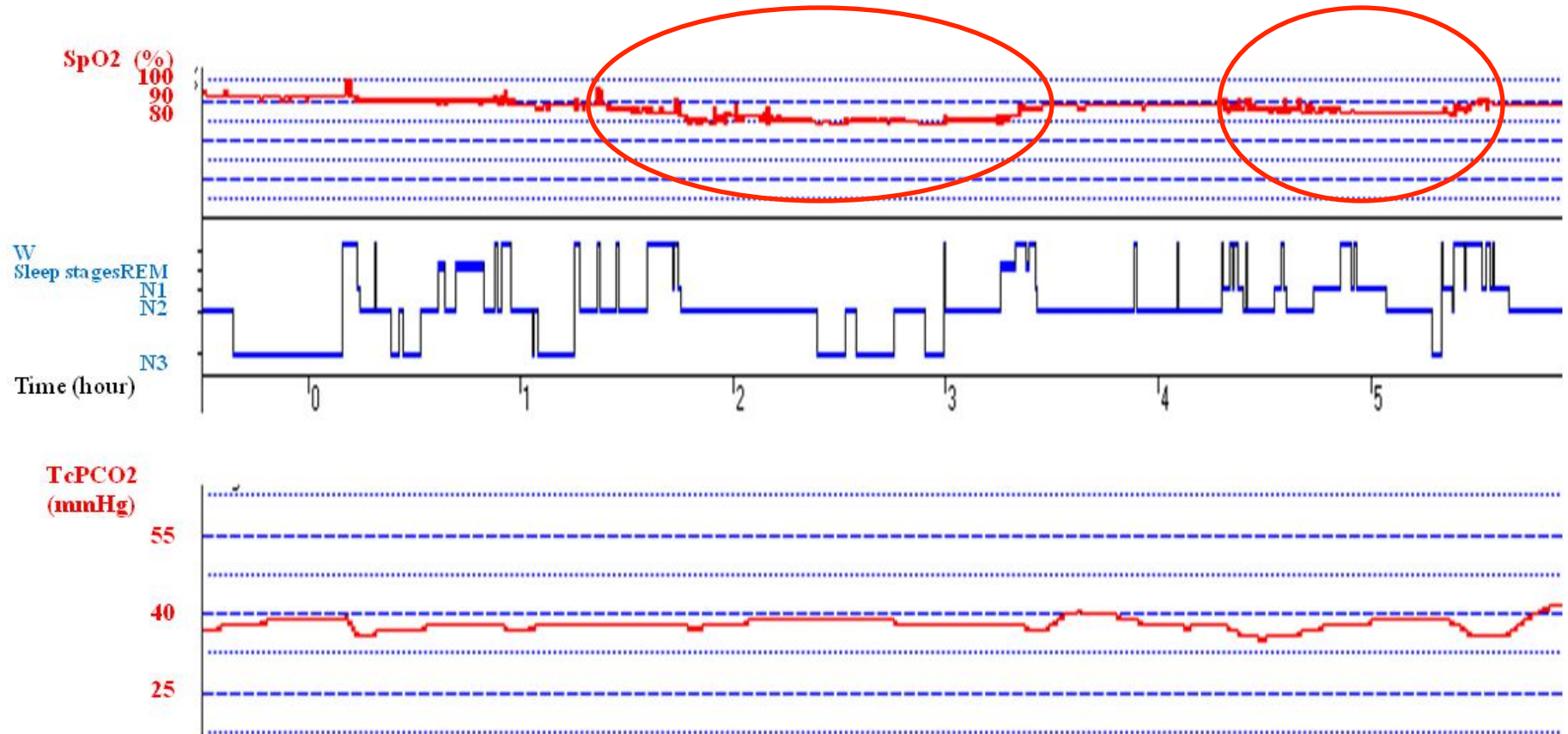
Hypoventilation alvéolaire



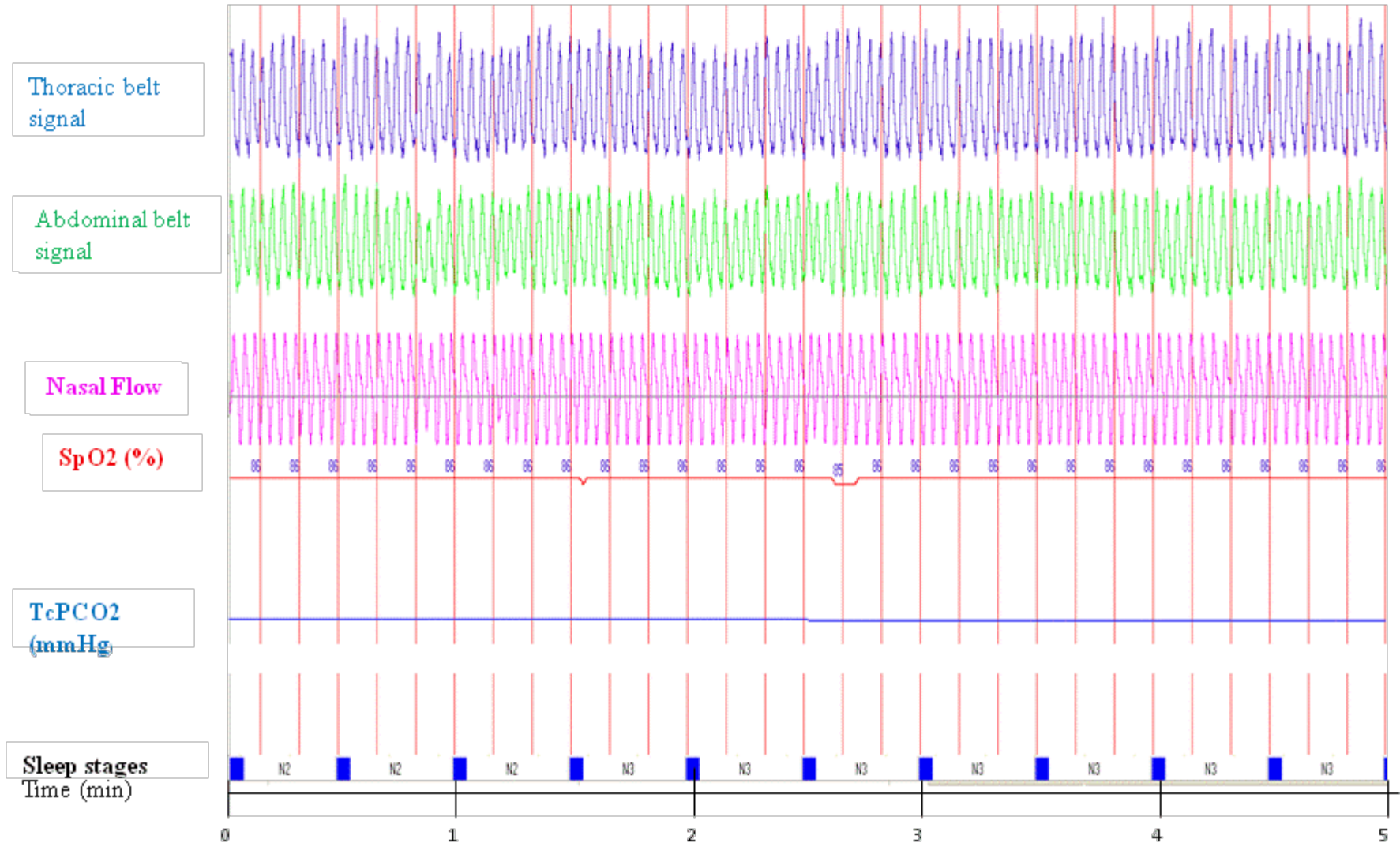
Définition des déséquilibres V_A/Q

- Diagnostic d' élimination
- Désaturation prolongée non associée à une hypercapnie ni à des évènements respiratoires type apnée-hypopnée

Déséquilibre ou Mismatch V_A/Q



Mismatch V_A/Q



Hypoxémie nocturne (HN)

- Définition
- Mécanismes
- **Prévalence**
- Mécanismes d' HN retrouvés
- Comparaison désaturateurs et non désaturateurs
- HN et étiologies de l' HTAP

Prévalence de l' HN

**82,6% (38 patients des 46 étudiés
sont des désaturateurs)**

Résultats de la PSG

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

Résultats de la PSG: Hypoxémie nocturne (HN)

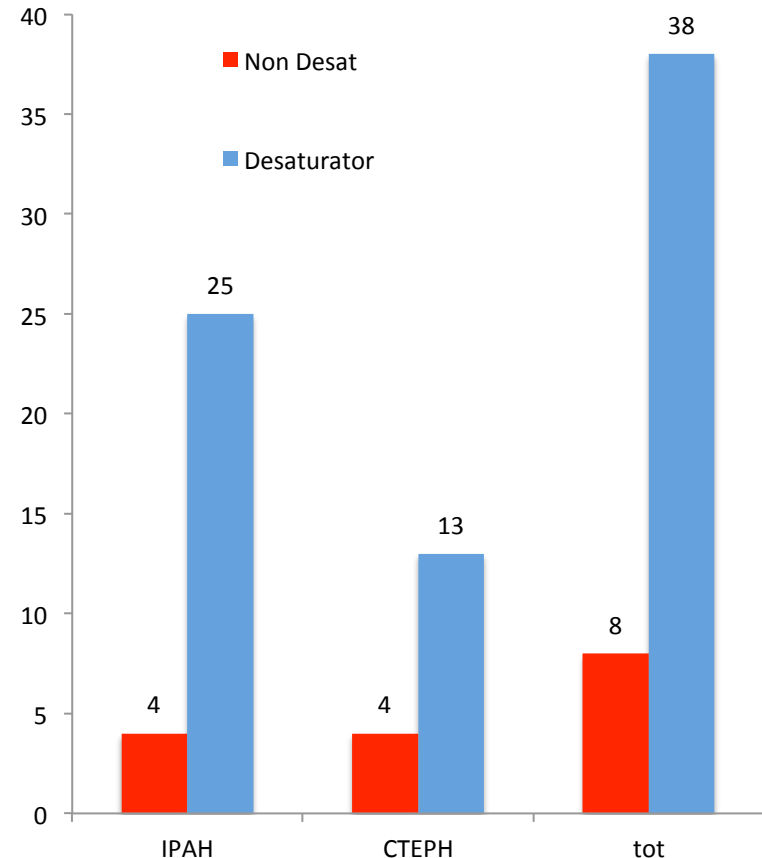
- Définition
- Mécanismes
- Prévalence
- **Mécanismes d' HN retrouvés**
- Comparaison désaturateurs et non désaturateurs
- HN et étiologies de l' HTAP

