

République Algérienne Démocratique et
Populaire

Université Abou Bekr Belkaid
- Tlemcen -

Faculté De MEDECINE
Département de MEDECINE



Université Tlemcen

hypertension pulmonaire

Chef de service: Pr Meziane

Encadré par :

Professeur Meziane Medecin Chef

DR F.MOUSSAOU Cardiologue Maitre Assistant

***Année universitaire
2018/2019***

M É M O I R E D E F I N D ' É T U D E S

Hypertension Pulmonaire

Presentée par :

- Ayachi Nassima
- Benmeki Soufyane
- Bendimred Sidi Mohammed

HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE OU HYPERTENSION PULMONAIRE ?

DEFINITIONS HEMODYNAMIQUES ET CLASSIFICATION CLINIQUE ACTUALISEE DE L'HYPERTENSION PULMONAIRE

Depuis le premier symposium mondial tenu en 1973 sur l'hypertension pulmonaire, cette dernière a été arbitrairement définie comme Pression Artérielle Moyenne $PAPm \geq 25 \text{ mmHg}$ au repos, mesurée par cathétérisation du cœur droit. Or les données récentes de sujets indemnes d'HTP montrent que chez ces sujets :

$PAPm = 14.0 \pm 3.3 \text{ mmHg}$

Autrement dit : $10.7 \leq PAPm \leq 17.3 \text{ mmHg}$

Deux dérivations standards au-dessus de cette fourche suggèrerait qu'une $PAPm > 20 \text{ mmHg}$ est supérieure à la limite normale (au-dessus de 97.5 percentile).

Cette définition n'étant pas arbitraire mais basée sur une approche scientifique de la question. Toutefois cette élévation anormale de la $PAPm$ ne suffit pas à définir une maladie de l'Artère Pulmonaire car pouvant être due à une élévation du Débit Cardiaque ou de la Pression Capillaire Pulmonaire. Pour ce, le sixième Symposium Mondial sur l'Hypertension Pulmonaire a proposé d'inclure une Résistance Vasculaire Pulmonaire ≥ 3 Unités de Wood.

Dans la définition de toutes les formes d'Hypertension Pulmonaire Pré Capillaire associée à $PAPm > 20 \text{ mmHg}$. Des études prospectives sont nécessaires pour déterminer si cette population de patients peut bénéficier de traitements spécifiques.

Concernant la classification clinique, les changements importants étaient : l'introduction du sous-groupe : Hypertendus Pulmonaire long terme répondeurs aux inhibiteurs calciques de part le pronostic et la prise en charge particuliers de ces patients ; et des sous-groupes Hypertension Artérielle Pulmonaire des Maladies Veino-Occlusives , et Hypertension Pulmonaire de l'Hémangiomatose du fait de l'implication manifeste dans ces sous-groupes des composantes Veineuse ou Capillaire ; car on a été amené à penser qu'il existe un continuum entre l'implication artérielle capillaire et veineuse dans l'Hypertension Artérielle Pulmonaire.

INTRODUCTION :

Les objectifs du Symposium Mondial de l'Hypertension Pulmonaire étaient :

L'actualisation des définitions hémodynamique et clinique de l'Hypertension Pulmonaire

- 1. Deux questions ont été soulevées : devons-nous définir Hypertension Pulmonaire et Hypertension Pulmonaire Pré Capillaire ?**
- 2. L'Hypertension Pulmonaire à l'effort doit-elle être introduite dans la définition ?**

Toutefois on a essayé, dans la mesure du possible, de maintenir l'architecture de la classification actuelle, de n'y apporter que les modifications importantes et pertinentes, qui se sont imposées d'elles-mêmes pour ne pas alourdir la présente classification.

Classification Hémodynamique :

On sait depuis 1961 (et selon le rapport de 'OMS) que la Pression Artérielle Pulmonaire Moyenne PAPm ne dépasse pas normalement 15mmHg au repos et en décubitus ; ce chiffre pouvant varier avec l'âge mais ne dépasse jamais 20mmHg(1)

Depuis le premier Symposium Mondial sur l'Hypertension Pulmonaire tenu à Genève en 1979 et organisé par l'OMS, l'Hypertension Pulmonaire était définie comme PAPm \geq 25mmHg (mesurée par cathétérisme du ventricule droit) (2)

Le premier Symposium était dédié à l'HP primitive suite au scandale de l'Aminorex (3) retiré du marché depuis. Il était déjà reconnu depuis ce jour que la valeur limite de 25mmHg était empirique et arbitrairement définie. Néanmoins cette valeur seuil était utile aux praticiens pour la distinction entre Hypertension Artérielle Pulmonaire proprement dite ou primitive et Hypertension Pulmonaire secondaire (due à des maladies pulmonaires) avec une PAPm moins marquée.

Cette définition demeura inchangée jusqu'en 2013et a le mérite de restreindre les diagnostics et de prévenir les thérapeutiques excessives.

Quel est au jour d'aujourd'hui le seuil supérieur limite de la PAPm ?

En 2009 Kovacs et al ont analysé toutes les données recueillies par les études RHC sur des individus sains pour déterminer les valeurs normales de la PAPm au repos et à l'exerce.

Les données de 1187 sujets sains tirées de 47 études ont été analysées. La PAPm au repos était : 14.0 ± 3.3 mmHg indépendamment du sexe et de l'ethnicité, et était peu influencée par l'âge et la position (debout ou décubitus)

En prenant en compte cette PAPm de 14 mmHg, deux dérivations standards suggèreraient qu'une PAPm > 20 mmHg est au dessus du seuil normal de PAPm (c'est-à-dire au dessus du 97^{ème} percentile). Cette définition n'est désormais plus arbitraire mais basée sur des arguments scientifiques.

La valeur de la PAPm prise de manière isolée (c-à-d sans arguments cliniques) ne suffit pas à définir une condition clinique.

Quelque soit la PAPm (>20 mmHg, >25 mmHg) il est important de considérer que cette valeur isolée ne définit pas un état clinique. En effet l'augmentation de la PAP peut relever de plusieurs causes avec différentes prises en charge et réponses aux traitements : augmentation du débit cardiaque ; shunt cardiaque gauche-droit ; augmentation de la Pression Artérielle Capillaire Pulmonaire dans les maladies du Cœur Gauche ; Hyperviscosité...

Cette anormale élévation de la Pression Artérielle Pulmonaire peut également être due à une maladie vasculaire affectant les poumons associée à des remaniements structuraux des petites artères pulmonaires.

Dans la Classification actuelle de l'Hypertension Pulmonaire, l'HTP pré capillaire concerne les sujets des groupes 1, 2, et 4, quelques sujets du groupe 5 et rarement les sujets du groupe 2 avec HTP pré et post capillaire associées.

Pour identifier l'HTP pré capillaire, laissant entendre la présence d'une Maladie Artérielle Périphérique (peripheral arterial disease or PVD), une élévation anormale de la Résistance Vasculaire Pulmonaire doit être incluse dans la définition.

Intégrer la notion de Résistance Vasculaire Pulmonaire ($RVP = \frac{PAPm - PACP^*}{DC^{**}}$) dans la définition de l'HTP est fondamental et permet la distinction entre l'élévation de la PAP

du à une Maladie Artérielle Périphérique et celle due à l'élévation de la Pression Artérielle Pulmonaire ou due à l'élévation du débit cardiaque.

