

L'HYPERTENSION (ARTÉRIELLE) PULMONAIRE :

L'APPORT DES NOUVEAUX VASODILATEURS ARTÉRIELS PULMONAIRES

GUIOT J (1), CORNIA O (2), LOUIS R (1)

RÉSUMÉ : L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare, caractérisée par une majoration progressive de la pression artérielle pulmonaire. La prise en charge thérapeutique des patients en HTAP a fortement évolué dans les dernières décennies suite à l'apparition de nouvelles thérapeutiques spécifiques, mais également grâce à la réalisation de multiples études cliniques dans une pathologie par ailleurs rare. De ce fait, les prises en charge sont très bien codifiées et permettent de traiter, au mieux, l'ensemble des patients. A ce jour, nous pouvons citer quatre familles thérapeutiques : les antagonistes des récepteurs à l'endothéline (ERA), les médicaments interférant avec la voie de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) tels que les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5i) ou le stimulateur de la guanylate cyclase soluble, les analogues aux prostacyclines, et, enfin, les antagonistes calciques. L'approche thérapeutique, anciennement séquentielle associant progressivement plusieurs thérapeutiques, s'est avérée insuffisante au profit d'une approche thérapeutique agressive et rapidement progressive, permettant d'améliorer fortement la morbi-mortalité des patients. Dans ce contexte, une prise en charge précoce reste l'attitude la plus appropriée et justifie un recours, dès les premiers symptômes, à un centre de compétence.

MOTS-CLÉS : *Hypertension artérielle pulmonaire - Maladie thrombo-embolique chronique - Hypertension pulmonaire - HTAP*

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (PAH) : A NEW ERA OF PULMONARY ARTERIAL VASODILATORS

SUMMARY : Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare disease, characterized by a progressive increase in pulmonary arterial pressure. The therapeutic management of PAH patients has evolved significantly over the past decades following the appearance of new specific therapies, but also the performance of multiple clinical studies in an otherwise rare pathology. As a result, the care is very well codified and makes it possible to treat all patients at best. To date, we can cite four therapeutic families: endothelin receptor antagonists (ERA), drugs that interfere with the cyclic guanosine monophosphate (cGMP) pathway such as phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5i) or the stimulator of soluble guanylate cyclase, prostacyclin analogues, and, finally, calcium antagonists. The therapeutic approach, formerly sequential, has proven to be insufficient in favor of an aggressive and rapidly progressive upfront therapeutic approach, making it possible to greatly improve the morbidity and mortality of patients. In this context, early management remains the most appropriate attitude and justifies recourse, from the first symptoms, to a competence center.

KEYWORDS : *Pulmonary arterial hypertension - Thrombo-embolic pulmonary embolism - Pulmonary hypertension - PAH*

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare, caractérisée par une majoration progressive de la pression artérielle pulmonaire (1). Le terme HTAP est réservé aux pathologies dont le mécanisme étiopathogénique prend source dans le vaisseau artériel pulmonaire et bénéficie, de ce fait, de l'usage des traitements vasodilatateurs pulmonaires. Il ne faut, en effet, pas confondre cette situation avec les hypertensions pulmonaires (HTP) observées dans les pathologies pulmonaires (fibrose pulmonaire, bronchopneumopathie chronique obstructive, syndromes restrictifs) (2) ou cardiaques gauches (insuffisance cardiaque systolique ou diastolique) (3). Ces dernières ne bénéficient pas des traitements vasodila-

tateurs pulmonaires qui sont plutôt délétères dans ces conditions. Les mécanismes sous-tendant l'HTAP sont multiples et peuvent être de nature idiopathique, familiale, médicamenteuse, secondaire à une cardiopathie congénitale non corrigée ou à des états pathologiques associés comme une infection par le HIV, une insuffisance hépatique ou des maladies de système, comme la sclérodermie. Une exception à cette règle est l'HTP associée aux maladies thrombo-emboliques veineuses chroniques. En effet, ce groupe particulier peut bénéficier des traitements vasodilatateurs pulmonaires, contrairement aux autres sous-groupes présentant une HTP (4, 5).