Prevalence of Nocturnal Hypoxemia

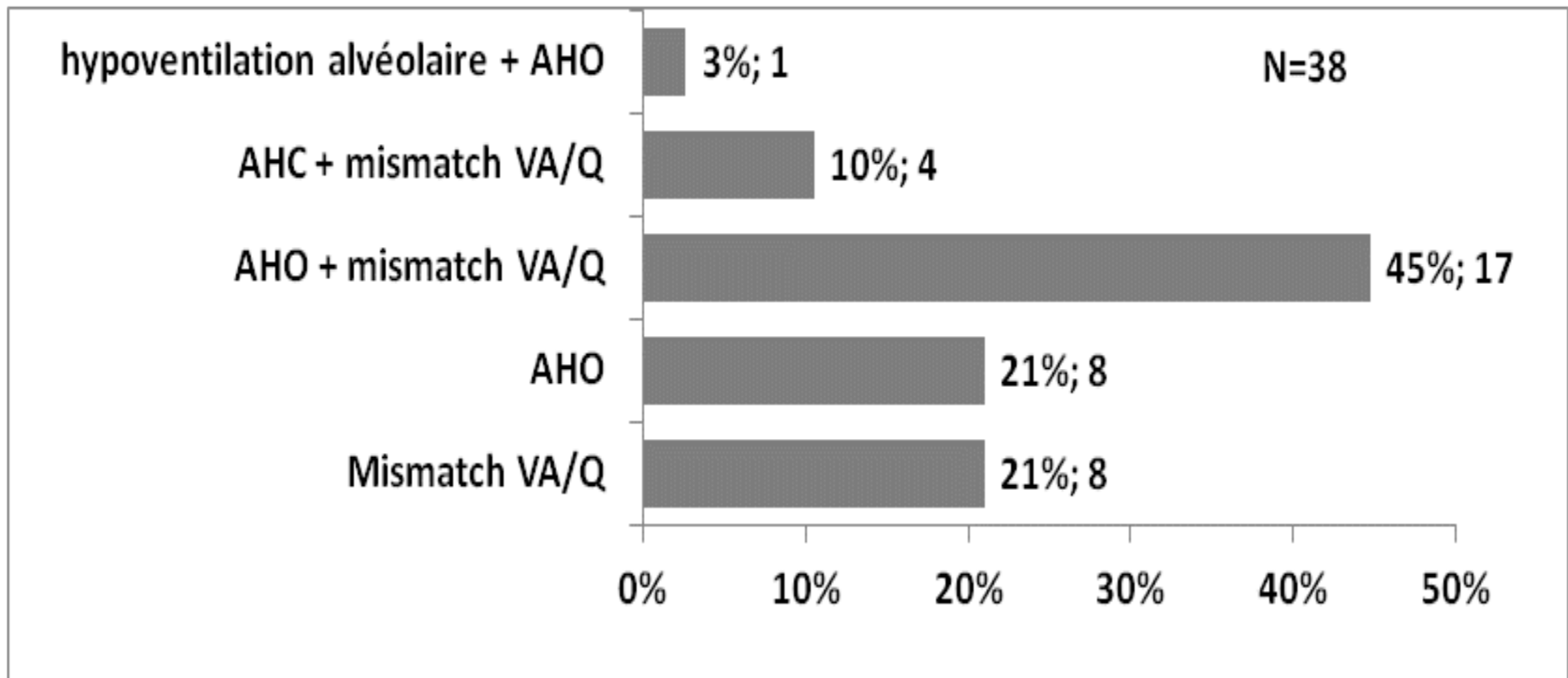
- 83% (38 patients / 46) are nighttime desaturators
- distribution of NH is similar in IPAH and CTEPH

NH: nocturnal desaturation below 90% during a period over 60 min

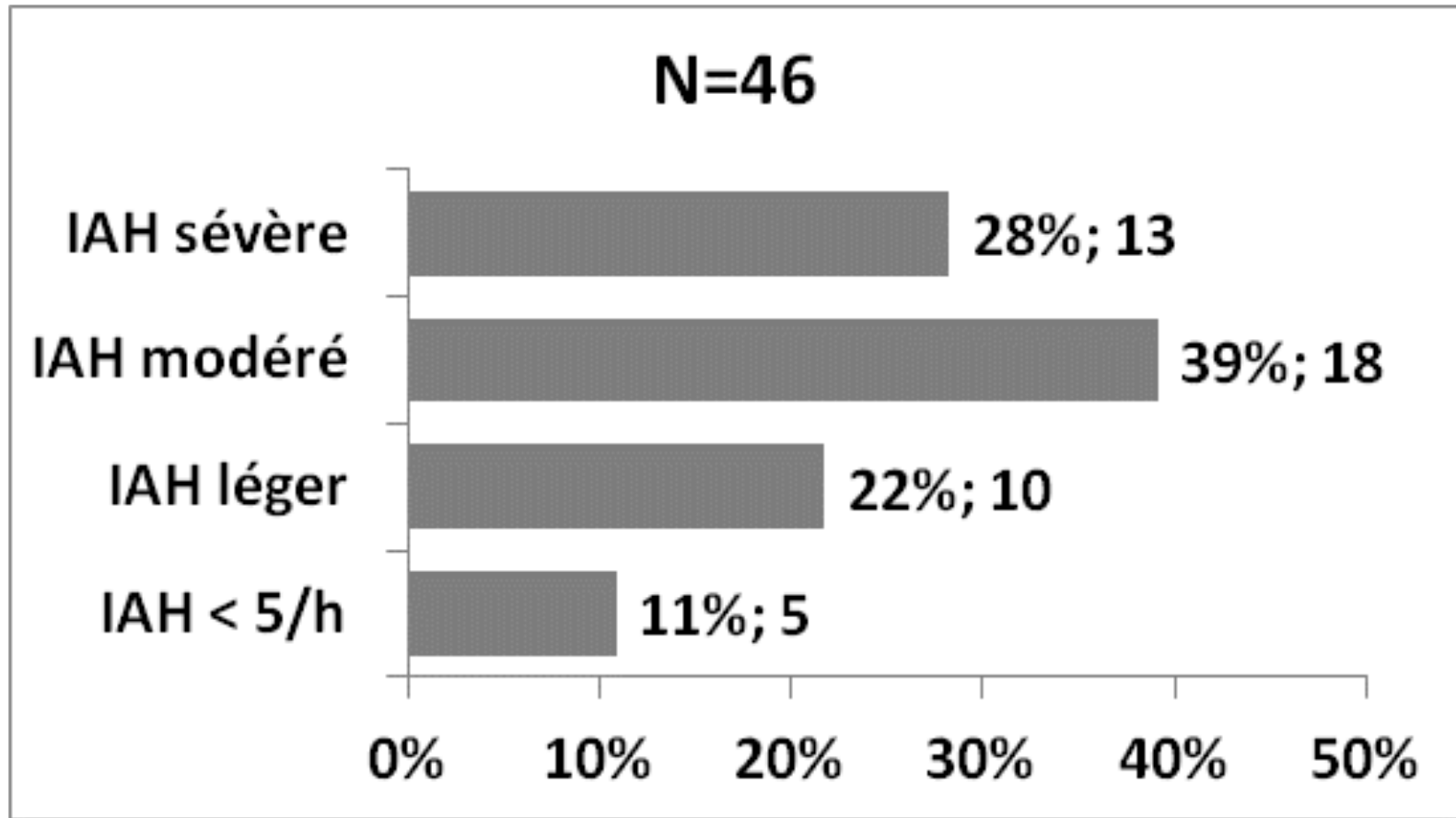
and/or desaturation index (DI) $\geq 20/\text{hr}$, ($\geq 3\%$ level)



