

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année universitaire 2025-2026

N° 117

THÈSE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Kévin TOULON

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15 Décembre 2025

**Prise en charge spécifique médicamenteux de
l'hypertension artérielle pulmonaire**

JURY

Présidente : Mme MAVEL Sylvie, Maîtresse de Conférences, Faculté de Pharmacie - TOURS

Membres :

M. LECOFFRE Arnaud, Pharmacien titulaire, Pharmacie Avenue de France - BLOIS

M. PILLON-LABBE Gaël, Pharmacien adjoint, Pharmacie de Chavy - BLOIS

M. SIMARD Adrien, Pharmacien chez Octapharma, Responsable Pôle Opération Support -
STRASBOURG

ANNEE : 2025 - 2026

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

**Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Amélie FOUCAULT, Mme Emilie ALLARD-VANNIER,
M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON
Stéphanie**

ENSEIGNANTS

18 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUESOCQUE-DELAIE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBault	Gilles	IMMUNOLOGIE

31 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANNOY	Damien	GALENIQUE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

1 EAST

CHOTTIN	Emilie	<i>Pharmacologie</i>
SENECHAL	Olivier	<i>Pharmacologie</i>

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

2 ATER

DUSSART
PIATELLI

Romain
Emma

CHIMIE ANALYTIQUE
MICROBIOLOGIE - BACTERIOLOGIE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN

Susan

ANGLAIS

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

THIERNEY

Mégane

ANGLAIS

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD
MEVELEC
MOIRE

Mathieu
Marie-Noëlle
Nathalie

INRAE
INRAE
INRAE

Mise à jour – octobre 2025



En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 15 décembre 2025

TOULON Kévin

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

REMERCIEMENTS

Je souhaite exprimer ma profonde gratitude à **Madame Mavel Sylvie**, ma directrice de thèse, pour son accompagnement constant, sa disponibilité et la qualité de son encadrement tout au long de ce travail. Sa rigueur scientifique, sa bienveillance et son soutien ont été déterminants dans la réalisation et l'aboutissement de cette recherche. Je la remercie très sincèrement pour la confiance qu'elle m'a accordée et pour m'avoir guidé avec exigence et patience jusqu'à la finalisation de ce projet.

J'adresse également mes remerciements aux membres du jury — **Monsieur LECOFFRE Arnaud, Monsieur PILLON-LABBÉ Gaël et Monsieur SIMARD Adrien** — pour l'intérêt porté à mes travaux, leurs remarques pertinentes et la richesse de leurs échanges lors de l'évaluation de ce mémoire.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à ma famille, pour son soutien moral et affectif tout au long de ce parcours. À mon père **Jean-Claude TOULON**, ma mère **Stéphanie TOULON**, ma sœur **Anaïs TOULON**, ainsi qu'à mes grands-parents **Eudoxie et Edith TOULON, Nicole et Jacques DELPLANQUE**, qui ont toujours cru en moi et m'ont encouragé à persévérer.

Je n'oublie pas mes oncles et tantes des deux côtés de ma famille, dont la bienveillance et les encouragements m'ont accompagné, ainsi que les personnes disparues, dont la mémoire demeure une source d'inspiration et de force.

Je remercie aussi tout les membres de l'association corporative des étudiants en pharmacie de Tours **ACEPT** que j'ai croisé et qui la plupart sont devenue des amis dont **Arnaud, Adrien, Amandine, Youssef, Maxence, Aude** et beaucoup d'autre et sans oublier mes amis en dehors de l'association **Gael, Yannick, Anass, Jean, Christian et Charles**. Je remercie également mes collègues de la pharmacie des Rives du Cher et de l'avenue de France. Merci pour leurs soutiens durant toutes mes années d'études et avant celle-ci.

Lexique des acronymes

Abréviation / Terme	Définition
6MWT / 6MWD	Test de marche de 6 minutes (6-Minute Walk Test / Distance)
AC	Anticoagulant (Anticoagulant)
AMPc / GMPc	Adénosine / Guanosine monophosphate cyclique (cAMP / cGMP)
ARE / ERA	Antagonistes des récepteurs de l'endothéline (Endothelin Receptor Antagonists)
BMPR2	Récepteur de la protéine morphogénétique osseuse type 2 (Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 2)
CIA / CIV	Communication interauriculaire / interventriculaire (Atrial / Ventricular Septal Defect)
CTEPH / HTP-TEC	Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension)
ETA / ETB / ET-1	Récepteurs A et B / Endothéline-1 (Endothelin Receptors A/B / Endothelin-1)
HAS	Haute Autorité de Santé
HTAP / HTAPi	Hypertension artérielle pulmonaire / idiopathique (Pulmonary Arterial Hypertension / Idiopathic)
IRM	Imagerie par résonance magnétique (MRI)
NO-sGC-GMPc	Voie du monoxyde d'azote / guanylate cyclase soluble / GMP cyclique (NO-sGC-cGMP Pathway)
NYHA	Classification fonctionnelle cardiaque (New York Heart Association)
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PAPm	Pression artérielle pulmonaire moyenne
PDE5 / PDE5i	Phosphodiesterase type 5 / inhibiteurs
PGL ₂	Prostacycline
PVR / RVP	Résistance vasculaire pulmonaire (Pulmonary Vascular Resistance)
Ventricule droit (VD)	Chambre cardiaque propulsant le sang vers les poumons (Right Ventricle)
ARE combinés	Thérapie combinée ERA + PDE5i (Combination ERA + PDE5i Therapy)
ESC / ERS	Sociétés européennes de cardiologie et respiratoire (European Society of Cardiology / Respiratory Society)
NT-proBNP	Marqueur de la fonction ventriculaire droite (Cardiac Biomarker)
V/Q	Rapport ventilation/perfusion (Ventilation/Perfusion Ratio)

TRC	Traitement de référence combiné (
IPDE-5 + sGC	Association contre-indiquée (Contraindicated Combination)
TRÉPROSTINIL (Remodulin® / Tyvaso®)	Analogue de la prostacycline à action prolongée (Long-acting Prostacyclin Analogue)
Iloprost	Prostacycline inhalée (Inhaled Prostacyclin)
Macitentan (Opsumit®)	Antagoniste de l'endothéline de 2e génération (Second-generation Endothelin Receptor Antagonist)
Bosentan (Tracleer®)	Antagoniste mixte ETA/ETB (Dual Endothelin Receptor Blocker)
Ambrisentan (Volibris®)	Antagoniste sélectif ETA (Selective ETA Antagonist)
Epoprosténol (Flolan®)	Prostacycline intraveineuse de référence (IV Prostacyclin Reference)
RVP > 20 UW	Critère diagnostique de l'HTAP (PAH Diagnostic Threshold)
IC	Index cardiaque (Cardiac Index)
POD	Pression de l'oreillette droite (Right Atrial Pressure)
SvO ₂	Saturation veineuse en oxygène (Venous O ₂ Saturation)
CTD-PAH	HTAP associée aux connectivites (Connective Tissue Disease-Associated PAH)

SOMMAIRE

Introduction générale à l'hypertension pulmonaire artérielle (HTAP).....	12
2. Rappels sur la circulation pulmonaire normale.....	13
2.1. Anatomie fonctionnelle.....	13
2.2. Pressions normales.....	14
2.3. Particularités physiologiques.....	15
3. Mécanismes physiopathologiques de l'HTAP.....	16
3.1. Vasoconstriction pulmonaire persistante.....	16
3.2. Remodelage vasculaire.....	17
3.3. Thrombose in situ.....	18
3.4. L'hypertension pulmonaire artérielle héréditaire.....	19
3.5. Causes physiopathologiques : facteurs environnementaux.....	19
4. Cellules et médiateurs impliqués dans l'HTAP.....	20
4.1. Endothélium vasculaire.....	20
4.2. Cellules musculaires lisses.....	21
4.3. Inflammation et cellules immunitaires.....	21
4.4. Médiateurs moléculaires clés.....	23
5. Conséquences cliniques et évolution de l'HTAP.....	24
5.1. Surcharge du ventricule droit.....	25
5.2. Symptômes.....	25
5.3. Évolution naturelle.....	26
6. Diagnostic de l'HTAP.....	26
6.1. Définition hémodynamique.....	26
6.2. Bilan initial non invasif.....	27
a) Évaluation clinique.....	27
b) Électrocardiogramme (ECG).....	27
c) Radiographie thoracique.....	28
d) Échocardiographie transthoracique.....	28
e) Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR).....	29
f) Angioscanner thoracique.....	30
6.3. Bilan étiologique complémentaire.....	30
6.4. Cathétérisme cardiaque droit.....	31
6.5. Stratification du risque.....	32
7. Classification fonctionnelle (NYHA / OMS).....	33
8. Formes cliniques de l'HTAP (groupe 1 – OMS).....	34
8.1. HTAP idiopathique.....	34
8.2. HTAP héréditaire.....	35
8.3. HTAP associée à d'autres pathologies.....	35
8.4. HTAP et cardiopathies congénitales.....	36

8.5. HTAP endocrinienne / métabolique.....	37
9. Traitements actuels de l'HTAP.....	39
9.1. Traitement actuel.....	39
9.2. Traitement combiné.....	41
9.3. Prostacyclines et analogues.....	41
A. Epoprosténol (Veletri®)	42
1) Indication thérapeutique.....	42
2) Propriétés pharmacologiques.....	43
3) Effets indésirables et contre-indications.....	44
4) Efficacité clinique.....	45
B. Treprostinil (Remodulin®)	46
1) Indication thérapeutique.....	47
2) Propriétés pharmacologiques.....	47
3) Effets indésirables et contre-indications.....	47/49
4) Efficacité clinique.....	49
5) Limites et contraintes du traitement.....	49
C. Iloprost (Ilomedine®).....	50
1) Indication thérapeutique.....	50
2) Propriétés pharmacologiques.....	50
3) Mécanisme d'action.....	51
4) Effets indésirables et contre-indications.....	52
5) Efficacité clinique.....	52
6) Limites et contraintes du traitement.....	53
9.4. Inhibiteurs de la PDE5.....	53
A. Sildénafil (Revatio®).....	54
1) Indication thérapeutique.....	54
2) Propriétés pharmacologiques.....	54
3) Effets indésirables et contre-indication.....	55/56
4) Efficacité clinique.....	56
5) Limites / points à noter.....	57
B. Tadalafil (Adcirca®).....	57
1) Indication thérapeutique.....	58
2) Propriétés pharmacologiques.....	58
3) Effets indésirables et contre-indication.....	59
4) Efficacité clinique.....	59
5) Limites / points à noter.....	60
9.5. Antagonistes de l'endothéline.....	61
A. Bosentan (Tracleer®)	61
1) Indication thérapeutique.....	61
2) Propriétés pharmacologiques.....	61

3)Effets indésirables et contre-indications.....	62
4)Efficacité clinique.....	63
5)Limites/ points à noter.....	64
B. Ambrisentan (Volibris®)	64
1)Indication thérapeutique.....	65
2)Propriétés pharmacologiques.....	65
3)Effets indésirables et contre-indications.....	66/67
4)Efficacité clinique – Ambrisentan.....	67
5)Limites / points à noter.....	68
9.6. Stimulateurs de la guanylate cyclase soluble.....	68
. Riociguat.....	68
1)Indication thérapeutique.....	69
2)Propriétés pharmacologiques.....	69
3)Effets indésirables et contre-indications.....	70/71
4)Efficacité clinique – Riociguat.....	71
5)Résultats cliniques observés.....	72
6)Limites / points à noter.....	72
10. Conclusion.....	73
Références bibliographiques.....	74

1. Introduction générale à l'hypertension pulmonaire artérielle (HTAP)

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une affection rare, sévère et évolutive, caractérisée par une **élévation anormale et persistante de la pression dans les artères pulmonaires**, conduisant progressivement à une surcharge et une défaillance du ventricule droit. Elle correspond au **groupe 1** de la classification de l'hypertension pulmonaire selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), regroupant les formes dites **pré-capillaires**, c'est-à-dire liées à une atteinte intrinsèque des artères pulmonaires de petit calibre.(1)

Dans l'HTAP, le rétrécissement progressif et le remodelage pathologique des artérioles pulmonaires entraînent une **augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP)**. Ce phénomène impose au ventricule droit une contrainte de pression chronique, à l'origine d'une hypertrophie, puis d'une dilatation et d'une insuffisance cardiaque droite à un stade avancé.(2)

L'étiologie de l'HTAP est multiple : elle peut être **idiopathique, héréditaire** (souvent associée à des mutations du gène *BMPR2*), ou **secondaire** à des affections systémiques telles que les connectivites, l'infection par le VIH, la schistosomiase ou encore l'exposition à certains médicaments anorexigènes.(3)

La prévalence est estimée entre **15 et 60 cas par million d'habitants**, avec une **prépondérance féminine (60–80 %)**, et une **sous-diagnostic fréquente** en raison de la non-spécificité des symptômes initiaux tels que la dyspnée d'effort, la fatigue ou les étourdissements.(4) (5)

Le diagnostic repose sur un **cathétérisme cardiaque droit**, examen de référence permettant de mesurer la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm). Une valeur **supérieure à 20 mmHg** au repos, associée à une **pression capillaire pulmonaire ≤ 15 mmHg** et à une **RVP > 2 Wood units**, confirme le diagnostic (6).

La prise en charge de l'HTAP est **multidisciplinaire**, mobilisant cardiologues, pneumologues, infirmiers spécialisés et pharmaciens. Si les traitements actuels ne permettent pas la guérison, ils visent à **ralentir la progression de la maladie**, à **améliorer la qualité de vie** et à **prolonger la survie**. Le pharmacien occupe un rôle central dans **l'éducation thérapeutique**, **le suivi de l'observance** et **la prévention des interactions médicamenteuses**.

2. Rappels sur la circulation pulmonaire normale

2.1. Anatomie fonctionnelle

La circulation pulmonaire joue un rôle essentiel dans l'oxygénation du sang et l'élimination du dioxyde de carbone. Elle commence au niveau du cœur droit, où le sang veineux, pauvre en oxygène et chargé en CO₂, est recueilli par l'oreillette droite à partir de la circulation veineuse systémique. Ce sang est ensuite propulsé dans le ventricule droit, qui le dirige vers les artères pulmonaires. Contrairement à la logique habituelle qui associe artères à sang oxygéné, les artères pulmonaires transportent ici du sang veineux, car elles partent du cœur droit en direction des poumons (7).

Les artères pulmonaires se ramifient progressivement en artérioles, puis en un vaste réseau de capillaires situés autour des alvéoles pulmonaires. C'est à ce niveau que s'effectuent les échanges gazeux : le dioxyde de carbone est éliminé par diffusion dans les alvéoles, tandis que l'oxygène inspiré diffuse dans le sang. Ce processus de réoxygénation du sang est essentiel à l'homéostasie cellulaire (**Figure 1**) (8).

Le sang ainsi oxygéné emprunte ensuite les veines pulmonaires qui, malgré leur appellation, transportent cette fois du sang riche en oxygène pour rejoindre l'oreillette gauche du cœur. Il passe ensuite dans le ventricule gauche, d'où il est propulsé dans la circulation systémique pour assurer l'irrigation des organes et des tissus (**Figure 1**) (8).

Cette organisation anatomique et fonctionnelle unique permet à la circulation pulmonaire de servir de relais vital entre le système veineux et la circulation artérielle systémique, assurant l'oxygénation indispensable au fonctionnement de l'organisme.(7)

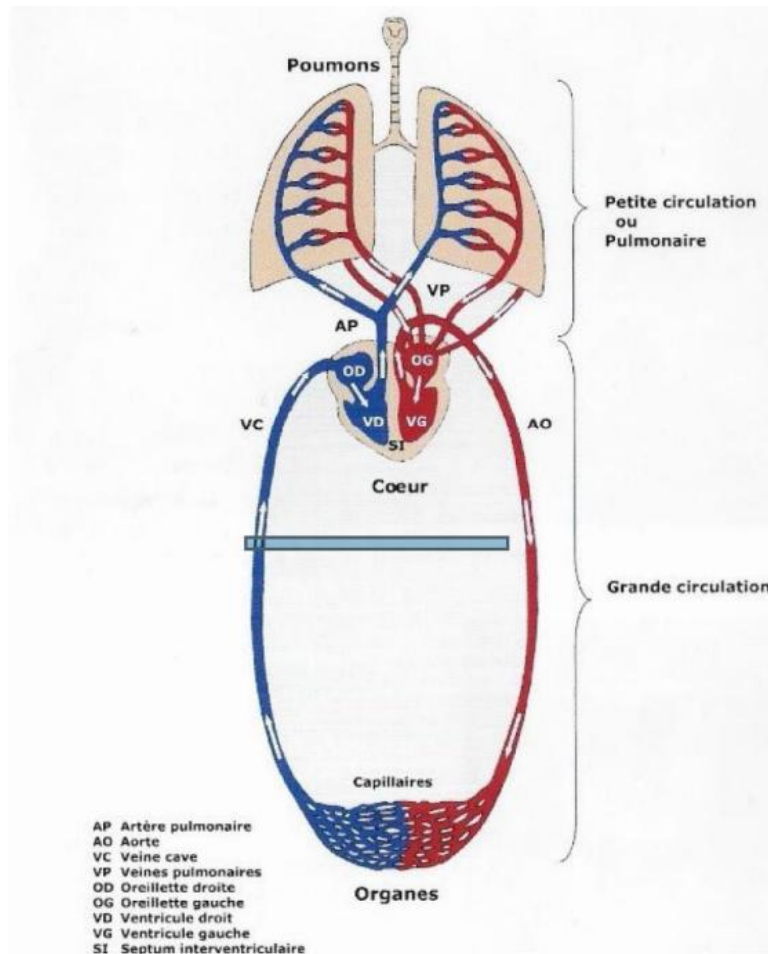


Figure 1 : illustration de la circulation pulmonaire (8)

2.2. Pressions normales

La circulation pulmonaire se distingue de la circulation systémique par des caractéristiques hémodynamiques particulières. En condition normale, la **pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm)** est d'environ **14 mmHg**, ce qui contraste fortement avec les **valeurs systémiques**, situées entre **90 et 120 mmHg** (9).

Cette pression relativement basse est physiologiquement indispensable : elle permet aux échanges gazeux de se faire efficacement au niveau des capillaires pulmonaires, sans provoquer de lésions aux structures pulmonaires, particulièrement fines et fragiles. En cas d'**hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)**, cette pression dépasse **20 mmHg au repos**, valeur mesurée de manière fiable uniquement par **cathétérisme cardiaque droit**, l'examen de référence pour le diagnostic.(9)

2.3. Particularités physiologiques

Sur le plan physiologique, les vaisseaux pulmonaires présentent une grande extensibilité, ce qui leur permet de s'adapter rapidement aux variations de débit sanguin, notamment lors de l'effort. Cette compliance vasculaire contribue à maintenir une résistance vasculaire pulmonaire (RVP) basse, condition nécessaire à une bonne perfusion des alvéoles. Cette résistance est régulée finement par de nombreux médiateurs vasoactifs : le monoxyde d'azote (NO), aux effets vasodilatateurs et antiprolifératifs ; les prostacyclines, également vasodilatatrices et inhibitrices de l'agrégation plaquettaire ; et l'endothéline-1, au contraire, puissante vasoconstrictrice et mitogène (10).

Lorsque cet équilibre est rompu, comme dans l'HTAP, une prédominance des facteurs vasoconstricteurs, une **vasoconstriction persistante**, un **remodelage de la paroi vasculaire** (épaississement, hypertrophie des cellules musculaires lisses), et une élévation progressive des pressions pulmonaires se développent (11) (**Figure 2**) (12). Ces modifications structurelles et fonctionnelles participent à la dégradation progressive de l'hémodynamique pulmonaire, imposant une charge croissante au **ventricule droit**, jusqu'à la défaillance cardiaque si l'HTAP n'est pas prise en charge à temps.

