

Hypertension pulmonaire : définition, classification et traitements

Etienne-Marie Jutant et Marc Humbert

Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Inserm UMR-S 999, Service de Pneumologie, Hôpital Bicêtre (AP-HP), DHU Thorax Innovation (TORINO), Le Kremlin-Bicêtre, France

Auteur correspondant : Marc Humbert, marc.humbert@aphp.fr

Reçu le 3 avril 2016

Résumé – Le terme hypertension pulmonaire (HTP) regroupe un ensemble de maladies cardio-pulmonaires défini par une augmentation progressive de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) ≥ 25 mmHg au repos, se manifestant avant tout par une dyspnée d'effort et conduisant à une insuffisance cardiaque droite et au décès. L'HTP peut être classée en cinq groupes en fonction du mécanisme physiopathologique et de la prise en charge thérapeutique. L'HTP du groupe 1 appelée hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une HTP pré-capillaire (c'est-à-dire caractérisée par une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) normale ≤ 15 mmHg). L'HTP du groupe 2 correspond à l'HTP post-capillaire (PAPO > 15 mmHg), causée avant tout par les pathologies cardiaques gauches. L'HTP du groupe 3 est l'HTP due aux maladies respiratoires chroniques et/ou à l'hypoxie. L'HTP du groupe 4 est la conséquence d'une obstruction artérielle pulmonaire chronique causée avant tout par la maladie thromboembolique chronique et l'HTP du groupe 5 comprend plusieurs formes d'HTP de causes multifactorielles ou non claires. L'HTAP (HTP du groupe 1) partage une prise en charge thérapeutique commune ciblant trois voies de la dysfonction endothéliale : la voie du monoxyde d'azote (NO), de l'endothéline-1 et de la prostacycline. En cas d'échappement thérapeutique, la transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire est l'ultime recours. Malgré les progrès liés à ces nouvelles thérapeutiques sur les symptômes et la survie, l'HTAP reste une maladie incurable aboutissant à l'insuffisance cardiaque terminale et le taux de survie trois ans après le diagnostic est estimé à 58 %. Le traitement de l'HTP des groupes 2, 3 et 5 est le traitement de la maladie causale. Le traitement de l'HTP thrombo-embolique pulmonaire est l'endartériectomie pulmonaire chez les patients opérables, les patients inopérables pouvant bénéficier d'une angioplastie pulmonaire et/ou d'un traitement médical.

Mots clés : Hypertension pulmonaire / hypertension artérielle pulmonaire / endothélium pulmonaire / circulation pulmonaire / transplantation pulmonaire

Abstract – Pulmonary hypertension: definition, classification and treatments.

Pulmonary hypertension (PH) is a cardio-pulmonary disorder that may involve multiple clinical conditions and can complicate the majority of cardiovascular and respiratory diseases. Its definition is an increase in mean pulmonary artery pressure (mPAP) ≥ 25 mmHg at rest, leading to right heart failure and ultimately death. The clinical classification of pulmonary hypertension (PH) categorizes PH into groups which share similar pathophysiological and hemodynamic characteristics and treatments. Five groups of disorders that cause PH are identified: pulmonary arterial hypertension (Group 1) which is a pre-capillary PH, defined by a normal pulmonary artery wedge pressure (PAWP) ≤ 15 mmHg, due to remodelling of the small pulmonary arteries ($< 500 \mu\text{m}$); pulmonary hypertension due to left heart disease (Group 2) which is a

post-capillary PH, defined by an increased pulmonary artery wedge pressure (PAWP) >15 mmHg; pulmonary hypertension due to chronic lung disease and/or hypoxia (Group 3); chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension (Group 4); and pulmonary hypertension due to unclear and/or multifactorial mechanisms (Group 5). PAH (PH group 1) can be treated with agents targeting three dysfunctional endothelial pathways of PAH: nitric oxide (NO) pathway, endothelin-1 pathway and prostacyclin pathway. Patients at low or intermediate risk can be treated with either initial monotherapy or initial oral combination therapy. In patients at high risk initial combination therapy including intravenous prostacyclin analogues should be considered. Patients with inadequate clinical response to maximum treatment (triple therapy with an intravenous prostacyclin) should be assessed for lung transplantation. Despite progresses, PAH remains a fatal disease with a 3-year survival rate of 58%. Treatment of group 2, group 3 and group 5 PH is the treatment of the causal disease and PAH therapeutics are not recommended. Treatment of group 4 PH is pulmonary endarterectomy if patients are eligible, otherwise balloon pulmonary angioplasty and/or medical therapy can be considered.

Key words: Pulmonary hypertension / pulmonary arterial hypertension / pulmonary endothelium / pulmonary circulation / lung transplantation

Abréviations

EFR	épreuves fonctionnelles respiratoires
ETT	échographie cardiaque trans-thoracique
HTAP	hypertension artérielle pulmonaire
HTP	hypertension pulmonaire
HTP-TEC	HTP-thrombo-embolique chronique
iPDE5	inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PaCO ₂	pression partielle artérielle en dioxyde de carbone
PaO ₂	pression partielle artérielle en oxygène
PAPm	pression artérielle pulmonaire moyenne
PAPO	pression artérielle pulmonaire d'occlusion
PAPs	pression artérielle pulmonaire systolique
RVP	résistances vasculaires pulmonaires
UW	unités Wood

L'hypertension pulmonaire (HTP) est une pathologie cardiovasculaire hétérogène dont la classification clinique établie en 1998 puis mise à jour à plusieurs reprises (Simonneau *et al.*, 2013) permet un classement en 5 groupes partageant des caractéristiques pathologiques, hémodynamiques et de prise en charge.

1 Définitions et classification des hypertensions pulmonaires

1.1 Définitions

Le terme « hypertension pulmonaire (HTP) » regroupe un ensemble de maladies cardio-pulmonaires défini par une augmentation progressive de la pression artérielle

pulmonaire moyenne (PAPm) \geq 25 mmHg au repos, mesurée par cathétérisme cardiaque droit (Hoepfer *et al.*, 2013), conduisant progressivement à une insuffisance cardiaque droite. La circulation artérielle pulmonaire est une circulation « à basse pression » à la différence de la circulation systémique qui est un système « à haute pression ». Ainsi, la PAPm normale au repos est de 14 ± 3 mmHg avec une limite supérieure de la normale d'environ 20 mmHg (Kovacs *et al.*, 2009; Hoepfer *et al.*, 2013). La signification clinique d'une PAPm comprise entre 21 et 24 mmHg reste incertaine. Les patients ayant une PAPm comprise entre ces valeurs doivent être suivis régulièrement car ils courent le risque de développer une HTP.