Mécanismes de l' HN



Fréquence des Apnées-hypopnées



HN et stades du sommeil

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

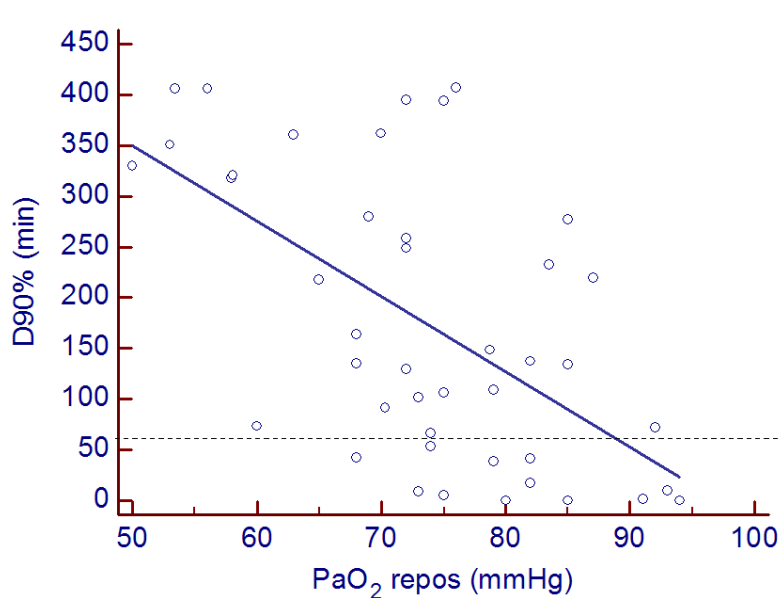
Hypoxémie nocturne (HN)

- Définition
- Mécanismes
- Prévalence
- Mécanismes d' HN retrouvés
- **Comparaison désaturateurs et non désaturateurs**
- HN et étiologies de l' HTAP

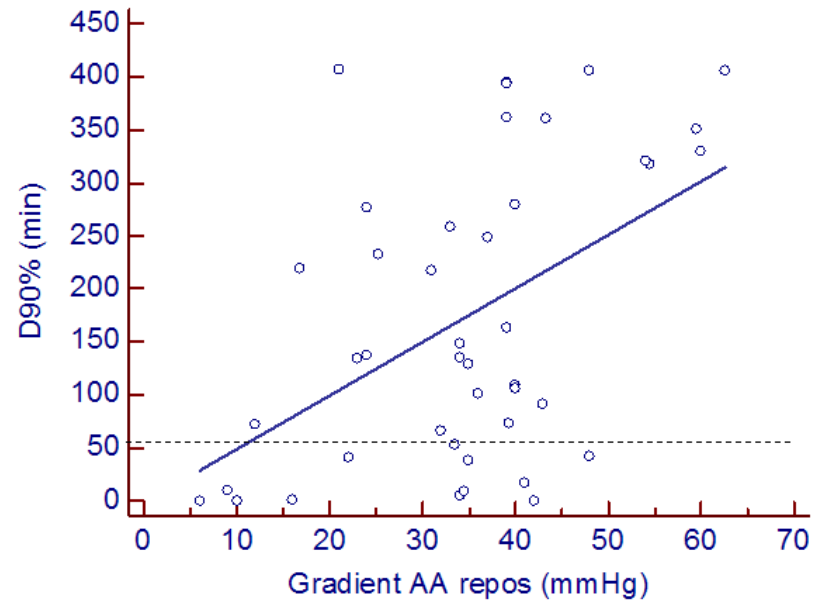
	Non Désaturateurs		Désaturateurs		
	N (%)	moyenne ± DS	N (%)	moyenne ± DS	P
EFR (%de la prédite)					
DEM _{25/75}	8	95,2 ± 23,6.	36	68,3 ± 21,5	< 0,05*
DEM _{25/75} (non tabagiques)	7	93 ± 24,5	25	77,5 ± 22,8	0,04*
GDS (mmHg)					
PaO ₂	8	83,2 ± 6,7	35	71,6 ± 10,8	0,01*
PA-aO ₂	8	25,8 ± 14,2	35	36,6 ± 12,7	0,04*
TM6M					
Distance parcourue (m)	8	522,4 ± 21,3	38	490,8 ± 86,5	0,39
SpO ₂ de repos (%)	8	96,5 ± 1,1	38	94,3 ± 2,8	0,02*
EECR					
VO _{2maxsp} (ml/Kg/min)	7	16,8 ± 2,8	27	16,7 ± 5,0	0,95
PA-aO ₂ effort (mmHg)	7	48,5 ± 11,5	25	30,2 ± 4,4	0,80
PaO ₂ (mmHg)	7	70,0 ± 9,6	25	73,5 ± 16,4	0,60
Seuil ventilatoire (% de la VO ₂ max théorique)	7	58,4 ± 23,5	27	43,4 ± 11,5	0,02*
Polysomnographie					
D90% (min)	8	13,2 ± 17,3	38	210,5 ± 25,1	<0,05*
IAH (/h)	8	9,5 ± 6,2	38	28,2 ± 22,9	0,03*
ID (/h)	8	4,7 ± 3,0	38	28,8 ± 24,5	<0,05*