***PACP : Pression Artérielle Capillaire Pulmonaire**

****DC : Débit Cardiaque**

Depuis le 3ème Symposium Mondial sur l'Hypertension Pulmonaire tenu en 2003 ; l'HTP pré capillaire du groupe 1 a été définie par la présence d'une PAPm \geq 25mmHg avec une Pression Artérielle Pulmonaire Capillaire normale (PAPc \leq 15mmHg) et une Résistance Vasculaire Pulmonaire élevée (RVP \geq 3 UW*) (4-6)

***Unité de Wood (Wood Unit)**

Cette valeur de UW est également assez arbitraire puisque des données récentes suggèrent qu'une RVP $>$ 2 peut être considérée anormale (6)

On a tout de même maintenu la valeur seuil RVP \geq 3 pour ne prendre en considération que les HTP pré capillaires incontestables. Cette valeur de RVP \geq 3 est manifeste sur le plan clinique et suggère la présence d'une Maladie Vasculaire Périphérique (dont le premier symptôme est la claudication intermittente), et est admise comme valeur seuil dès que la chirurgie d'un shunt congénital Circulation Systémique \rightarrow Artère Pulmonaire est envisagée.

Il a également été démontré qu'une RVP \geq 3UW est associée à une faible survie après transplantation cardiaque (9).

Il est recommandé depuis le 6^{ème} Symposium Mondial sur l'HTP (2018), pour les patients du groupe 2 (HTP due à une Maladie du Cœur Gauche), qu'une RVP \geq 3 soit prise comme valeur seuil pour définir les patients avec une composante Pré Capillaire et qui sont dits atteints d'HTP Pré et Post Capillaire avec un pronostic naturellement plus réservé.

Nous proposons d'inclure la notion de RVP \geq 3 non seulement dans la définition de l'HTP Pré Capillaire du groupe 1 mais aussi dans toutes les autres formes d'HTP Pré Capillaire.

Les patients avec une sévère HTP ($>$ 40mmHg) due à une BPCO ont une élévation marquée de la Résistance Vasculaire Pulmonaire (aux environs de 10UW), les patients

atteints de fibrose pulmonaire (PID) idiopathique ; dans ces différentes maladies chroniques du poumon même une petite élévation de la PAPm (20-29mmHg) est associée à un pronostic défavorable

Résultats de patients avec Maladies Vasculaires Périphériques (MVP) et PAP entre 21-24mmHg

Les données accumulées indiquent que nombre de patients avec Maladies Vasculaires Périphériques avec une légère élévation de la PAPm (et ceci même en deçà de la valeur seuil arbitraire de 25mmHg) sont à risque de progression de la maladie

Dans la Sclérose Systémique, les résultats de données de patients avec PAPm entre 21-24mmHg ont été récemment publiés. En 2013 une PAPm entre 21-24mmHg a été retrouvée chez 86 patients, 38 de ces sujets ont du subir une autre cathétérisation du Cœur Droit dans leur suivi (dans les 13-83mois suivants) et 16 sujets (42/100) ont développés une HTP manifeste (PAPm \geq 25mmHg)

La valeur moyenne de la Résistance Vasculaire Périphérique de base était : 22 \pm 2mmHg et 2.9 \pm 0.6UW. Dans leur suivi les valeurs se sont vu augmentées à 31 \pm 6mmHg ; 6.9 \pm 1.7UW.

Les sujets avec un PAPm limite (borderline) au moment du diagnostic sont plus susceptibles de développer une HTP avérée que les patients avec PAPm \leq 20mmHg (p \leq 0.001 ; rapport des risque hasard ratio : 3.7) , le développement de l'HTP n'était pas anodin chez ces patients avec 5 morts pendant la période de suivi malgré l'introduction d'une bithérapie per os et/ou de prostacycline intraveineuse.

Plus récemment une étude double cohorte a identifié 21 sujets avec Sclérose Systémique et une PAPm de 21-27mmHg(16) qui ont bénéficié d'un deuxième cathétérisme du cœur droit avec une médiane de suivi de 03 ans.

Au début leur PAPm était de 22 \pm 1 et leur Résistance Vasculaire Périphérique 3.2 \pm 1.6UW. 7 sujets (33/100) ont développés une HTP avérée (PAPm \geq 25mmHg) (3 HTAP du premier groupe ; 3 HTP Pré Capillaire associées à une PID (Pneumopathie Interstitielle Diffuse) et une HTP due à une maladie du Cœur Droit (I. G. Coghlan, Cardiology dept, Royal Free Hospital, London UK, personal communication).

En 2017, une équipe autrichienne (17) a publié une intéressante série de 547 patients avec une dyspnée inexplicée avec ou à risque d'Hypertension Pulmonaire qui ont bénéficié de cathétérisme du Cœur Droit. Une Hypertension Pulmonaire avérée (≥ 25 mmHg) a été confirmée chez 290 patients, une http limite (PAPm entre 21-24mmHg) chez 64 patients ; 193 sujets avaient une PAPm entre ≤ 20 mmHg ; dont 137 sujets étaient totalement indemnes d'HTP avec une PAPm ≤ 15 mmHg

PAPm(mmHg)	≤ 15	15-20	20-25	≥ 25	total
Nombre de sujet	137	56	64	290	547

La médiane de suivi était de 45.9 mois, durant lesquels 161 sujets sont décédés (29 %). Dans le model multivariable prenant en compte l'âge et les comorbidités aussi bien que l'HTP avérée (> 25 mmHg) et l'htp limite borderline (PAPm entre 20-25mmHg) étaient significativement associées à une survie inférieure à celle du groupe avec PAPm ≤ 15 mmHg avec HR=2.37 (hasard ratio)(95%, intervalle de confiance : 1.14-4.97 ; p=0.022 (pour le groupe : HTP avérée + HTP borderline soit : PAPm ≥ 15 mmHg))et HR=5.05 (hasard ratio)(95%, intervalle de confiance : 2.79-9.12 ; p<0.001(pour le groupe PAPm < 15mmHg)) respectivement.

Le groupe PAPm entre 21-24mmHg avait une médiane de Résistance Vasculaire Pulmonaire de 2.7UW et 36% des patients avaient une RVP > 3UW

Par ailleurs l'HTP Pré Capillaire peut être diagnostiquée à un stade plus précoce dans les thromboembolies chroniques puisque chez ces sujets une limitation d'exercice peut survenir en l'absence d'Hypertension Pulmonaire avérée au repos (PAPm ≥ 25 mmHg) du à l'augmentation de l'espace mort résultant en la diminution de l'efficacité ventilatoire

Récemment deux cohortes de 42 et 23 sujets rapportées avec des occlusions thromboemboliques étendues mais sans Hypertension Pulmonaire (18-19). Au moment du diagnostic les PAPm étaient : 18-24mmHg et les Résistances Vasculaires Périphériques 2-3 UW respectivement. Ces patients ont bénéficié d'andartériectomie pulmonaire (c à-d de l'artère pulmonaire(EAP)) et ont connu une amélioration significative dans la aptitude à l'exercice, la qualité de vie et un gain de classe dans la classification fonctionnelle de l'OMS de l'Hypertension Pulmonaire, avec 0 mortalité à l'hôpital les 06 premiers mois

Ces formes thromboemboliques chroniques correspondent à 4% et 7% des populations traitées par endartériectomie de l'Artère Pulmonaire (ou Tronc Pulmonaire) dans ces deux centres

Résumé et perspectives

Une PAPm de 20 mmHg devrait être considérée comme la valeur limite supérieure de la normale, c'est-à-dire qu'au-delà de cette valeur l'on devrait parler d'Hypertension Pulmonaire.