La prise en charge thérapeutique des patients en HTAP a fortement évolué sur les dernières décennies suite à l'apparition de nouvelles thérapeutiques spécifiques, mais également la réalisation de multiples études cliniques dans une pathologie par ailleurs rare. De ce fait, les prises en charge sont très bien codifiées et permettent de traiter, au mieux, l'ensemble des patients. De plus, l'approche thérapeutique, anciennement séquentielle associant progressivement

(1) Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Pharmacie clinique, CHU Liège, Belgique.

plusieurs thérapeutiques, s'est avérée insuffisante au profit d'une approche thérapeutique agressive et rapidement progressive, permettant d'améliorer fortement la morbi-mortalité des patients. Dans ce contexte, une prise en charge précoce reste l'attitude la plus appropriée et justifie un recours, dès les premiers symptômes, à un centre de compétence (6, 7).

Les recommandations de la prise en charge de l'HTAP se basent sur l'évaluation du risque d'événements graves en fonction de critères cliniques (classe NYHA, signes de défaillance cardiaque droite), fonctionnels (test de marche de 6 minutes, ergospirométrie), du degré de souffrance cardiaque droite (biomarqueurs, échographie cardiaque) et des critères hémodynamiques (pression auriculaire droite, débit cardiaque). Des seuils sont spécifiés pour chaque paramètre et sont assimilés à un risque faible, intermédiaire ou élevé de décès à un an. En fonction du nombre de paramètres représentés dans chaque catégorie, les patients pourront être définis comme à risque faible, intermédiaire ou élevé de mortalité à 1 an (**Tableau I**) (8).

La stratégie thérapeutique de l'HTAP associe l'utilisation de traitements non spécifiques et spécifiques.

TRAITEMENTS NON SPÉCIFIQUES

Les traitements non spécifiques recouvrent trois grands axes : préventif, thérapeutique et supportif.

AXE PRÉVENTIF

Sur le plan préventif, il est d'abord recommandé d'éviter toute grossesse pour une femme en âge de procréer. En effet, outre le risque inhérent à cette situation dans le cadre d'une insuffisance cardiaque, il est à relever le caractère hautement tératogène des thérapeutiques médicamenteuses utilisées et, donc, l'impossibilité de combiner ces deux états. Par conséquent, une contraception efficace est nécessaire. De plus, dans le cadre de l'insuffisance cardiaque droite, il est recommandé de réaliser une vaccination préventive de type anti-grippale et anti-pneumococcique.

AXE THÉRAPEUTIQUE

Au-delà des thérapeutiques spécifiques, l'instauration de diurétiques de l'anse tels que le bumétanide (Burinex®) ou le furosémide (Lasix®), ainsi que la spironolactone (Aldactone®), un diurétique d'épargne potassique, peuvent améliorer l'état de compensation cardiaque. De plus,

Tableau I. Evaluation du risque de décès en fonction des paramètres clinico-biologiques et hémodynamiques (8).

Risque de décès à 1 an	Faible < 5 %	Intermédiaire < 5-10 %	Elevé > 10 %
Signes cliniques de défaillance cardiaque droite	Non	Non	Oui
Progression des symptômes	Non	Lente	Rapide
Syncopes	Non	Occasionnelles	Répétées
CF NYHA	I-II	III	IV
TM6	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Epreuve d'effort cardiopulmonaire	- Pic VO ₂ > 15 ml/min/kg (> 65 % prédite) - Pente VE/VCO ₂ < 36	- Pic VO ₂ 11-15 ml/min/kg (35-65 % prédite) - Pente VE/VCO ₂ 36-44,9	- Pic VO ₂ < 11 ml/min/kg (< 35 % prédite) - Pente VE/VCO ₂ ≥ 45
BNP/NT-proBNP	- 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, échographie, IRM cardiaque	- Surface OD < 18 cm ² - Pas d'épanchement péricardique	- Surface OD 18-26 cm ² - Pas d'épanchement péricardique ou minime	- Surface OD > 26 cm ² - Epanchement 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 %

BNP : Brain natriuretic peptide, IC : Index cardiaque, IRM : Imagerie par résonance magnétique, NT-proBNP : N-terminal pro-brain natriuretic peptide, OD : Oreillette droite, POD : Pression oreillette droite, SvO₂ : Saturation veineuse en oxygène, TM6 : Test de marche de 6 minutes, VE/VCO₂ : Ventilation/volume expiré de dioxyde de carbone, VO₂ : Consommation en oxygène.