	Non Désaturateurs		Désaturateurs		
	N	moyenne ± DS	N	moyenne ± DS	P
EFR (%de la prédite)					
DEM _{25/75}	8	95.2 ± 23.6.	36	68.3 ± 21.5	< 0.05*
DEM _{25/75} (non tabagiques)	7	93 ± 24.5	25	77.5 ± 22.8	0.04*
GDS (mmHg)					
PaO ₂	8	83.2 ± 6.7	35	71.6 ± 10.8	0.01*
PA-aO ₂	8	25.8 ± 14.2	35	36.6 ± 12.7	0.04*
TM6M					
Distance parcourue (m)	8	522.4 ± 21.3	38	490.8 ± 86.5	0.39
SpO ₂ de repos (%)	8	96.5 ± 1.1	38	94.3 ± 2.8	0.02*
EECR					
VO ₂ maxsp (ml/Kg/min)	7	16,8 ± 2,8	27	16,7 ± 5,0	0,95
PA-aO ₂ effort (mmHg)	7	48,5 ± 11,5	25	30,2 ± 4,4	0,80
PaO ₂ (mmHg)	7	70,0 ± 9,6	25	73,5 ± 16,4	0,60
Seuil ventilatoire (% de la VO ₂ max théorique)	7	58,4 ± 23,5	27	43,4 ± 11,5	0,02*
Polysomnographie					
D90% (min)	8	13.2 ± 17.3	38	210.5 ± 25.1	<0.05*
IAH (/h)	8	9.5 ± 6.2	38	28.2 ± 22.9	0.03*
ID (/h)	8	4.7 ± 3.0	38	28.8 ± 24.5	<0.05*