Par ailleurs, des **facteurs génétiques** jouent un rôle déterminant dans la susceptibilité à développer une HTAP. Environ 70 à 80 % des formes familiales et 10 à 20 % des formes sporadiques sont associées à des mutations du gène *BMPR2* (Bone Morphogenetic Protein Receptor Type II), entraînant une altération des voies de signalisation impliquées dans la prolifération et l'apoptose des cellules endothéliales et musculaires lisses pulmonaires. D'autres gènes, tels que *ALK1*, *ENG*, *CAV1* ou *KCNK3*, ont également été impliqués, soulignant la complexité de la régulation génétique de la fonction vasculaire pulmonaire.(13)

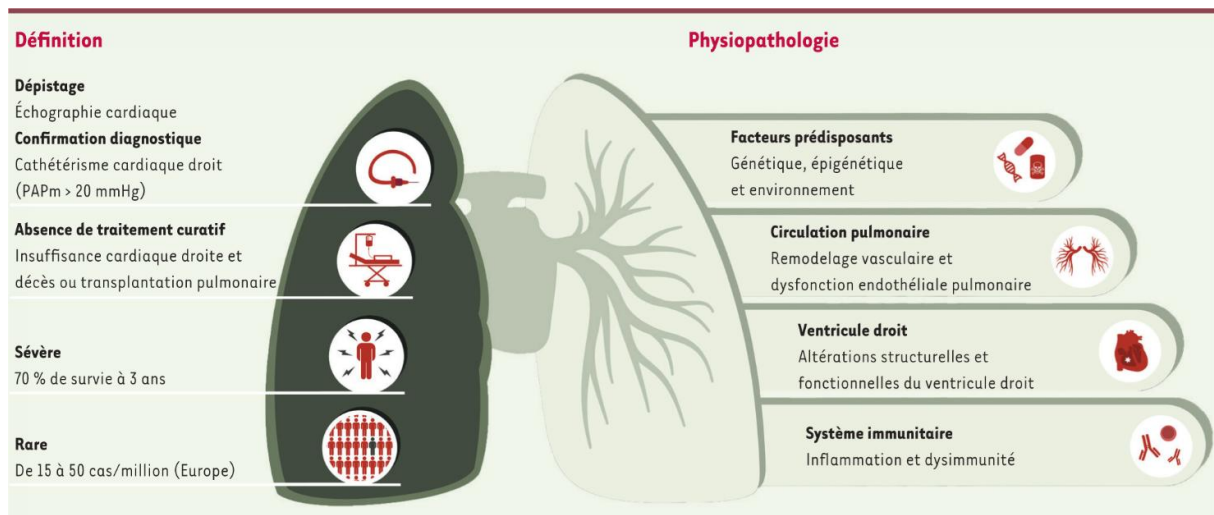


Figure 2 : Définition et physiopathologie, de Perros F *et al.* (12)

3. Mécanismes physiopathologiques de l'HTAP

L'hypertension pulmonaire artérielle résulte d'un **déséquilibre entre vasodilatation et vasoconstriction**, associé à une **prolifération cellulaire anormale** et à une **inflammation chronique** au niveau des petites artères pulmonaires. Ces phénomènes entraînent une **augmentation progressive de la résistance vasculaire pulmonaire**, et donc de la pression dans ces vaisseaux.(14)

3.1. Vasoconstriction pulmonaire persistante

L'un des mécanismes physiopathologiques précoces et centraux de l'HTAP est la vasoconstriction excessive des artères pulmonaires. Cette dernière résulte d'un profond déséquilibre entre les médiateurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs, qui perturbent le tonus vasculaire pulmonaire.(15)

Sur le plan vasodilatateur, deux molécules jouent un rôle majeur : le **monoxyde d'azote (NO)** et la **prostacycline (PGI₂)**. Le NO est synthétisé par les cellules endothéliales et exerce une action relaxante sur les cellules musculaires lisses vasculaires en augmentant la production de GMPc. Dans l'HTAP, la production de NO est réduite, limitant ainsi ses effets vasodilatateurs, antiprolifératifs et antithrombotiques. De même, la prostacycline, un puissant vasodilatateur et inhibiteur de la prolifération cellulaire, voit sa concentration diminuer dans les formes avancées

d'HTAP. Cette carence en médiateurs relaxants contribue à la perte de la compliance vasculaire pulmonaire.(16)

En parallèle, la balance se trouve inversée par une **augmentation des médiateurs vasoconstricteurs**. L'un des plus impliqués est l'**endothéline-1**, un peptide produit par l'endothélium, qui possède des propriétés à la fois **vasoconstrictrices, pro-inflammatoires et mitogènes**. Dans l'HTAP, son expression est significativement augmentée (17).

Un autre acteur est le **thromboxane A2**, une molécule aux effets vasoconstricteurs et prothrombotiques, qui renforce la rigidité vasculaire et favorise la formation de microthromboses locales.

La conséquence de ce déséquilibre est une **augmentation du tonus vasculaire pulmonaire**, qui, à terme, provoque une **élévation progressive de la pression artérielle pulmonaire**, marquant l'entrée dans le processus pathologique de l'HTAP. Ce mécanisme est également à l'origine d'une **dysfonction endothéliale chronique**, qui alimente en retour l'inflammation, la vasoconstriction et le remodelage vasculaire.(18)

3.2. Remodelage vasculaire

Outre la vasoconstriction persistante, un autre mécanisme central dans la physiopathologie de l'HTAP, est le remodelage vasculaire pathologique des petites artères pulmonaires. Ce processus progressif et irréversible transforme profondément la structure des vaisseaux et aggrave la résistance vasculaire pulmonaire. Il se caractérise par une prolifération anormale des cellules musculaires lisses de la média, entraînant un épaissement de la paroi artérielle. À cela s'ajoute une fibrose de l'intima, la couche interne du vaisseau, qui altère davantage la lumière artérielle (figure 3) (12).

Sur le plan immunologique, ce remodelage est accompagné d'une **infiltration inflammatoire chronique**, impliquant notamment des lymphocytes T, des macrophages et parfois des mastocytes, traduisant un processus pro-inflammatoire localisé (19). Dans les formes avancées d'HTAP, on observe également la formation de **lésions plexiformes**, structures complexes résultant d'une prolifération anarchique des cellules endothéliales et obstruant de manière partielle ou totale la lumière de certaines artères(15).

Ces altérations morphologiques entraînent une **réduction du calibre vasculaire**, augmentant considérablement les résistances à l'écoulement sanguin, et donc les **pressions dans le réseau artériel pulmonaire**.(14)

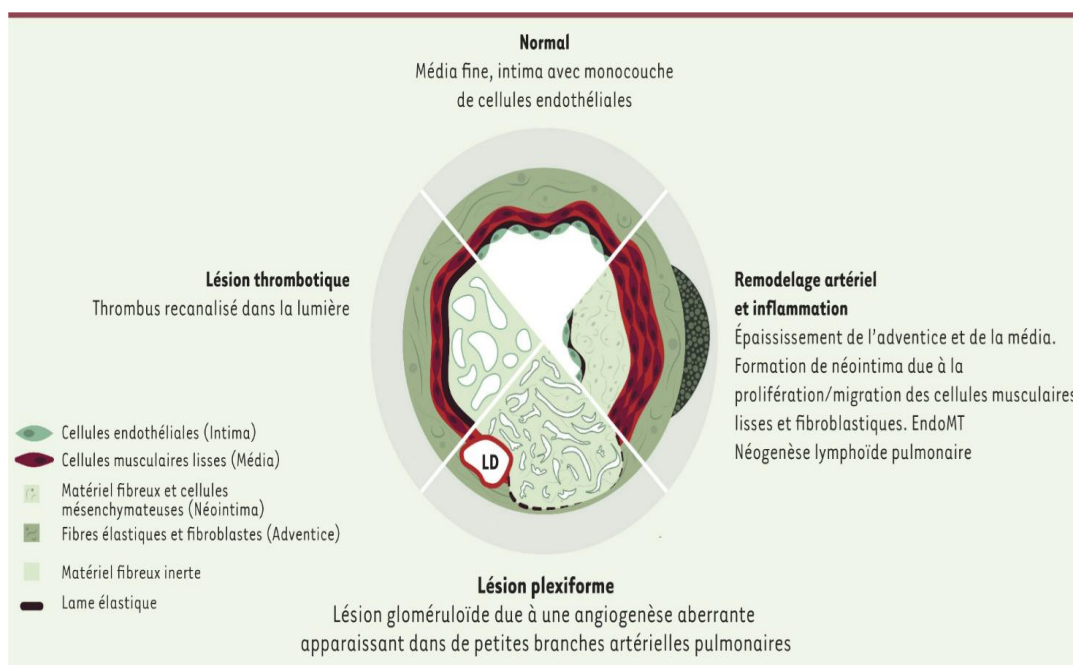


Figure 3 : histopathologie schématique de HTAP (12).

3.3. Thrombose *in situ*

Parallèlement à ce remodelage, une thrombose *in situ* est fréquemment observée chez les patients atteints d'HTAP, aggravant l'obstruction vasculaire. Contrairement à l'embolie pulmonaire classique, cette thrombose se forme localement dans les artères pulmonaires, en l'absence de migration de caillots depuis le système veineux profond (20). Plusieurs facteurs contribuent à cette tendance thrombogène : une dysfonction endothéliale persistante, qui altère la production d'agents anticoagulants naturels comme la prostacycline ou l'oxyde nitrique (21) ; un état inflammatoire chronique favorisant l'expression de cytokines pro-coagulantes ; et une hypercoagulabilité sanguine pouvant être multifactorielle (auto-immunité, anomalies plaquettaires, activation de la coagulation). Ces microthrombi participent à l'obstruction progressive du lit vasculaire pulmonaire, renforçant le cercle vicieux de l'hypertension, de l'hypoxie et de la surcharge ventriculaire droite (15).

3.4 L'hypertension pulmonaire artérielle héréditaire

L'**hypertension pulmonaire artérielle héréditaire** est une forme génétiquement déterminée de l'HTAP, représentant un sous-type du groupe 1 selon la classification de l'OMS. Elle est le plus souvent associée à une **mutation du gène *BMPR2*** (*Bone Morphogenetic Protein Receptor type 2*), un gène impliqué dans la régulation de la croissance cellulaire et de l'apoptose dans les cellules vasculaires pulmonaires.(22)

La transmission de cette mutation est **autosomique dominante à pénétrance incomplète**, ce qui signifie que certains individus porteurs de la mutation peuvent **ne jamais développer la maladie**, bien qu'ils puissent la transmettre à leur descendance. Cette variabilité explique la **présence inconstante de cas dans une même famille**.

3.5. Causes physiopathologiques : facteurs environnementaux

Outre les déterminants génétiques, plusieurs **facteurs environnementaux** contribuent au développement ou à l'aggravation de l'HTAP. Parmi eux, les **infections virales** ont suscité un intérêt croissant au cours de la dernière décennie. Des études ont mis en évidence le rôle potentiel de virus tels que le **virus de l'immunodéficience humaine (VIH)**, le **virus d'Epstein-Barr**, ou plus récemment le **SARS-CoV-2**, dans la survenue ou la décompensation d'une HTAP. Ces agents pathogènes peuvent induire une **dysfonction endothéliale**, une **inflammation vasculaire chronique** et une **activation anormale des voies prolifératives** des cellules musculaires lisses pulmonaires, favorisant ainsi le remodelage vasculaire (23).

De même, l'exposition à certains **toxiques et médicaments** a été clairement associée à la survenue d'une HTAP. Les **anorexigènes** tels que la fenfluramine ou la dexfenfluramine (ex-Isoméride®), ainsi que des substances comme les **méthamphétamines**, sont des déclencheurs bien documentés. Ces agents altèrent le métabolisme de la **sérotonine**, entraînant une hyperprolifération des cellules vasculaires et une vasoconstriction soutenue (24). D'autres facteurs environnementaux tels que l'exposition chronique à l'hypoxie (altitude élevée), aux polluants atmosphériques ou à certains agents chimiothérapeutiques (bléomycine, mitomycine-C) ont également été rapportés comme cofacteurs aggravants (25).

Ces éléments soulignent l'interaction complexe entre prédispositions génétiques et facteurs environnementaux dans la physiopathologie de l'HTAP, où l'exposition à des stimuli externes peut déclencher ou accélérer la maladie chez des individus génétiquement vulnérables.

4. Cellules et médiateurs impliqués dans l'HTAP

Dans l'HTAP, plusieurs types cellulaires interagissent de manière pathologique, favorisant l'inflammation, la vasoconstriction et la prolifération vasculaire. Ces mécanismes sont complexes, mais leur compréhension est essentielle pour justifier les stratégies thérapeutiques.

4.1. Endothélium vasculaire

L'endothélium vasculaire, couche cellulaire interne des vaisseaux sanguins, joue un rôle fondamental dans le maintien de l'homéostasie vasculaire. Il régule le tonus vasculaire, l'inflammation, la coagulation ainsi que la prolifération cellulaire. Dans le contexte de l'HTAP, cet endothélium devient dysfonctionnel, marquant l'un des événements initiaux et centraux de la maladie (21).

Cette **dysfonction endothéliale** se traduit notamment par une **baisse de la production de médiateurs vasodilatateurs protecteurs**, tels que le **NO** et la **prostacycline (PGI₂)**. La prostacycline, possède des propriétés vasodilatatrices et inhibitrices de la prolifération des cellules musculaires lisses. La réduction de leur production favorise donc la vasoconstriction et le remodelage vasculaire.

Parallèlement, l'endothélium lésé libère en excès des **médiateurs vasoconstricteurs puissants**, notamment **l'endothéline-1**, dont la concentration est significativement augmentée chez les patients atteints d'HTAP.

En outre, cette dysfonction s'accompagne d'une **activation de voies prothrombotiques et inflammatoires**. L'endothélium perd sa capacité anticoagulante naturelle et favorise l'agrégation plaquettaire, la formation de microthrombi *in situ* et l'expression de molécules d'adhésion qui attirent des cellules immunitaires, entretenant ainsi un **état inflammatoire chronique localisé**.(26)

Ainsi, l'altération de l'endothélium pulmonaire constitue un **point de départ clé dans la cascade physiopathologique de l'HTAP**, contribuant simultanément à la vasoconstriction, au remodelage vasculaire, à la thrombose et à l'inflammation autant de processus qui s'auto-entretiennent et aggravent la maladie.

4.2. Cellules musculaires lisses

Les cellules constituant la paroi des petites artères pulmonaires, notamment les cellules musculaires lisses vasculaires et les cellules endothéliales, jouent un rôle central dans la physiopathologie de l'HTAP. Dans ce contexte pathologique, ces cellules subissent une série de modifications phénotypiques profondes.

Elles acquièrent tout d'abord un caractère **hyperprolifératif**, se multipliant de manière excessive, ce qui entraîne un **épaississement concentrique de la paroi vasculaire**. Parallèlement, ces cellules deviennent **résistantes à l'apoptose**, un mécanisme de mort cellulaire programmée essentiel à l'homéostasie tissulaire. Cette résistance contribue à la **persistance et à l'aggravation des lésions vasculaires**, en empêchant l'élimination des cellules anormales.(26)

En outre, ces cellules présentent une **hyperréactivité vasculaire**, caractérisée par une contraction excessive et inappropriée des cellules musculaires lisses, menant à une **vasoconstriction chronique**. Ce phénomène aggrave davantage l'obstruction du lit vasculaire pulmonaire. (27)

L'ensemble de ces altérations morphologiques et fonctionnelles concourt à une **diminution significative du calibre des artères pulmonaires**, augmentant ainsi les résistances vasculaires pulmonaires et contribuant à la surcharge du ventricule droit, élément central dans l'évolution clinique de l'HTAP. (19)

4.3. Inflammation et cellules immunitaires

Outre les altérations hémodynamiques et cellulaires classiques, **l'inflammation chronique** est désormais reconnue comme un **facteur clé du développement et de la progression de l'HTAP**. Des études histopathologiques et moléculaires ont mis en évidence une **infiltration**

immune significative au sein des tissus pulmonaires des patients atteints, suggérant une participation active du système immunitaire inné et adaptatif dans le remodelage vasculaire.(26)

Parmi les cellules immunitaires impliquées, on retrouve notamment les **lymphocytes T**, les **macrophages** et les **mastocytes**, qui migrent vers les zones péri-vasculaires. Ces cellules libèrent un large éventail de **cytokines pro-inflammatoires**, telles que le **TNF- α (Tumor Necrosis Factor alpha)**, l'**interleukine-6 (IL-6)**, l'**IL-1 β** ou encore le **MCP-1**, contribuant à un **environnement inflammatoire persistant**.(28)

Cette inflammation chronique a plusieurs conséquences physiopathologiques majeures :

- Elle **favorise le remodelage vasculaire**, en stimulant la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires et la fibrose périvasculaire. Les cytokines pro-inflammatoires activent des voies intracellulaires mitogènes (JAK/STAT, NF- κ B), qui renforcent le phénotype hyperprolifératif et anti-apoptotique des cellules de la paroi artérielle.(29)
- Elle **aggrave la dysfonction endothéliale**, en perturbant l'équilibre entre les médiateurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs. Le stress inflammatoire induit une diminution de la production de NO et de prostacycline, tout en augmentant l'expression de molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1), favorisant l'adhésion leucocytaire et l'inflammation locale.(21)
- Elle **renforce la résistance vasculaire pulmonaire**, non seulement par le rétrécissement progressif de la lumière vasculaire, mais aussi par une perte de compliance des vaisseaux pulmonaires, accentuant la charge imposée au ventricule droit.(19)

Ces observations suggèrent que l'inflammation n'est pas simplement une conséquence secondaire de l'HTAP, mais qu'elle joue un **rôle pathogène actif** dans l'initiation et la chronicisation de la maladie. Cette dimension immuno-inflammatoire représente aujourd'hui un **axe thérapeutique potentiel**, avec des approches exploratoires visant à bloquer certaines cytokines clés (anti-IL-6, anti-TNF- α), ou à moduler les populations immunitaires impliquées.(30)

4.4. Médiateurs moléculaires clés

L'HTAP résulte d'un déséquilibre profond entre médiateurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs, accompagné d'effets prolifératifs et pro-inflammatoires qui participent au remodelage vasculaire. Ce déséquilibre est le reflet d'une dysfonction endothéliale majeure, qui altère la production de molécules régulatrices clés du tonus vasculaire, de la prolifération cellulaire et de l'hémostase.(21)

Le **tableau I** résume les principaux médiateurs impliqués dans la physiopathologie de l'HTAP, leur fonction, et leur statut dans la maladie.

Tableau I : récapitulatif des médiateurs et leur effet physiologique

Médiateur	Effet principal	Expression dans l'HTAP
NO (oxyde nitrique)	Vasodilatateur, antiprolifératif	↓ Diminué
Prostacycline (PGI₂)	Vasodilatatrice, antiproliférative, antiagrégante	↓ Diminuée
Endothéline-1 (ET-1)	Vasoconstrictrice, pro-proliférative	↑ Augmentée
Thromboxane A₂ (TXA₂)	Vasoconstricteur, prothrombotique	↑ Augmenté
Sérotonine (5-HT)	Proliférative sur les cellules musculaires lisses	↑ Augmentée

Interprétation physiopathologique (Figure 4)

- La **diminution des médiateurs vasodilatateurs** (NO et prostacycline), habituellement sécrétés par l'endothélium, entraîne une perte du tonus vasculaire normal et favorise la

vasoconstriction persistante ainsi que la prolifération anormale des cellules musculaires lisses.(21)

- Inversement, l'**augmentation des médiateurs vasoconstricteurs et pro-prolifératifs**, tels que l'endothéline-1, le thromboxane A₂ ou la sérotonine, accentue le rétrécissement du lit vasculaire pulmonaire, la thrombose *in situ* et l'épaississement de la paroi artérielle.(17)

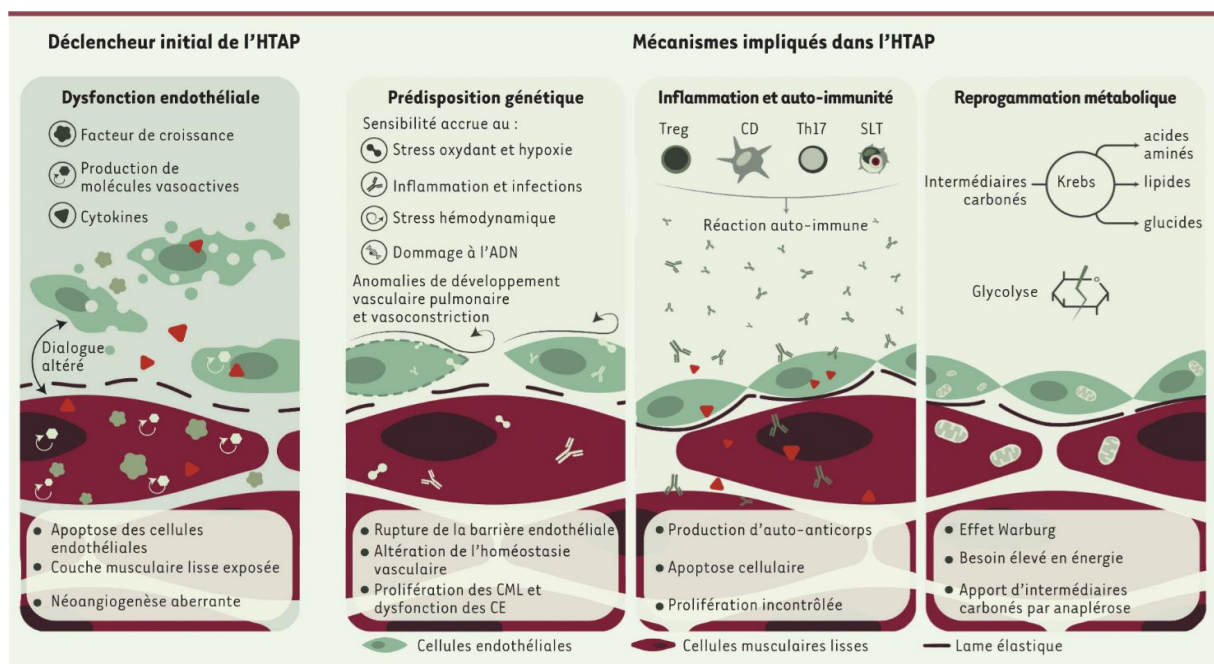


Figure 4 : déclencheurs initiaux et mécanismes impliqués dans l'HTAP (12).