Cette nouvelle définition a été également récemment proposée par d'autres spécialistes (20-22). Toutefois cette anormale élévation de la PAPm de manière isolée ne suffit pas à définir une Maladie Vasculaire Périphérique puisque pouvant être due à une augmentation du Débit Cardiaque (\nearrow DC) ou de la Pression Artérielle Capillaire Pulmonaire (PAWP)

L'Hypertension Pulmonaire Pré Capillaire est mieux définie par la présence concomitante d'une PAPm > 20 mmHg, Pression Artérielle Capillaire Pulmonaire \leq 15 mmHg, et des Résistance Vasculaires Périphériques \geq 3 UW (tableau 1)

Pendant des années le diagnostic d'HTP était basé sur la valeur arbitraire PAPm \geq 25 mmHg probablement afin de ne pas porter de surdiagnostic ou d'imposer des traitements excessifs. Aujourd'hui la principale cause de diagnostic abusif (et de traitement excessif) de l'HTP Pré Capillaire est l'impossibilité de confirmer le diagnostic par cathétérisme du cœur droit

Inversement, l'autre problème est de ne pas traiter des patients avec une élévation de la PAPm mais en deçà de 25 mmHg

Aujourd'hui pourtant il est de plus en plus clair que dans certaines Maladies Vasculaires Périphériques (essentiellement l'Hypertension Artérielle Pulmonaire associée à la Sclérose Systémique, aux Thromboembolies chroniques et aux Maladies Pulmonaire Chroniques) les sujets même avec une petite élévation de la PAPm (21-24 mmHg) sont déjà symptomatiques avec une limitation d'exercice et peuvent avoir un faible débit cardiaque

Ceci dit, une modification de la définition hémodynamique de l'HTP due aux Maladies Vasculaire Périphériques n'implique pas nécessairement le traitement de ces sujets sous-diagnostiqués auparavant mais souligne l'importance du suivi régulier, et des essais prospectif sont nécessaires pour savoir si cette population d'Hypertendus pulmonaires (nouvellement diagnostiqués) peut bénéficier d'une prise en charge particulière

Définition de l'HTP d'exercice

En 2014 l'HTP était définie par une PAPm>25 mmHg au repos ou PAPm>30mmHg à l'effort (8). Au 4^{ème} Symposium Mondial de l'HTP en 2008 la partie à l'effort de la définition fut écartée (23) du fait des incertitudes et des méconnaissances de la relation entre vieillissement normal, l'augmentation du débit cardiaque à l'exercice et la physiologie vasculaire pulmonaire

Cette question a été de nouveau soulevée et explorée lors du 6^{ème} Symposium Mondial de l'HTP en 2018

Pourquoi la notion d'HTP à l'exercice est-elle importante ?

L'élévation de la Pression Pulmonaire est un évènement tardif dans l'histoire de la Maladie Vasculaire Périphérique à cause des « réserves » micro-vasculaires. La pression de l'Artère Pulmonaire augmente seulement quand plus de 50% de la microcirculation a été détruite (24)

Beaucoup d'efforts ont été déployés afin de détecter la Maladie Vasculaire Périphérique à un stade plus précoce et qui conséquemment répondrait mieux au traitement

Afin de détecter la Maladie Vasculaire Périphérique on peut, naturellement, augmenter le débit cardiaque par l'exercice.

Nombre d'études ont essayé de détecter ou "démasquer" la Maladie Vasculaire Périphérique en augmentant le débit cardiaque (26), ce qui a conduit au concept des courbes PAPm-débit cardiaque (figure 1)

En général la PAPm augmente par plus de 01mmHg par litre de débit cardiaque chez un sujet sain

Les sujets atteints de Maladie Vasculaire Périphérique ont une augmentation de plus de 03mmHg par litre de débit cardiaque, reflétant une Résistance Vasculaire augmentée (27)

Tableau 1

Hémodynamique de l'hypertension Pulmonaire HTP

Définitions	Caractéristiques	Groupe cliniques
Hypertension Pulmonaire Pré Capillaire	PAPm>20mmHg PACP≤15mmHg RVP≥3UW	1, 3, 4, et 5
Hypertension Pulmonaire Post Capillaire isolée	PAPm>20mmHg PACP>15mmHg RVP<3UW	2 et 5
Hypertension Pulmonaire Pré et Post Capillaire	PAPm>20mmHg PACP>15mmHg RVP≥3UW	2 et 5

PACP : Pression Artérielle Capillaire Pulmonaire

RVP : Résistance Vasculaire Pulmonaire

U.W.: Unité de Wood

Groupe 1 : Hypertension Artérielle Pulmonaire

Groupe 2 : Hypertension Pulmonaire due à une Maladie du Cœur

Groupe 3 : Hypertension Pulmonaire due à une Maladie Pulmonaire ou à l'Hypoxie

Groupe 4 : Hypertension Pulmonaire due à l'instruction de l'Artère Pulmonaire

Groupe 5 : Hypertension Pulmonaire à mécanisme non identifié ou multifactoriel

Classification Clinique actualisée de l'Hypertension Pulmonaire

L'objectif principal de cette Classification est de répartir les patients sur des arguments physiopathologiques, selon les présentations cliniques, les caractéristiques hémodynamiques et les modalités de prise en charge

1. Hypertension Artérielle Pulmonaire

1.1 Hypertension Artérielle Pulmonaire idiopathique

1.2 Hypertension Artérielle Pulmonaire héréditaire

1.3 Hypertension Artérielle Pulmonaire induite par la prise de toxines ou médicaments*

1.4 Hypertension Artérielle Pulmonaire associé à (aux)

1.4.1 Connectivites

1.4.2 Infection par le VIH

1.4.3 Hypertension Portale

1.4.4 Cardiopathies Congénitales

1.4.5 Schistosomiase

1.5 Hypertension Artérielle Pulmonaire répondant à long terme aux inhibiteurs des canaux calciques

1.6 HTAP avec implication notoire des Veines et Capillaires (MPVO/HCP)***

1.7 Syndrome de l'Hypertension Artérielle Pulmonaire Persistante du nouveau-né

2. Hypertension Pulmonaire due à une Maladie du Cœur Gauche

2.1 Hypertension Pulmonaire due à une Insuffisance Cardiaque Gauche avec une Fraction d'Éjection du Cœur Gauche diminuée

2.3 Valvulopathies

2.4 Maladies Cardiovasculaires Congénitales ou Acquisées conduisant à une Hypertension Pulmonaire Post Capillaire

3 Hypertension Pulmonaire due à une Maladie Pulmonaire ou à l'Hypoxie

3.1 Maladies Pulmonaires Obstructives

3.2 Maladies Pulmonaires restrictives

3.3 Maladies Pulmonaires à composantes obstructive et restrictive associées

3.4 Hypoxie sans Maladie Pulmonaire

3.5 Dystrophies pulmonaires

4 Hypertension Pulmonaire due à l'obstruction de l'Artère Pulmonaire

4.1 Hypertension Pulmonaire due à la thromboembolie Chronique

4.2 Autres obstructions de l'Artère Pulmonaire

5 Hypertension Pulmonaire à mécanisme non élucidé ou à mécanisme multifactoriel

5.1 Maladies hématologiques

5.2 Maladies Systémiques et Métaboliques

5.3 Autres

5.4 Cardiopathies Congénitales Complexes

*****MPVO Maladie Pulmonaire Veino Occlusive**

HCP Hémangiomatose Capillaire Pulmonaire

Tableau 3

***Classification actualisée des Hypertensions Artérielles Pulmonaires médicamenteuses ou associées à la prise de toxines**