Relations HN et variables étudiées

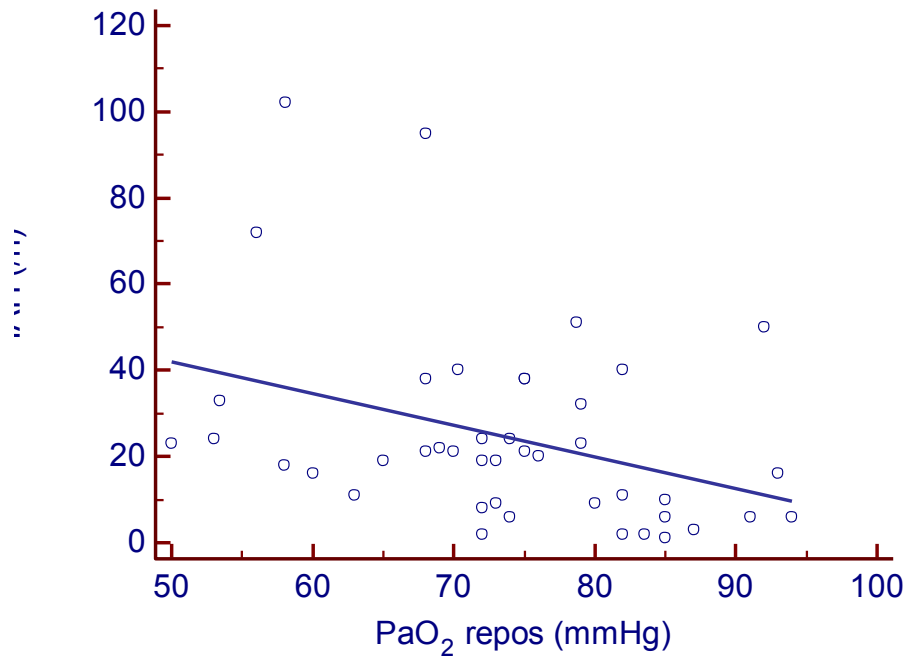


$Rho = 0,58, p < 0,05$

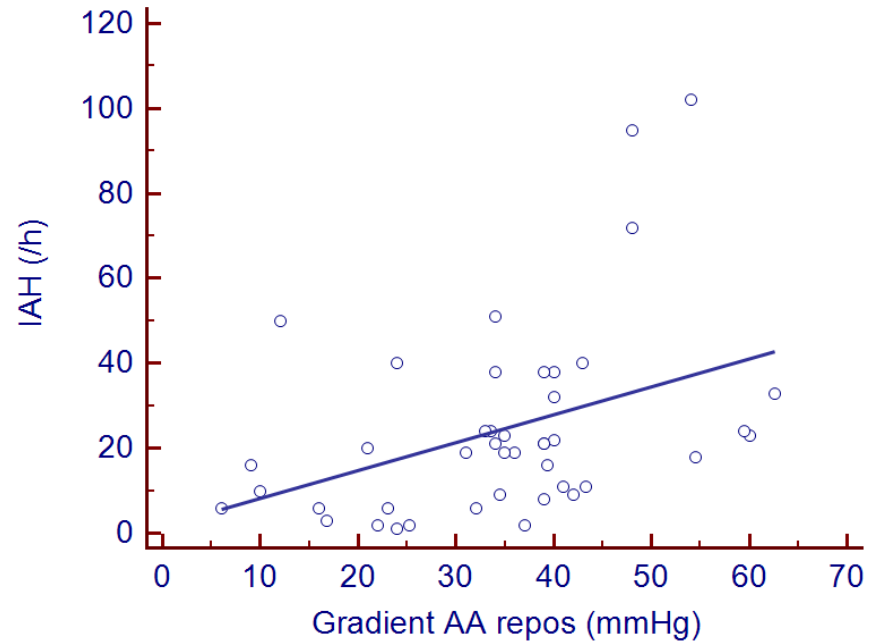


$Rho = 0,49, p < 0,05$

Relations HN et variables étudiées

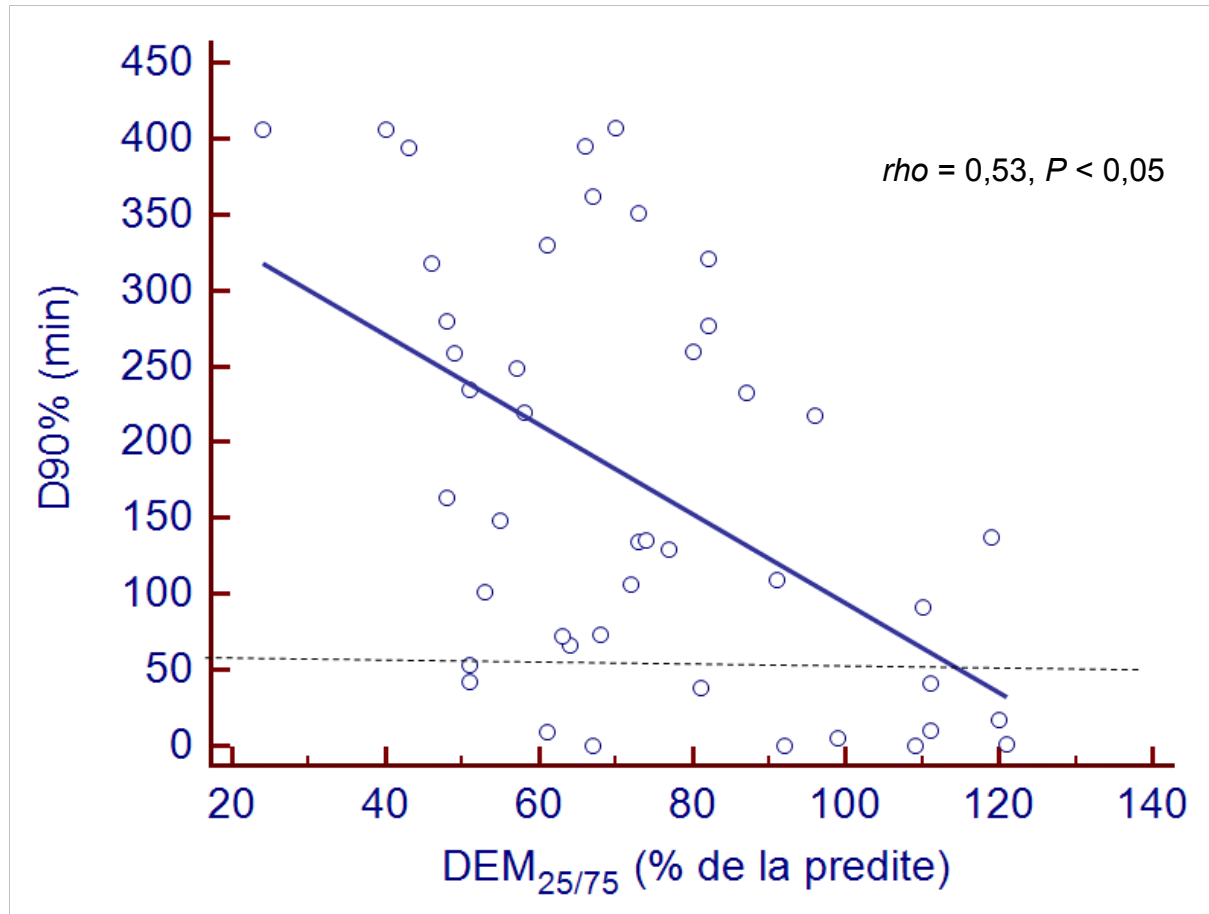