5. Conséquences cliniques et évolution de l'HTAP

L'HTAP, en provoquant une **élévation chronique des pressions dans la circulation pulmonaire**, exerce une contrainte mécanique importante sur le **ventricule droit (VD)**. Ce dernier, physiologiquement adapté à propulser le sang vers les poumons sous faible pression, se retrouve confronté à une **résistance vasculaire accrue**, entraînant une série de modifications structurelles et fonctionnelles responsables de l'essentiel de la symptomatologie et des complications de la maladie.(17)

5.1. Surcharge du ventricule droit

Face à l'augmentation progressive des résistances pulmonaires, le ventricule droit doit accroître sa force de contraction, ce qui conduit initialement à une **hypertrophie compensatrice** (épaississement des parois musculaires). Toutefois, cette adaptation est transitoire : à long terme, la surcharge chronique entraîne une **dilatation de la cavité ventriculaire**, une diminution de la contractilité, et aboutit à une **insuffisance cardiaque droite décompensée**.

Cette défaillance du cœur droit constitue la **principale cause de morbi-mortalité** chez les patients atteints d'HTAP. Elle justifie une prise en charge rigoureuse et un **suivi pharmaceutique de proximité**, notamment en officine, pour garantir l'observance thérapeutique, détecter les signes de décompensation et accompagner les patients dans leur parcours de soins.(31)

5.2. Symptômes

Le tableau clinique de l'HTAP est **souvent insidieux au début**, rendant le diagnostic difficile et parfois tardif. Les recommandations européennes résument clairement les symptômes de présentation (dyspnée d'effort, fatigue, syncope/présyncope, douleurs thoraciques) ainsi que l'approche diagnostique initiale.

Les symptômes les plus fréquemment rapportés incluent(1):

- **Dyspnée d'effort** (essoufflement progressif), souvent premier signe révélateur
- **Fatigue chronique**, même au repos
- **Palpitations et intolérance à l'effort**
- **Vertiges ou syncopes**, notamment à l'effort, en lien avec une altération du débit cardiaque
- **Douleurs thoraciques**, atypiques mais fréquentes

À un stade plus avancé de la maladie, les signes d'**insuffisance cardiaque droite** apparaissent :

- **Œdèmes des membres inférieurs**, bilatéraux et indolores
- **Hépatalgie** (douleur en région hépatique), due à la congestion hépatique
- **Ascite**, témoignant d'une élévation chronique de la pression veineuse systémique

Le pharmacien d'officine, en lien avec l'équipe soignante, peut jouer un rôle clé dans le **repérage précoce** de ces signes, particulièrement lors des entretiens pharmaceutiques, des renouvellements d'ordonnances ou de la dispensation de traitements spécifiques à l'HTAP.(32)

5.3. Évolution naturelle

Sans intervention thérapeutique, l'HTAP suit une **évolution progressive et inéluctable**, marquée par (33) :

- Une **détérioration significative de la qualité de vie**
- Une **limitation croissante de la capacité à l'effort**, avec perte d'autonomie
- Une **augmentation du risque d'hospitalisations répétées**
- Une **mortalité prématurée**, en lien avec la défaillance du cœur droit

Le pronostic dépend de plusieurs facteurs : **étiologie de l'HTAP**, rapidité du diagnostic, efficacité du traitement instauré, et surtout **fonction résiduelle du ventricule droit**. Le suivi thérapeutique, la détection des effets indésirables, l'adhésion au traitement, ainsi que la surveillance des paramètres cliniques par le pharmacien contribuent à améliorer l'issue de la maladie.(34)

6. Diagnostic de l'HTAP

6.1. Définition hémodynamique

L'HTAP, classée en **groupe 1 selon la classification clinique de l'OMS**, se définit sur des critères hémodynamiques précis, reposant exclusivement sur les mesures obtenues par **cathétérisme cardiaque droit**, qui demeure à ce jour la seule méthode diagnostique de référence.(34)

Selon les dernières recommandations conjointes **ESC/ERS (2022)**, l'HTAP est définie par :

- Une **pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm)** ≥ 20 mmHg au repos
- Une **pression capillaire pulmonaire (PCP)** ≤ 15 mmHg
- Une **résistance vasculaire pulmonaire (RVP)** > 2 unités Wood (WU)

Ces paramètres permettent de distinguer l'HTAP des autres formes d'hypertension pulmonaire (groupes 2 à 5), en particulier celles d'origine post-capillaire (insuffisance cardiaque gauche) ou associées à des maladies respiratoires chroniques.

6.2. Bilan initial non invasif

Le diagnostic d'HTAP repose d'abord sur une **approche multidisciplinaire**, intégrant des données cliniques, paracliniques et d'imagerie non invasive. Ce bilan vise à **identifier les signes d'alerte** et à orienter vers un diagnostic étiologique plus précis.

a) Évaluation clinique

Les symptômes sont **aspécifiques** et souvent trompeurs à un stade précoce :

- **Dyspnée d'effort**, fatigue inexpliquée
- **Syncope** (souvent d'effort) ou sensations de vertige
- **Douleurs thoraciques** atypiques

Des signes d'**insuffisance cardiaque droite** peuvent apparaître aux stades avancés (35) :

- Turgescence jugulaire
- Œdèmes périphériques
- Hépatomégalie congestive

b) Électrocardiogramme (ECG)

L'électrocardiogramme (ECG) chez un patient atteint d'HTAP peut révéler plusieurs anomalies caractéristiques. On observe fréquemment une hypertrophie auriculaire droite, traduisant l'augmentation de la pression dans l'oreillette droite en réponse à la surcharge de pression du système pulmonaire. Cette surcharge chronique entraîne également une hypertrophie ventriculaire droite, conséquence directe de l'augmentation persistante de la postcharge imposée au ventricule droit. Ces modifications ECG peuvent se manifester par une onde P pulmonaire (onde P augmentée en DII), un axe droit, un aspect de bloc de branche droit incomplet ou complet, ainsi qu'une prédominance des forces électriques vers la droite (R

dominante en V1). Bien que non spécifiques, ces anomalies ECG, dans un contexte clinique compatible, orientent vers une atteinte cardiaque droite secondaire à l'HTAP.(36–38)

Point clé :

. **Hypertrophie auriculaire droite**

. **Hypertrophie ventriculaire droite**, secondaire à l'augmentation chronique de la postcharge pulmonaire

c) Radiographie thoracique

La radiographie thoracique peut apporter des éléments évocateurs en cas d'HTAP, bien qu'elle ne soit pas un examen diagnostique spécifique. Parmi les signes radiologiques les plus fréquents, on retrouve une dilatation de l'artère pulmonaire centrale, visible sous forme d'un élargissement du hile pulmonaire. Cette dilatation reflète l'élévation chronique de la pression dans le tronc de l'artère pulmonaire. Parallèlement, on peut observer une raréfaction du lit vasculaire en périphérie des champs pulmonaires, traduisant une diminution du flux sanguin distal due à la vasoconstriction et aux remaniements vasculaires associés à l'HTAP. Ces anomalies, bien que non pathognomoniques, renforcent la suspicion clinique et orientent vers la réalisation d'examens complémentaires plus spécifiques comme l'échocardiographie ou le cathétérisme cardiaque droit.(39)

Point clé :

- Une **dilatation de l'artère pulmonaire centrale**
- Une **raréfaction du lit vasculaire périphérique**

d) Échocardiographie transthoracique

L'échocardiographie transthoracique constitue l'examen de première intention pour le dépistage de l'HTAP en raison de sa disponibilité, de sa nature non invasive et de sa bonne valeur diagnostique. Elle permet notamment d'estimer la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs), généralement à partir de la vélocité du flux de régurgitation tricuspидienne. Cet examen fournit également une évaluation précieuse de la morphologie et de la fonction du ventricule droit, incluant la mesure de ses dimensions, l'évaluation de sa contractilité (via des indices comme le TAPSE), ainsi que la recherche d'une dilatation de l'oreillette droite ou d'un septum interventriculaire paradoxal. Par ailleurs, l'échocardiographie peut détecter la présence

d'anomalies intracardiaques, telles qu'un foramen ovale perméable ou d'autres shunts, qui peuvent contribuer à une hypoxémie ou influencer la physiopathologie de l'HTAP. Bien qu'elle ne permette pas de poser le diagnostic définitif, l'échocardiographie guide l'indication d'un cathétérisme cardiaque droit, examen de référence pour confirmer l'HTAP.

Point clé :

C'est l'examen de **dépistage de première intention** en cas de suspicion d'HTAP. Elle permet :

- D'estimer la **pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs)**
- D'évaluer la **fonction du ventricule droit** (dimensions, contractilité)
- De rechercher une **communication intra-cardiaque** (ex. : foramen ovale perméable)

e) Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)

L'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) joue un rôle important dans l'évaluation étiologique de l'HTAP. Elle permet de rechercher une pathologie pulmonaire parenchymateuse ou obstructive susceptible d'expliquer ou d'aggraver l'HTAP. L'un des paramètres les plus pertinents dans ce contexte est la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO), dont la diminution, en l'absence d'atteinte pulmonaire majeure, est fortement évocatrice d'une HTAP, notamment dans les formes idiopathiques ou associées aux connectivites. Une DLCO réduite peut refléter une altération de la membrane alvéolo-capillaire ou une réduction du lit vasculaire pulmonaire fonctionnel. Par ailleurs, les volumes pulmonaires et les débits expiratoires sont généralement normaux dans les formes pures d'HTAP, ce qui permet de distinguer cette entité des maladies respiratoires chroniques telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou la fibrose pulmonaire.

Point clé :

Elle permet de rechercher une atteinte pulmonaire associée :

- Une **diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO)** est particulièrement évocatrice en cas d'HTAP

f) Angioscanner thoracique

L'angioscanner thoracique est un examen d'imagerie incontournable dans le bilan étiologique d'une HTAP. Il est particulièrement essentiel pour exclure une hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC), une forme potentiellement curable d'HTAP si elle est traitée précocement, notamment par endartériectomie pulmonaire ou angioplastie (40).

L'angioscanner permet une visualisation détaillée des artères pulmonaires, depuis le tronc principal jusqu'aux branches segmentaires et sous-segmentaires, et peut mettre en évidence des anomalies structurelles telles que des obstructions, sténoses, bandes cicatricielles ou rétrécissements, signes typiques d'une embolie chronique. En plus de l'évaluation vasculaire, cet examen offre également des informations sur le parenchyme pulmonaire, le médiastin et la morphologie cardiaque, ce qui aide à exclure d'autres causes secondaires d'hypertension pulmonaire, comme une pathologie interstitielle ou une tumeur médiastinale comprimant les vaisseaux. L'angioscanner s'impose ainsi comme un outil de première ligne pour orienter le diagnostic et le traitement de l'HTAP.(41)

Point clé :

Indispensable pour :

- Exclure une **hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC)**
- Visualiser les **artères pulmonaires** et détecter d'éventuelles anomalies structurelles

6.3. Bilan étiologique complémentaire

Le bilan étiologique complémentaire est une étape essentielle dans l'évaluation de l'HTAP, car il permet d'en identifier la cause sous-jacente et d'adapter la prise en charge thérapeutique de manière ciblée. Plusieurs investigations biologiques et morphologiques sont nécessaires. Parmi elles, les **sérologies virales** permettent de dépister des infections chroniques telles que le VIH, ainsi que les hépatites B et C, qui sont des causes reconnues d'HTAP.

Un **bilan auto-immun** est également indispensable, incluant la recherche d'**anticorps antinucléaires (ANA)**, ainsi que d'**anticorps spécifiques** tels que les anti-Scl-70 ou anti-centromères, notamment dans le contexte d'une **connectivité systémique** (ex. sclérodermie systémique), fréquemment associée à l'HTAP. Par ailleurs, une **exploration des cardiopathies congénitales** est recommandée, en particulier chez les patients jeunes ou en cas de suspicion

clinique. Cette évaluation peut débuter par une échocardiographie transthoracique, mais peut nécessiter une imagerie plus avancée comme une **IRM cardiaque** ou un **scanner cardiaque** pour détecter d'éventuelles communications intracardiaques ou anomalies structurelles complexes. L'ensemble de ce bilan oriente vers la classification de l'hypertension pulmonaire (groupe 1 à 5) et conditionne les choix thérapeutiques.(1)

Point clé :

Ce bilan a pour objectif d'**identifier la cause sous-jacente** de l'HTAP et de guider la stratégie thérapeutique. Il comprend (42) :

- **Sérologies virales** : dépistage du VIH, hépatites B et C
- **Bilan auto-immun** : recherche d'anticorps antinucléaires (ANA), anti-Scl-70, anti-centromères, notamment dans le cadre d'une connectivité associée
- **Exploration des cardiopathies congénitales**, par échocardiographie ou imagerie avancée (IRM cardiaque, scanner)

6.4. Cathétérisme cardiaque droit

Le **cathétérisme cardiaque droit** constitue l'examen de référence pour **confirmer le diagnostic d'HTAP**. Il est indispensable pour établir de manière formelle le profil hémodynamique du patient et pour différencier une HTAP (groupe 1) des autres formes d'hypertension pulmonaire, notamment post-capillaires (liées à une cardiopathie gauche). Cet examen invasif permet la **mesure directe de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm)**, de la **pression capillaire pulmonaire bloquée (PCPB)**, du **débit cardiaque** (par **thermodilution** ou méthode de **Fick**) ainsi que des résistances vasculaires pulmonaires. Ces données sont essentielles pour poser le diagnostic d'HTAP, défini par une PAPm ≥ 20 mmHg, une PCPB ≤ 15 mmHg et des résistances vasculaires pulmonaires > 2 Wood (**Tableau II**). Le cathétérisme permet aussi une **évaluation fine de la fonction ventriculaire droite**, en analysant les pressions intracavitaires et le comportement du cœur droit sous stress. Un **test de vasoréactivité aiguë** peut également être réalisé au cours de l'examen, par inhalation d'un vasodilatateur pulmonaire (généralement de l'oxyde nitrique). Ce test est crucial pour identifier les rares patients éligibles à un traitement par **inhibiteurs calciques à forte dose**, généralement ceux atteints d'HTAP idiopathique ou héréditaire avec une bonne réponse aiguë. En somme, le

cathétérisme cardiaque droit est non seulement confirmatoire, mais aussi pronostique et orienteur pour la stratégie thérapeutique.(43–46)

Point clé :

Le **cathétérisme cardiaque droit** représente l'étape indispensable pour confirmer le diagnostic d'HTAP. Il permet la mesure directe des paramètres hémodynamiques suivants :

- La **mesure du débit cardiaque** par thermodilution ou méthode de Fick
- L'**évaluation de la fonction ventriculaire droite**
- La réalisation d'un **test de vasoréactivité aiguë**, utile pour identifier les patients pouvant répondre à un traitement par inhibiteurs calciques à forte dose

Tableau II : Seuils de diagnostic de l'HTAP

Paramètre	Seuil diagnostique
Pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm)	≥ 20 mmHg
Pression capillaire pulmonaire (PCP)	≤ 15 mmHg
Résistance vasculaire pulmonaire (RVP)	> 2 unités Wood

6.5. Stratification du risque

Une fois le diagnostic d'HTAP confirmé, la **stratification du risque** devient une étape cruciale pour orienter les décisions thérapeutiques, ajuster les traitements et estimer le **pronostic** à court et à long terme. Cette évaluation repose sur une approche multidimensionnelle intégrant des **paramètres cliniques, fonctionnels, biologiques et hémodynamiques**. (1)

Parmi les éléments cliniques, la **classe fonctionnelle NYHA** (New York Heart Association) permet d'évaluer le retentissement des symptômes sur la qualité de vie du patient. Sur le plan fonctionnel, le **test de marche de 6 minutes (6MWT)** constitue un marqueur fiable de la capacité d'effort, avec une distance parcourue corrélée au pronostic.

Les **biomarqueurs cardiaques**, notamment le **NT-proBNP** et les **troponines**, reflètent la souffrance myocardique droite et permettent de détecter précocement une décompensation. L'évaluation de la **fonction ventriculaire droite**, par **échocardiographie** ou **IRM cardiaque**, est également essentielle, car le pronostic en HTAP dépend étroitement de la performance du cœur droit. Enfin, les **données hémodynamiques** issues du cathétérisme cardiaque droit (telles **PAPm**, les **résistances vasculaires pulmonaires (RVP)** ou encore le **débit cardiaque**) fournissent une mesure directe de la sévérité de l'atteinte pulmonaire et cardiaque. Cette **stratification régulière**, répétée au fil du suivi, permet d'évaluer la **réponse au traitement**, de détecter les signes d'aggravation et d'adapter rapidement la stratégie thérapeutique afin de maintenir le patient dans un profil de **risque faible**, objectif principal de la prise en charge.(47,48)

Point clé :

Cette évaluation repose sur une combinaison de paramètres cliniques, fonctionnels, biologiques et hémodynamiques :

- **Classe fonctionnelle NYHA (New York Heart Association)**
- **Test de marche de 6 minutes (6MWT)**
- **Biomarqueurs cardiaques** : NT-proBNP, troponines
- **Fonction ventriculaire droite** : par échocardiographie ou IRM cardiaque
- **Données hémodynamiques** : issues du cathétérisme (RVP, PAPm, débit cardiaque)

Ce suivi permet une **adaptation dynamique du traitement** et l'évaluation de la réponse thérapeutique à moyen et long terme.

7. Classification fonctionnelle (NYHA / OMS)

La **classification fonctionnelle NYHA/OMS** (New York Heart Association / Organisation Mondiale de la Santé) est largement utilisée dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire. Inspirée de celle utilisée en cardiologie pour l'insuffisance cardiaque, elle permet d'évaluer la **sévérité des symptômes à l'effort**, d'**adapter les traitements** en fonction du stade évolutif, et de **suivre la progression** de la maladie au fil du temps.(49)

Le **tableau III** résume les différentes classes de la **NYHA/OMS**

Tableau III : Classes fonctionnelle NYHA/OMS

Classe	Description clinique
Classe I	Absence de symptômes dans la vie quotidienne ; activité physique normale non limitée.
Classe II	Dyspnée et fatigue lors d'efforts modérés (ex. : montée d'escaliers rapide).
Classe III	Dyspnée, fatigue ou palpitations pour des efforts légers (ex. : marche sur terrain plat).
Classe IV	Symptômes présents au repos ; activité physique impossible sans gêne majeure.

8. Formes cliniques de l'HTAP (groupe 1 – OMS)

Le **groupe 1** de l'hypertension pulmonaire regroupe les formes dites « précapillaires » d'HTAP, dans lesquelles la pression capillaire pulmonaire (PCP) reste normale (≤ 15 mmHg), traduisant une atteinte primitive des artères pulmonaires. On distingue plusieurs sous-types cliniques selon l'étiologie.(50)

8.1. HTAP idiopathique

L'**hypertension pulmonaire artérielle idiopathique (HTAPi)** désigne une forme d'HTAP dans laquelle **aucune cause identifiable ni pathologie associée n'est retrouvée**, malgré un bilan diagnostique complet. Il s'agit d'un **diagnostic d'exclusion**, posé uniquement après avoir **éliminé rigoureusement toutes les autres formes d'HTAP** (héréditaire, associée à une connectivité, cardiopathie congénitale, VIH, etc.).