Substances reconnues associées à l'HTAP :

Aminorex, fenfluramine, dexfenfluramine, benfluorex, méthamphétamines, dexatinib

Substances à association possible ou probable à l'HTAP :

Cocaïne, phénylpropanolone, L-triptophane, Hypericum Perforatum (plante), amphétamines, interféron α , agents alkylants, bosutinib, leflunoxide, indirulin (herbe chinoise Quing-Dai)

Actualisation du groupe 1 : Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP)

Groupe 1.3 HTAP induites par les drogues et toxines

Il a été proposé au cours du Symposium une simplification des HTAP induites par les drogues et toxines à deux sous groupes pour aider les praticiens à identifier les drogues ou médicaments nécessitant une surveillance particulière

Les substances reconnues associées à l'HTAP ont été tirées de bases de données épidémiologiques, d'études cas-témoins, de larges séries multicentriques.

L'association possible ou probable est suggérée par des études cas-témoins ou des cas avec des drogues à mécanisme d'action similaire

Basé sur des données récentes, l'association de la avec 2 drogues :

amphétamines/méthamphétamines et dasatinib est aujourd'hui certaine (tableau 3)

Zamami et Al. (34) ont rapporté une large série de 90 cas d'HTAP associées à la consommation de méthamphétamines, les sujets étaient surtout des hommes, et avait une dépravation hémodynamique importante au moment du diagnostic

Cette analyse a confirmé l'association entre l'usage de méthamphétamines/amphétamines et l'hospitalisation pour cause d'HTAP (risque relatif 2.64, 95%, IC 2.18, p ✓ 0.001)

Des examens anatomopathologiques ont démontré des remaniements vasculaires similaires à l'HTAP idiopathique, notamment des lésions plexiformes angiomatoides, des capillaires prolifératifs comme dans l'Hémangiomasose Capillaire Pulmonaire (PCH) et la Maladie Pulmonaire Veino Occlusive (PVOD)

Dasatinib est un inhibiteur de la thyrosine kinase de deuxième génération et a été associé à l'HTAP ; en effet la plus petite estimation de l'incidence de l'HTAP survenue sur des sujets exposés au Dasatinib en France est de 0.45% (35), ce qui est une valeur significative.

L'HTAP induite par le Dasatinib s'amende souvent après l'arrêt de l'exposition, mais persiste chez un tiers des patients (35, 36)

Lors des 05 années précédentes, de nouvelles drogues ont été identifiées ou suspectées comme potentiel facteur de risque de l'HTAP

Plusieurs cas de détérioration ou de rechute ont été rapportés après l'initiation de Bosutinib (37-39), notamment dans l'HTAP associée au Dasatinib. N.B Ces cas sont caractérisés par l'amélioration de l'HTAP après l'arrêt du Bosutinib

Des cas d'Hypertension Portale et Pulmonaire sévère sont apparus à l'introduction de nouvelles stratégies thérapeutiques à type d'antiviraux à action directe dont le Sofosluvir dans le traitement de l'hépatite C (40,41)

Le Leflunoxide, un modulateur rhumatologique a été associé à plusieurs cas d'HTAP (42, 44)

Récemment des cas d'HTAP potentiellement réversibles ont été associés au Quing-Dai (un produit de phytothérapie chinoise), selon le registre japonais d'Hypertension Pulmonaire (Japan Pulmonary Hypertension Registry ((45,46))

Le principe actif du Quing-Dai étant l'Indirubin qui peut induire l'apoptose des cellules endothéliales pulmonaires in vitro (46)

Groupe 1.5 les HTAP long terme répondeurs aux inhibiteurs des canaux calciques

Bien que le remodelage des petites artérioles soit la composante la plus importante dans l'HTAP, la vasoconstriction pulmonaire aussi joue un rôle important dans l'HTAP particulièrement chez les sujets vaso réactifs

Dans une série de 64 patients publiée en 1992, Rich et al (47), ont rapporté que les sujets avec une réponse immédiate aux inhibiteurs des canaux calciques ont nettement augmenté leur survie après traitement au long cours

En 2005, Sitlon et Al (48) ont démontré dans une large série de 557 HTP qu'une vasodilatation rapide peut être observée chez 12.5% des HTAP idiopathiques et 6.8% des patients HTP ont une amélioration clinique et hémodynamique à long terme une fois mis sous CCBs (inhibiteurs des canaux calciques)

Cette étude a identifié le meilleur critère de réponse rapide aux inhibiteurs calciques (CCBs) : la réduction de la PAPm de plus de 10mmHg pour atteindre une valeur absolue de PAPm \leq 40mmHg avec un débit cardiaque augmenté ou inchangé

Pour tester la vaso réactivité l'oxyde nitrique inhalé (à 10-20 ppm) est l'agent de choix, l'Époprostenol, l'adénosine peuvent être utilisés en tant qu'alternative (tableau)

La réponse à long terme aux CCBs est défini par l'amélioration clinique (New York heart association class 1 or 2) et une amélioration hémodynamique soutenue après au moins un an de traitement CCBs exclusif (habituellement pour arriver à une PAPm \leq 30mmHg avec un débit cardiaque augmenté ou normal (tableau 4)

Le test de vaso réactivité pulmonaire pour l'identification des patients chez qui les inhibiteurs des canaux calciques sont souhaitables est recommandé seulement pour les sujets avec Hypertension Artérielle Pulmonaire, Hypertension Pulmonaire héréditaire ou Hypertension Pulmonaire due à un médicament ou toxique

Dans toutes les autres formes d'HTAP et HTP les résultats peuvent être trompeurs et les réponses à long terme sont rares

La physiopathologie de l'HTAP avec vaso réactivité est largement méconnue.

Récemment Hemnes et ses collaborateurs ont démontré que l'HTAP avec vaso réactivité est caractérisée par une signature sanguine particulière (microarray of cultured lymphocytes) et différentes variantes génétiques (séquençage de la totalité de l'exome) comparé avec l'HTAP (50,51). ces résultats suggèrent l'existence une entité spécifique (celle des répondeurs à long terme aux inhibiteurs calciques) avec une évolution clinique distincte caractérisée par un meilleur pronostic, une différente prise en charge et un différente physiopathologie (tableau 2)

Groupe 1.6 HTAP avec la caractéristique manifeste de l'Implication des Veines et Capillaires (Maladie Pulmonaire Veino Occlusive/ Hémangiomatose des Capillaires Pulmonaires)

L'implication significative des veines et ou capillaires pulmonaires a été rapportée dans plusieurs conditions reconnues comme causes d'HTAP telle que la Sclérose Systémique Dans la dernière classification la Maladie Pulmonaire Vaso Occlusive et

l'Hémangiomatose étaient individualisés dans un distinct sous-groupe

La Maladie Pulmonaire Vaso Occlusive/ Hémangiomatose des Capillaires Pulmonaires et l'HTAP ont en commun les mêmes causes et les mêmes conditions associées, même si quelques unes sont plus fréquemment associées à l'implication Veino-Capillaire quand celle ci est bien marquée (tableau 5)