Le terme hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) décrit un groupe de patients ayant une HTP d'origine pré-capillaire causée par un remodelage obstructif des artères pulmonaires distales de petit calibre ($< 500 \mu\text{m}$). Sur le plan hémodynamique, l'HTAP est définie par une HTP associée à une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) \leq 15 mmHg et à des résistances vasculaires pulmonaires (RVP = $[\text{PAPm} - \text{PAPO}] / \text{débit cardiaque}$) $>$ 3 mmHg/L/min (3 unités Wood, UW). La PAPO permet en effet d'estimer la pression auriculaire gauche grâce à un ballonnet gonflé en distalité d'une artère pulmonaire, lors du cathétérisme cardiaque droit. On parle d'HTAP en l'absence d'autres causes d'HTP pré-capillaire, en particulier les HTP dues aux maladies respiratoires chroniques et/ou à une hypoxie, et les HTP thrombo-emboliques chroniques (Hoepfer *et al.*, 2013). L'HTP post-capillaire est en général une HTP causée par une maladie du cœur gauche entraînant une augmentation des pressions de remplissage gauche et une augmentation en amont des pressions dans la circulation veineuse pulmonaire et par répercussion

dans la circulation artérielle pulmonaire. L'HTP post-capillaire est définie par une PAPm ≥ 25 mmHg au repos associée à une PAPO élevée (>15 mmHg). Elle peut être isolée, ce qui est défini par un gradient de pression diastolique (pression artérielle pulmonaire diastolique – PAPO moyenne) <7 mmHg et/ou RVP ≤ 3 UW ou associée à une HTP pré-capillaire, avec dans ce cas un gradient de pression diastolique ≥ 7 mmHg et/ou RVP > 3 UW.

Le diagnostic d'HTP repose sur une suspicion clinique basée sur les symptômes et l'examen clinique et sur un ensemble d'investigations pour confirmer le diagnostic, pour déterminer l'étiologie et pour caractériser la sévérité de la maladie. Les signes fonctionnels permettant d'évoquer une HTP sont très peu spécifiques et apparaissent initialement à l'effort puis au repos : ce sont principalement de l'essoufflement (dyspnée), de la fatigue et faiblesse généralisée, des syncopes et des douleurs thoraciques. Les signes physiques incluent un souffle systolique d'insuffisance tricuspide, un souffle diastolique d'insuffisance pulmonaire ainsi qu'un éclat du deuxième bruit au foyer pulmonaire. En cas de maladie avancée apparaissent des signes physiques d'insuffisance cardiaque droite : œdème des membres inférieurs, turgescence jugulaire, reflux hépto-jugulaire, hépatalgie et ascite.

L'électrocardiogramme (ECG) peut évoquer l'HTP (en cas de déviation axiale droite, d'hypertrophie ventriculaire droite, de bloc de branche droit) mais un ECG normal n'exclut par le diagnostic (Sun *et al.*, 2012; Rich *et al.*, 2013). La radiographie de thorax est fréquemment anormale (90 % des cas d'HTAP sont caractérisés par la présence d'une dilatation des artères pulmonaires centrales contrastant avec une raréfaction des vaisseaux périphériques, un élargissement de l'oreillette et du ventricule droit (Rich *et al.*, 1987)) mais une radiographie de thorax normale n'exclut pas une HTP. Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) sont importantes pour rechercher une maladie respiratoire associée et, en cas d'HTAP, on peut retrouver une baisse modérée des volumes pulmonaires et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) (Sun *et al.*, 2003; Trip *et al.*, 2013). Les gaz du sang peuvent mettre en évidence une pression partielle artérielle en dioxyde de carbone (PaO₂) normale ou légèrement diminuée et une pression partielle artérielle en dioxyde de carbone (PaCO₂) diminuée (Hoepfer *et al.*, 2007). L'échographie cardiaque trans-thoracique (ETT) est un examen clef pour estimer la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs), par calcul à partir de la mesure de la vitesse du pic de régurgitation tricuspide en doppler continu et de l'estimation de la pression auriculaire droite basée sur l'étude de la veine cave inférieure. L'ETT doit toujours être réalisée quand une HTAP est suspectée. Cepen-

dant, lorsqu'un traitement de l'HTAP est discuté, l'échocardiographie n'est pas suffisante pour prendre cette décision et un cathétérisme cardiaque droit est nécessaire car les mesures de PAPs peuvent être sous-estimées ou au contraire surestimées par l'ETT (Lang *et al.*, 2015). Une probabilité échocardiographique d'HTP est définie en fonction de la vitesse du pic de régurgitation tricuspide et de la présence d'autres signes échographiques d'HTP. En association avec les facteurs de risque de développer une HTP, cette probabilité guide la poursuite des examens pour confirmer le diagnostic, principalement la réalisation du cathétérisme cardiaque droit. Une scintigraphie pulmonaire de ventilation et perfusion doit être réalisée en cas d'HTP à la recherche d'arguments pour une HTP thrombo-embolique chronique (Tunariu *et al.*, 2007). Le scanner thoracique haute résolution permet de suspecter une HTP en cas d'augmentation du diamètre de l'artère pulmonaire (≥ 29 mm) et du rapport diamètre artère pulmonaire/diamètre aorte ascendante (≥ 1.0) (Tan *et al.*, 1998; Shen *et al.*, 2014). Le scanner est également très important pour rechercher une étiologie de l'HTP comme par exemple une cause embolique (angioscanner pulmonaire) ou une maladie du parenchyme pulmonaire.

Le cathétérisme cardiaque droit est l'examen de référence pour confirmer le diagnostic d'HTAP et d'HTP thrombo-embolique chronique, pour étudier la sévérité de l'atteinte hémodynamique et pour réaliser si besoin des tests de vaso-réactivité chez certains patients souffrant d'HTAP. Le cathétérisme cardiaque droit est recommandé pour (i) confirmer le diagnostic d'HTAP et décider du traitement; (ii) suivre l'effet des traitements de l'HTAP; (iii) chez les patients avec une cardiopathie congénitale avec shunt cardiaque pour décider d'un traitement; (iv) chez les patients avec une HTP associée à une maladie respiratoire ou à une maladie cardiaque gauche quand une transplantation est envisagée, pour écarter les diagnostics différentiels et décider du traitement; (v) ainsi qu'en cas d'HTP thrombo-embolique chronique. Le test de vaso-réactivité, qui vise à identifier quels sont les patients répondeurs à de fortes doses d'antagonistes calciques, n'est recommandé que pour les patients souffrant d'HTAP idiopathique, héritable ou induite par les médicaments. Une réponse positive au monoxyde d'azote (NO) inhalé est définie par une réduction rapide, en quelques minutes, de la PAPm ≥ 10 mmHg avec une diminution de la PAPm en dessous de 40 mmHg, associées à un débit cardiaque augmenté ou inchangé. Un test positif n'est retrouvé que chez 10 % des patients ayant une HTAP idiopathique. Enfin le cathétérisme cardiaque droit permet de calculer les résistances vasculaires pulmonaires selon la formule RVP.

Tableau 1. Grille d'évaluation du pronostic de l'HTAP (adapté de Galiè *et al.*, 2015).