La HTAPi est la **forme la plus fréquente chez l'adulte jeune**, touchant majoritairement les **femmes**, et représente un sous-groupe spécifique au sein de la classification OMS groupe 1.

Son évolution est hétérogène : certains patients présentent une **progression lente**, tandis que d'autres évoluent plus rapidement vers une insuffisance cardiaque droite.

Fait notable, **une proportion de patients** atteints de HTAPi peut **répondre favorablement aux vasodilatateurs**, en particulier en cas de **test de vasoréactivité aiguë positif** lors du cathétérisme cardiaque droit. Cette réponse oriente parfois vers l'utilisation de **bloqueurs calciques à haute dose**, bien que cette indication reste réservée à un profil très spécifique.(1)

8.2. HTAP héréditaire

En présence d'un antécédent familial d'HTAP, en particulier chez des apparentés de premier degré, un **dépistage génétique** est recommandé afin d'identifier les porteurs asymptomatiques et d'organiser un **suivi médical précoce**. Ce dépistage est d'autant plus pertinent chez les jeunes adultes, notamment les femmes, compte tenu de l'âge moyen de survenue de la maladie.(51)

Cliniquement, l'HTAP héréditaire présente des caractéristiques **similaires à l'HTAP idiopathique**, mais son **début peut être plus précoce**, et son **évolution souvent plus agressive**, avec une réponse parfois moins favorable aux traitements conventionnels.

8.3. HTAP associée à d'autres pathologies

L'**hypertension pulmonaire artérielle associée** regroupe les cas où l'HTAP survient dans un **contexte pathologique clairement identifié**. Elle est alors classée dans le groupe 1 de l'OMS, mais sa particularité réside dans l'existence d'une **cause ou d'un facteur déclenchant connu**. Le traitement repose alors sur une **prise en charge combinée**, visant à **contrôler la pathologie sous-jacente** tout en intégrant les **thérapeutiques spécifiques de l'HTAP**.

Plusieurs affections sont reconnues pour leur association avec l'HTAP :

- Les **maladies du tissu conjonctif**, notamment la **sclérodermie systémique**, représentent l'une des causes les plus fréquentes. Dans ce cadre, l'HTAP est souvent

révélatrice d'une atteinte vasculaire sévère, parfois dissociée des manifestations pulmonaires interstitielles.(52)

- L'**infection par le VIH** constitue une autre étiologie bien documentée. Le mécanisme exact reste mal élucidé, mais il implique probablement une **interaction entre infection chronique, inflammation, et dérégulation endothéliale** (23).
- L'**hypertension portale**, souvent liée à une cirrhose hépatique, peut entraîner une forme spécifique appelée **HTAP porto-pulmonaire**. Elle associe les complications de la cirrhose à une atteinte vasculaire pulmonaire.
- Certaines **anémies hémolytiques chroniques**, comme la **drépanocytose**, sont également associées à une HTAP. Le stress oxydatif, l'hémolyse intravasculaire et l'inflammation chronique jouent ici un rôle pathogène.
- Enfin, l'**exposition à certains médicaments ou toxiques**, en particulier les **anorexigènes** (comme la fenfluramine ou les amphétamines), a été fortement corrélée à des cas d'HTAP. Ces substances peuvent induire un remodelage vasculaire pulmonaire irréversible.(53)

L'identification de ces formes dites « **associées** » est essentielle pour proposer une **prise en charge adaptée**, souvent multidisciplinaire, intégrant à la fois le **traitement de la cause** et les **thérapies ciblées vasodilatatrices**.

8.4. HTAP et cardiopathies congénitales

L'**HTAP associée à des cardiopathies congénitales** résulte de **malformations cardiaques persistantes**, notamment des **communications intracardiaques** non corrigées, telles que les **communications interauriculaires (CIA)**, **interventriculaires (CIV)** ou les **canaux artériels persistants**. Ces anomalies entraînent un **shunt gauche-droite**, c'est-à-dire un passage anormal du sang oxygéné vers la circulation pulmonaire.

Ce shunt augmente le **débit sanguin pulmonaire** de manière chronique, provoquant une **hyperpression dans les artères pulmonaires** et des modifications structurales des vaisseaux (remodelage), évoluant progressivement vers une HTAP.

En l'absence de correction chirurgicale à un stade précoce, ce processus peut devenir **irréversible** et conduire à une **inversion du shunt** (passage droite-gauche), phénomène connu

sous le nom de **syndrome d'Eisenmenger**. Ce syndrome s'accompagne d'une **cyanose chronique**, d'une **hypoxémie sévère**, et rend toute réparation chirurgicale contre-indiquée en raison de l'HTAP avancée.(54)

Cette forme d'HTAP est particulièrement **fréquente chez l'enfant et le jeune adulte non opéré**, notamment dans les contextes de **diagnostic tardif**, d'**accès limité à la chirurgie** ou de **cardiopathies complexes**. Le traitement est alors essentiellement **symptomatique et spécifique de l'HTAP**, avec une surveillance étroite et une prise en charge multidisciplinaire impliquant cardiologues, pédiatres, et pneumologues.(55)

8.5. HTAP endocrinienne / métabolique

L'**HTAP associée à des pathologies endocriniennes ou métaboliques rares** constitue une forme moins fréquente mais néanmoins reconnue. Elle survient dans le contexte de **désordres hormonaux ou métaboliques**, parfois transitoires, qui perturbent la régulation vasculaire pulmonaire.

Certaines **affections thyroïdiennes**, comme l'**hypothyroïdie** ou l'**hyperthyroïdie**, ont été associées à des élévations de la pression pulmonaire. Bien que les mécanismes exacts restent encore partiellement élucidés, ils pourraient impliquer des **modifications du tonus vasculaire, une dysfonction endothéliale ou un déséquilibre neurohormonal**. Dans certains cas, la correction de la fonction thyroïdienne permet une **amélioration partielle, voire une régression de l'HTAP**, ce qui souligne l'importance d'un bilan hormonal systématique.(55–57)

Par ailleurs, certaines **pathologies métaboliques rares**, notamment les **syndromes mitochondriaux**, peuvent également être impliquées. Ces troubles affectent le métabolisme cellulaire et l'énergie des tissus, y compris au niveau vasculaire pulmonaire. Leur lien avec l'HTAP, bien que peu fréquent, doit être envisagé dans des tableaux cliniques atypiques ou résistants aux traitements classiques.(58–60)

Ces formes, souvent **mal caractérisées**, nécessitent une **évaluation spécialisée approfondie**, car elles peuvent être **partiellement réversibles** si la cause est identifiée et traitée précocement.

Enfin, l'identification précise de la **forme clinique d'HTAP** revêt une importance capitale. Elle conditionne non seulement le **pronostic**, mais aussi la **stratégie thérapeutique individualisée** et la **surveillance à long terme**. Dans ce cadre, le **pharmacien joue un rôle clé** : en tant qu'interlocuteur de proximité, il assure le lien entre les équipes hospitalières spécialisées, les soins de ville et le patient, notamment par le suivi des traitements complexes, la détection d'effets indésirables, et l'éducation thérapeutique. Le **tableau IV** est un récapitulatif des différentes formes de HTAP (61).

Tableau IV : comparatif des principales formes cliniques d'HTAP (groupe 1 - OMS) (61)

Forme clinique	Étiologie / contexte	Population concernée	Particularités cliniques	Pronostic	Implication thérapeutique
HTAP idiopathique (HTAPi)	Cause inconnue	Adulte jeune (souvent femme)	Symptômes progressifs, test de vasoréactivité parfois positif	Variable	Traitements spécifiques (PDE5i, ERA, prostacyclines), test vasoréactif utile
HTAP héréditaire	Mutation BMPR2, ALK1, ENG...	Apparition précoce, histoire familiale	Risque familial, évolution souvent plus sévère	Réservé dans les formes mutées	Suivi génétique familial, traitements similaires à l'HTAPi
HTAP associée à connectivite	Sclérodémie (++), lupus, polyarthrite rhumatoïde	Femme adulte, terrain auto-immun	Peut s'associer à une atteinte interstitielle pulmonaire	Moins bon que l'HTAPi	Prise en charge conjointe pneumologue/interniste, immunosuppresseurs parfois associés
HTAP associée au VIH	Infection VIH chronique	Adulte VIH+, souvent non contrôlé	Parfois révélatrice du VIH ; évolution rapide	Réservé	Traitement antirétroviral optimisé + traitement spécifique HTAP
HTAP associée à l'HT portale	Cirrhose, hypertension portale sans hépatopathie sévère	Cirrhotique (souvent homme)	Syndrome héato-pulmonaire à différencier	Variable selon atteinte hépatique	Transplantation hépatique possible, traitements spécifiques avec précautions
HTAP toxique / médicament use	Anorexigènes (fenfluramine...), amphétamines, cocaïne	Tout âge selon exposition	Déclaration parfois retardée après exposition	Peut-être sévère si tardive	Arrêt du toxique impératif, traitements spécifiques HTAP
HTAP environnementale / infectieuse	Infections virales (VIH, EBV, SARS-CoV-2), pollution, hypoxie,	Variable selon exposition	Peut survenir après infection virale ou exposition prolongée ;	Variable selon cause et terrain	Traitement étiologique (contrôle infection, éviction toxique) ± traitement spécifique de l'HTAP

	toxiques (chimio, solvants)		inflammation et remodelage vasculaire prédominants		
HTAP et cardiopathies congénitales	CIV, CIA, canal artériel, syndrome d'Eisenmenger	Enfant ou adulte non opéré	Cyanose en cas de shunt inversé ; polyglobulie fréquente	Variable selon précocité de la correction	Surveillance multidisciplinaire, traitement palliatif parfois seul recours
HTAP endocrinien e / métabolique	Hyperthyroïdie, hypothyroïdie, maladies mitochondriales	Variable	Parfois réversible si la cause est traitée	Bon si cause traitée	Traitement étiologique prioritaire, ± traitements spécifiques selon persistance

9. Traitements actuels de l'HTAP

9.1. Traitement actuel

En l'absence d'études comparatives entre les différentes options thérapeutiques, le choix du traitement initial repose en grande partie sur l'expérience de l'équipe soignante, l'état de santé du patient et ses préférences personnelles. Le médecin oriente sa décision vers la solution la plus appropriée, en prenant en compte la gravité de l'HTAP, le niveau de dyspnée, ainsi que les éventuelles contre-indications. Son objectif est de maximiser les bénéfices tout en minimisant les effets secondaires potentiels.(62)

Pour guider cette démarche, les recommandations internationales, notamment celles basées sur la classification fonctionnelle de la NYHA, peuvent servir de référence. Cette approche personnalisée exige un suivi médical rigoureux pour surveiller l'évolution de la maladie. En général, la NYHA suggère un traitement par époprosténol (Veletri®) administré en perfusion continue. (63)

Par ailleurs, la Haute Autorité de Santé (HAS) propose, à partir des données disponibles, un algorithme d'aide à la décision pour la prise en charge de l'HTAP, tel qu'illustré dans la **figure 5**.

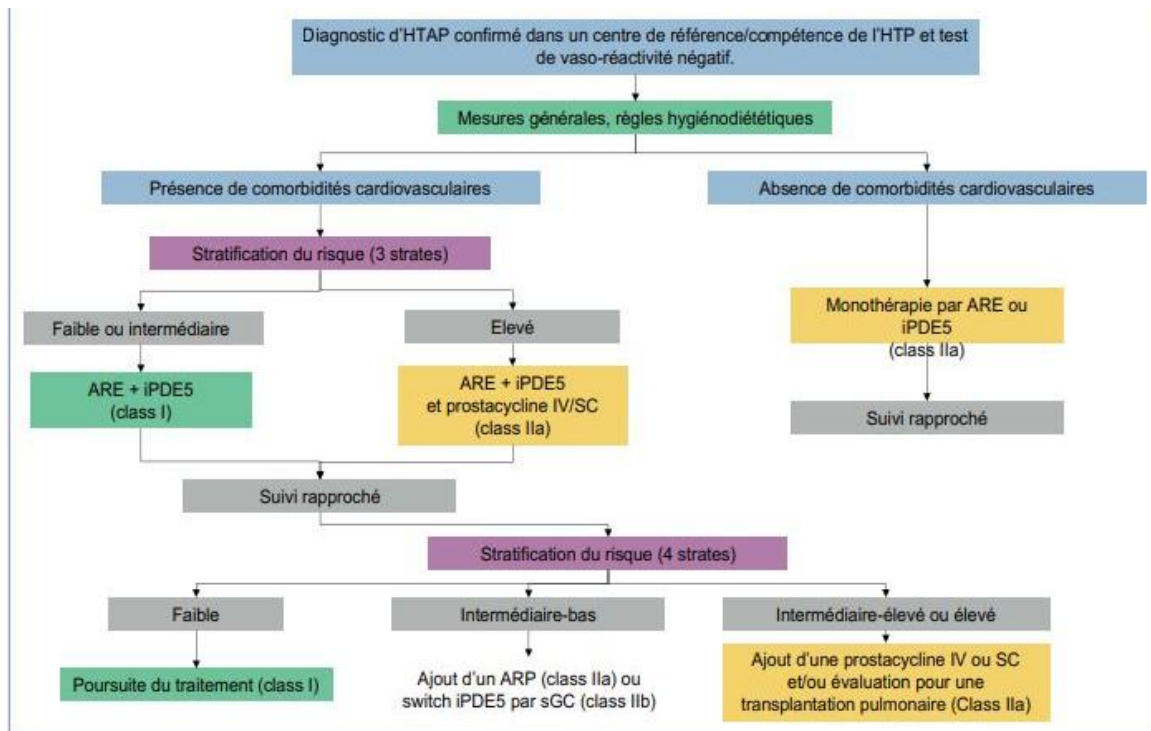


Figure 5 : arbre décisionnelle de la prise en charge thérapeutique de HTAP,(d'après Humbert et al).(64)

Le déséquilibre biochimique explicité dans le paragraphe 4 a conduit au développement de **plusieurs classes thérapeutiques ciblées**, visant à restaurer un équilibre vasculaire plus favorable(17) :

- **Les analogues de prostacyclines** (époprosténol, iloprost, tréprosténol) compensent la déficience en PGI₂, en favorisant la vasodilatation, l'inhibition de la prolifération cellulaire et l'antiagrégation plaquettaire. (11)
- **Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline** (bosentan, ambrisentan, macitentan) bloquent les effets vasoconstricteurs et mitogènes de l'ET-1, permettant une amélioration de la perfusion pulmonaire. (65)
- **Les inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 (PDE5)** (sildénafil, tadalafil) agissent en augmentant les niveaux intracellulaires de GMPc, potentialisant ainsi l'effet vasodilatateur de l'oxyde nitrique. (66)

- D'autres pistes pharmacologiques ciblent la **voie de la sérotonine** (inhibiteurs du transporteur 5-HTT) ou du **thromboxane A₂** (antagonistes du récepteur TP), bien qu'elles soient encore à un stade préclinique ou en phase d'évaluation clinique. (14)

Ces approches thérapeutiques, fondées sur la modulation des voies de signalisation impliquées dans l'HTAP, représentent le socle de la stratégie actuelle de prise en charge. Leur combinaison et leur personnalisation selon les profils physiopathologiques des patients constituent un domaine en plein essor.

9.2. Traitement combiné

Il n'existe pas non plus d'accord formel concernant ce protocole thérapeutique. En général, il est proposé en seconde intention lorsque le traitement initial n'a pas donné les résultats escomptés, ou bien d'emblée chez les patients présentant une forme sévère de la maladie. Ce traitement repose sur une combinaison d'un médicament oral comme le Bosentan (Tracleer®) ou le Sildénafil (Revatio®) associé à une thérapie intraveineuse à base d'Epoprosténol (Vélétri®), ou encore à un analogue de la prostacycline administré par voie inhalée ou sous-cutanée.(67,68)

L'Epoprosténol (Vélétri®), le Bosentan (Tracleer®), l'Iloprost (Ilomedine®) et le Sildénafil (Revatio®) sont tous classés parmi les médicaments dits « orphelins ». Ce terme désigne les traitements développés spécifiquement pour les maladies rares. Afin de garantir aux personnes atteintes de ces pathologies un accès équivalent aux soins, l'Union européenne a mis en place une législation incitative encourageant les laboratoires à investir dans ce domaine. Toutefois, leur prescription initiale doit être validée par un centre de référence spécialisé dans l'hypertension artérielle pulmonaire.(69)

9.3. Prostacyclines et analogues

La déficience en vasodilatateurs comme la prostacycline a orienté le traitement vers l'administration exogène de prostacycline ou d'analogues, dont les effets sont antiprolifératifs et vasodilatateurs.

A. EPOPROSTENOL (VELETRI®)

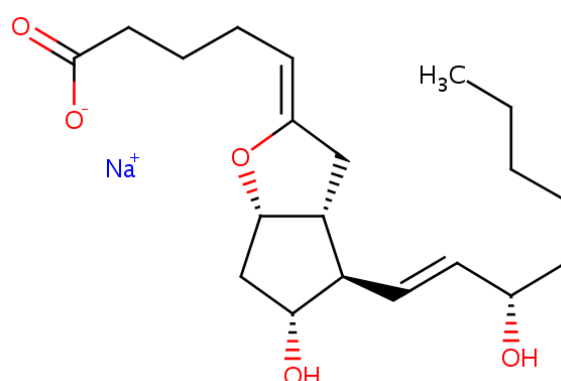


Figure 6 : Structure développée de la molécule époprostenol (VELETRI®)(70)

1) Indication thérapeutique :

Ce traitement est destiné à une administration prolongée par perfusion veineuse continue chez les patients atteints d'HTAP idiopathique ou liée à une connectivité, en classe fonctionnelle III ou IV selon la classification NYHA. Il est envisagé uniquement lorsque les approches conventionnelles (anticoagulants, diurétiques, oxygénothérapie, vasodilatateurs oraux, digitaliques) ne permettent pas un contrôle satisfaisant de la maladie.

La mise en place de ce traitement repose sur la présence d'au moins un des critères hémodynamiques suivants :

- Résistance vasculaire pulmonaire (RVP) supérieure à 20 unités Wood/m²
- Index cardiaque (IC) inférieur à 2,5 L/min/m²
- Pression dans l'oreillette droite (POD) dépassant 10 mmHg
- Saturation veineuse en oxygène (SvO₂) inférieure à 63 %

L'initiation du traitement doit impérativement se faire dans un service hospitalier spécialisé en pneumologie, équipé d'unités de soins intensifs et d'exploration cardiologique invasive, avec une équipe formée spécifiquement à la prise en charge de l'HTAP et à l'utilisation du Flolan®.(71)

2) Propriétés pharmacologiques :

L'époprostenol (Figure 6) appartient à la classe des **prostacyclines de synthèse**, une catégorie thérapeutique clé dans la prise en charge de l'HTAP, en particulier chez les patients à haut risque ou en échec des autres traitements. La **prostacycline**, molécule naturellement produite par l'endothélium vasculaire, est reproduite de manière synthétique pour exploiter ses effets physiologiques. Elle agit principalement comme un **vasodilatateur puissant** des artères pulmonaires mais également systémiques, permettant une **réduction significative des résistances vasculaires pulmonaires** et donc un allègement de la charge imposée au ventricule droit. En parallèle, elle possède des **propriétés antiagrégantes plaquettaires**, limitant la formation de microthrombi dans la circulation pulmonaire, et exerce un **effet antiprolifératif** sur les cellules musculaires lisses vasculaires, participant ainsi à **freiner le remodelage vasculaire pathologique** caractéristique de l'HTAP (Figure 7). L'ensemble de ces mécanismes contribue à une **amélioration de la capacité fonctionnelle, des paramètres hémodynamiques et de la survie** chez les patients traités (71,72). Toutefois, son utilisation peut être associée à des **effets indésirables fréquents**, notamment des céphalées, des bouffées vasomotrices, des douleurs mandibulaires ou des troubles digestifs, qui doivent être surveillés et pris en compte dans l'ajustement du traitement. (73)

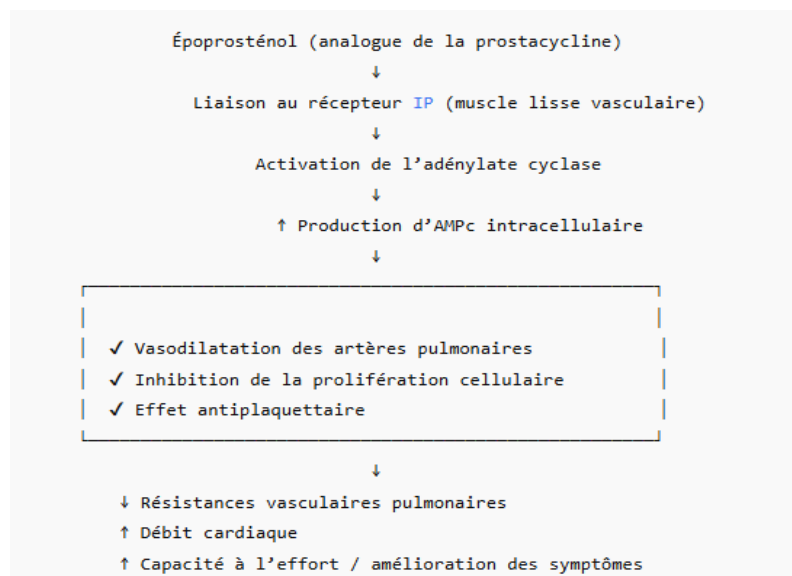


Figure 7 : Mécanisme d'action de l'époprostenol (figure faite par ia).