$Rho = 0,36, p = 0,02$

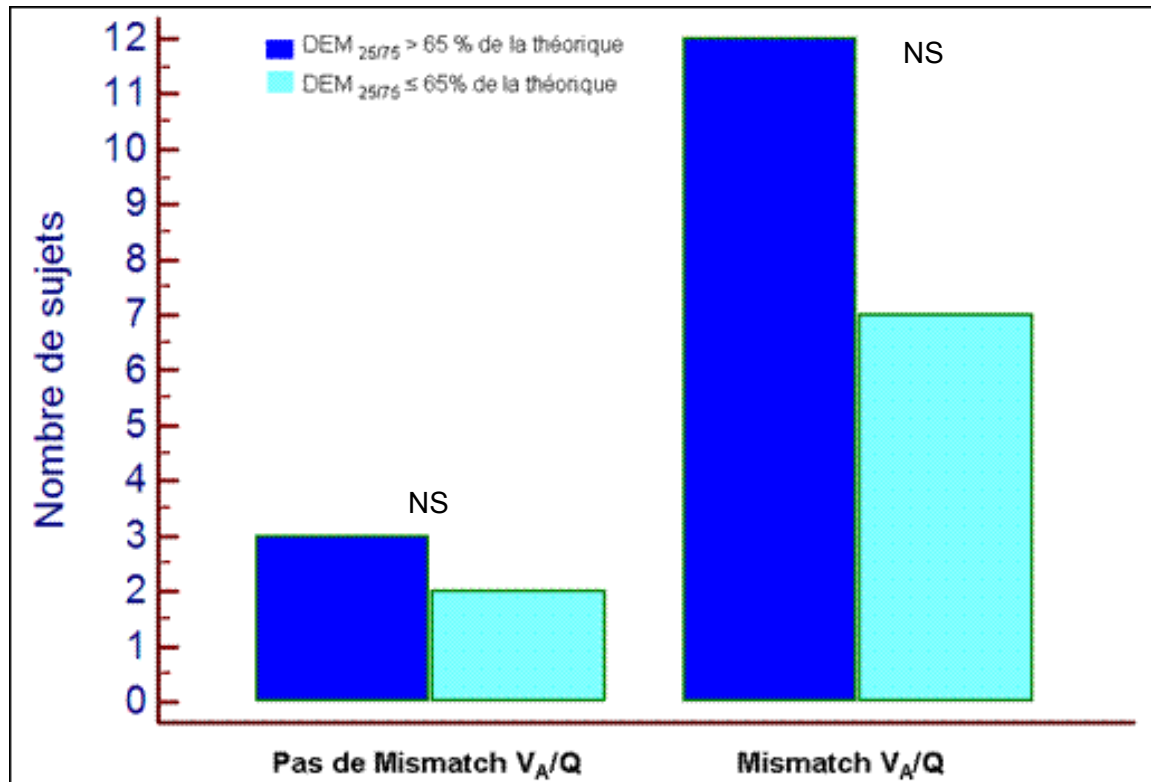


$Rho = 0,39, p < 0,05$

HN et obstruction des petites voies aériennes



Obstruction bronchique et déséquilibre V_A/Q



Obstruction des petites VA dans HTAP: mécanismes?