Déterminants du pronostic (mortalité estimée à 1 an)	Faible risque < 5 %	Risque intermédiaire 5–10 %	Risque élevé > 10 %
Signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite	Absents	Absents	Présents
Progression des symptômes	Non	Lente	Rapide
Syncope	Non	Occasionnelles	Répétées
Classe fonctionnelle NYHA	I, II	III	IV
TM6	>440 m	165–440 m	<165 m
Épreuve d'effort	VO ₂ max > 15 mL/min/kg (>65 % valeur prédite) pente VE/VCO ₂ < 36	VO ₂ max 11–15 mL/min/kg (35–65 % valeur prédite) pente VE/VCO ₂ 36–44,9	VO ₂ max < 11 mL/min/kg (<35 % valeur prédite) pente VE/VCO ₂ ≥ 45
NT-proBNP plasmatique	BNP < 50 ng/L NT-proBNP < 300 ng/L	BNP 50–300 ng/L NT-proBNP 300–1400 ng/L	BNP > 300 ng/L NT-proBNP > 1400 ng/L
Imagerie cardiaque	Surface atriale droite <18 cm ² Pas d'épanchement péricardique	Surface atriale droite 18–26 cm ² Pas ou minime épanchement péricardique	Surface atriale droite >26 cm ² Épanchement péricardique
Hémodynamique	POD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 L/min/m ² SvO ₂ > 65 %	POD 8–14 mmHg IC 2.0–2,4 L/min/m ² SvO ₂ 60–65 %	POD > 14 mmHg IC < 2.0 L/min/m ² SvO ₂ < 60 %

TM6 : test de marche des 6 minutes ; VO₂ : consommation en oxygène ; NT-proBNP : *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* ; POD : pression oreillette droite ; IC : index cardiaque ; SvO₂ : saturation veineuse en oxygène ; NYHA : *New York Heart Association*.

Afin d'évaluer le pronostic des patients ayant une HTAP et de réaliser le bilan pré-thérapeutique et le suivi des patients, une classification en risque de mortalité à 1 an est proposée : faible risque (<5 %), risque intermédiaire (5–10 %), haut risque (>10 %) (Tableau 1).

1.2 Classification des HTP

L'HTP est classée en cinq groupes en fonction de similitudes cliniques, physiopathologiques, hémodynamiques et de prise en charge thérapeutique (Tableau 2) (Simonneau *et al.*, 2013). Cette classification a évolué au cours des années et sera encore amenée à évoluer avec les nouvelles données de la littérature. Néanmoins les grandes lignes de cette classification sont bien validées et très utiles pour la prise en charge clinique des patients.

2 Prise en charge thérapeutique

2.1 Groupe 1 (HTAP)

L'objectif du traitement de l'HTAP est de reclasser et maintenir les patients dans un groupe à faible risque (Tableau 1) avec en particulier une bonne capacité d'exercice, une bonne qualité de vie, une bonne fonction ventriculaire droite et un faible risque de mortalité. Plus spécifiquement cela passe par un maintien des patients dans une classe fonctionnelle II de la

New York Heart Association (NYHA) c'est-à-dire avec une limitation légère des activités physiques, l'absence de dyspnée ou de fatigue pour des efforts courants de la vie quotidienne, ainsi qu'une distance parcourue de plus de 440 m au test de marche de 6 min (McLaughlin *et al.*, 2013 ; Galiè *et al.*, 2015).

Les traitements de l'HTAP ont évolué progressivement lors des dernières décades, augmentant en complexité et en efficacité (Galiè & Simonneau, 2013). Le traitement de l'HTAP repose sur une stratégie basée sur l'évaluation initiale de la sévérité et sur la réponse au traitement.

Mesures générales

Activités physiques et réhabilitation supervisée

L'activité physique est encouragée dans la limite des symptômes. Les patients doivent éviter une activité physique excessive qui serait à risque de symptômes sévères mais une réhabilitation supervisée est conseillée en cas de déconditionnement physique (Mereles *et al.*, 2006) et celle-ci doit être réalisée chez des patients recevant les traitements de référence, en condition clinique stable et dans des centres expérimentés.

Grossesse, contrôle des naissances

La grossesse est contre-indiquée dans l'HTAP en raison d'un risque augmenté de décès maternel. Il n'y

Tableau 2. Classification clinique des hypertensions pulmonaires (HTP) (Simonneau *et al.*, 2013).

<p>1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)</p> <p>1.1 Idiopathique</p> <p>1.2 Héritable</p> <p>1.2.1 Mutations du gène <i>BMPR2</i></p> <p>1.2.2 Autres mutations</p> <p>1.3 Induite par les médicaments ou les toxiques</p> <p>1.4 Associée avec</p> <p>1.4.1 Connectivite</p> <p>1.4.2 Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)</p> <p>1.4.3 Hypertension portale</p> <p>1.4.4 Cardiopathie congénitale</p> <p>1.4.5 Schistosomiase</p> <p>1' Maladie veino-occlusive (MVO) et/ou hémangiomatose pulmonaire capillaire</p> <p>1'.1 Idiopathique</p> <p>1'.2 Héritable</p> <p>1'.2.1 Mutations du gène <i>EIF2AK4</i></p> <p>1'.2.2 Autres mutations</p> <p>1'.3 Induite par les médicaments, toxiques ou radiations</p> <p>1'.4 Associée avec</p> <p>1'.4.1 Connectivite</p> <p>1'.4.2 Infection VIH</p> <p>1''. Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né</p> <p>2. Hypertension pulmonaire causée par les cardiopathies gauches</p> <p>2.1 Insuffisance cardiaque gauche systolique</p> <p>2.2 Insuffisance cardiaque gauche diastolique</p> <p>2.3 Valvulopathie</p> <p>2.4 Obstacle gauche congénital ou acquis et cardiomyopathies</p> <p>2.5 Sténoses veineuses pulmonaires congénitales ou acquises</p> <p>3. Hypertension pulmonaire causée par les maladies pulmonaires et/ou par l'hypoxie</p> <p>3.1 Broncho-pneumopathie chronique obstructive</p> <p>3.2 Pneumopathies interstitielles diffuses</p> <p>3.3 Autres maladies respiratoires restrictives et/ou obstructives</p> <p>3.4 Syndrome d'apnée du sommeil</p> <p>3.5 Syndromes d'hypoventilation alvéolaire</p> <p>3.6 Séjour prolongé en altitude</p> <p>3.7 Anomalies du développement pulmonaire</p> <p>4. Hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique et autres obstructions artérielles pulmonaires</p> <p>4.1 Hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique</p> <p>4.2 Autres obstructions artérielles pulmonaires</p> <p>4.2.1 Angiosarcome</p> <p>4.2.2 Autres tumeurs intravasculaires</p> <p>4.2.3 Artérite pulmonaire</p> <p>4.2.4 Sténoses artérielles pulmonaires congénitales</p> <p>4.2.5 Parasites (hydatidose)</p> <p>5. Hypertension pulmonaire de mécanisme peu clair et/ou multifactoriel</p> <p>5.1 Maladies hématologiques : anémies hémolytiques chroniques, syndromes myéloprolifératifs, splénectomie</p> <p>5.2 Maladies systémiques : sarcoïdose, histiocytose langerhansienne pulmonaire, lymphangioliomyomatose, neurofibromatose</p> <p>5.3 Maladies métaboliques : glycogénose, maladie de Gaucher, dysthyroïdie</p> <p>5.4 Autres maladies : microangiopathie thrombotique tumorale pulmonaire, fibrose médiastinale, insuffisance rénale chronique (dialysée ou non), hypertension pulmonaire segmentaire</p>

a pas de recommandation précise sur la contraception conseillée mais il est important de prendre en compte le risque de réduction d'efficacité des contraceptifs oraux en association avec certains antagonistes des récepteurs à l'endothéline comme le bosentan. Les patientes qui débutent une grossesse doivent être informées du risque élevé de cette grossesse et une interruption médicale de grossesse est généralement nécessaire. En cas de décision de poursuite de la grossesse, les patientes doivent recevoir des médicaments de l'HTAP non tératogènes, l'accouchement doit être planifié et une collaboration établie entre les équipes (pneumologique/cardiologique, obstétrique, anesthésique et pédiatrique).