Les indications, mécanismes, et autres informations sont retrouvés dans le Résumé des Caractéristiques Principales du Produit (RCP) l'époprosténol (VELETRI®).(74).

3) Effets indésirables et contre-indications

Le **tableau V** résume les principaux effets indésirables du médicament

Tableau V : principaux effets secondaires de l'époprosténol .

Catégorie	Effets indésirables
Fréquents	- Bouffées de chaleur / rougeurs - Céphalées - Nausées, vomissements, diarrhées - Douleurs abdominales - Douleurs musculaires ou articulaires - Anxiété, nervosité
Cardiovasculaires	- Hypotension artérielle - Tachycardie - Palpitations
Liés à la perfusion IV	- Infections au niveau du cathéter - Occlusion ou déplacement du cathéter - Douleurs au point d'injection
Effets hématologiques	- Risque de saignement accru (effet antiplaquettaire)
Rares mais graves	- Œdème pulmonaire non cardiogénique (notamment chez les patients avec maladie veino-occlusive) - Hémorragies sévères
Autre risque important	- Rebond sévère de l'HTAP en cas d'arrêt brutal du traitement (demi-vie très courte)

Contre-indications de l'époprosténol

L'époprosténol est **formellement contre-indiqué** dans les situations suivantes :

- **Hypersensibilité** connue à la substance active ou à l'un des excipients de la formulation.

- **Insuffisance cardiaque congestive** résultant d'un dysfonctionnement sévère du ventricule gauche, dans laquelle l'administration du médicament pourrait aggraver la défaillance hémodynamique.
- **Suspicion ou présence d'une maladie veino-occlusive pulmonaire**, mise en évidence à partir des antécédents médicaux, de l'examen clinique, des résultats du scanner thoracique ou du lavage broncho-alvéolaire. La survenue d'un **œdème pulmonaire**, qu'il soit clinique ou radiologique, au début du traitement par époprosténol doit également conduire à interrompre ou à contre-indiquer son utilisation.

4) Efficacité clinique – Epoprosténol

Études majeures / données récentes

- Une revue récente sur l'**époprosténol et l'HTAP**, faisant le point sur 20 ans d'expérience clinique, rappelle que l'époprosténol intraveineux reste une référence inégalée pour la survie, notamment dans les formes sévères (classe fonctionnelle III/IV) ; les formulations modernes (thermostables) sont également discutées pour améliorer la tolérance du traitement. (75)
- Dans une étude publiée en 2022, l'**époprosténol AS (Veletri®)** a montré une **tolérance et une sécurité comparables** aux formulations antérieures, confirmant la faisabilité de cette version dans la pratique clinique moderne. (76)
- Dans la revue *How a Most Unlikely Drug Changed the Outcome of Pulmonary ...* (2025), il est rappelé que l'époprosténol demeure le seul médicament ayant démontré un **bénéfice de survie prouvé** dans l'HTAP. (72)
- Une étude de tendances de mortalité en HTAP (2022) souligne que l'introduction de l'époprosténol dans les années 1990 a transformé la prise en charge et contribué aux meilleurs résultats observés depuis dans la maladie. (77)

Limites / défis persistants :

- Complexité de l'administration (perfusion continue, cathéter central, risque infectieux).

- Risques associés à la technique (infections, septicémie liée au cathéter) reconnus dans la littérature moderne.

- L'époprosténol **n'est pas curatif** : il n'inverse pas le processus pathologique, même s'il améliore le débit cardiaque (CO) par vasodilatation pulmonaire / réduction de la post-charge droite.

- Données à long terme actuelles limitées : les études sont davantage centrées sur l'optimisation des formulations, la tolérance et les transitions plutôt que des essais randomisés à long terme.(71)

B. TREPROSTINIL (REMODULIN®)

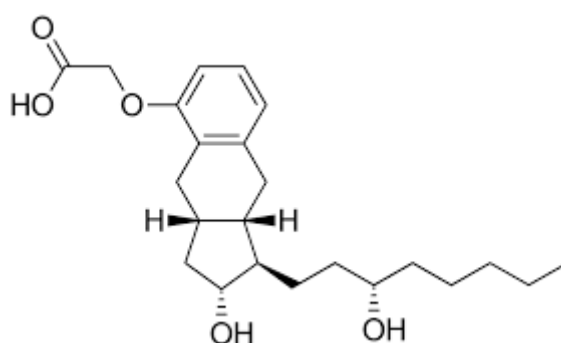


Figure 8 : Formule développée de la molécule du tréprostinil (78)

1) Indication thérapeutique

Le tréprostinil (**Figure 8**) est un analogue de la prostacycline (PGI₂) utilisé dans l'HTAP (groupe 1) dans ses formes modérées à sévères, souvent en classe fonctionnelle III/IV. Il peut être administré par voie inhalée, orale, sous-cutanée ou en intraveineuse, selon la formulation. Il est utilisé pour améliorer la tolérance à l'effort, ralentir la progression de la maladie et, en association, optimiser les effets sur la vasodilatation pulmonaire.

2) Propriétés pharmacologiques

Le **tréprostinil** est un analogue stable de la **prostacycline (PGI₂)** qui reproduit les effets physiologiques de ce dernier tout en présentant une meilleure stabilité chimique et une demi-vie plus longue. Il agit principalement en activant les **récepteurs IP** localisés sur les cellules musculaires lisses vasculaires et les plaquettes, stimulant la production intracellulaire d'**AMPc**, ce qui entraîne une **vasodilatation pulmonaire sélective**, une **inhibition de l'agrégation plaquettaire** et un **effet antiprolifératif** sur les cellules musculaires lisses. Des études récentes montrent également une activité partielle sur les récepteurs **EP₂** et **DP₁**, contribuant à ses effets anti-inflammatoires et cytoprotecteurs.(79)

Sur le plan pharmacodynamique, le tréprostinil induit une **réduction significative des résistances vasculaires pulmonaires (RVP)** et une **amélioration du débit cardiaque**, effets observés de façon cohérente dans plusieurs essais (80).

Par voie **sous-cutanée** Remodulin® assure une perfusion continue utile dans les formes avancées. (81). La formulation **inhalée** cible préférentiellement les zones ventilées du poumon, optimisant le rapport ventilation-perfusion (V/Q) et limitant l'hypotension systémique ; la forme **poudre sèche inhalée (Tyvaso DPI® non commercialisé en France)** procure une action vasodilatatrice rapide et durable, sans altération majeure de la pression systémique, tout en améliorant la tolérance pulmonaire comparativement aux prostacyclines intraveineuses.(82)

Globalement, les données récentes suggèrent que le tréprostinil exerce des effets **vasodilatateurs, antiprolifératifs et antithrombotiques** comparables à ceux de la prostacycline native.(79)

3) Effets indésirables et contre-indications (83)

Effets indésirables

Les effets indésirables du tréprostinil sont principalement liés à son action vasodilatatrice et à son mode d'administration (sous-cutané, intraveineux ou inhalé).

Effets très fréquents :

- Céphalées, bouffées de chaleur, nausées, diarrhées, douleurs abdominales ;
- Réactions locales au site d'injection (douleur, rougeur, induration) pour les formes sous-cutanées ;
- Toux, irritation bronchique ou oropharyngée pour la forme inhalée.

Effets fréquents :

- Hypotension artérielle modérée, vertiges, palpitations ;
- Vomissements, douleurs musculaires ou articulaires ;
- Anxiété, érythème, rash cutané, œdème périphérique léger.

Effets peu fréquents à rares :

- Syncope, malaise, œdème périphérique important ;
- Troubles de la coagulation et saignements (épistaxis, hémorragie digestive, ecchymoses) liés à l'effet antiplaquettaire ;
- Infections ou sepsis liés au cathéter pour les voies IV/SC ;
- Réactions d'hypersensibilité (rash, prurit, exceptionnellement choc anaphylactique).

Effets graves rapportés :

- Œdème pulmonaire non cardiogénique (notamment en cas de maladie veino-occlusive pulmonaire non diagnostiquée) ;
- Complications infectieuses sévères (bactériémie, septicémie) ;
- Hypotension symptomatique marquée ;
- Hémorragies sévères.

Contre-indications

L'utilisation du tréprostinil est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité connue au tréprostinil ou à l'un des excipients de la préparation ;
- Hypotension artérielle sévère ou instable ;

- Saignement actif ou pathologie hémorragique non contrôlée ;
- Maladie veino-occlusive pulmonaire confirmée ou suspectée ;
- Insuffisance cardiaque gauche sévère ou décompensée ;
- Œdème pulmonaire survenu à l'introduction d'un traitement par prostacycline (signe évocateur d'une contre-indication) ;
- Pathologie hépatique sévère (stade Child-Pugh C) pour les formes orales, du fait du risque d'accumulation du médicament ;
- Insuffisance rénale terminale avec hémodialyse non compatible avec une perfusion continue ;
- Grossesse et allaitement : l'utilisation n'est pas recommandée, sauf bénéfice maternel clairement supérieur au risque fœtal potentiel.

4) Efficacité clinique

- L'étude **INCREASE** (dans la maladie pulmonaire interstitielle avec hypertension pulmonaire) a montré que l'inhalation de tréprostinil réduit le risque de progression clinique, et une prolongation d'usage post-événement maintient un bénéfice.(84)
- L'étude **Efficacy of Inhaled Tréprostinil on Multiple Disease Progression** (2021) montre que les patients recevant du tréprostinil inhalé ont un taux d'événements de progression clinique moindre que ceux sous placebo, et moins de récurrences.(80)
- Un article sur le **tréprostinil oral dans l'HTAP** démontre une amélioration de la capacité à l'effort (6MWD) et un effet de retardement de la progression clinique.(85)
- Une étude sur la **forme inhalateur de poudre sèche inhalée à long terme**, non commercialisée en France, montre que l'utilisation prolongée est bien tolérée et peut stabiliser la maladie. (86)

5) Limites et contraintes du traitement (87)

- La **tolérance à long terme** dépend fortement de l'ajustement posologique et du suivi rigoureux, surtout dans les formes orales où les effets gastro-intestinaux peuvent limiter l'augmentation de dose.

C. ILOPROST (ILOMEDINE®)

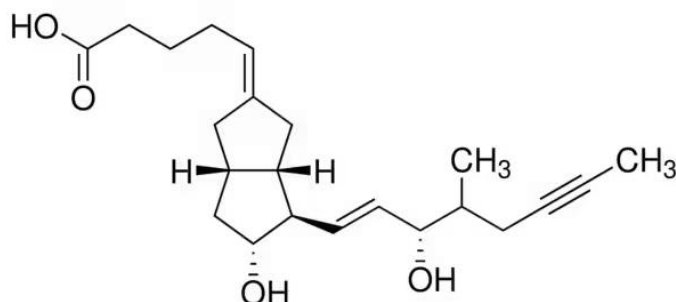


Figure 9 : Structure de la molécule de iloprost (11)

1) Indication thérapeutique

L'Iloprost (Illomedine®, Ventavis® n'étant pas commercialisé en France) est un analogue synthétique de la prostacycline (PGI₂) (**Figure 9**), indiqué dans le traitement de l'HTAP appartenant au groupe 1 de la classification de l'OMS. Il est prescrit chez les patients présentant une HTAP idiopathique, héréditaire ou associée à une connectivite, notamment la sclérodermie systémique, et classés en **stade III ou IV selon la classification NYHA**.

Son objectif est d'améliorer la tolérance à l'effort, de réduire les symptômes liés à la vasoconstriction pulmonaire et de ralentir la progression du remodelage vasculaire.

L'Iloprost est considéré comme une **option thérapeutique spécifique** dans les formes modérées à sévères de la maladie, soit en **monothérapie**, soit en **association** avec d'autres traitements tels que les inhibiteurs de la PDE5 (ex. : sildénafil) ou les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ex. : bosentan). Des études récentes confirment son efficacité en thérapie combinée, notamment lorsqu'il est associé à des agents des voies NO-sGC ou de l'endothéline (88).

2) Propriétés pharmacologiques

L'Iloprost appartient à la **classe pharmacologique des prostacyclines et analogues**. Il reproduit les effets physiologiques de la prostacycline endogène, un médiateur vasodilatateur naturellement sécrété par l'endothélium.

Ses principales actions reposent sur :

- Une **vasodilatation sélective** du lit vasculaire pulmonaire, induisant une réduction significative de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) et des résistances vasculaires pulmonaires (RVP).
- Une **inhibition de l'agrégation plaquettaire**, limitant le risque de microthromboses dans la microcirculation pulmonaire.
- Un **effet antiprolifératif** sur les cellules musculaires lisses vasculaires, contribuant à freiner le remodelage artériel pulmonaire.
- Des **propriétés anti-inflammatoires**, par modulation de la production de cytokines pro-inflammatoires et de molécules d'adhésion endothéliales.

Sur le plan pharmacocinétique, l'Iloprost présente une **courte demi-vie plasmatique (20 à 30 minutes)**, nécessitant des administrations répétées pour maintenir un effet vasodilatateur constant..(89)

3) Mécanisme d'action

Dans le contexte de l'HTAP, l'Iloprost compense la **carence endothéliale en prostacycline** observée dans la maladie. Ces effets physiopathologiques justifient pleinement son utilisation dans les stratégies thérapeutiques modernes, souvent en **association séquentielle ou combinée** avec d'autres agents ciblant la voie NO-sGC ou la voie de l'endothéline. L'Iloprost agit en se liant spécifiquement aux **récepteurs IP** (prostacycline) présents sur les cellules musculaires lisses et sur les plaquettes. L'activation de ces récepteurs stimule la production intracellulaire d'AMPc (adénosine monophosphate cyclique), ce qui entraîne :

- une **relaxation des fibres musculaires lisses vasculaires**, induisant une vasodilatation rapide,
- une **inhibition de la prolifération cellulaire** dans la média,

- et une **diminution de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaires**.

Ces effets contribuent à réduire la charge ventriculaire droite et à améliorer les échanges gazeux pulmonaires.

4) Effets indésirables et contre-indications(90)

Effets indésirables

Des manifestations peu courantes mais sérieuses ont été rapportées, telles que syncopes, œdèmes périphériques, hémorragies mineures (notamment chez des patients sous anticoagulants), et bronchospasmes chez les sujets sensibles.

Contre-indications

L'utilisation de l'iloprost est déconseillée dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à l'iloprost ou à l'un des excipients.
- Pathologies hémorragiques évolutives telles que : ulcères gastro-duodénaux actifs, traumatismes récents, hémorragies intracrâniennes.
- Coronopathie grave ou angor instable, infarctus du myocarde dans les 6 mois précédents.
- Insuffisance cardiaque décompensée non stabilisée.
- Troubles sévères du rythme cardiaque ou antécédent récent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire (dans les 3 mois).
- Hypertension artérielle pulmonaire associée à une maladie veino-occlusive pulmonaire.
- Grossesse et allaitement (en l'absence de données suffisantes)

5) Efficacité clinique

L'efficacité de l'Iloprost a été démontrée dans plusieurs essais cliniques, dont l'étude pivot **AIR (Aerosolized Iloprost Randomized)** menée par Olschewski et al. (2002). Cet essai multicentrique, randomisé et contrôlé contre placebo, a inclus **203 patients** atteints d'HTAP idiopathique ou associée à une connectivite. Après 12 semaines de traitement par Iloprost inhalé (6 à 9 inhalations par jour), les résultats ont montré :

- une amélioration significative de la **distance parcourue au test de marche de 6 minutes (6MWT)**,
- une baisse moyenne de la **PAPm** de 5 à 10 mmHg,
- une augmentation du **débit cardiaque**,
- et une amélioration de la **classe fonctionnelle NYHA** d'au moins un stade chez près de 25 % des patients.

Plus récemment, une méta-analyse de 2024 a confirmé que l'Iloprost, en monothérapie ou adjuvant, améliore la capacité d'effort, abaisse les paramètres hémodynamiques et améliore les résultats à long terme.(11)

Une autre étude monocentrique japonaise a évalué les changements hémodynamiques à long terme sous Iloprost inhalé en association, montrant des améliorations soutenues de la PAPm et de la RVP sur plusieurs mois.(88)

6) Limites et contraintes du traitement

Malgré son efficacité démontrée, l'Iloprost présente plusieurs limites d'utilisation :

- Les **effets indésirables dose-dépendants** (céphalées, hypotension) nécessitent parfois un ajustement progressif de la posologie.

Cependant, sa **tolérance globale favorable** et son **administration non invasive** en font une alternative intéressante pour les patients ne pouvant bénéficier de perfusions continues d'époprosténol. Les **recommandations ESC/ERS 2022** confirment la place de l'Iloprost comme un traitement de choix chez les patients atteints d'HTAP en stade fonctionnel avancé,(91)

9.4. Inhibiteurs de la PDE5

Ces médicaments agissent en empêchant la dégradation du GMPc intracellulaire, ce qui favorise la relaxation musculaire. Le GMPc activé stimule des kinases spécifiques qui phosphorylent les canaux potassiques, entraînant une sortie d'ions potassium. Cette hyperpolarisation de la membrane des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires réduit l'ouverture des canaux

calciques dépendants du voltage, diminuant ainsi l'entrée de calcium, avec pour résultat : une vasodilatation et une action antiproliférative sur les cellules musculaires vasculaires.

A. Sildénafil (Revatio®)

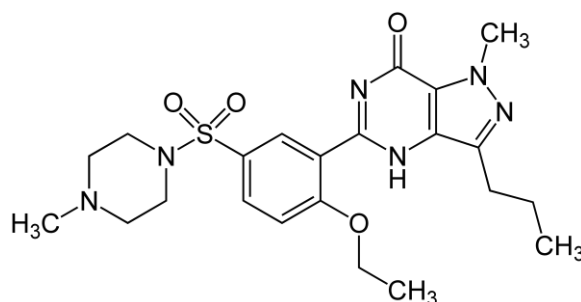


Figure 10 : Structure de la molécule Sildénafil (92)

1) Indication thérapeutique :

Le sildénafil (Figure 10) est utilisé chez les patients en classe fonctionnelle II ou III (OMS) souffrant d'HTAP idiopathique. Son efficacité est aussi prouvée dans les formes associées à des connectivites ou à des cardiopathies congénitales réparées ou non, ou à d'autres étiologies adaptées.(93)

Les recommandations récentes continuent de placer les inhibiteurs de PDE-5 comme une option de traitement orale de base, souvent en monothérapie ou en association avec d'autres classes (antagonistes des récepteurs de l'endothéline, agonistes de la voie du NO, etc.).(94)

2) Propriétés pharmacologiques :

Les **inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5)**, représentent une option thérapeutique bien établie dans la prise en charge de l'HTAP. Initialement développés pour le traitement des troubles de l'érection, ces molécules se sont révélées efficaces dans le contexte de l'HTAP en raison de leur capacité à **induire une vasodilatation ciblée du lit vasculaire pulmonaire**. (95)

Leur mécanisme d'action repose sur l'**inhibition sélective et puissante de la PDE-5**, une enzyme responsable de la dégradation du **guanosine monophosphate cyclique (GMPc)**, un

messenger intracellulaire activé par le **monoxyde d'azote (NO)**. En bloquant cette enzyme, les inhibiteurs de PDE-5 **prolongent et amplifient l'effet vasodilatateur du NO**, réduisant ainsi les résistances vasculaires pulmonaires (Figure 11). Outre leurs effets hémodynamiques, ils possèdent également des **propriétés antiprolifératives** au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire, contribuant à **limiter le remodelage pathologique** observé dans l'HTAP. (96)

Bien que leur effet sur la circulation systémique soit plus modéré, ils peuvent entraîner une baisse modérée de la pression artérielle. Globalement bien tolérés, ces traitements améliorent la **capacité d'exercice, les symptômes, et parfois les paramètres hémodynamiques**, ce qui en fait une composante essentielle de la stratégie thérapeutique, souvent utilisée en association avec d'autres classes médicamenteuses.(94).