- Nécessité d' études histologiques
- Compression mécaniques par les vaisseaux distaux dilatés et les petites bronchioles?
- Infiltration inflammatoire de la paroi bronchique?
- Présentation d' une HTAP sous une forme d' un asthme sévère?
- Réactivité bronchique aux B+ ?

Facteurs prédictifs

Etudes	N	Types HTAP	Mécanismes des TRHS	Différences entre patients avec TRHS et patients sans TRHS (*)
Rafanan et al <i>Chest 2001</i>	13	HTAPI	Pas d'AH	VEMS, PaO ₂ , SpO ₂ début et fin TM6M, Hb
Minai et al <i>Chest 2007</i>	43	HTAI + 2 ^{aires} s	Non explorés	Age, Hb, BNP, IC, POD, PAPm, RVP
Schulz et al <i>ERJ 2002</i>	20	HTAPI	CS 6/20 IAH (/h) = 37 ± 5	Qualité de vie
Ulrich et al <i>Chest 2008</i>	38	HTAPI + 2 ^{aires}	CS 17/38	Sexe ♂, PaO ₂ , DL _{CO} , PAPm, IC, RVP
Prisco et al <i>Sleep breath 2010</i>	28	HTAPI + 2 ^{aires}	50% de SAOS (IAH ≥ 5/h)	PAPm, POD
	46	HTAPI + CPCPE	Mismatch VA/Q AHOS	PaO ₂ , SpO ₂ début et fin TM6M, PA-aO ₂ , SV, DEM _{25/75}

Hypoxémie nocturne (HN)

- Définition
- Mécanismes
- Prévalence
- Mécanismes d' HN retrouvés
- Comparaison désaturateurs et non désaturateurs
- **HN et étiologies de l' HTAP**

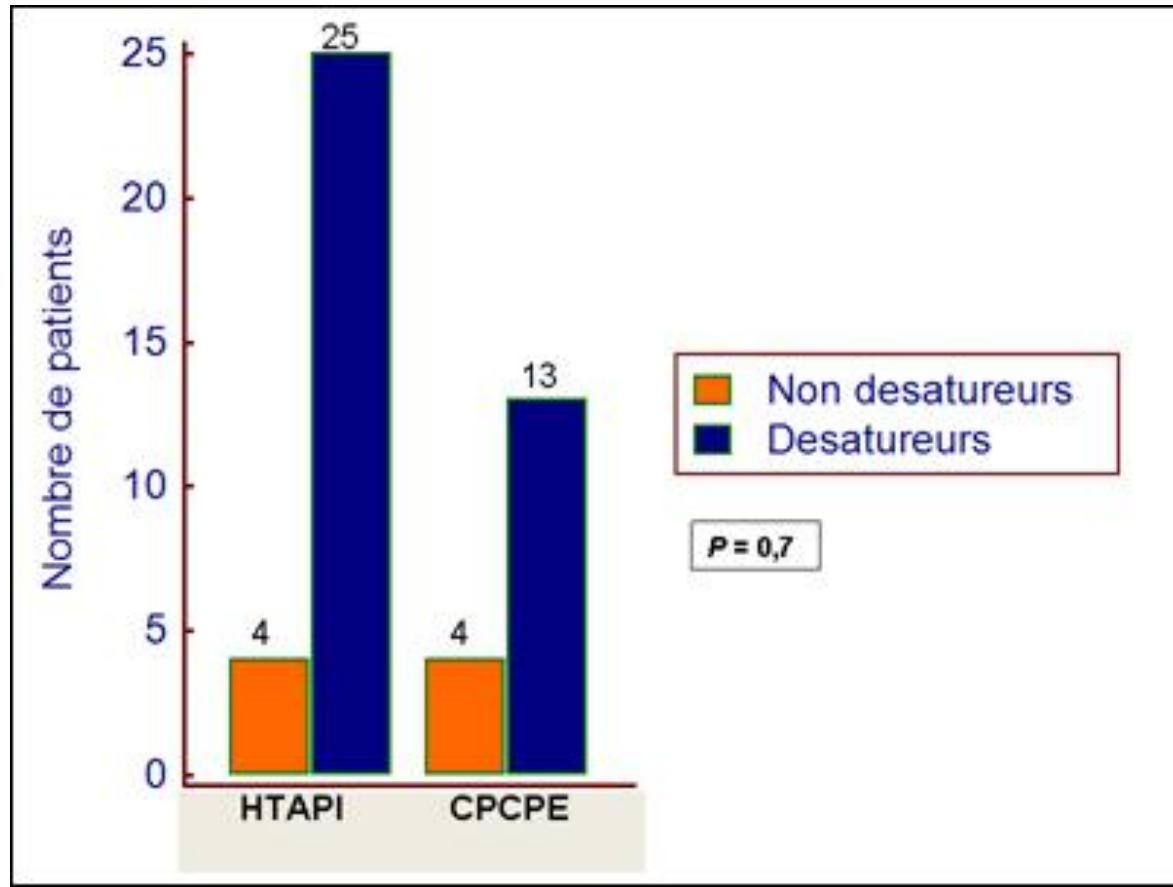
CPCPE vs HTAPI: similarités

- Clinique (svt pas d'ATCD d'EP aigue)
- Physiopathologies :
 - ✓ Lésions pléxiformes dans CPCPE
 - ✓ Thromboses intravasculaires dans HTAPI/ EP serait une étape du remodelage vasculaire
- Pas de relation mécanique entre obstruction endovasculaire et degré d'↑ de PAP
 - ✓ CPCPE: HTAP disproportionnée par rapport à obstruction endovasculaire
 - ✓ CPCPE: HTAP évolue malgré stabilité lésions endovasculaires
 - ✓ Ligature expérimentale de l'AP ou la PNT : pas d'↑ aussi imp de l'AP
- Traitements:
 - ✓ Réponse du CPCPE au traitement vasodilatateur (a/gonistes des récepteurs à l'ET): même remodelage vasculaire et même cytokines inflammatoires ↑
 - ✓ Traitement a/coagulant améliore survie dans l'HTAPI