à visée anti-arythmique, le recours à la digoxine reste un choix clé, notamment dans la fibrillation auriculaire en l'absence de contre-indication. Contrairement à ce qui est recommandé dans l'insuffisance cardiaque gauche, les β -bloquants sont à proscrire de par leur effet délétère sur la fonction ventriculaire droite. L'utilisation des anticoagulants pour l'HTP n'est plus recommandée que dans le cadre des HTP sur maladie thrombo-embolique chronique. Le traitement de choix reste les anti-vitamines K comme l'acénocoumarol (Sintrom®). L'usage des anti-coagulants oraux directs reste possible en cas de mauvaise couverture d'anticoagulation sous anti-vitamines K. Il est fréquent, également, de proposer une supplémentation martiale chez les patients souffrant de carence, par mimétisme avec ce qui est proposé dans l'insuffisance cardiaque.

AXE SUPPORTIF

L'oxygénothérapie peut être mise en place avec un bénéfice variable sur la pathologie. Le point crucial est le maintien d'une activité physique régulière, notamment via la réalisation d'une révalidation cardiopulmonaire, d'une importance majeure dans la prise en charge de ces patients. L'impact positif sur le plan musculo-squelettique est d'emblée identifié, avec, de plus, une amélioration globale du patient,

reprenant la qualité de vie, la capacité de mobilisation et l'état psychologique. Au-delà de la révalidation pulmonaire, le maintien d'une activité socio-économique reste à privilégier autant que faire se peut.

TRAITEMENTS SPÉCIFIQUES

APPROCHE MÉDICAMENTEUSE

A ce jour, nous pouvons citer quatre familles thérapeutiques : les antagonistes des récepteurs à l'endothéline (ERA), les médicaments interférant avec la voie de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) tels que les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5i) ou le stimulateur de la guanylate cyclase soluble, les analogues aux prostacyclines, et, enfin, les antagonistes calciques. Ces traitements ont pour objectif de réduire la travail ventriculaire droit (via une diminution de la post-charge) et le remodelage vasculaire (Figure 1) (6, 9).

Classiquement, la thérapeutique débute avec une association systématique de deux vasodilatateurs oraux, typiquement basée sur l'utilisation d'un ERA et un activateur de la voie du GMPc. La bithérapie orale initiale combinant un ERA et un PDE5i est devenue le traitement de référence pour les patients à risque faible ou

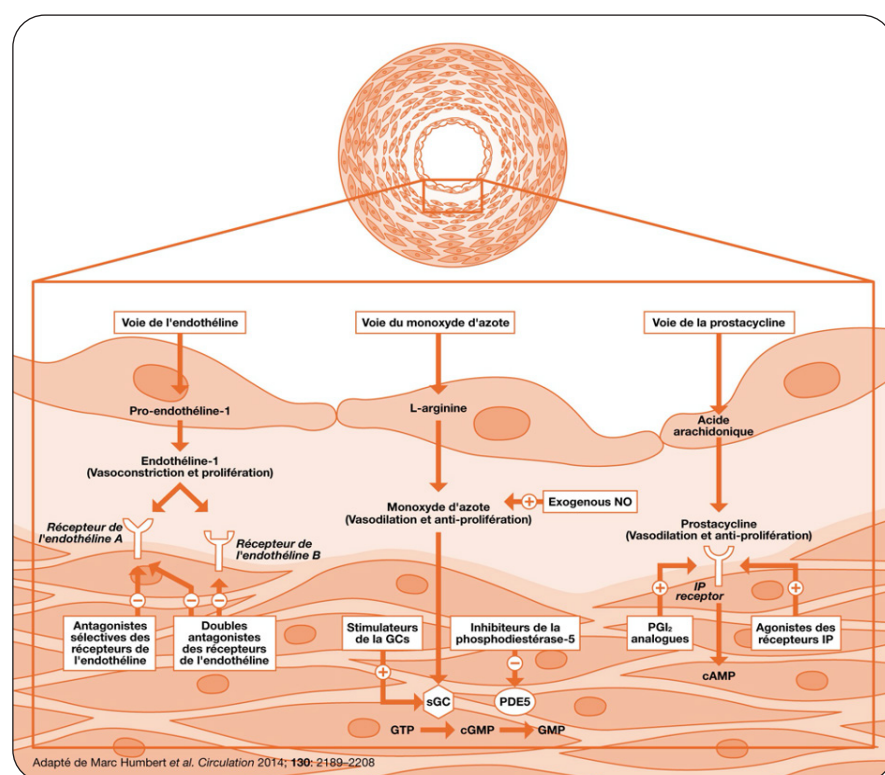


Figure 1. Grandes voies thérapeutiques dans l'hypertension artérielle pulmonaire. Adapté de Humbert et coll. (6).

intermédiaire, ne répondant pas au test de vaso-réactivité (supérieur à 95 % des cas d'HTAP) (4, 10). Dans les formes les plus sévères, il est, cependant, préconisé d'associer une prostacycline par voie parentérale et un ou deux médicaments par voie orale de classes différentes. En effet, chez les patients présentant les formes les plus sévères, la mise en place d'un traitement intraveineux est d'emblée proposé au vu de son efficacité.

ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS À L'ENDOTHÉLINE (ERA)

L'ambrisentan (Volibris®), le bosentan (Traacleer®) et le macitentan (Opsumit®) sont des médicaments inhibant les récepteurs des cellules musculaires lisses vasculaires de l'endothéline. Les ERA permettent une vasodilatation significative des vaisseaux ainsi qu'une réduction du remodelage vasculaire (11). L'ensemble des thérapeutiques permet d'induire une diminution des résistances vasculaires pulmonaires avec, pour impact (selon les études non comparables), une amélioration de l'hémodynamique globale, des symptômes de dyspnée, de la distance de marche, voire de la morbi-mortalité globale des patients. Les thérapeutiques ont été étudiées dans des conditions pathologiques multiples et justifieraient une approche des résultats point par point dépassant le cadre de ce travail.

Certains effets indésirables sont fréquemment observés tels que des céphalées, une congestion nasale et des œdèmes des membres inférieurs. De plus, un suivi biologique mensuel lors de l'initiation du traitement est préconisé pour surveiller l'apparition d'une anémie et d'une hépatite cytolitique. En outre, il est contre-indiqué de prescrire ces médicaments chez l'insuffisant hépatique sévère. La recherche d'interactions médicamenteuses est essentielle pour éviter une diminution de l'efficacité du traitement ou une majoration des effets indésirables. Par exemple, l'ambrisentan est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). Le bosentan, lui, est le médicament de cette classe le plus impliqué dans des mécanismes d'interactions pharmacocinétiques; en plus d'être un substrat du CYP3A4, il est inducteur du CYP2C9 et CYP3A4, ce qui peut entraîner la diminution de l'efficacité thérapeutique d'autres médicaments métabolisés par ces cytochromes (4, 11). Les autres ERA lui sont préférés, en partie pour ces raisons. Concernant le macitentan, son métabolisme implique certains cytochromes dont le CYP3A4; par conséquent, il faut être vigilant lors d'association avec des inducteurs puissants ou

des inhibiteurs puissants tels que la rifampicine et le kétoconazole, respectivement (11).

MÉDICAMENTS INTERFÉRANT AVEC LA VOIE DE LA GMPc

Certains médicaments influent sur la voie de la GMPc dépendante du monoxyde d'azote (NO) en inhibant la phosphodiesterase de type 5 tels que le sildénafil (Revatio®) et le tadalafil (Adcirca®), tandis que le riociguat (Adempas®) active directement la guanylate cyclase soluble, indépendamment du NO.

Ces thérapeutiques réduisent également efficacement les résistances vasculaires pulmonaires, améliorant, de ce fait, l'hémodynamique des patients. Les symptômes sont, dès lors, réduits avec un impact positif en association avec les ERA. Une particularité importante concerne le riociguat qui s'est avéré être bénéfique aux patients souffrant de HTP sur maladie thrombo-embolique chronique; le bénéfice concerne de multiples paramètres comme le TM6, la dyspnée, la valeur du NT-proBNP ou les résistances vasculaires pulmonaires chez les patients inopérables, contrairement aux autres thérapeutiques. Dans ce contexte, le riociguat reste la première thérapeutique à proposer dans le contexte de maladie thrombo-embolique chronique (12).

Les manifestations indésirables les plus fréquemment observées sont des céphalées, des flushs cutanés, des troubles gastro-intestinaux et des œdèmes des membres inférieurs (11). De plus, il existe de nombreuses contre-indications, comme associer un dérivé nitré ou prescrire ces médicaments chez l'insuffisant hépatique sévère. Concernant les interactions médicamenteuses, les PDE5i sont des substrats du CYP3A4 (4, 11). Le métabolisme du riociguat implique la P-gp (11), le CYP1A1 et le CYP3A4. Prenons l'exemple du tabac : étant un inducteur du CYP1A1, il peut diminuer jusqu'à 50 % l'exposition au riociguat.