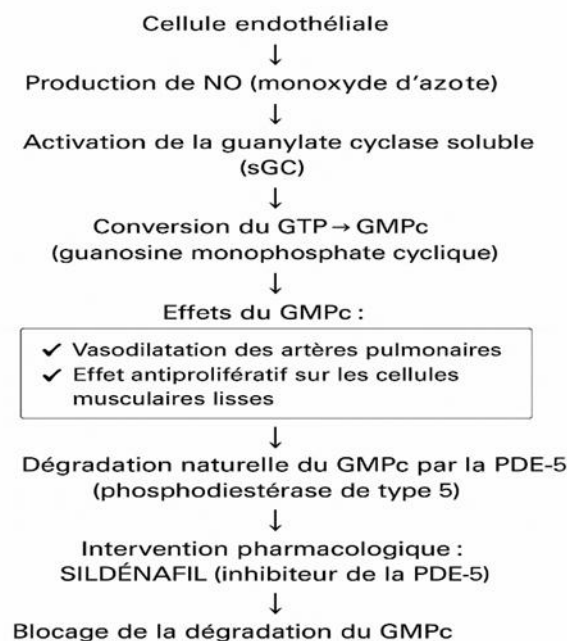


Figure 11 : mécanisme d'action de la Silénafil (faite par ia)

3) Effets indésirables et contre-indication (97)

Effets indésirables

Chez les patients traités par sildénafil pour l'HTAP, les effets indésirables les plus fréquemment observés sont des céphalées, des bouffées vasomotrices, des douleurs musculaires ou osseuses,

des troubles digestifs (diarrhées), des vertiges ou palpitations liés à une hypotension modérée. Des effets moins fréquents mais plus graves ont également été rapportés : perte soudaine de la vision, priapisme, hypotension sévère, hémorragies, arythmies, ou interaction dangereuse avec des dérivés nitrés ou des inhibiteurs du CYP3A4.

Contre-indications

L'usage du sildénafil est formellement contre-indiqué dans les circonstances suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- Prise concomitante de dérivés nitrés sous quelque forme que ce soit (orale, sublinguale, transdermique ou inhalée) ;
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde récent, angor instable ;
- Hypotension artérielle sévère non contrôlée ;
- Insuffisance hépatique sévère ;
- Association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex. ritonavir) sans adaptation de dose ;
- Maladie veino-occlusive pulmonaire confirmée ou suspectée (dans le contexte de l'HTAP) ;
- Grossesse ou allaitement sauf en cas de strict bénéfice maternel.

4) Efficacité clinique

L'essai **SUPER-1**, en double aveugle, multicentrique, a randomisé des patients atteints d'HTAP (idiopathique, connectivités, shunts corrigés) à placebo ou à des doses de sildénafil (20, 40, 80 mg TID). Les résultats montrent un gain significatif de 6MWD par rapport au placebo (environ +45 à +50 m selon les doses), ainsi que des améliorations hémodynamiques (réduction de la pression pulmonaire moyenne, diminution des résistances vasculaires pulmonaires). (93)

L'extension en ouvert (SUPER-2) a montré que la réponse pouvait se maintenir au-delà de 1 an, avec une proportion de patients qui conservaient ou amélioraient leur classe fonctionnelle.

Des études plus récentes visent à mieux caractériser la dose optimale (voir l'étude HOEPER 2024 comparant 5, 20, 80 mg TID) : cette étude a démontré la non-infériorité de 80 mg TID par

rapport à 5 mg TID en termes de mortalité, avec un avantage sur la 6MWD et le temps avant aggravation clinique. (95)

Par ailleurs, des méta-analyses récentes confirment la tolérance et l'efficacité du sildénafil, notamment chez des sous-groupes (par exemple populations asiatiques) : réduction de la pression pulmonaire moyenne, amélioration de la 6MWD, diminution du NT-proBNP, etc.

Chez les enfants ou dans les HTAP liées aux cardiopathies congénitales, des études récentes montrent une réduction significative de la pression pulmonaire (PAP moyenne, PAP systolique) et des bénéfices sur des critères de séjour hospitalier postopératoire, ventilation, etc. (98)

5) Limites / points à noter

- L'amélioration de la 6MWD (quelques dizaines de mètres) est modeste mais cliniquement pertinente dans ce contexte.
- Le sildénafil n'a pas, dans certaines études, démontré de prolongation claire du temps avant aggravation (time to clinical worsening) par rapport au placebo, bien que certaines extensions ouvertes ou méta-analyses suggèrent un effet favorable.
- Le bénéfice à long terme sur la mortalité n'a pas été solidement démontré dans tous les essais, ce qui incite à une approche combinée et un suivi attentif.

B. TADALAFIL (ADCIRCA®)

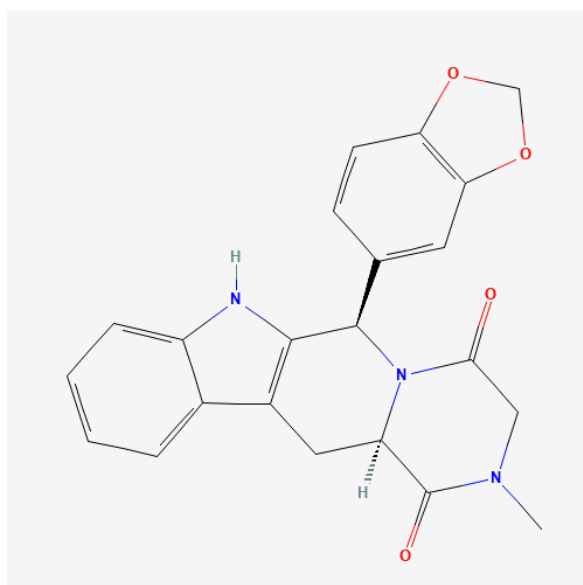


Figure 12 : structure de la molécule tadalafil (99)

Ayant détaillé le mécanisme d'action des Inhibiteurs de la PDE5 avec la molécule précédente, ici nous ne donnerons que les informations essentielles sur la molécule.

1) Indication thérapeutique

Utilisé dans la prise en charge de l'HTAP idiopathique ou liée à une connectivité, chez les patients présentant une classe fonctionnelle II ou III selon la classification de l'OMS. Son objectif est d'améliorer les capacités à l'effort.(94)

2) Propriétés pharmacologiques

Le tadalafil (figure 12) est un inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5), enzyme largement exprimée dans la circulation pulmonaire. Son inhibition entraîne une augmentation des taux de GMPc, favorisant ainsi la vasodilatation (Figure 13).(100)

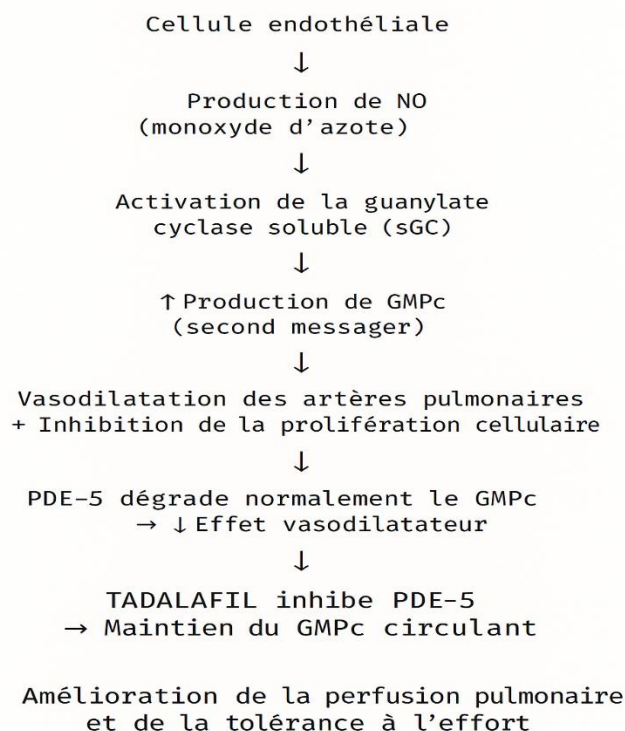


Figure 13 : mécanisme d'action du tadalafil (faite par ia)

3) Effets indésirables et contre-indication

Effets indésirables

Chez les patients traités par Tadalafil pour l'HTAP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont (101):

- céphalées, bouffées vasomotrices, douleurs dorsales ou des membres, dyspepsie (inconfort digestif) ;
- myalgies, réactions nasopharyngées (par exemple congestion nasale), et transpiration excessive.

Des effets moins fréquents mais plus sérieux ont également été observés :

- syncope, hypotension, perturbations visuelles (neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique), perte soudaine d'audition.

Contre-indications

L'usage du Tadalafil est formellement contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un de ses excipients ;
- infarctus du myocarde récent (dans les 90 jours précédents) ;
- hypotension artérielle sévère ($< 90/50$ mmHg) ;
- prise concomitante de dérivés nitrés sous quelque forme que ce soit (orale, sublinguale, transdermique ou inhalée) en raison du risque d'hypotension majeure ;
- association avec les stimulateurs de la guanylate cyclase (ex. Riociguat) en raison d'un risque accru d'hypotension symptomatique.

4) Efficacité clinique

Études majeures :

L'essai PHIRST-1 (essai pivot, randomisé, 16 semaines) a évalué plusieurs doses de tadalafil en monothérapie chez des patients HTAP (classes II–III). Le **tadalafil 40 mg 1×/j** a **amélioré significativement la 6MWD** vs placebo et des paramètres hémodynamiques ; la **tolérance** était globalement bonne. PHIRST-2 (extension en ouvert) a montré un **maintien des bénéfices jusqu'à ~1 an**.(102)

Données pédiatriques récentes :

un **essai de phase 3** (double-aveugle 24 semaines + extension 2 ans) chez l'enfant/adolescent (<18 ans) en **add-on** d'un antagoniste de l'endothéline a montré un **profil d'efficacité et de sécurité acceptable** ; d'autres séries en pratique réelle (formes buvables/suspensions) confirment la **faisabilité et l'observance** (demi-vie longue, 1 prise/j).(103)

Thérapies combinées modernes :

– **Macitentan + tadalafil** : l'étude **A DUE** (phase 3, 2024) en **comprimé combiné** a montré des **améliorations hémodynamiques** et de réponse clinique vs monothérapies, soutenant l'intérêt d'une **double association initiale** chez des patients appropriés. Des **données en vie réelle 2025 (OPUS/OrPHeUS)** confirment **persistance du traitement et profils de sécurité comparables**, y compris avec comorbidités cardiovasculaires.(104)

Place du tadalafil dans l'algorithme 2024 : les **recommandations ERS/ESC 2024** intègrent les **PDE5i (dont tadalafil)** comme options clés, souvent **en combinaison initiale** selon le risque ; l'**algorithme actualisé** précise l'escalade thérapeutique.(94)

5) Limites / points à noter

Le **gain de 6MWD** sous tadalafil est **modéré** (quelques dizaines de mètres), mais **cliniquement pertinent** dans l'HTAP et cohérent avec les seuils de réponse utilisés dans les essais.

Les **données de mortalité à long terme** sous monothérapie PDE5i sont **hétérogènes** ; la stratégie actuelle privilégie souvent **combinaisons précoces** et **évaluation régulière** du risque.

9.5. Antagonistes de l'endothéline

A. BOSENTAN (TRACLEER®)

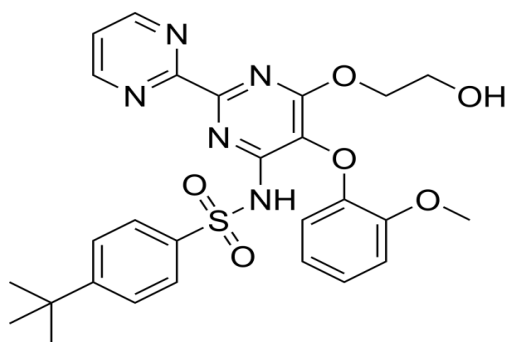


Figure 14 : Structure de la molécule bosentan(105)

1) Indication thérapeutique

Le bosentan (figure 14) est utilisé dans le traitement de l'HTAP chez les patients en classe fonctionnelle III (OMS), qu'elle soit idiopathique, associée à une sclérodémie ou à des cardiopathies congénitales, pour améliorer les symptômes et la tolérance à l'effort.

2) Propriétés pharmacologiques

Les **antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1 (ARE)** constituent une classe thérapeutique majeure dans le traitement de l'HTAP. Ces médicaments, agissent en bloquant les récepteurs de l'**endothéline-1 (ET-1)**, un puissant vasoconstricteur et mitogène dont la production est augmentée chez les patients atteints d'HTAP. Certains ARE, comme le BOSENTAN ou le MACITENTAN, exercent leur action sur les deux types de récepteurs (ETA et ETB), permettant ainsi une **vasodilatation plus complète** et un **meilleur contrôle du remodelage vasculaire**. En bloquant les récepteurs ETA, ils **inhibent la vasoconstriction et la prolifération des cellules musculaires lisses**, tandis que l'action sur les récepteurs ETB contribue à la **clairance de l'endothéline** et à la **libération de monoxyde d'azote (NO)** et de prostacyclines, renforçant l'effet vasodilatateur (Figure 15). Ces traitements sont administrés

par voie orale, ce qui les rend **plus simples d'utilisation** que les prostacyclines administrées en perfusion continue. Toutefois, leur emploi nécessite une **surveillance rigoureuse**, notamment en raison du **risque d'hépatotoxicité** (élévation des transaminases), de **térogénicité** (contre-indication formelle en cas de grossesse) et de **survenue possible d'anémie**. Malgré ces effets indésirables, les ARE ont démontré leur efficacité pour **améliorer la tolérance à l'effort, ralentir la progression de la maladie et stabiliser l'état clinique**, en particulier lorsqu'ils sont utilisés dans le cadre de **stratégies combinées**.(65,106)

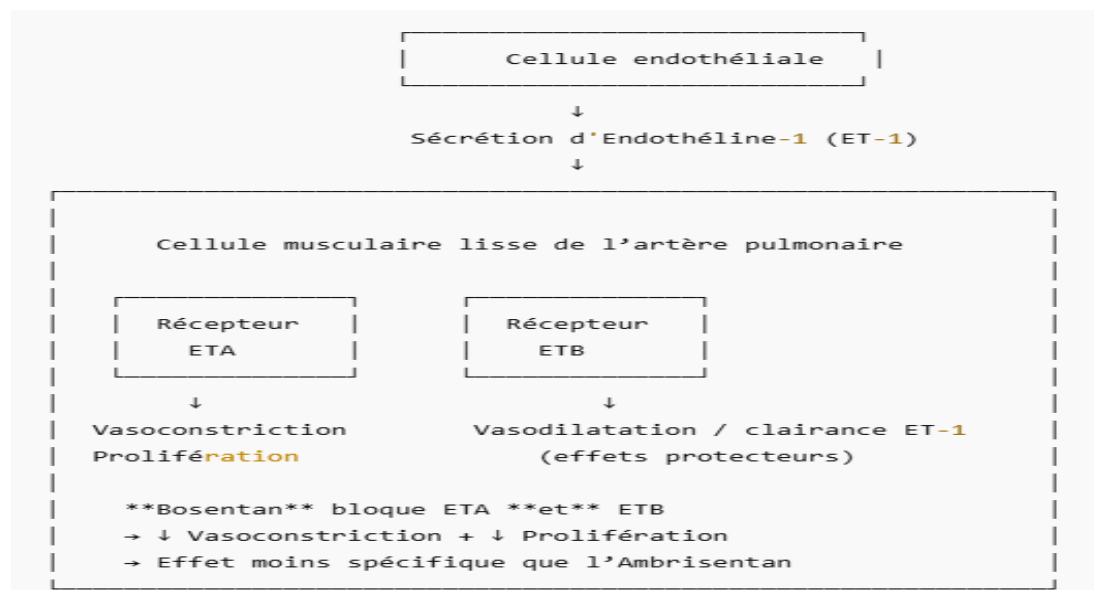


Figure 15 : mécanisme d'action du Bosentan (faite par ia)

3) Effets indésirables et contre-indications (107)

Les effets indésirables les plus souvent rapportés avec le bosentan comprennent notamment des céphalées, des bouffées vasomotrices, des œdèmes périphériques (notamment des membres inférieurs), des troubles biologiques (élévation des transaminases hépatiques, diminution de l'hémoglobine) ainsi que des réactions cutanées ou des palpitations. Des anomalies hépatobiliaires sévères peuvent survenir et nécessitent une surveillance régulière.

Les contre-indications formelles sont :

- une hypersensibilité à la substance ou à l'un des excipients

- une insuffisance hépatique modérée à sévère (classe B ou C de Child-Pugh) ou un taux initial de transaminases $> 3 \times$ la Limite Supérieure de la Normale ;
- l'association avec Cyclosporine A ou le glyburide, en raison d'interactions médicamenteuses reconnues ;
- la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer qui ne disposent pas d'une contraception fiable, compte tenu du risque tératogène démontré chez l'animal.

Surveillance :

Un dosage des enzymes hépatiques est requis avant le traitement, puis régulièrement au cours du suivi. Toute élévation importante nécessite une interruption du traitement.

4) Efficacité clinique

Études majeures :

L'antagoniste des récepteurs de l'endothéline **bosentan** a été largement étudié dans l'HTAP, à la fois en monothérapie et en thérapies combinées.

- L'étude **BREATHE-1** (essai pivot historique) a montré que le bosentan entraînait un gain significatif de la distance de marche (6MWD) et une amélioration des paramètres hémodynamiques par rapport au placebo.
- Des études d'extension en ouvert ont montré un maintien partiel des bénéfices cliniques à long terme chez certains patients, avec amélioration durable de la classe fonctionnelle.
- Dans des études en "vie réelle", bosentan continue de démontrer une efficacité modeste mais constante sur la 6MWD, les hospitalisations et la survie à moyen terme, notamment en association avec d'autres thérapies ciblées (PDE-5, agonistes du GMPc) (96)
- Les méta-analyses récentes évaluant les antagonistes de l'endothéline dans l'HTAP confirment que l'ajout de bosentan réduit la pression pulmonaire moyenne (mPAP) et les résistances vasculaires pulmonaires (PVR), bien que le bénéfice sur la distance de marche soit plus modeste et variable selon les sous-groupes de patients.(94,108)

Limites / points à noter pour le bosentan :

- Le **gain sur la 6MWD** ajouté par le bosentan en association avec d'autres traitements (PDE5, prostacyclines) reste modeste : selon une méta-analyse ouverte, l'ajout de bosentan n'a pas toujours entraîné une amélioration significative de la distance de marche, bien que la pression artérielle pulmonaire moyenne (mPAP) ait été significativement réduite.(109)
- Le **profil hépatotoxique** est une limite importante : le bosentan est associé à des élévations des enzymes hépatiques et requiert une surveillance régulière du foie, ce qui restreint son usage dans certaines populations. (110)
- Le bosentan n'est pas toujours le meilleur choix en première ligne selon l'algorithme actuel : dans les recommandations ESC/ERS 2024, pour certains patients à risque intermédiaire, les associations précoces avec d'autres classes (par exemple des antagonistes de l'endothéline combinés à PDE5 ou agonistes du GMPc) sont favorisées. (94)
- Enfin, certaines combinaisons impliquant le bosentan montrent des résultats variables selon les études : l'hétérogénéité entre les essais, les différences de suivi, et le nombre limité d'études à long terme rendent les conclusions plus prudentes. (96)

B. AMBRISENTAN (VOLIBRIS®)

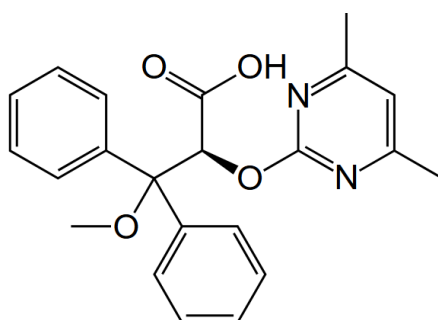


Figure 16 : structure de la molécule ambrisentan(111)

1) Indication thérapeutique

Destiné aux patients atteints d'HTAP idiopathique ou associée à une collagénose systémique, en classe II ou III de l'OMS, dans le but d'augmenter la capacité à l'effort.