Comparaison HTAPI et CPCPE

	HTAPI		CPCPE		P
	N	moyenne $\pm$ DS	N	moyenne $\pm$ DS	
Age (ans)	29	48,5 $\pm$ 13,7	17	60,6 $\pm$ 10	< 0,05*
TM6M					
Distance parcourue (m)	29	521,0 $\pm$ 83,1	17	454,1 $\pm$ 95,2	0,02*
EECR					
VO _{2max sp} (ml/Kg/min)	23	17,8 $\pm$ 4,8	11	14,6 $\pm$ 3,5	0,06
EqO ₂	23	53 $\pm$ 13,1	11	66,5 $\pm$ 12,5	0,01*
EqCO ₂	23	45,9 $\pm$ 10,4	11	56,4 $\pm$ 10,4	0,01*
V _d /V _t	22	0,34 $\pm$ 0,07	11	0,44 $\pm$ 0,04	< 0,05*
Cathétérisme cardiaque droit					
PAPm (mmHg)	29	47,9 $\pm$ 13,3	17	37,3 $\pm$ 9,6	0,01*
IC (L/min/m ²)	29	3,5 $\pm$ 0,6	17	2,8 $\pm$ 0,4	<0,05*
RVP (u.woods)	29	6.6 $\pm$ 2.3	15	6.3 $\pm$ 2.6	0.693
PSG					
D90% (min)	29	181,9 $\pm$ 147,7	17	166,4 $\pm$ 118,6	0,71
IAH (/h)	29	26,9 $\pm$ 25,8	17	21,6 $\pm$ 13,7	0,43
ID (/h)	29	27,6 $\pm$ 27,5	17	19,4 $\pm$ 16,5	0,27

Répartition de l'HN en fonction de l'étiologie (HTAPI ou CPCPE)



Predictive factors

Etudes	N	Types HTAP	Mécanismes des TRHS	Différences entre patients avec TRHS et patients sans TRHS (*)
Rafanan et al <i>Chest 2001</i>	13	HTAPI	Pas d'AH	VEMS, PaO ₂ , SpO ₂ début et fin TM6M, Hb
Minai et al <i>Chest 2007</i>	43	HTAI + 2 ^{aires} s	Non explores	Age, Hb, BNP, IC, POD, PAPm, RVP
Schulz et al <i>ERJ 2002</i>	20	HTAPI	CS 6/20 IAH (/h) = 37 ± 5	Qualité de vie
Ulrich et al <i>Chest 2008</i>	38	HTAPI + 2 ^{aires}	CS 17/38	Sexe ♂, PaO ₂ , DL _{CO} , PAPm, IC, RVP
Prisco et al <i>Sleep breath 2010</i>	28	HTAPI + 2 ^{aires}	50% de SAOS (IAH ≥ 5/h)	PAPm, POD
Nicolas J <i>Chest 2013</i>	46	HTAPI + CPCPE	Mismatch VA/Q AHOS	PaO ₂ , SpO ₂ début et fin TM6M, PA-aO ₂ , SV, DEM _{25/75}

Conclusions (1)

- L' HN est fréquente dans l' HTAPI et dans le CPCPE, survenant dans > 80% des cas
- Le mécanisme physiopathologique le plus fréquent correspond à des déséquilibres de V_A/Q , isolés ou associés à un SAHOS
- Les relations faibles retrouvées entre les paramètres fonctionnels et les TRHS ne permettent pas de prédire la survenue de l' HN.

Conclusions (2)

- Vu l'absence des symptômes classiques des anomalies respiratoires du sommeil, les recommandations de l'ACCP de 2004 réservant l'exploration du sommeil des malades porteurs d'HTAP aux cas suspects cliniquement de SAHOS nécessitent une révision.
- Des études sont nécessaires pour déterminer l'impact des TRHS et celui de leurs traitements sur l'évolution de l'HTAP.

Remerciements

- *Au Professeur Gérald Simonneau et à toute l'équipe du service de Pneumologie, qui nous ont beaucoup facilité le recrutement dans ce travail en nous permettant l'accès aux malades et à leurs dossiers.*
- *A Kaixian Zhu qui a été d'une aide précieuse pour la réalisation de ce travail*
- *A l'ensemble de l'équipe paramédicale du service, et notamment les infirmier(es), qui m'ont appris à brancher les malades et qui m'ont assistées dans les épreuves d'effort...*
- *A Frederic Perros pour ses conseils précieux*
- *Au Docteur Georges Khayat, et à l'ensemble de l'équipe de Pneumologie de l'Hôtel-Dieu de France   Beyrouth, qui m'ont initiée à la Pneumologie et m'en ont donné le goût.*
- *A Ghazi, mon support inconditionnel, et à mes 3 anges, Michel, Yara et Marc.*

perspectives

- Mechanisms of the relationship: IHAP > SDB
- impact of SDB on PAH
- Effect of treatment of SDB on PAH.

Remerciements

- *Au Professeur Gérald Simonneau et à toute l'équipe du service de Pneumologie, qui nous ont beaucoup facilité le recrutement dans ce travail en nous permettant l'accès aux malades et à leurs dossiers.*
- *A Kaixian Zhu qui a été d'une aide précieuse pour la réalisation de ce travail*
- *A l'ensemble de l'équipe paramédicale du service, et notamment les infirmier(es), qui m'ont appris à brancher les malades et qui m'ont assistées dans les épreuves d'effort...*
- *A Frederic Perros pour ses conseils précieux*
- *Au Docteur Georges Khayat, et à l'ensemble de l'équipe de Pneumologie de l'Hôtel-Dieu de France   Beyrouth, qui m'ont initiée à la Pneumologie et m'en ont donné le goût.*
- *A Ghazi, mon support inconditionnel, et à mes 3 anges, Michel, Yara et Marc.*