MÉDICAMENTS CIBLANT LA VOIE DES PROSTACYCLINES

Ces traitements sont recommandés en cas d'échec thérapeutique sous bithérapie ou dans les formes sévères. Nous pouvons citer deux groupes thérapeutiques disponibles actuellement : d'une part, le selexipag (Uptravi®), agoniste des récepteurs aux prostacyclines, à prendre par voie orale et d'autre part, des analogues des prostacyclines parentéraux tels que l'époprosténol (Flolan®, Veletri®) (11).

La stimulation du récepteur IP va augmenter les taux d'adénosine monophosphate cyclique

(AMPC) provoquant une vasodilatation, un effet antiprolifératif et antifibrotique ainsi qu'un effet antiagrégant plaquettaire. Les effets indésirables principaux sont les céphalées, les troubles gastro-intestinaux, les algies maxillaires, les myalgies ainsi que des flushs cutanés (11). Ces manifestations peuvent être importantes; par conséquent, ce traitement implique une titration progressive dans les centres de référence d'HTAP.

Il est déconseillé d'administrer un inhibiteur/inducteur puissant du CYP2C8 avec le selexipag, substrat important de ce cytochrome. En revanche, pour les inhibiteurs modérés, comme le clopidogrel (Plavix®), la fréquence d'administration du selexipag sera diminuée de deux à une seule prise par jour. De surcroît, la prudence est de rigueur avec les anti-thrombotiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens

(AINS) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI) afin d'éviter tout risque hémorragique, vu l'effet antiagrégant plaquettaire (11).

D'un point de vue pratique, la thérapeutique se veut séquentielle en HTAP, le traitement par prostaglandines venant s'ajouter à la bithérapie orale initiale. La décision d'ajout d'un agoniste de la voie des prostaglandines se base sur l'évaluation du contrôle de la pathologie, comme décrit dans le **Tableau II** après intégration de l'ensemble des paramètres cliniques.

MÉDICAMENTS CIBLANT LES CANAUX CALCIQUES

Dans certains cas particuliers de patients souffrant d'HTAP, il existe une réversibilité significative lors de l'administration de NO aux patients durant le cathétérisme cardiaque. L'HTAP est

Tableau II. Classes thérapeutiques en HTP.

Classe thérapeutique	Effets indésirables	Contre-indications	Interactions	Commentaires
Antagonistes des récepteurs à l'endothéline (ERA) : Ambrisentan (Volibris®) Bosentan (Tracleer®) Macitentan (Opsumit®)	Anémie Hépatite Céphalées Congestion nasale Œdème membres inférieurs Hypotension	Insuffisance hépatique Grossesse (Fibrose pulmonaire idiopathique (Ambrisentan))	Ambrisentan : substrat P-gp Bosentan : - Substrat CYP3A4 - Inducteur CYP2C9 + CYP3A4 Macitentan : substrat CYP3A4	Biologie sanguine Insuffisance rénale sévère : - Ambrisentan/Macitentan : prudence - Bosentan : peut être utilisé en dialyse
Médicaments interférant avec la voie de la GMPc : 1) PD5Ei : - Sildénafil (Revatio®) - Tadalafil (Adcirca®) 2) Stimulateur sGC : - Riociguat (Adempas®)	Céphalées Flushs cutanés Troubles gastro-intestinaux Œdème membres inférieurs Hypotension	Dérivés nitrés Insuffisance hépatique Grossesse Infarctus du myocarde récent (PDE5i) Névrite optique ischémique (PDE5i) Insuffisance rénale sévère (tadalafil) (Hypertension pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique (riociguat))	PD5Ei : substrat CYP3A4 Riociguat : - Substrat P-gp - Substrat CYP1A1 + CYP3A4	Biologie sanguine Insuffisance rénale sévère : - Tadalafil : contre-indiqué - Riociguat : prudence
Médicaments ciblant les prostacyclines : 1) Agoniste des récepteurs aux prostacyclines - Selexipag (Upravi®) 2) Analogues des prostacyclines : - Epoprosténol (Flolan®, Veletri®)	Céphalées Flushs cutanés Troubles gastro-intestinaux Douleurs à la mâchoire, myalgies, arthralgies Œdème membres inférieurs Hémorragie (époprosténol) Hypotension	Selexipag : - Affection coronarienne sévère - Infarctus du myocarde ou AVC récent - Insuffisance cardiaque décompensée - Arythmies sévères - Valvulopathie - Insuffisance hépatique sévère - Grossesse Epoprosténol : - Insuffisance cardiaque congestive due à un dysfonctionnement sévère du ventricule gauche - Œdème pulmonaire pendant la phase de titration	Selexipag : substrat CYP2C8 Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs anti-thrombotiques ou d'association avec d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie (AINS et SSRI)	Biologie sanguine Insuffisance rénale sévère : - Selexipag : prudence - Epoprosténol : peut être utilisé en dialyse

alors dite vasoréactive. La thérapeutique de choix repose alors sur l'administration de hautes doses d'antagonistes calciques.