2) Propriétés pharmacologiques

Les propriétés pharmacologiques étant les même que pour que le Bosentan nous ne le redétaillerons pas ici.

L'ambrisentan (Figure 16) est administré **par voie orale**, ce traitement est bien toléré et constitue une **option thérapeutique efficace**, notamment en **monothérapie chez les patients à faible risque** ou dans le cadre d'une **bithérapie ciblée**. Toutefois, comme pour les autres antagonistes de l'endothéline, une **surveillance hépatique et hématologique régulière** est recommandée en raison des risques potentiels d'**hépatotoxicité** et d'**anémie**, bien que ceux-ci semblent moins marqués avec les agents sélectifs. Le mécanisme d'action est résumé dans la figure 17.

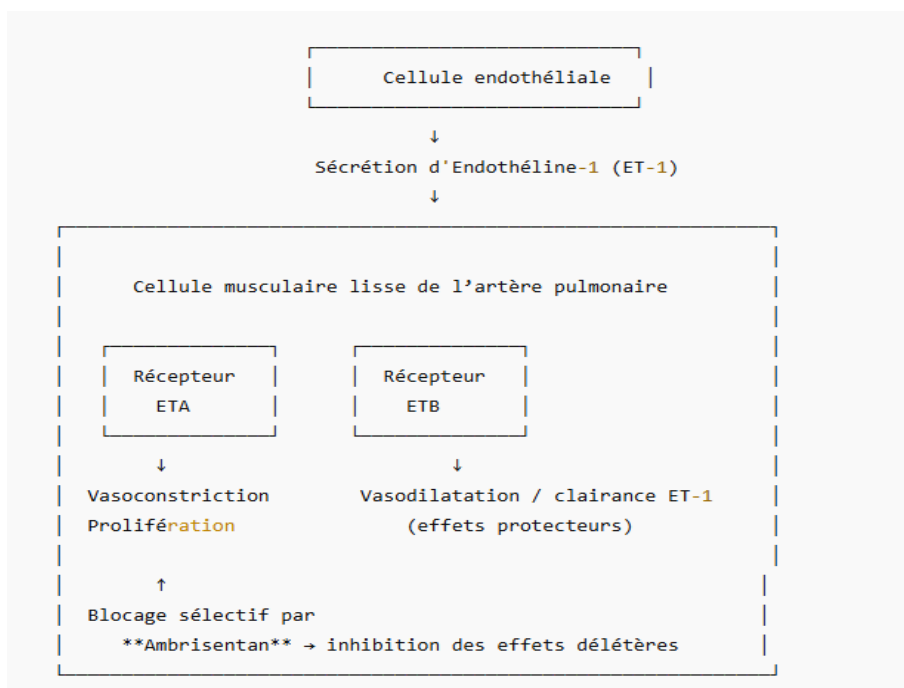


Figure 17 : mécanisme d'action du AMBRISENTAN (faite par ia)

3) Effets indésirables et contre-indications(112)

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sous ambrisentan sont liés à la vasodilatation et à la rétention hydrosodée.

Très fréquents :

- Céphalées, bouffées de chaleur, œdèmes périphériques (notamment des membres inférieurs), congestion nasale, sinusite, et sensations de vertige.

Fréquents :

- Palpitations, hypotension légère à modérée, douleurs abdominales, nausées, rash cutané ou prurit, anémie légère.

Peu fréquents à rares :

- Anémie modérée à sévère nécessitant une surveillance hématologique, élévation des transaminases hépatiques, réactions d'hypersensibilité (rash, urticaire, œdème de Quincke), et atteinte hépatique réversible.
- Dans de rares cas, des anomalies hépatiques graves (cytolyse importante) ont été décrites, imposant l'arrêt définitif du traitement.

Les effets indésirables sont en général dose-dépendants et tendent à apparaître au cours des premières semaines de traitement. Une surveillance régulière de la fonction hépatique et de l'hémoglobine est recommandée.

Contre-indications

L'ambrisentan est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients ;

- Atteinte hépatique sévère (classe B ou C de Child-Pugh) ou taux de transaminases supérieurs à $3 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) avant l'instauration du traitement ;
- Grossesse (risque tératogène connu des antagonistes des récepteurs de l'endothéline) ;
- Femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive efficace ;
- Association avec la **cyclosporine A**, qui augmente significativement les concentrations plasmatiques d'ambrisentan ;
- Insuffisance hépatique modérée à sévère ;
- Enfant ou adolescent (< 18 ans), en raison d'un manque de données de sécurité et d'efficacité.

4) Efficacité clinique – Ambrisentan

Études majeures

L'antagoniste sélectif des récepteurs de l'endothéline **ambrisentan (ETA)** a été évalué en monothérapie et en associations précoces :

- **ARIES-1/2 (essais pivots)** : amélioration significative de la 6MWD et des paramètres cliniques vs placebo, avec un profil de tolérance globalement favorable (élévations hépatiques moins fréquentes que sous bosentan dans les comparaisons indirectes). Bien que ces essais soient historiques, ils fondent l'efficacité de l'ambrisentan et sont repris dans les synthèses récentes et les recommandations 2022–2024. (113)
- **AMBITION (ambrisentan + tadalafil en 1^{re} ligne)** : réduction d'environ **50 %** du risque de première « défaillance clinique » vs monothérapies (résultat pivot, confirmé et largement cité dans des mises au point ultérieures et analyses 2019–2024). Des analyses complémentaires ont montré une **baisse de 63 % des hospitalisations liées à l'HTAP** vs monothérapies. Bénéfices observés aussi dans des sous-groupes sclérodermie/CTD-PAH. (114)
- **Registres / vie réelle récents** : tendance à une efficacité soutenue sur la 6MWD et les hospitalisations lorsqu'il est utilisé **en association précoce** (souvent avec un PDE5i), en cohérence avec les **algorithmes ESC/ERS 2022 et l'actualisation 2024** qui favorisent l'initiation en bithérapie pour de nombreux patients non à haut risque. (34)

5) Limites / points à noter

- **Gain fonctionnel (6MWD) variable** : comme pour l'ensemble des ARE, l'effet sur la 6MWD peut être **modeste** en monothérapie et **dépendre des sous-groupes** ; l'impact hémodynamique (mPAP, PVR) est généralement favorable mais hétérogène selon les études.(115)
- **Tolérance** : **moins d'hépatotoxicité** que bosentan dans les séries et revues récentes, mais **œdèmes périphériques** plus fréquents ; une **surveillance clinique** du poids/œdèmes reste nécessaire. (116)
- **Place en 1^{re} ligne selon les recommandations récentes** : les **algorithmes ESC/ERS 2022** et leur **mise à jour 2024** privilégient souvent une **bithérapie initiale** (p. ex. **ambrisentan + tadalafil**) chez de nombreux patients non à haut risque, plutôt qu'une monothérapie d'emblée.(34)
- **Hétérogénéité des données à long terme** : malgré AMBITION, la **durabilité** des effets spécifiques à l'ambrisentan en dehors des schémas de **bithérapie initiale** varie selon les registres et suivis, d'où des **conclusions prudentes** et l'intérêt d'**évaluations itératives du risque** pour adapter la stratégie (monothérapie → bithérapie/trithérapie). (34)

9.6. Stimulateurs de la guanylate cyclase soluble RIOCIGUAT (Adempas®)

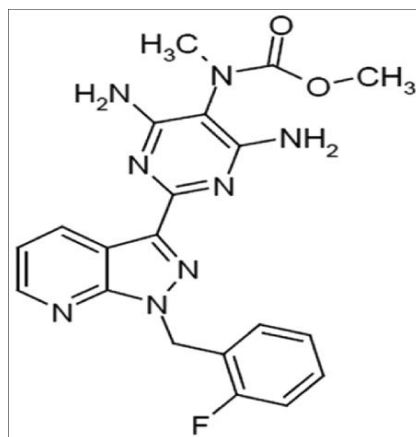


Figure 18 : Structure de la molécule riociguat (117)

1) Indication thérapeutique

Indiqué chez les adultes présentant une hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) non opérable ou persistante après chirurgie, afin d'améliorer les performances à l'effort.(118)

2) Propriétés pharmacologiques

Le **riociguat** (Figure 18) est le **premier médicament** d'une classe innovante : les **stimulateurs de la guanylyl-cyclase soluble (GCs)**. Son mécanisme d'action repose sur la **stimulation directe** de cette enzyme clé de la voie du monoxyde d'azote (NO), indépendamment de la présence de NO, tout en **potentialisant ses effets** lorsqu'il est naturellement présent. Cette double action entraîne une **augmentation de la synthèse de guanosine monophosphate cyclique (GMPc)**, un second messager intracellulaire impliqué dans la **vasodilatation** des vaisseaux pulmonaires et dans l'**inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses**. En favorisant la relaxation du muscle lisse vasculaire, le riociguat permet une **réduction des résistances vasculaires pulmonaires** et une amélioration du débit cardiaque. Il se distingue ainsi des inhibiteurs de la PDE-5, qui agissent en aval de la même voie, en **préservant le GMPc existant**, tandis que le riociguat en stimule la **production (figure 19)**. Administré par voie orale, il est **indiqué dans l'HTAP (groupe 1)** mais également dans l'**hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) inopérable ou persistante après endartériectomie**, ce qui élargit son champ d'utilisation. Cependant, son emploi nécessite une **surveillance rigoureuse**, notamment en raison du **risque d'hypotension** et de son **effet tératogène**, imposant une contraception efficace chez les patientes en âge de procréer.(118,118)

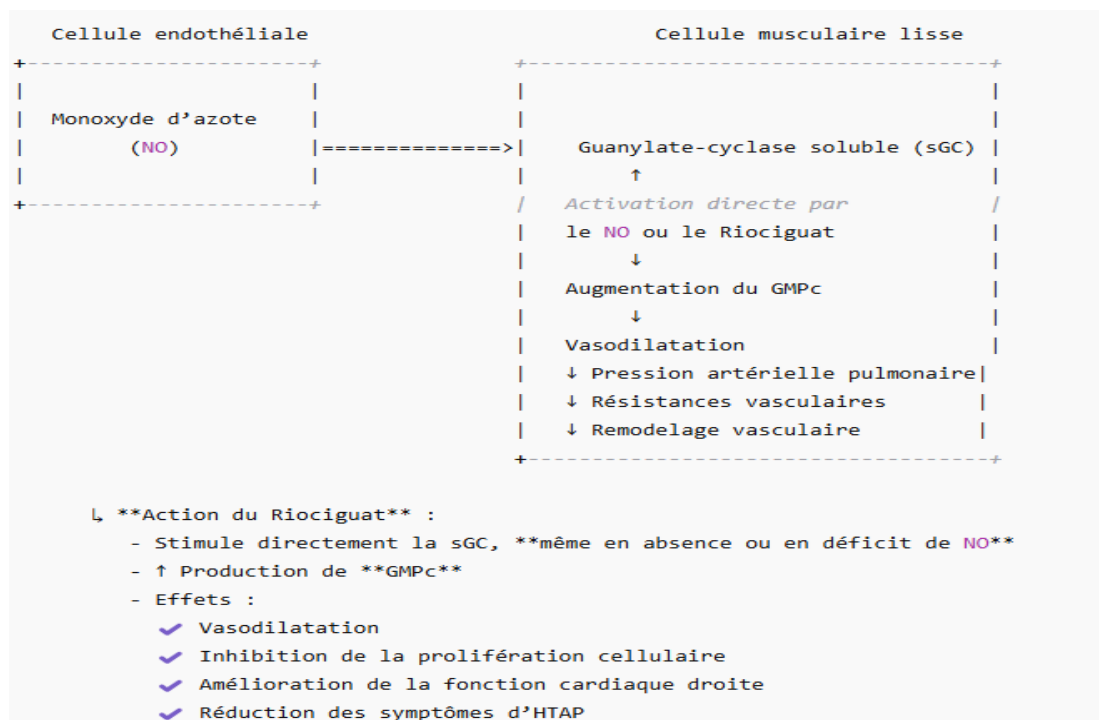


Figure 19 : mécanisme d'action du Riociguat (faite par ia)

3) Effets indésirables et contre-indications(119)

Effets indésirables

Les effets indésirables du riociguat sont principalement liés à son mécanisme vasodilatateur et à son action sur la guanylate cyclase soluble.

Très fréquents :

- Céphalées, étourdissements, dyspepsie, nausées, diarrhées, hypotension, et bouffées vasomotrices (flush).

Fréquents :

- Vomissements, douleurs gastriques, reflux gastro-œsophagien, palpitations, syncope, hypotension symptomatique, anémie, œdèmes périphériques, fatigue.

Peu fréquents à rares :

- Saignements, notamment **hémoptysies** ou **hémorragies pulmonaires**, pouvant être graves ;
- Réactions d'hypersensibilité cutanée, rash, prurit ;

- Troubles visuels, vertiges importants ou syncope sévère chez les sujets hypotendus.

Une surveillance hémodynamique et hématologique régulière est conseillée, en particulier chez les patients ayant des antécédents d'hémoptysie ou de traitement anticoagulant.

Contre-indications

Le riociguat est formellement contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ;
- Grossesse (risque tératogène démontré) et absence de contraception efficace chez les femmes en âge de procréer ;
- Association avec les **inhibiteurs de la PDE5** (ex. sildénafil, tadalafil) ou les **dérivés nitrés** sous quelque forme que ce soit ;
- Hypotension artérielle sévère (pression systolique < 95 mmHg) ;
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) ;
- Utilisation chez les patients présentant une **maladie veino-occlusive pulmonaire** ;
- Allaitement (en raison d'un passage dans le lait maternel observé chez l'animal).

Une prudence particulière est requise en cas d'antécédent d'hémoptysie, de troubles du rythme cardiaque, ou chez les patients âgés fragiles en raison du risque accru d'hypotension.

4) Efficacité clinique – Riociguat

Études majeures / données récentes

- Une méta-analyse « en vie réelle » (2025) sur les pratiques cliniques montre que **riociguat** améliore significativement les paramètres hémodynamiques et augmente la distance de marche (6MWD) chez les patients avec hypertension pulmonaire. (120)
- Une étude de sécurité / efficacité en 2025, centrée sur des patients avec comorbidités cardiométaboliques, rapporte que riociguat a un **profil de tolérance acceptable** et peut être bénéfique dans cette population souvent sous-représentée. (121)

- Un article de 2023 analyse l'efficacité de **remplacer les inhibiteurs de la PDE-5 par riociguat** chez des patients qui ne répondent pas suffisamment aux PDE-5 ; il rapporte une amélioration de la 6MWD et des signes cliniques sans majoration importante des effets indésirables. (122)
- Une publication ERS (2021) sur les effets hémodynamiques à long terme souligne que riociguat a amélioré la résistance vasculaire pulmonaire et le débit cardiaque sur des périodes prolongées, même si la baisse de la pression artérielle pulmonaire n'est pas toujours marquée. (123)

5) Résultats cliniques observés

- **Distance de marche (6MWD)** : la méta-analyse montre une augmentation significative de la 6MWD sous riociguat dans la pratique clinique réelle. (120)
- **Paramètres hémodynamiques** : riociguat réduit la résistance vasculaire pulmonaire (PVR) et améliore le débit cardiaque (cardiac index) dans diverses études et registres récents. (123)
- **Sécurité et tolérance** : dans l'étude avec patients à comorbidités, le profil de sécurité de riociguat était acceptable (sans signaux nouveaux majeurs) malgré des facteurs de risque additionnels. (121)

6) Limites / points à noter

- L'effet sur la pression artérielle pulmonaire (mPAP) n'est pas toujours clair ou uniforme dans les études à long terme. (123)
- Le bénéfice encore modéré sur la distance de marche, selon les sous-groupes de patients, peut limiter l'impact fonctionnel selon le stade de la maladie.
- L'interaction potentielle avec d'autres classes (ARE, prostacyclines) nécessite des études complémentaires : la revue sur les combinaisons signale que le rôle optimal de riociguat en association reste en évolution. (124)

10. Conclusion

L'HTAP demeure une pathologie rare, grave et complexe, dont la compréhension physiopathologique a considérablement progressé au cours des dernières décennies. Les découvertes concernant les mécanismes de vasoconstriction, de remodelage vasculaire et d'inflammation chronique ont permis le développement de thérapies ciblées capables de ralentir l'évolution de la maladie. La prise en charge de l'HTAP s'appuie désormais sur une approche personnalisée intégrant la stratification du risque, l'évaluation hémodynamique et le suivi fonctionnel régulier.

Les principales classes thérapeutiques – prostacyclines, inhibiteurs de la PDE5, antagonistes de l'endothéline et stimulateurs de la guanylate cyclase – constituent le socle de cette stratégie. Leur utilisation, souvent en association, vise à rétablir l'équilibre entre vasodilatation et vasoconstriction, à limiter le remodelage vasculaire et à améliorer la fonction du ventricule droit. Malgré ces avancées majeures, aucun traitement ne permet encore la guérison complète de l'HTAP, soulignant la nécessité d'une recherche continue pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et améliorer la survie des patients.

La prise en charge de l'HTAP doit être multidisciplinaire, impliquant pneumologues, cardiologues, internistes, infirmiers et pharmaciens. Ces derniers occupent une place essentielle dans le parcours de soins : ils assurent l'éducation thérapeutique, le suivi de l'observance, la prévention des interactions médicamenteuses et la détection précoce des effets indésirables.

En conclusion, l'HTAP illustre parfaitement les défis des maladies rares : complexité diagnostique, traitements coûteux et suivi de longue durée. Grâce aux progrès conjoints de la recherche et de la coordination des soins, le pronostic s'est nettement amélioré. L'avenir repose désormais sur la médecine personnalisée, la combinaison thérapeutique optimisée et la sensibilisation accrue des professionnels de santé à cette pathologie méconnue mais redoutable.

Références bibliographiques

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the 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 the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J*. 7 oct 2022;43(38):3618-731.
2. Tello K, Kremer N, Richter MJ, Gall H, Muenks J, Ghofrani A, et al. Inhaled Iloprost Improves Right Ventricular Load–Independent Contractility in Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. juill 2022;206(1):111-4.
3. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 24 janv 2019 [cité 12 oct 2025];53(1). Disponible sur: <https://publications.ersnet.org/content/erj/53/1/1801913>
4. Boucly A, Gerges C, Savale L, Jaïs X, Jevnikar M, Montani D, et al. Pulmonary arterial hypertension. *Presse Médicale*. 1 sept 2023;52(3):104168.
5. FCCP DJL MD. Pulmonary Arterial Hypertension: Updates in Epidemiology and Evaluation of Patients | *AJMC* [Internet]. 2025 [cité 3 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.ajmc.com/view/pulmonary-arterial-hypertension-updates-in-epidemiology-and-evaluation-of-patients?utm>
6. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 24 janv 2019;53(1):1801913.
7. Jaemthaworn T, Kalapanulak S, Saithong T. Topological clustering of regulatory genes confers pathogenic tolerance to cassava brown streak virus (CBSV) in cassava. *Sci Rep*. 12 avr 2021;11(1):7872.
8. Prud'homme R, Boustani F. Circulation dans les vaisseaux du corps humain. *Thermodyn Interfaces Mécanique Fluides*. sept 2024;7(1):DOI : 10.21494/ISTE.OP.2024.1201.
9. (PDF) 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *ResearchGate* [Internet]. 11 oct 2025 [cité 12 oct 2025]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/362963362_2022_ESCERS_Guidelines_for_the_diagnosis_and_treatment_of_pulmonary_hypertension
10. Delong C, Sharma S. Physiology, Peripheral Vascular Resistance. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 12 oct 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538308/>
11. Zhou R, Zhao Z, Liu J, Liu M, Xie F. Efficacy and safety of iloprost in the treatment of pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung*. 1 mars 2024;64:36-45.
12. Perros F, Jutant ÉM, Savale L, Dorfmueller P, Humbert M, Montani D. Physiopathologie et traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire. *médecine/sciences*. 1 avr 2023;39(4):359-69.