Vaccinations

La vaccination contre la grippe et le pneumocoque est recommandée (Galiè *et al.*, 2015).

Support psychosocial

L'HTAP a un retentissement psychologique, social et émotionnel sur les patients et leur famille (Guillevin *et al.*, 2013) et une prise en charge multidisciplinaire psychosociale doit être mise en place.

Voyages en avion et séjours en altitude

Une administration d'oxygène doit être envisagée chez les patients en stade III ou IV de la NYHA et chez les patients hypoxémiques ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg) avant un voyage en avion. Ils doivent aussi éviter d'aller à une altitude supérieure à 1500–2000 m sans supplémentation en oxygène (Galiè *et al.*, 2015).

Traitements de base

- Les diurétiques (diurétiques de l'anse comme le furosémide et/ou anti-aldostérone comme la spironolactone) sont recommandés en cas de signe d'insuffisance cardiaque droite ou de rétention hydrosodée.
- L'oxygénothérapie de longue durée est recommandée en cas d'hypoxémie ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg).
- Les anticoagulants oraux (antivitamines K) avec comme objectif un INR (*International Normalized Ratio*) de 1,5 à 2,5 sont conseillés en cas d'HTAP idiopathique, héritable ou associée à la prise d'anorexigènes. Les nouveaux anticoagulants oraux ne sont pas utilisés du fait de l'absence d'information sur les interactions avec les médicaments spécifiques de l'HTAP
- La correction de l'anémie et/ou de la carence martiale est recommandée.

Thérapeutiques médicamenteuses

Les traitements médicamenteux spécifiques de l'HTAP sont représentés par les antagonistes calciques chez les rares patients répondant au test de vasodilatation aiguë et par les thérapeutiques ciblant trois voies principales de la dysfonction endothéliale dans l'HTAP : la voie de l'endothéline, la voie du NO/GMPc et la voie de la prostacycline.

Antagonistes calciques

Seuls les patients ayant une HTAP idiopathique, héritable ou induite par les médicaments et répondeurs au test de vasodilatation aiguë lors de leur cathétérisme cardiaque droit, ont un bénéfice à prendre des antagonistes calciques (Rich *et al.*, 1992; Montani *et al.*, 2010), principalement la nifédipine et le diltiazem à de fortes doses (120 à 240 mg et 240 à 720 mg respectivement) avec une augmentation progressive des doses. Les effets secondaires principaux sont des hypotensions artérielles et la survenue d'œdèmes des membres inférieurs. L'efficacité du traitement doit être suivie de façon rapprochée avec une évaluation hémodynamique 3 à 4 mois après l'initiation du traitement. En cas d'efficacité, ce traitement doit être poursuivi au long cours, en cas d'échec il faut alors envisager les thérapeutiques spécifiques de l'HTAP.

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

L'endothéline-1 est une protéine vasoconstrictrice et proliférative impliquée dans la pathogénèse de l'HTAP (Galiè *et al.*, 2004). Le système de l'endothéline est activé à la fois dans le sérum et le tissu pulmonaire des patients souffrant d'HTAP (Giaid *et al.*, 1993). L'endothéline exerce ses actions en se fixant à deux types de récepteurs à l'endothéline sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux pulmonaires, les récepteurs de type A et B. Trois médicaments ont été développés pour antagoniser l'action de l'endothéline sur ces récepteurs.

- Ambrisentan : c'est préférentiellement un antagoniste des récepteurs de l'endothéline de type A. Son efficacité sur les symptômes, la capacité à l'exercice, l'hémodynamique et le délai jusqu'à l'aggravation clinique, a été démontrée dans une étude pilote (Galiè *et al.*, 2005a) et dans deux grandes études contrôlées chez des patients ayant une HTAP idiopathique, associée à une connectivité ou à l'infection par le VIH (Galiè *et al.*, 2008a). L'incidence de cytolysé hépatique chez les patients traités va de 0,8 à 3 % et le bilan hépatique doit être surveillé. Une augmentation de la fréquence des œdèmes périphériques est décrite sous ambrisentan.

- Bosentan : c'est un double antagoniste oral des récepteurs à l'endothéline de type A et de type B. Son efficacité a été évaluée dans 6 essais contrôlés dans l'HTAP (idiopathique, associée aux connectivites, associée aux cardiopathies congénitales) et a montré une amélioration de la capacité d'exercice, l'hémodynamique, les variables échocardiographiques et le délai jusqu'à l'aggravation clinique (Channick *et al.*, 2001; Rubin *et al.*, 2002; Humbert *et al.*, 2004; Galiè *et al.*, 2006; 2008b). La cytolysse hépatique, en général modérée, survient chez environ 10 % des patients traités et une surveillance mensuelle des transaminases s'impose (Humbert *et al.*, 2007).
- Macitentan : c'est un double antagoniste oral des récepteurs à l'endothéline de type A et de type B dont l'efficacité sur la morbidité et la mortalité dans l'HTAP a été prouvée dans un essai contrôlé (Pulido *et al.*, 2013). À la différence du bosentan, le traitement par macitentan n'entraîne pas de toxicité hépatique, mais peut se compliquer d'anémie.

Inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5 (iPDE5) et stimulateurs de la guanylate cyclase

Les inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5 inhibent la dégradation du GMPc par la phosphodiesterase 5 et entraînent ainsi une vasodilatation par la voie de signalisation NO/GMPc sur les sites exprimant cette enzyme, notamment dans la circulation artérielle pulmonaire. Les iPDE5 exercent également un effet antiprolifératif sur les cellules musculaires lisses artérielles pulmonaires (Tantini *et al.*, 2005; Wharton *et al.*, 2005).