Les formes héréditaires des Maladies Pulmonaires Vaso Occlusives/ Hémangiomatose des Capillaires Pulmonaires ont été vérifiées chez les familles consanguines à transmission récessive, dûes à une mutation biallelique dans le gène EIF2AK4 (Eukariotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4 (52-54))

L'exposition professionnelle aux solvants organiques, et particulièrement au trichloréthylène a été associée au développement de l'HTP Pré Capillaire avec implication Veineuse et ou Capillaire notoire

Le diagnostic d'HTP à implication Veineuse/ Capillaire importante et avérée (Maladie Pulmonaire Vaso Occlusive/ Hémangiomatose des Capillaires Pulmonaires) peut être fortement suspectée sur les résultats de tests Pulmonaires fonctionnels (diminution de la capacité de diffusion Pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) à moins de 50% des valeurs de référence), gaz du sang (sévère hypoxémie et TDM thoracique à haute résolution (lignes septales, opacités centro lobulaires en verre dépoli), nodules et adénopathies médiastinales (tableau 5(53, 54, 56))

Une implication Veineuse/ Capillaire Pulmonaire plus prononcée est à pronostic réservé, une réponse limitée aux thérapeutiques et un risque d'œdème Pulmonaire dû à ces traitements (53, 57)

L'HTP et la Maladie Pulmonaire Vaso Occlusive/ Hémangiomatose des Capillaires Pulmonaires ont habituellement des profils hémodynamiques et des présentations cliniques similaires

Notons que le remodelage artériel significatif a été décrit dans la mutation BMPR2 (Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 2 (59))

Ce qui est important en pratique c'est les conséquences cliniques de l'implication Veineuse/Capillaire Pulmonaire dans l'HTP Pré Capillaire. Par conséquent nous suggérons que l'HTAP et les Maladies Pulmonaires Vaso Occlusives/ Hémangiomatose des Capillaires Pulmonaires appartiennent au spectre des Maladies Vasculaires Périphériques plutôt que d'en faire deux autres entités distinctes. Aussi proposons nous d'inclure l'HTAP avec implication notoire des Veines et Capillaires (Maladie Pulmonaire Vaso Occlusive/ Hémangiomatose des Capillaires Pulmonaires) dans la classification révisée de l'HTP (tableau 2, groupe 1)

Révision-actualisation du groupe 5 : HTP à mécanisme non élucidé ou à mécanisme multifactoriel

Depuis que cette Classification fut établie en 1998, le groupe 5 a été largement remanié, de désordre affectant la vascularisation pulmonaire à sa présentation actuelle, en passant par "diverses pathologies" au cours du 3eme Symposium Mondial de l'HTP (60) Ce groupe inclut aujourd'hui les formes d'HTP a mécanisme équivoque ou multifactoriel (30,61)

Depuis le début ce groupe a représenté des formes moins bien connues et moins étudiées d'Hypertension Pulmonaire en comparaison avec d'autres groupes. Toutefois beaucoup de formes d'HTP actuellement classées dans le groupe 5 ne sont toujours pas reconnues mondialement (62)

Une des caractéristiques centrales des conditions cliniques incluses dans le groupe 5 est qu'il n'y a pas de mécanisme prédominant identifié responsable du développement de l'HTP et il peut y avoir de multiples phénomènes physiopathologiques impliqués dans ce processus (tableau 7)

Dans cette actualisation de la classification les changements ont été considérés uniquement pour les sous-groupes à propos desquels la littérature encourage la révision et le reclassement

Groupe 5.1 Désordres hématologiques

L'anémie hémolytique chronique est clairement associée à un risque accru d'Hypertension Pulmonaire (63)

Depuis le 5ème Symposium Mondial sur l'HTP en 2013 peu d'avancées ont été faites dans la compréhension des nombreuses présentations d'HTP dans la drépanocytose. Il est néanmoins clair que l'HTP de la drépanocytose est souvent multifactorielle incluant un débit cardiaque élevé, une maladie du cœur gauche, une maladie thromboembolique, une altération de la viscosité sanguine et une maladie vasculaire périphérique due à un dysfonctionnement endothélial, essentiellement dû à une déplétion de l'oxyde de nitrite (64-67)

Plus récemment la cardiomyopathie est mieux connue et fait l'objet d'études cliniques et expérimentales (68). Ces données renforcent l'idée que la particulière forme d'HTP dans la cardiomyopathie a encore besoin d'avantage d'études et d'investigations absolument nécessaires à une meilleure compréhension de cette entité (64, 65)

De plus ces dernières années des données importantes ont été publiées à propos d'une autre maladie anémique hémolytique chronique : la bêta thalassémie. Une meilleure compréhension des facteurs de risque de survenue de complications majeures de la maladie dont l'HTP a été déduite d'études sur cohortes importantes (69)

Par ailleurs Derchi et al (70) a évalué la prévalence d'HTP sur des Maladies hémolytiques (71-73). Dans une cohorte de 1309 sujets qui ont bénéficié d'un dépistage de l'Hypertension Pulmonaire une HTP Pré Capillaire a été retrouvée chez 2.1% de la population et un profil HTP Post Capillaire chez 0.3% de la population (70)

La sénescence ou l'âge avancé et la splénectomie sont des facteurs de risque explicites à la survenue d'Hypertension Pulmonaire en règle générale

Bien que cette valeureuse étude a apporté des informations importantes sur la survenue et la signification de l'HTP dans ces deux conditions cliniques plus de données sur l'histopathologie vasculaire et les mécanismes physiopathologiques de développement de l'HTP chez ces deux populations sont nécessaires à l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques

La splénectomie mérite qu'on lui prête une attention particulière. La découverte de l'association splénectomie et HTP (74) pour la première fois en 1999 ne permettait pas de trancher si la splénectomie est un facteur de risque ou seulement une condition

clinique particulière. Depuis la splénectomie a été associé au développement de l'HTP dans maintes conditions hématologiques telles : la béta thalassémie (69,70)

La splénectomie est également fortement associée au développement de l'HTP thromboembolique (75). Toutefois pas d'autre phénotype ou changement dans l'état clinique n'a été remarqué en présence de splénectomie, ce qui nous a conduit à la considérer comme un facteur de risque plutôt qu'un état ou une condition particulière nécessitant d'être classée séparément

Groupe 5.2 Désordres Systémiques et Métaboliques

Il est important de préciser ici que le concept de classification d'un état clinique avec des manifestations systémiques et un risque prouvé de développer l'Hypertension Pulmonaire dans le groupe 5 est dû, encore une fois, à une lacune en données fiables permettant sa classification dans un groupe à mécanisme physiopathologique prédominant (aussi l'avons nous intégré dans le groupe 5 un ensemble de pathologies un peu disparates). Pour cette raison différentes conditions cliniques ont été classées dans ce groupe incluant : la sclérose, la lymphangioleiomatose (LAM), l'histiocytose à cellules pulmonaires de Langerhans, la dysthyroïdie, la maladie de Gaucher, la glycogénose (maladie de stockage du glycogène), et la neurofibromatose

Pour ce qui est de la lymphangioleiomatose (LAM) une récente étude de dépistage (76) dans une cohorte importante de plus de 100 sujets atteints de LAM, a renforcé l'idée que l'HTP dans la lymphangioleiomatose est habituellement moyenne comme décrit plus haut (77)