Les médicaments les plus utilisés sont la nifédipine (Adalat®) et l'amlodipine (Amlor®) qui sont toutes deux des dihydropyridines ainsi que le diltiazem (Tildiem®). Le choix de la molécule repose sur la fréquence cardiaque de repos du patient ou la présence de troubles conductionnels préalables. En effet, en cas de bradycardie, les dihydropyridines seront préférées afin d'éviter l'effet chronotrope négatif. La prise en charge implique une titration progressive de la dose jusqu'à atteindre une dose efficace tolérée. Il est conseillé d'initier le traitement à une dose de 2,5 mg pour l'amlodipine (dose efficace recommandée 20 mg), 60 mg pour la nifédipine (dose efficace 120-240 mg) et 180 mg (60 mg trois fois par jour) (dose efficace : 240-720 mg) pour le diltiazem. Un suivi rapproché est préconisé avec une réévaluation complète 3 à 4 mois après l'initiation de la dose (4). Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont les céphalées, les bouffées vasomotrices, une hypotension, des œdèmes des membres inférieurs et des troubles gastro-intestinaux. Concernant les interactions médicamenteuses, les trois médicaments sont des substrats du CYP3A4. De plus, le diltiazem est un inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp (4).

APPROCHES NON MÉDICAMENTEUSES DANS L'HTP SUR MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE CHRONIQUE

Le cas de l'HTP sur maladie thrombo-embolique chronique est un peu particulier. En effet, la thérapeutique potentiellement curative de choix est la thrombo-endartériectomie pulmonaire. Il s'agit d'une chirurgie lourde qui doit, dans tous les cas, être évaluée afin de pouvoir proposer une attitude curative. De manière alternative, une angioplastie pulmonaire peut être proposée dans des cas bien particuliers, associée ou non à la prise d'un vasodilatateur artériel pulmonaire, selon les patients.

CONCLUSION

La prise en charge de l'HTAP est basée sur une approche pluridisciplinaire engageant pneumologues, cardiologues, rhumatologues, infirmiers, psychologues, diététiciens et pharmaciens cliniciens. L'ensemble des intervenants s'articule autour du patient afin de prodiguer le meilleur traitement. La thérapeutique médicamenteuse et non médicamenteuse la plus appropriée, en

vue de maintenir une adhésion maximale au traitement chez ces patients à haut risque de dégradation pouvant présenter de nombreux effets secondaires, doit être discutée en concertation pluridisciplinaire. Les multiples interactions médicamenteuses potentielles impliquent une réflexion avant toute modification thérapeutique et justifient une intégration globale de la situation dans son ensemble.

BIBLIOGRAPHIE

1. Guignabert C, Tu L, Le Hir M, et al. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: lessons from cancer. *Eur Respir J* 2013;**22**:543-51.
2. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:D109-6.
3. Vachiéry JL, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:D100-8.
4. Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;**37**:67-119.
5. Parzibut G, Vachiéry JL. L'hypertension artérielle pulmonaire. *Rev Med Liege* 2019;**74**:139-45.
6. Humbert M, Lau EMT, Montani D, et al. Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014;**130**:2189-208.
7. Sulica R, Sangli S, Chakravarti A, et al. Clinical and hemodynamic benefit of macitentan and riociguat upfront combination in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2019;**9**:204589401982694.
8. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;**50**:pii:1700889.
9. Morimont P, Lambermont B, Guiot J, et al. Ejection fraction may not reflect contractility. *ASAIO J* 2018;**64**:e68-71.
10. Hoeper MM, McLaughlin V V, Barberà JA, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a secondary analysis of the results from the randomised, controlled AMBITION study. *Lancet Respir Med* 2016;**4**:894-901.
11. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique CBIP. (2020) En ligne: <https://www.cbip.be/fr/start>. Dernière consultation le 13 mars 2020.
12. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J* 2015;**45**:1293-302.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr J. Guiot, Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.
Email : J.Guiot@chuliege.be