- Sildenafil : c'est un iPDE5 sélectif administré en trois prises par jour. Son efficacité dans l'HTAP sur la capacité à l'exercice, les symptômes et l'hémodynamique, a été démontrée dans quatre essais randomisés (Sastry *et al.*, 2004; Galiè *et al.*, 2005b; Singh *et al.*, 2006; Iversen *et al.*, 2010). La plupart des effets indésirables sont mineurs et dus à la vasodilatation (céphalées, flush, épistaxis).
- Tadalafil : c'est un iPDE5 dont un des intérêts est d'être administré en une seule prise quotidienne. Son efficacité a été démontrée dans un essai contrôlé (Galiè *et al.*, 2009) et sa tolérance est similaire à celle du sildenafil.
- Riociguat : c'est une molécule stimulant la guanylate cyclase, ce qui entraîne une augmentation de la production de GMPc. Un essai contrôlé a montré l'efficacité du riociguat dans l'HTAP sur la capacité à l'exercice, l'hémodynamique, la classe fonctionnelle de la NYHA, et le délai jusqu'à l'aggravation clinique (Ghofrani *et al.*, 2013b). L'effet indésirable le plus sévère est la survenue possible de syncopes et d'hémoptysies. L'association

de riociguat et d'iPDE5 comme le sildenafil est contre-indiquée du fait du risque d'hypotension artérielle systémique lors de l'administration associée de ces deux classes médicamenteuses ciblant la voie du NO.

Analogues de la prostacycline et agonistes des récepteurs de la prostacycline

La prostacycline est produite principalement par les cellules endothéliales et entraîne un puissant effet vasodilatateur. C'est aussi l'agent antiagrégant endogène le plus puissant et a aussi un effet cytoprotecteur et anti-prolifératif (Jones *et al.*, 1995). L'HTAP est caractérisée par une dérégulation des voies métaboliques de la prostacycline. L'utilisation clinique de prostacycline chez les patients ayant une HTAP a été permise grâce à la synthèse d'analogues stables.

- Époprosténol : l'époprosténol a une courte demi-vie et son instabilité à température ambiante et l'impossibilité d'administration par voie orale nécessitent une conservation au frais et l'administration continue par voie intraveineuse au moyen d'une pompe et d'un cathéter veineux sous-clavier permanent tunnelisé. L'efficacité de l'administration continue intraveineuse d'époprosténol a été montrée dans des essais contrôlés chez des patients porteurs d'HTAP idiopathique en classe fonctionnelle NYHA III et IV (Rubin *et al.*, 1990; Barst *et al.*, 1996) et chez des patients ayant une HTAP associée à une sclérodémie (Badesch *et al.*, 2000). L'époprosténol améliore les symptômes, la capacité à l'exercice et l'hémodynamique et c'est le seul traitement à avoir montré une réduction de la mortalité dans l'HTAP idiopathique (Barst *et al.*, 1996). Une méta-analyse sur les trois essais contrôlés étudiant la mortalité sous époprosténol a montré une réduction de risque de mortalité de 70 % dans l'HTAP. La dose est augmentée progressivement et adaptée en fonction des effets indésirables : flush, céphalées, douleurs abdominales, diarrhées, douleurs dans la mâchoire et les membres inférieurs. Des effets secondaires sévères liés au système d'injection incluent le dysfonctionnement de pompe, l'obstruction de cathéter et le sepsis. Un arrêt brutal de la perfusion d'époprosténol doit être évitée car cela peut entraîner un rebond d'hypertension pulmonaire avec de graves conséquences.
- Iloprost : c'est un analogue chimique stable de la prostacycline administrable sous forme intraveineuse, orale, ou inhalée en aérosols. L'iloprost inhalé a été évalué dans un essai contrôlé avec 6 à 9 inhalations par jour chez des patients ayant une HTAP et a montré une amélioration de la capacité

à l'exercice, des symptômes et une amélioration hémodynamique (Olschewski *et al.*, 2002). L'iloprost est bien toléré et les effets secondaires principaux comprennent des flushs et des douleurs dans la mâchoire. L'iloprost intraveineux continu est efficace (Higenbottam *et al.*, 1998) mais son utilisation n'est pas approuvée en Europe et aux Etats-Unis dans l'HTAP du fait de l'absence d'essais thérapeutiques d'enregistrement. L'iloprost oral n'a pas été étudié dans l'HTAP.

- Tréprostinil : c'est un analogue tricyclique de l'époprostenol, assez stable pour être utilisé à température ambiante, ce qui permet de l'administrer par voie intra-veineuse ou sous-cutanée par une pompe à micro-perfusion et un cathéter sous-cutané. Le tréprostinil a montré dans un essai contrôlé son efficacité sur la capacité à l'exercice, l'hémodynamique et les symptômes dans l'HTAP (Simonneau *et al.*, 2002). Les effets secondaires principaux sont des douleurs au point d'injection, amenant à arrêter le traitement chez 8 % des patients et à une diminution des doses dans de nombreux cas (Simonneau *et al.*, 2002).
- Sélexipag : c'est un agoniste sélectif des récepteurs à la prostacycline qui s'administre par voie orale. Dans un essai contrôlé pilote chez patients ayant une HTAP et recevant des antagonistes des récepteurs à l'endothéline ou un iPDE5, l'ajout de sélexipag a entraîné une réduction significative des RVP (Simonneau *et al.*, 2012). Un essai contrôlé sur 1156 patients a montré que le sélexipag en mono- ou bi-thérapie avec un antagoniste des récepteurs à l'endothéline ou un iPDE5 est capable de réduire de 40 % un critère composite de morbidité et de mortalité (Sitbon *et al.*, 2015).

Stratégie thérapeutique (Galiè *et al.*, 2015)

- Après confirmation du diagnostic d'HTAP dans un centre expert, la première étape est l'adoption des mesures générales et des soins de base.
- Le test de vasoréactivité doit ensuite être réalisé chez les patients ayant une HTAP idiopathique, héritable ou associée aux médicaments. Les patients ayant une réponse positive doivent être traités par des antagonistes calciques à forte dose et la réponse doit être confirmée à 3 mois. En cas de non réponse, les patients doivent alors être traités selon la même stratégie que les patients ayant un test de vasoréactivité négatif.
- Les non répondeurs au test de vasoréactivité considérés à risque faible ou intermédiaire (Tableau 1) peuvent recevoir les traitements spécifiques de l'HTAP, soit en monothérapie, soit en combinant d'emblée plusieurs molécules ciblant des voies différentes de l'HTAP. Si une

monothérapie est choisie, il n'y pas de molécule recommandée en premier lieu et le choix du traitement dépend de multiples facteurs comme la voie d'administration, les co-morbidités, les éventuelles contre-indications, l'expérience du prescripteur. Si une thérapie combinée est choisie, il est recommandé de débiter par l'association orale de deux médicaments des familles des antagonistes des récepteurs de l'endothéline et iPDE5 (Galiè *et al.*, 2015; Sitbon *et al.*, 2016)

- Les patients considérés à risque élevé (Tableau 1) doivent être traités d'emblée par une thérapie combinée incluant une prostacycline intraveineuse. D'autres thérapies combinées peuvent cependant être discutées.
- En cas de réponse inadéquate à une monothérapie ou à une bithérapie initiale, il est recommandé de réaliser une bithérapie ou une trithérapie séquentielle. En cas de réponse inadéquate à une bithérapie séquentielle (c'est-à-dire ajout d'une seconde molécule après l'échec d'une monothérapie), il est recommandé de réaliser une trithérapie séquentielle.
- Il est raisonnable d'évaluer l'éligibilité à la transplantation pulmonaire en cas de réponse inadéquate à une monothérapie ou à une thérapie combinée initiale et d'adresser rapidement le patient pour une transplantation pulmonaire en cas de non réponse clinique à une thérapie combinée maximale. La survie après transplantation pour une HTAP est de 52 à 75 % à 5 ans et de 45 à 66 % à 10 ans (Trulock *et al.*, 2007; Toyoda *et al.*, 2008; Fadel *et al.*, 2010; de Perrot *et al.*, 2012). L'ECMO (*ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*) veino-artérielle ou la septostomie septale peuvent être réalisées en *bridge therapy* vers la transplantation pulmonaire.