Des 06 sujets (5.7%) avec HTP Pré Capillaire personne (0%) n'avait une PAPm>30mmHg. Plus encore, la présence d'HTP était associée à une fonction pulmonaire réduite suggérant que l'augmentation de la pression pulmonaire est en rapport avec une implication parenchymateuse, ce qui a été confirmé par de récentes études échocardiographiques (78)

Sur la base de ces résultats, l'HTP de la lymphangioleiomyomatose semble être mieux classée dans le groupe 3 avec d'autres maladies du parenchyme pulmonaire

La Sarcoïdose est un plus grand défi, du fait que l'Hypertension Pulmonaire peut être la conséquence de différents facteurs, des maladies du parenchyme pulmonaire à la compression extrinsèque de l'artère pulmonaire (tronc pulmonaire) en passant par l'implication du myocarde ou l'artériopathie granulomateuse (79)

Une maladie parenchymateuse du poumon est une condition très présente dans la Sarcoïdose associée à l'HTP (80,81), même si la présence de dysfonction du ventricule gauche ne peut être négligée (80)

Il est difficile néanmoins de ne considérer que l'implication de la maladie du parenchyme pulmonaire pour reclasser la Sarcoïdose de part la multiplicité des autres facteurs qui doivent encore être clarifiés incluant les différentes présentations histologiques de la Sarcoïdose dans les vaisseaux pulmonaires, habituellement retrouvées avec formation de granulome dans certains cas (79), par opposition à

d'autres maladies du groupe 3. De ce fait, jusqu'à ce que ces aspects et caractéristiques soient bien étudiés la Sarcoidose demeure classée dans le groupe 5

Il est de fortes justifications à la concomitance des maladies de la thyroïde avec l'HTP, de l'auto-immunité à l'élévation du débit cardiaque ou sa diminution, de la dysfonction du ventricule gauche, et même du profile angioprolifératif

La prévalence des dysthyroidie est accrue chez les patients Hypertendus Pulmonaires (82, 83), plus encore, le pronostic de la maladie est corrélé au degré de dysfonctionnement thyroïdien (84)

Néanmoins, de même que la splénectomie, la présence de dysthyroidie ne caractérise pas nécessairement un état ou une condition clinique particulière, ce serait plus un facteur de risque ou une comorbidité qui doit impérativement être bien contrôlée au cours de la prise en charge de l'HTP

Jusqu'à preuve du contraire, il y a, aujourd'hui, consensus sur le retrait de la dysthyroidie de la classification de l'HTP en tant qu'entité à part entière et consensus pour la considérer préféablement comme un facteur de risque ou comorbidité
Beaucoup de différentes conditions associées à l'HTP requièrent encore plus d'études dirigées pour contribuer à la compréhension du développement de la maladie. Pour cela, proposons-nous, qu'il n'y ait de changement à la présente classification qu'après la génération de données scientifiques solides argumentant une nouvelle classification

Conclusions

Ce groupe de travail a premièrement révisé la définition de l'Hypertension Pulmonaire et a proposé un nouveau seuil de Pression Artérielle Pulmonaire Moyenne pour la détermination de l'HTP, à savoir PAPm>20mmHg

Il a également souligné le besoin de l'addition d'une nouvelle condition a cette définition pour pouvoir parler d'Hypertension Pulmonaire Pré Capillaire : une Résistance Vasculaire Périphérique > 3UW

En outre, le groupe de travail a proposé de simplifier la classification de l'Hypertension Pulmonaire en vigueur (tableau 2), classification améliorée et actualisée selon les nouvelles données scientifiques et développée dans des tableaux additionnels

Les deux principales modifications du groupe 1 (Hypertension Artérielle Pulmonaire) sont : 1) la désignation d'un sous-groupe HTAP long terme répondeurs aux inhibiteurs calciques (CCBs) et 2) l'inclusion du sous-groupe HTAP avec implication manifeste des Veines et ou Capillaires (Maladie Pulmonaire Vaso Occlusive/ Hémangiomatose des Capillaires Pulmonaires)

Le groupe 5 (HTP à mécanisme équivoque ou multifactoriel) a été simplifié avec 1) le retrait des splénectomie et dysthyroidies et 2) le classement de l'HTP associée à la Lymphangioleiomyomatose (LAM) avec d'autres maladies du parenchyme pulmonaire dans le groupe 3

Tableau 5

Signes évocateurs de l'implication Veineuse et ou Capillaire (Maladie Pulmonaire Vaso Occlusive/ Hémangiomatose des Capillaires Pulmonaires)

Tests Fonctionnels Pulmonaires	de diffusion du monoxyde de carbone (souvent <50%) Hypoxémie sévère
Tomodensitométrie thoracique à haute résolution	Opacités en verre dépoli centro lobulaires Nodules médiastinaux (adénopathies médiastinales)
Réponse aux traitements de l'HTAP	Œdème pulmonaire possible
Terrain génétique	Mutation bi allélique EIF2AK4

Tableau 6

Hypertension Pulmonaire due à l'obstruction des artères pulmonaires

4.1 HTP due à la Maladie Thromboembolique

4.2 Autres obstructions des artères pulmonaires

4.2.1 Sarcome (grade avancé ou intermédiaire) ou angiosarcome

4.2.2 Autres tumeurs malignes

Carcinome rénal

Carcinome utérin

Tumeurs germinales du testicule

Autres tumeurs

4.2.3 Tumeurs bénignes

Leiomyome utérin

4.2.4 Artérite sans maladie des tissus conjonctifs

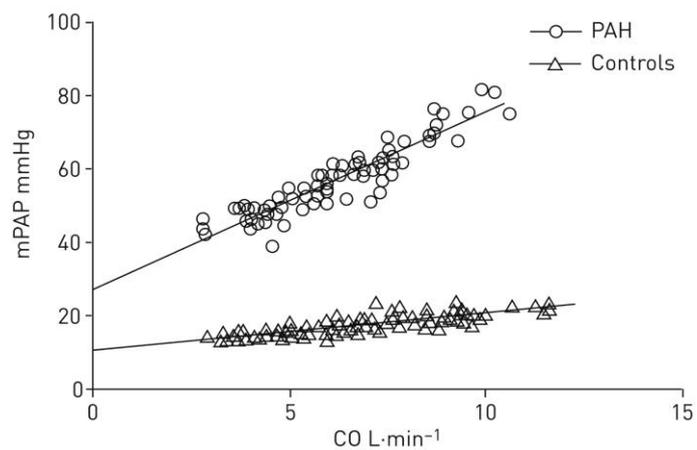
4.2.5 Sténose congénitale des artères pulmonaires

4.2.6 Parasitoses

Hydatidose

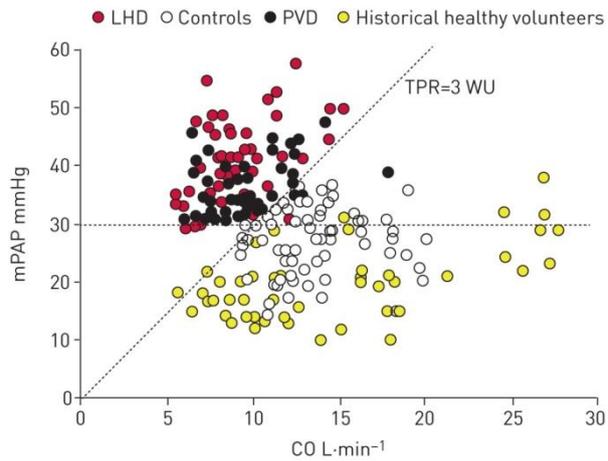
Tableau 7**Hypertension Pulmonaire à mécanisme non élucidé ou à mécanisme multifactoriel**

5.1 Désordres hématologiques	Anémie hémolytique chronique Désordres myéloprolifératifs
5.2 Désordres systémiques et métaboliques	Histiocitose á cellules pulmonaires de Langerhans Maladie de gaucher Maladie de stockage du glycogène (glycogénose) Neurofibromatose Sarcoïdose
5.3 Autres	IRC avec ou sans hémodialyse Mediastinite fibrosante
5.4 Maladies Cardiaques Congénitales Complexes	Voir l'article de Rosenzweig et collaborateurs dans le journal respiratoire européen



Graph 1

La courbe du rapport entre Pression Artérielle Pulmonaire Moyenne et le Débit Cardiaque PAPm-DC est différente entre les sujets sains et les sujets hypertendus pulmonaires



Grphe 2

Rapport Pression Artérielle Pulmonaire Moyenne-Débit Cardiaque

Rapport PAPm-DC

Cette relation PAPm-DC ne permet pas la distinction entre Maladie du Cœur Gauche et Maladie Vasculaire Pulmonaire, la connaissance de la Pression Artérielle Capillaire Pulmonaire est également requise

TPR : Résistance Pulmonaire Totale (Total Pulmonary Resistance)

Source (29)

Références

Ce travail a été tiré des publications parues suite au 6^{ème} Symposium Mondial de l'Hypertension Pulmonaire

- 1 World Health Organization. Chronic cor pulmonale. Report of an expert committee. World Health Organ Tech Rep Ser 1961; 213: 35.
- 2 Hatano S, Strasser T, eds. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting. Geneva, World Health Organization, 1975.
- 3 Gurtner HP. Pulmonale Hypertonie nach Appetizuglern. [Pulmonary hypertension following appetite depressants.] Med Welt 1972; 23: 1036–1041.
- 4 Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 40S–47S.
- 5 Badesch DB, Champion HC, Sanchez MAG, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54: S55–S66.
- 6 Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D42–D50.
- 7 Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. Eur Respir J 2009; 34: 888–894.

- 8 **Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2015; 46: 903–975.**

- 9 **Tedford RJ, Beaty CA, Mathai SC, et al. Prognostic value of the pre-transplant diastolic pulmonary artery pressure-to-pulmonary capillary wedge pressure gradient in cardiac transplant recipients with pulmonary hypertension. J Heart Lung Transplant 2014; 33: 289–297.**

- 10 **Vachiéry J-L, Tedford RJ, Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. Eur Respir J 2019; 53: 1801897.**

- 11 **Chaouat A, Bugnet A-S, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 189–194.**

- 12 **Weitzenblum E, Chaouat A, Canuet M, et al. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease and interstitial lung diseases. Semin Respir Crit Care Med 2009; 30: 458–470.**

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

- 14 Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973–1981.**
- 15 Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, et al. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1074–1084.**
- 16 Coghlan JG, Wolf M, Distler O, et al. Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701197.**
- 17 Douschan P, Kovacs G, Avian A, et al. Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 509–516.**
- 18 Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2014; 44: 1635–1645.**
- 19 Yıldızeli ŞO, Kepez A, Taş S, et al. Pulmonary endarterectomy for patients with chronic thromboembolic disease. *Anatol J Cardiol* 2018; 19: 273–278.**
- 20 Maron BA, Brittain EL, Choudhary G, et al. Redefining pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 168–170.**

- 21 Maron BA, Wertheim BM, Gladwin MT. Under pressure to clarify pulmonary hypertension clinical risk. Am J Respir Crit Care Med 2018; 197: 423–426.**

- 22 Condliffe R, Kovacs G. Identifying early pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. Eur Respir J 2018; 51: 1800495.**

- 23 Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2009; 34: 1219–1263.**

- 24 Lau EMT, Humbert M, Celermajer DS. Early detection of pulmonary arterial hypertension. Nat Rev Cardiol 2015; 12: 143–155.**

- 25 Lau EM, Bailey DL, Bailey EA, et al. Pulmonary hypertension leads to a loss of gravity dependent redistribution of regional lung perfusion: a SPECT/CT study. Heart 2014; 100: 47–53.**

- 26 Lau EMT, Vanderpool RR, Choudhary P, et al. Dobutamine stress echocardiography for the assessment of pressure-flow relationships of the pulmonary circulation. Chest 2014; 146: 959–966.**

- 27 Naeije R, Vanderpool R, Dhakal BP, et al. Exercise-induced pulmonary hypertension: physiological basis and methodological concerns. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 576–583.**

- 28 Reeves J, Dempsey J, Grover R. Pulmonary circulation during exercise. In: Weir EK, Reeves JT, eds. Pulmonary Vascular Physiology and Physiopathology. New York, Marcel Dekker, 1989; pp. 107–133.**
- 29 Herve P, Lau EM, Sitbon O, et al. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. Eur Respir J 2015; 46: 728–737.**
- 30 Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D34–D41.**
- 31 Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. Eur Respir J 2019; 53: 1801916.**
- 32 Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. Eur Respir J 2019; 53: 1801914.**
- 33 Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019; 53: 1801915.**
- 34 Zamanian RT, Hedlin H, Greuenwald P, et al. Features and outcomes of methamphetamine-associated pulmonary**

arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2018; 197: 788–800.

- 35 Montani D, Bergot E, Günther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. Circulation 2012; 125: 2128–2137.**
- 36 Weatherald J, Chaumais M-C, Savale L, et al. Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension: a population-based study. Eur Respir J 2017; 50: 1700217.**
- 37 Riou M, Seferian A, Savale L, et al. Deterioration of pulmonary hypertension and pleural effusion with bosutinib following dasatinib lung toxicity. Eur Respir J 2016; 48: 1517–1519.**
- 38 Hickey PM, Thompson AAR, Charalampopoulos A, et al. Bosutinib therapy resulting in severe deterioration of pre-existing pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2016; 48: 1514–1516.**
- 39 Seegobin K, Babbar A, Ferreira J, et al. A case of worsening pulmonary arterial hypertension and pleural effusions by bosutinib after prior treatment with dasatinib. Pulm Circ 2017; 7: 808–812.**
- 40 Renard S, Borentain P, Salaun E, et al. Severe pulmonary arterial hypertension in patients treated for hepatitis C with sofosbuvir. Chest 2016; 149: e69–e73.**

- 41 Savale L, Chaumais M-C, Montani D, et al. Direct-acting antiviral medications for hepatitis C virus infection and pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2016; 150: 256–258.
- 42 Alvarez PA, Saad AK, Flagel S, et al. Leflunomide-induced pulmonary hypertension in a young woman with rheumatoid arthritis: a case report. *Cardiovasc Toxicol* 2012; 12: 180–183.
- 43 Coirier V, Lescoat A, Chabanne C, et al. Pulmonary arterial hypertension in four patients treated by leflunomide. *Joint Bone Spine* 2018; 85: 761–763.
- 44 Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Gonzalez-Vilchez F, et al. Pulmonary hypertension in a patient with rheumatoid arthritis treated with leflunomide. *Rheumatology* 2004; 43: 1451–1453.
- 45 Nishio M, Hirooka K, Doi Y. Chinese herbal drug natural indigo may cause pulmonary artery hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 1992.
- 46 Tamura Y, Furukawa A, Li T, et al. Severe pulmonary arterial hypertension in patients treated by Chinese herb nature indigo: Qing-Dai. Poster presentation at the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension, Nice, 2018; A108.
- 47 Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76–81.