Prise en charge spécifique dans le groupe HTAP et au cours de la maladie veino-occlusive pulmonaire

Plusieurs causes d'HTAP comprennent une prise en charge spécifique, notamment les HTAP de l'enfant, l'HTAP associée aux connectivites, à l'infection par le VIH ou à l'hypertension portale. Dans la maladie veino-occlusive pulmonaire (ou l'hémangiomatose capillaire pulmonaire), les vasodilatateurs et en particulier l'époprostenol IV doivent être utilisés avec beaucoup de précaution en raison du risque élevé d'induire un œdème pulmonaire sévère (Humbert *et al.*, 1998; Montani *et al.*, 2009a, 2016). Le seul traitement curatif de la maladie veino-occlusive pulmonaire reste la transplantation pulmonaire et les patients doivent être adressés pour une évaluation pré-transplantation dès que le diagnostic est réalisé (Montani *et al.*, 2009b).

2.2 Groupe 2 : HTP associée aux maladies cardiaques gauches

Le traitement des HTP du groupe 2 réside dans le traitement de la cardiopathie gauche associée. Les comorbidités associées entraînant une HTP doivent être identifiées et traitées, tels une broncho-pneumopathie obstructive (BPCO), un syndrome d'apnée du sommeil, une embolie pulmonaire. Les patients ayant une composante pré-capillaire sévère associée à leur HTP post-capillaire doivent être adressés à un centre de référence ou de compétence de l'HTP. Il n'existe pas de preuve de l'efficacité des thérapeutiques de l'HTAP dans les HTP de groupe 2 et celles-ci ne doivent donc pas être utilisées.

2.3 Groupe 3 : HTP associée aux maladies pulmonaires et/ou à l'hypoxie

Il n'y a pas de thérapie spécifique pour l'HTP de groupe 3. Les patients hypoxiques doivent recevoir une oxygénothérapie et le traitement de la maladie respiratoire associée doit être optimisé. Il n'y a pas de preuve de l'efficacité des thérapeutiques de l'HTAP et celles-ci ne doivent pas être utilisées. Néanmoins, certains patients doivent être adressés à un centre de référence ou de compétences de l'HTP pour discuter de la meilleure stratégie thérapeutique, en particulier en cas d'anomalies parenchymateuses peu sévères, de symptômes insuffisamment expliqués par la maladie respiratoire, ou de profil hémodynamique sévère avec des RVP très élevées.

2.4 HTP thrombo-embolique chronique (HTP-TEC)

C'est une pathologie caractérisée par un remodelage obstructif des artères pulmonaires compliquant un événement thrombo-embolique parfois asymptomatique, qui surviendrait avec une incidence cumulée de 0,1 à 9,1 % dans les 2 ans suivant une embolie pulmonaire symptomatique (Lang *et al.*, 2013). L'endartériectomie pulmonaire est le traitement de choix du syndrome et permet de corriger les symptômes et de rétablir une hémodynamique normale chez la majorité des patients présentant une forme proximale (Mayer *et al.*, 2011; Madani *et al.*, 2012; Jenkins *et al.*, 2012). Les critères d'opérabilité ne sont pas standardisés mais incluent avant tout l'accessibilité chirurgicale du séquestre, en général son caractère suffisamment proximal en situation lobaire ou segmentaire. Un traitement médical optimal doit être associé avec une anticoagulation à vie, des diurétiques en cas d'insuffisance cardiaque et une oxygénothérapie en cas d'hypoxémie. Il est recommandé de traiter avec du riociguat les patients non opérables ou avec une HTP

persistante après chirurgie (Ghofrani *et al.*, 2013a). Enfin, l'angioplastie pulmonaire est une stratégie prometteuse dans certaines formes inopérables.

2.5 HTP de mécanisme non clair et/ou multifactoriel

Dans ce groupe, le traitement de la maladie causale est l'axe principal du traitement et il n'existe pas d'essais contrôlés sur l'usage des thérapeutiques de l'HTAP.

Conclusion

L'HTP est un ensemble de pathologies hétérogènes dont la définition précise et la classification en 5 groupes permet d'orienter la prise en charge thérapeutique. L'accent est mis sur l'importance d'adresser les patients dans des centres de référence ou de compétences de l'HTP, en particulier en cas d'HTAP et d'HTP-TEC. De nombreux progrès, notamment dans les thérapeutiques de l'HTAP ont été réalisés ces dernières années. Néanmoins l'HTP reste un ensemble de maladies sévères altérant le pronostic vital et la recherche doit être encouragée notamment par la participation des patients aux essais cliniques et l'établissement de liens forts entre recherche préclinique expérimentale et recherche clinique appliquée.

Références

- Badesch, D.B., Tapson, V.F., McGoon, M.D., Brundage, B.H., Rubin, L.J., Wigley, F.M., Rich, S., Barst, R.J., Barrett, P.S., Kral, K.M., Jöbsis, M.M., Loyd, J.E., Murali, S., Frost, A., Girgis, R., Bourge, R.C., Ralph, D.D., Elliott, C.G., Hill, N.S., Langleben, D., Schilz, R.J., McLaughlin, V.V., Robbins, I.M., Groves, B.M., Shapiro, S., and Medsger, T.A. (2000). Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 132, 425-434.
- Barst, R.J., Rubin, L.J., Long, W.A., McGoon, M.D., Rich, S., Badesch, D.B., Groves, B.M., Tapson, V.F., Bourge, R.C., Brundage, B.H., Koerner, S.K., Langleben, D., Keller, C.A., Murali, S., Uretsky, B.F., Clayton, L.M., Jöbsis, M.M., Blackburn, S.D., Shortino, D., and Crow, J.W. (1996). A Comparison of Continuous Intravenous Epoprostenol (Prostacyclin) with Conventional Therapy for Primary Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*, 334, 296-301.
- Channick, R.N., Simonneau, G., Sitbon, O., Robbins, I.M., Frost, A., Tapson, V.F., Badesch, D.B., Roux, S., Rainisio, M., Bodin, F., and Rubin, L.J. (2001). Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 358, 1119-1123.