- 48 Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–3111.**
- 49 Montani D, Savale L, Natali D, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010; 31: 1898–1907.**
- 50 Hemnes AR, Zhao M, West J, et al. Critical genomic networks and vasoreactive variants in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 464–475.**
- 51 Hemnes AR, Trammell AW, Archer SL, et al. Peripheral blood signature of vasodilator-responsive pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2015; 131: 401–409.**
- 52 Eyries M, Montani D, Girerd B, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014; 46: 65–69.**
- 53 Montani D, Girerd B, Jaïs X, et al. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 125–134.**
- 54 Hadinnapola C, Bleda M, Haimel M, et al. Phenotypic characterization of EIF2AK4 mutation carriers in a large**

- cohort of patients diagnosed clinically with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2017; 136: 2022–2033.
- 55 Montani D, Lau EM, Descatha A, et al. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2015; 46: 1721–1731.
- 56 Montani D, Achouh L, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine* 2008; 87: 220–233.
- 57 Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1964–1973.
- 58 Nossent EJ, Antigny F, Montani D, et al. Pulmonary vascular remodeling patterns and expression of general control nonderepressible 2 (GCN2) in pulmonary veno-occlusive disease. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 647–655.
- 59 Ghigna M-R, Guignabert C, Montani D, et al. BMPR2 mutation status influences bronchial vascular changes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2016; 48: 1668–1681.
- 60 Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5S–12S.
- 61 Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S43–S54.

- 62 Humbert M, Khaltaev N, Bousquet J, et al. Pulmonary hypertension: from an orphan disease to a public health problem. Chest 2007; 132: 365–367.**
- 63 Souza R, Fernandes JJ, Jardim CV, et al. Other causes of PAH (schistosomiasis, porto-pulmonary hypertension and hemolysis-associated pulmonary hypertension). Semin Respir Crit Care Med 2009; 30: 448–457.**
- 64 Fonseca G, Souza R. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. Curr Opin Pulm Med 2015; 21: 432–437.**
- 65 Mehari A, Thomas AV, Thomas AN, et al. Review: hemodynamic characteristics and outcomes of sickle cell disease associated pulmonary hypertension. Ethn Dis 2016; 26: 545–552.**
- 66 Tsitsikas DA, Sirigireddy B, Nzouakou R, et al. Safety, tolerability, and outcomes of regular automated red cell exchange transfusion in the management of sickle cell disease. J Clin Apher 2016; 31: 545–550.**
- 67 Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. N Engl J Med 2004; 350: 886–895.**
- 68 Niss O, Quinn CT, Lane A, et al. Cardiomyopathy with restrictive physiology in sickle cell disease. JACC Cardiovasc Imaging 2016; 9: 243–252.**

- 69 Teawtrakul N, Jetsrisuparb A, Pongudom S, et al. Epidemiologic study of major complications in adolescent and adult patients with thalassemia in Northeastern Thailand: the E-SAAN study phase I. *Hematology* 2018; 23: 55–60.
- 70 Derchi G, Galanello R, Bina P, et al. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in a large group of β -thalassemia patients using right heart catheterization: a Webthal study. *Circulation* 2014; 129: 338–345.
- 71 Parent F, Bachir D, Inamo J, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 44–53.
- 72 Fonseca GHH, Souza R, Salemi VMC, et al. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J* 2012; 39: 112–118.
- 73 Mehari A, Gladwin MT, Tian X, et al. Mortality in adults with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *JAMA* 2012; 307: 1254–1256.
- 74 Hoeper MM, Niedermeyer J, Hoffmeyer F, et al. Pulmonary hypertension after splenectomy? *Ann Intern Med* 1999; 130: 506–509.
- 75 Jaïs X, Ioos V, Jardim C, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005; 60: 1031–1034.

- 76 Freitas CSG, Baldi BG, Jardim C, et al. Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: prevalence, severity and the role of carbon monoxide diffusion capacity as a screening method. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 74.**
- 77 Cottin V, Harari S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: characteristics in 20 patients. *Eur Respir J* 2012; 40: 630–640.**
- 78 Wu X, Xu W, Wang J, et al. Clinical characteristics in lymphangioleiomyomatosis-related pulmonary hypertension: an observation on 50 patients. *Front Med* 2018; in press [<https://doi.org/10.1007/s11684-018-0634-z>].**
- 79 Shlobin OA, Baughman RP. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2017; 38: 450–462.**
- 80 Baughman RP, Engel PJ, Taylor L, et al. Survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation. *Chest* 2010; 138: 1078–1085.**
- 81 Boucly A, Cottin V, Nunes H, et al. Management and long-term outcomes of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700465.**

- 82 Li JH, Safford RE, Aduen JF, et al. Pulmonary hypertension and thyroid disease. Chest 2007; 132: 793–797.**
- 83 Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. Chest 2010; 137: 376–387.**
- 84 Richter MJ, Sommer N, Schermuly R, et al. The prognostic impact of thyroid function in pulmonary hypertension. J Heart Lung Transplant 2016; 35: 1427–143**

TABLE DES MATIERES

HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE

DEFINITIONS HEMODYNAMIQUES ET CLASSIFICATION CLINIQUE ACTUALISEE DE L'HYPERTENSION PULMONAIRE

- **Introduction :**
- **Résumé et perspectives**
- **Pourquoi la notion d'HTP à l'exercice est-elle importante ?**
- **Tableau 1**

Hémodynamique de l'hypertension Pulmonaire HTP

CLASSIFICATION CLINIQUE ACTUALISEE DE L'HYPERTENSION PULMONAIRE

- **Tableau 2**

Classification actualisée des Hypertensions Artérielles Pulmonaires médicamenteuses ou associées à la prise de toxines

Substances reconnues associées à l'HTAP :

Substances à association possible ou probable à l'HTAP :

- **Actualisation du groupe 1 : Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP)**
- **Groupe 1.3 HTAP induites par les drogues et toxines**
- **Groupe 1.5 les HTAP long terme répondeurs aux inhibiteurs des canaux calciques**
- **Groupe 1.6 HTAP avec la caractéristique manifeste de l'Implication des Veines et Capillaires (Maladie Pulmonaire Veino Occlusive/ Hémangiomatose des Capillaires Pulmonaires)**
- **Groupe 5.1 Désordres hématologiques**
- **Groupe 5.2 Désordres Systémiques et Métaboliques**

CONCLUSIONS

- **Tableau 3**
Signes évocateurs de l'implication Veineuse et ou Capillaire (Maladie Pulmonaire Vaso Occlusive/ Hémangiomatose des Capillaires Pulmonaires)
- **Tableau 4**
Hypertension Pulmonaire due à l'obstruction des artères pulmonaires
- **Tableau 5**
Hypertension Pulmonaire à mécanisme non élucidé ou à mécanisme multifactoriel

- **Graphe 1**
Courbe rapport PAPm-DC

- **Graphe 2**
Rapport PAPm-DC

- **REFERENCES**