- Fadel, E., Mercier, O., Mussot, S., Leroy-Ladurie, F., Cerrina, J., Chapelier, A., Simonneau, G., and Dartevielle, P. (2010). Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg*, 38, 277-284.
- Galiè, N., Manes, A., and Branzi, A. (2004). The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res*, 61, 227-237.
- Galiè, N., Badesch, D., Oudiz, R., Simonneau, G., McGoon, M.D., Keogh, A.M., Frost, A.E., Zwicke, D., Naeije, R., Shapiro, S., Olschewski, H., Rubin, L.J. (2005a). Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 46, 529-535.
- Galiè, N., Ghofrani, H.A., Torbicki, A., Barst, R.J., Rubin, L.J., Badesch, D., Fleming, T., Parpia, T., Burgess, G., Branzi, A., Grimminger, F., Kurzyna, M., Simonneau, G., Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group, (2005b). Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 353, 2148-2157.
- Galiè, N., Beghetti, M., Gatzoulis, M.A., Granton, J., Berger, R.M.F., Lauer, A., Chiossi, E., Landzberg, M., Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. (2006). Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*, 114, 48-54.
- Galiè, N., Olschewski, H., Oudiz, R.J., Torres, F., Frost, A., Ghofrani, H.A., Badesch, D.B., McGoon, M.D., McLaughlin, V.V., Roecker, E.B., Gerber, M.J., Dufton, C., Wiens, B.L., Rubin, L.J., Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group, (2008a). Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*, 117, 3010-3019.
- Galiè, N., Rubin, L., Hoeper, M., Jansa, P., Al-Hiti, H., Meyer, G., Chiossi, E., Kusic-Pajic, A., and Simonneau, G. (2008b). Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 371, 2093-2100.
- Galiè, N., Brundage, B.H., Ghofrani, H.A., Oudiz, R.J., Simonneau, G., Safdar, Z., Shapiro, S., White, R.J., Chan, M., Beardsworth, A., Frumkin, L., Barst, R.J., Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. (2009). Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 119, 2894-2903.
- Galiè, N., and Simonneau, G. (2013). The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 62, D1-D3.
- Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J.-L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Vonk Noordegraaf, A., Beghetti, M., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M.A., Hansmann, G., Klepetko, W., Lancellotti, P., Matucci, M., McDonagh, T., Pierard, L.A., Trindade, P.T., Zompatori, M., Hoeper, M. (2015). 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*, 46, 903-975.
- Ghofrani, H.-A., D'Armini, A.M., Grimminger, F., Hoeper, M.M., Jansa, P., Kim, N.H., Mayer, E., Simonneau, G., Wilkins, M.R., Fritsch, A., Neuser, D., Weimann, G., Wang, C., CHEST-1 Study Group. (2013a). Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 369, 319-329.
- Ghofrani, H.-A., Galiè, N., Grimminger, F., Grünig, E., Humbert, M., Jing, Z.-C., Keogh, A.M., Langleben, D., Kilama, M.O., Fritsch, A., Neuser, D., Rubin, L.J., PATENT-1 Study Group (2013b). Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 369, 330-340.
- Giaid, A., Yanagisawa, M., Langleben, D., Michel, R.P., Levy, R., Shennib, H., Kimura, S., Masaki, T., Duguid, W.P., and Stewart, D.J. (1993). Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 328, 1732-1739.
- Guillevin, L., Armstrong, I., Aldrighetti, R., Howard, L.S., Ryfkenius, H., Fischer, A., Lombardi, S., Studer, S., and Ferrari, P. (2013). Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur Respir Rev*, 22, 535-542.
- Higenbottam, T., Butt, A.Y., McMahon, A., Westerbeck, R., and Sharples, L. (1998). Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart Br Card Soc*, 80, 151-155.
- Hoeper, M.M., Pletz, M.W., Golpon, H., and Welte, T. (2007). Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 29, 944-950.
- Hoeper, M.M., Bogaard, H.J., Condliffe, R., Frantz, R., Khanna, D., Kurzyna, M., Langleben, D., Manes, A., Satoh, T., Torres, F., Wilkins, M.R., and Badesch, D.B. (2013). Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 62, D42-50.
- Humbert, M., Maitre, S., Capron, F., Rain, B., Musset, D., and Simonneau, G. (1998). Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomas. *Am J Respir Crit Care Med*, 157, 1681-1685.
- Humbert, M., Barst, R.J., Robbins, I.M., Channick, R.N., Galiè, N., Boonstra, A., Rubin, L.J., Horn, E.M., Manes, A., and Simonneau, G. (2004). Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*, 24, 353-359.

- Humbert, M., Segal, E.S., Kiely, D.G., Carlsen, J., Schwierin, B., and Hoepfer, M.M. (2007). Results of European post-marketing. Surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 30, 338-344.
- Iversen, K., Jensen, A.S., Jensen, T.V., Vejstrup, N.G., and Søndergaard, L. (2010). Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J*, 31, 1124-1131.
- Jenkins, D., Mayer, E., Screaton, N., and Madani, M. (2012). State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev*, 21, 32-39.
- Jones, D.A., Benjamin, C.W., and Linseman, D.A. (1995). Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol*, 48, 890-896.
- Kovacs, G., Berghold, A., Scheidl, S., and Olschewski, H. (2009). Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*, 34, 888-894.
- Lang, I.M., Pesavento, R., Bonderman, D., and Yuan, J.X.-J. (2013). Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*, 41, 462-468.
- Lang, R.M., Badano, L.P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F.A., Foster, E., Goldstein, S.A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M.H., Rietzschel, E.R., Rudski, L., Spencer, K.T., Tsang, W., and Voigt, J.-U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16, 233-270.
- Madani, M.M., Auger, W.R., Pretorius, V., Sakakibara, N., Kerr, K.M., Kim, N.H., Fedullo, P.F., and Jamieson, S.W. (2012). Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg*, 94, 97-103; discussion 103.
- Mayer, E., Jenkins, D., Lindner, J., D'Armini, A., Kloek, J., Meyns, B., Ilkjaer, L.B., Klepetko, W., Delcroix, M., Lang, I., Pepke-Zaba, J., Simonneau, G., and Darteville, P. (2011). Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 141, 702-710.
- McLaughlin, V.V., Gaine, S.P., Howard, L.S., Leuchte, H.H., Mathier, M.A., Mehta, S., Palazzini, M., Park, M.H., Tapson, V.F., and Sitbon, O. (2013). Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 62, D73-81.
- Mereles, D., Ehlken, N., Kreuzer, S., Ghofrani, S., Hoepfer, M.M., Halank, M., Meyer, F.J., Karger, G., Buss, J., Juenger, J., Holzapfel, N., Opitz, C., Winkler, J., Herth, F.F.J., Wilkens, H., Katus, H.A., Olschewski, H., and Grünig, E. (2006). Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*, 114, 1482-1489.
- Montani, D., Jaïs, X., Price, L.C., Achouh, L., Degano, B., Mercier, O., Mussot, S., Fadel, E., Darteville, P., Sitbon, O., Simonneau, G., and Humbert, M. (2009a). Cautious epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*, 34, 1348-1356.
- Montani, D., Price, L.C., Dorfmueller, P., Achouh, L., Jaïs, X., Yaïci, A., Sitbon, O., Musset, D., Simonneau, G., and Humbert, M. (2009b). Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*, 33, 189-200.
- Montani, D., Savale, L., Natali, D., Jaïs, X., Herve, P., Garcia, G., Humbert, M., Simonneau, G., and Sitbon, O. (2010). Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*, 31, 1898-1907.
- Montani, D., Lau, E.M., Dorfmueller, P., Girerd, B., Jaïs, X., Savale, L., Perros, F., Nossent, E., Garcia, G., Parent, F., Fadel, E., Soubrier, F., Sitbon, O., Simonneau, G., and Humbert, M. (2016). Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*, (sous presse) DOI:10.1183/13993003.00026-2016
- Olschewski, H., Simonneau, G., Galiè, N., Higenbottam, T., Naeije, R., Rubin, L.J., Nikkho, S., Speich, R., Hoepfer, M.M., Behr, J., Winkler, J., Sitbon, O., Popov, W., Ghofrani, H.A., Manes, A., Kiely, D.G., Ewert, R., Meyer, A., Corris, P.A., Delcroix, M., Gomez-Sanchez, M., Siedentop, H., Seeger, W., Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. (2002). Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 347, 322-329.
- Perrot de, M., Granton, J.T., McRae, K., Pierre, A.F., Singer, L.G., Waddell, T.K., and Keshavjee, S. (2012). Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 143, 910-918.
- Pulido, T., Adzerikho, I., Channick, R.N., Delcroix, M., Galiè, N., Ghofrani, H.-A., Jansa, P., Jing, Z.-C., Le Brun, F.-O., Mehta, S., Mittelholzer, C.M., Perchenet, L., Sastry, B.K.S., Sitbon, O., Souza, R., Torbicki, A., Zeng, X., Rubin, L.J., Simonneau, G., SERAPHIN Investigators. (2013). Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 369, 809-818.
- Rich, S., Dantzker, D.R., Ayres, S.M., Bergofsky, E.H., Brundage, B.H., Detre, K.M., Fishman, A.P., Goldring, R.M., Groves, B.M., and Koerner, S.K. (1987). Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*, 107, 216-223.
- Rich, S., Kaufmann, E., and Levy, P.S. (1992). The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 327, 76-81.
- Rich, J.D., Thenappan, T., Freed, B., Patel, A.R., Thisted, R.A., Childers, R., and Archer, S.L. (2013). QTC

- prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*, 167, 669-676.
- Rubin, L.J., Mendoza, J., Hood, M., McGoon, M., Barst, R., Williams, W.B., Diehl, J.H., Crow, J., and Long, W. (1990). Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med*, 112, 485-491.
- Rubin, L.J., Badesch, D.B., Barst, R.J., Galiè, N., Black, C.M., Keogh, A., Pulido, T., Frost, A., Roux, S., Leconte, I., Landzberg, M., and Simonneau, G. (2002). Bosentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*, 346, 896-903.
- Sastry, B.K.S., Narasimhan, C., Reddy, N.K., and Raju, B.S. (2004). Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol*, 43, 1149-1153.
- Shen, Y., Wan, C., Tian, P., Wu, Y., Li, X., Yang, T., An, J., Wang, T., Chen, L., and Wen, F. (2014). CT-base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension: a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*, 93, e256.
- Simonneau, G., Barst, R.J., Galiè, N., Naeije, R., Rich, S., Bourge, R.C., Keogh, A., Oudiz, R., Frost, A., Blackburn, S.D., Crow, J.W., Rubin, L.J., Treprostinil Study Group. (2002). Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 165, 800-804.
- Simonneau, G., Torbicki, A., Hoeper, M.M., Delcroix, M., Karlócai, K., Galiè, N., Degano, B., Bonderman, D., Kurzyna, M., Efficace, M., Giordano, and R., Lang, I.M. (2012). Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 40, 874-880.
- Simonneau, G., Gatzoulis, M.A., Adatia, I., Celermajer, D., Denton, C., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M.A., Krishna Kumar, R., Landzberg, M., Machado, R.F., Olschewski, H., Robbins, I.M., and Souza, R. (2013). Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 62, D34-41.
- Singh, T.P., Rohit, M., Grover, A., Malhotra, S., and Vijayvergiya, R. (2006). A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J*, 151, 851.e1-5.
- Sitbon, O., Channick, R., Chin, K.M., Frey, A., Gaine, S., Galiè, N., Ghofrani, H.-A., Hoeper, M.M., Lang, I.M., Preiss, R., Rubin, L.J., Di Scala, L., Tapson, V., Adzerikho, I., Liu, J., Moiseeva, O., Zeng, X., Simonneau, G., McLaughlin, V.V., Williams, P.G., Beghetti, M., Corris, P., Pepke-Zaba, J., Souza, R., DeMets, D.L., Gomberg-Maitland, M., Greenberg, B.H., Schulman, S., Douketis, J., GRIPHON Investigators. (2015). Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*, 373, 2522-2533.
- Sitbon, O., Sattler, C., Bertoletti, L., Savale, L., Cottin, V., Jaïs, X., De Groote, P., Chaouat, A., Chabannes, C., Bergot, E., Bouvaist, H., Dauphin, C., Bourdin, A., Bauer, F., Montani, D., Humbert, M., and Simonneau, G. (2016). Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 47, 1727-1736.
- Sun, P.-Y., Jiang, X., Gomberg-Maitland, M., Zhao, Q.-H., He, J., Yuan, P., Zhang, R., and Jing, Z.-C. (2012). Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 141, 374-380.
- Sun, X.-G., Hansen, J.E., Oudiz, R.J., and Wasserman, K. (2003). Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 41, 1028-1035.
- Tan, R.T., Kuzo, R., Goodman, L.R., Siegel, R., Haasler, G.B., and Presberg, K.W. (1998). Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. Medical College of Wisconsin Lung Transplant Group. *Chest*, 113, 1250-1256.
- Tantini, B., Manes, A., Fiumana, E., Pignatti, C., Guarnieri, C., Zannoli, R., Branzi, A., and Galiè, N. (2005). Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol*, 100, 131-138.
- Toyoda, Y., Thacker, J., Santos, R., Nguyen, D., Bhamra, J., Bermudez, C., Kormos, R., Johnson, B., Crespo, M., Pilewski, J., Teuteberg, J., Alvarez, R., Mathier, M., McNamara, D., McCurry, K., Zenati, M., and Hattler, B. (2008). Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Thorac Surg*, 86, 1116-1122.
- Trip, P., Nossent, E.J., de Man, F.S., van den Berk, I.A.H., Boonstra, A., Groepenhoff, H., Leter, E.M., Westerhof, N., Grünberg, K., Bogaard, H.-J., and Vonk-Noordegraaf, A. (2013). Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J*, 42, 1575-1585.
- Trulock, E.P., Christie, J.D., Edwards, L.B., Boucek, M.M., Aurora, P., Taylor, D.O., Dobbels, F., Rahmel, A.O., Keck, B.M., Hertz, M.I. (2007). Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. *J Heart Lung Transplant*, 26, 782-795.
- Tunariu, N., Gibbs, S.J.R., Win, Z., Gin-Sing, W., Graham, A., Gishen, P., and Al-Nahhas, A. (2007). Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*, 48, 680-684.
- Wharton, J., Strange, J.W., Møller, G.M.O., Growcott, E.J., Ren, X., Franklyn, A.P., Phillips, S.C., and Wilkins, M.R. (2005). Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med*, 172, 105-113.