13. Tatius B, Wasityastuti W, Astarini FD, Nugrahaningsih DAA. Significance of BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension. *Respir Investig*. juill 2021;59(4):397-407.
14. Guglielmi G, Dimopoulos K, Wort SJ. New therapies in pulmonary arterial hypertension: Recent insights. *Int J Cardiol Congenit Heart Dis*. 1 mars 2025;19:100571.
15. Zhu J, Yang L, Jia Y, Balistrieri A, Fraidenburg DR, Wang J, et al. Pathogenic Mechanisms of Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC Asia*. 15 déc 2022;2(7):787-802.
16. Alqarni AA, Aldhahir AM, Alghamdi SA, Alqahtani JS, Siraj RA, Alwafi H, et al. Role of prostanoids, nitric oxide and endothelin pathways in pulmonary hypertension due to COPD. *Front Med [Internet]*. 10 oct 2023 [cité 12 oct 2025];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2023.1275684/full>
17. Sitbon O, Morrell NicholasW. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. *Eur Respir Rev*. déc 2012;21(126):321-7.
18. Lang IM, Gaine SP. Recent advances in targeting the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 30 nov 2015;24(138):630-41.
19. Shah AJ, Vorla M, Kalra DK. Molecular Pathways in Pulmonary Arterial Hypertension. *Int J Mol Sci*. janv 2022;23(17):10001.
20. Cao Y, Geng C, Li Y, Zhang Y. In situ Pulmonary Artery Thrombosis: A Previously Overlooked Disease. *Front Pharmacol*. 8 juill 2021;12:671589.
21. Correale M, Chirivì F, Beverè EML, Tricarico L, D'Alto M, Badagliacca R, et al. Endothelial Function in Pulmonary Arterial Hypertension: From Bench to Bedside. *J Clin Med*. 22 avr 2024;13(8):2444.
22. Devendran A, Kar S, Bailey R, Trivieri MG. The Role of Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 2 (BMPR2) and the Prospects of Utilizing Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) in Pulmonary Arterial Hypertension Disease Modeling. *Cells*. 29 nov 2022;11(23):3823.
23. Lichtblau M, Reimann L, Piccari L. Pulmonary vascular disease, environmental pollution, and climate change. *Pulm Circ*. 26 juin 2024;14(2):e12394.
24. Kolaitis NA, Zamanian RT, de Jesus Perez VA, Badesch DB, Benza RL, Burger CD, et al. Clinical Differences and Outcomes between Methamphetamine-associated and Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension in the Pulmonary Hypertension Association Registry. *Ann Am Thorac Soc*. avr 2021;18(4):613-22.
25. Correale M, Mercurio V, Beverè EML, Pezzuto B, Tricarico L, Attanasio U, et al. Pathophysiology of Pulmonary Arterial Hypertension: Focus on Vascular Endothelium as a Potential Therapeutic Target. *Int J Mol Sci*. janv 2025;26(19):9631.
26. Adu-Amankwaah J, You Q, Liu X, Jiang J, Yang D, Liu K, et al. Pulmonary Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Studies. *MedComm*. 10 mars 2025;6(3):e70134.
27. Rodriguez M, Chen J, Jain PP, Babicheva A, Xiong M, Li J, et al. Upregulation of Calcium Homeostasis Modulators in Contractile-To-Proliferative Phenotypical Transition of Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cells. *Front Physiol [Internet]*. 2 août 2021 [cité 12 oct 2025];12.

Disponible sur:

<https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2021.714785/full>

28. Wong SW, Ang ZH, Lim R, Wong XJ, Crowe P. Factors affecting upper limb ergonomics in robotic colorectal surgery. *J Surg Case Rep*. 20 nov 2023;2023(11):rjad632.
29. Hausvater A, Smilowitz NR, Li B, Redel-Traub G, Quien M, Qian Y, et al. Myocarditis in Relation to Angiographic Findings in Patients with a Provisional Diagnosis of MINOCA. *JACC Cardiovasc Imaging*. sept 2020;13(9):1906-13.
30. Appan DP. What Dance taught a Doctor: A resident's perspective on the role of humanities in psychiatry training. *MedEdPublish*. 3 sept 2018;7:185.
31. Lyhne MD, Hansen JV, Andersen S, Schultz JG, Sørensen SG, Kirk ME, et al. Right ventricular to pulmonary artery coupling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 1 janv 2025;418:132639.
32. Hamberger F, Legchenko E, Chouvarine P, Mederacke YS, Taubert R, Meier M, et al. Pulmonary Arterial Hypertension and Consecutive Right Heart Failure Lead to Liver Fibrosis. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 17 mars 2022 [cité 12 oct 2025];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/cardiovascular-medicine/articles/10.3389/fcvm.2022.862330/full>
33. Kim NH, Fisher M, Poch D, Zhao C, Shah M, Bartolome S. Long-term outcomes in pulmonary arterial hypertension by functional class: a meta-analysis of randomized controlled trials and observational registries. *Pulm Circ*. 25 nov 2020;10(4):2045894020935291.
34. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 30 août 2022 [cité 12 oct 2025]; Disponible sur: <https://publications.ersnet.org/content/erj/early/2022/08/25/13993003.00879-2022>
35. Levitt CV, Williams CA, Ahari J, Pourmand A. Approach to Decompensated Right Heart Failure in the Acute Setting. *J Clin Med*. janv 2024;13(3):869.
36. Michalski TA, Pszczola J, Lisowska A, Knapp M, Sobkowicz B, Kaminski K, et al. ECG in the clinical and prognostic evaluation of patients with pulmonary arterial hypertension: an underestimated value. *Ther Adv Respir Dis*. 20 avr 2022;16:17534666221087846.
37. García Lledó A. The electrocardiogram in pulmonary hypertension: Scanning for an iceberg. *Arch Bronconeumol*. 1 mai 2021;57(5):319-20.
38. Ley L, Hölzgen R, Bogossian H, Ghofrani HA, Bandorski D. Electrocardiogram in patients with pulmonary hypertension. *J Electrocardiol*. 1 juill 2023;79:24-9.
39. Goerne H, Batra K, Rajiah P. Imaging of pulmonary hypertension: an update. *Cardiovasc Diagn Ther*. juin 2018;8(3):27996-27296.
40. Simeone B, Maggio E, Schirone L, Rocco E, Sarto G, Spadafora L, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the diagnostic assessment. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 6 sept 2024 [cité 12 oct 2025];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/cardiovascular-medicine/articles/10.3389/fcvm.2024.1439402/full>

41. Rajagopal S, Bogaard HJ, Elbaz MSM, Freed BH, Remy-Jardin M, Beek EJR van, et al. Emerging multimodality imaging techniques for the pulmonary circulation. *Eur Respir J* [Internet]. 29 août 2024 [cité 12 oct 2025]; Disponible sur: <https://publications.ersnet.org/content/erj/early/2024/06/13/13993003.01128-2024>
42. Leonardi S, Gragnano F, Carrara G, Gargiulo G, Frigoli E, Vranckx P, et al. Prognostic Implications of Declining Hemoglobin Content in Patients Hospitalized With Acute Coronary Syndromes. *JACC*. 2 févr 2021;77(4):375-88.
43. Hansmann G, Rich S, Maron BA. Cardiac catheterization in pulmonary hypertension: doing it right, with a catheter on the left. *Cardiovasc Diagn Ther*. oct 2020;10(5):1718724-1711724.
44. Frantz RP, Leopold JA, Hassoun PM, Hemnes AR, Horn EM, Mathai SC, et al. Acute vasoreactivity testing during right heart catheterization in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from the pulmonary vascular disease phenomics study. *Pulm Circ*. 6 janv 2023;13(1):e12181.
45. Tea I, Hussain I. Under Pressure: Right Heart Catheterization and Provocative Testing for Diagnosing Pulmonary Hypertension | Methodist DeBakey Cardiovascular J. 22 juin 2021 [cité 12 oct 2025]; Disponible sur: <https://journal.houstonmethodist.org/articles/10.14797/AFUI4711>
46. Del Rio-Pertuz G, Nugent K, Argueta-Sosa E. Right heart catheterization in clinical practice: a review of basic physiology and important issues relevant to interpretation. *Am J Cardiovasc Dis*. 25 juin 2023;13(3):122-37.
47. Celant LR, Wessels JN, Kianzad A, Marcus JT, Meijboom LJ, Bogaard HJ, et al. Restoration of right ventricular function in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Heart*. déc 2023;109(24):1844-50.
48. Goh ZM, Balasubramanian N, Alabed S, Dwivedi K, Shahin Y, Rothman AMK, et al. Right ventricular remodelling in pulmonary arterial hypertension predicts treatment response. *Heart*. sept 2022;108(17):1392-400.
49. Highland KB, Crawford R, Classi P, Morrison R, Doward L, Nelsen AC, et al. Development of the Pulmonary Hypertension Functional Classification Self-Report: a patient version adapted from the World Health Organization Functional Classification measure. *Health Qual Life Outcomes*. 24 août 2021;19:202.
50. Kovacs G, Bartolome S, Denton CP, Gatzoulis MA, Gu S, Khanna D, et al. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 31 oct 2024;64(4):2401324.
51. Rodriguez D, Floran-Bautista MA, Illigens BMW, Cerqueira TL, Ramirez-Rivera A, Jerjes-Sanchez C. Clinical and hemodynamic phenotype of BMPR2 variation carriers with pulmonary arterial hypertension: A systematic review and a call to action: Clinical and Hemodynamic Phenotype of BMPR2Δ/PAH+ patients. *Princ Pract Clin Res*. 21 déc 2022;8(3):49-59.
52. Rodolfi S, Ong VH, Denton CP. Recent developments in connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol Congenit Heart Dis*. 1 juin 2024;16:100513.
53. Montani D, Seferian A, Savale L, Simonneau G, Humbert M. Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a recent outbreak. *Eur Respir Rev*. sept 2013;22(129):244-50.

54. Banerjee R, Opatowsky AR. Update on Eisenmenger syndrome – Review of pathophysiology and recent progress in risk assessment and management. *Int J Cardiol Congenit Heart Dis*. 10 juin 2024;17:100520.
55. Lecka-Ambroziak A, Kot K. Pulmonary Hypertension and Hypothyroidism—Still an Important Clinical Coincidence in Paediatric Population, an Endocrinologist’s Point of View. *Life*. mars 2024;14(3):302.
56. Araruna LVM, Oliveira DC de, Pereira MC, Moura Neto A, Tambascia MA, Zantut-Wittmann DE. Interplay Between Thyroid Hormone Status and Pulmonary Hypertension in Graves’ Disease: Relevance of the Assessment in Thyrotoxic and Euthyroid Patients. *Front Endocrinol* [Internet]. 6 janv 2022 [cité 13 oct 2025];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2021.780397/full>
57. Kumata S, Hashimoto Y, Okada H, Kawasaki T. Pulmonary Hypertension Associated With Hyperthyroidism: A Case Report. *Cureus*. 14(10):e30567.
58. Zhang W, Liu B, Wang Y, Zhang H, He L, Wang P, et al. Mitochondrial dysfunction in pulmonary arterial hypertension. *Front Physiol* [Internet]. 14 déc 2022 [cité 13 oct 2025];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2022.1079989/full>
59. Breault NM, Wu D, Dasgupta A, Chen KH, Archer SL. Acquired disorders of mitochondrial metabolism and dynamics in pulmonary arterial hypertension. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2 févr 2023 [cité 13 oct 2025];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2023.1105565/full>
60. Zhang X, Li J, Fu M, Geng X, Hu J, Tang KJ, et al. Dysfunction in mitochondrial electron transport chain drives the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: insights from a multi-omics investigation. *Respir Res*. 2025;26:29.
61. Ratwatte S, Celermajor DS. The latest definition and classification of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol Congenit Heart Dis*. 31 juill 2024;17:100534.
62. Focus sur les Recommandations sur le diagnostic et le traitement de l’Hypertension Pulmonaire, présentées lors du congrès de l’ESC Barcelone 2022 [Internet]. [cité 3 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/ressources-scientifiques/recommandations-cardio-vasculaires/2022/focus-recommandations-diagnostic-traitement-hypertension-pulmonaire-congres-esc-barcelone-2022?utm>
63. Estrada RA, Sahay S, Tonelli AR. Treatment of pulmonary hypertension after seven world symposia. *Ther Adv Respir Dis*. 23 mai 2025;19:17534666251342898.
64. E-cordiam [Internet]. [cité 3 nov 2025]. Disponible sur: <https://e-cordiam.fr/archives/20271>
65. Nahar S, Kanda S, Chatha U, Odoma VA, Pitliya A, AlEdani EM, et al. Current Status of Endothelin Receptor Antagonists in Pulmonary Arterial Hypertension: A Combined Study Results and Pharmacology-Based Review. *Cureus*. 15(7):e42748.
66. Barnes H, Brown Z, Burns A, Williams T. Phosphodiesterase 5 inhibitors for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 31 janv 2019;2019(1):CD012621.

67. Jin Q, Guan L, Pan W, Zhou D. Initial Triple Combination Therapy for Intermediate-and High-Risk Pulmonary Arterial Hypertension: Standard of Care or Still Too Soon to Tell? *Am J Respir Crit Care Med*. 204(12):1491-2.
68. Sahay S. Counterpoint: Should the Use of Upfront Triple Combination Therapy Be Standard of Care in Pulmonary Arterial Hypertension? No. *CHEST*. 1 mars 2024;165(3):494-6.
69. Hahl E, Kurko T, Koskinen H, Airaksinen M, Sarnola K. EMA approved orphan medicines since the implementation of the orphan legislation. *Orphanet J Rare Dis*. 2 juin 2025;20:266.
70. nikita. Epoprostenol sodium [Internet]. SIELC Technologies. 2018 [cité 13 oct 2025]. Disponible sur: <https://sielc.com/epoprostenol-sodium>
71. Mohammadi A, Matos WF, Intriago C, Thakkar K, Jahan N, Shah H, et al. Use of Epoprostenol in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Cureus*. 13(9):e18191.
72. Robbins IM, Hemnes AR. How a Most Unlikely Drug Changed the Outcome of Pulmonary Arterial Hypertension. *Pulm Circ*. 2025;15(1):e70059.
73. Ruan CH, Dixon RAF, Willerson JT, Ruan KH. Prostacyclin Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Tex Heart Inst J*. 2010;37(4):391-9.
74. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 3 nov 2025]. Disponible sur: <https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0140592.htm>
75. Sitbon O, Vonk Noordegraaf A. Epoprostenol and pulmonary arterial hypertension: 20 years of clinical experience. *Eur Respir Rev*. 18 janv 2017;26(143):160055.
76. Degering J, Egenlauf B, Harutyunova S, Benjamin N, Salkić A, Xanthouli P, et al. Tolerability, safety and survival in patients with severe pulmonary arterial hypertension treated with intravenous epoprostenol (Veletri®): a prospective, 6-months, open label, observational, non-interventional study. *Respir Res*. 18 janv 2023;24(1):18.
77. Zelt JGE, Weatherald J. Mortality trends in pulmonary arterial hypertension: Are we just spinning our wheels? *Pulm Circ*. 2022;12(4):e12162.
78. Treprostinil [Internet]. [cité 3 nov 2025]. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00374>
79. Tsai J, Malik S, Tjen-A-Looi SC. Pulmonary Hypertension: Pharmacological and Non-Pharmacological Therapies. *Life*. 4 oct 2024;14(10):1265.
80. Nathan SD, Tapson VF, Elwing J, Rischard F, Mehta J, Shapiro S, et al. Efficacy of Inhaled Treprostinil on Multiple Disease Progression Events in Patients with Pulmonary Hypertension due to Parenchymal Lung Disease in the INCREASE Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 205(2):198-207.
81. Stine AE, Parmar J, Smith AK, Cummins Z, Pillalamarri NR, Bender RJ. Simulation of clinical trials of oral treprostinil in pulmonary arterial hypertension using a virtual population. *NPJ Syst Biol Appl*. 15 janv 2025;11:9.
82. Cassady SJ, Almario JAN, Ramani GV. Therapeutic Potential of Treprostinil Inhalation Powder for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Evidence to Date. *Drug Healthc Patient Saf*. 5 juin 2024;16:51-9.

83. ANSM, Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 3 nov 2025]. Disponible sur: https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0329647.htm?utm_
84. Jin Q, Guan L, Pan W, Zhang X, Chen D, Zhou D. Inhaled Treprostinil after Initial Clinical Worsening: To Continue or Not to Continue, That's the Question. *Am J Respir Crit Care Med*. 205(10):1250-1.
85. Xiao L, Feng X, Zhang H, Zhong L, Song X, Wang F. Efficacy of oral treprostinil for treating pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Postępy W Kardiologii Interwencyjnej Adv Interv Cardiol*. sept 2024;20(3):258-63.
86. Sahay S, Palevsky H, El-Kersh K, Restrepo-Jaramillo R, Bajwa AA, Desai S, et al. BREEZE Optional Extension Phase: Long-term safety and efficacy of treprostinil dry powder inhaler (Tyvaso DPI) in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med [Internet]*. 1 nov 2025 [cité 3 nov 2025];248. Disponible sur: <https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111%2825%2900381-6/fulltext?utm>
87. Brewer J, Wilson M, Coons JC, Schmit A, Whittenhall ME, Kimber A, et al. Practical management of oral treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: Lessons from ADAPT, EXPEDITE, and expert consensus. *Respir Med [Internet]*. 1 sept 2024 [cité 3 nov 2025];231. Disponible sur: <https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111%2824%2900209-9/fulltext?utm>
88. Yasuda K, Adachi S, Nishiyama I, Yoshida M, Nakano Y, Murohara T. Inhaled iloprost induces long-term beneficial hemodynamic changes in patients with pulmonary arterial hypertension receiving combination therapy. *Pulm Circ*. avr 2022;12(2):e12074.
89. El-Kersh K, Jalil BA. Pulmonary hypertension inhaled therapies: An updated review. *Am J Med Sci*. 1 juill 2023;366(1):3-15.
90. ANSM. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 3 nov 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/66048871/extrait?utm>
91. Banerji B, Parikh MA, Minkin R, Frishman WH, Peterson SJ. Iloprost: Old and New Indications. *Cardiol Rev*. :10.1097/CRD.0000000000000839.
92. PubChem. Sildenafil [Internet]. [cité 13 oct 2025]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135398744>
93. Sharma M, Paudyal V, Syed SK, Thapa R, Kassam N, Surani S. Management of Pulmonary Arterial Hypertension: Current Strategies and Future Prospects. *Life*. mars 2025;15(3):430.
94. Chin KM, Gaine SP, Gerges C, Jing ZC, Mathai SC, Tamura Y, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J [Internet]*. 29 août 2024 [cité 13 oct 2025]; Disponible sur: <https://publications.ersnet.org/content/erj/early/2024/08/01/13993003.01325-2024>
95. Hoeper MM, Ewert R, Jansa P, Sirenko Y, Skride A, Balagtas C, et al. Randomized, Multicenter Study to Assess the Effects of Different Doses of Sildenafil on Mortality in Adults With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 18 juin 2024;149(25):1949-59.
96. Mouratoglou SA, Arvanitaki A, Papadopoulos G, Souza R, Giannakoulas G. Pulmonary arterial hypertension treatment. A new era. *Int J Cardiol Congenit Heart Dis*. 1 sept 2025;21:100594.

97. ANSM. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 3 nov 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/68155950/extrait#tab-rcp>
98. Awad AK, Gad ER, Abdelgalil MS, Elsaedy AS, Ahmed O, Elbadawy MA. Sildenafil for congenital heart diseases induced pulmonary hypertension, a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pediatr*. 20 juill 2023;23(1):372.
99. PubChem. Tadalafil [Internet]. [cité 13 oct 2025]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/110635>
100. Balsa A, Adão R, Brás-Silva C. Therapeutic Approaches in Pulmonary Arterial Hypertension with Beneficial Effects on Right Ventricular Function—Preclinical Studies. *Int J Mol Sci*. janv 2023;24(21):15539.
101. ANSM. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 3 nov 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/63206355/extrait?utm>
102. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 9 juin 2009;119(22):2894-903.
103. Ivy D, Bonnet D, Berger RMF, Meyer GMB, Baygani S, Li B, et al. Efficacy and safety of tadalafil in a pediatric population with pulmonary arterial hypertension: phase 3 randomized, double-blind placebo-controlled study. *Pulm Circ*. 2021;11(3):20458940211024955.
104. Grünig E, Jansa P, Fan F, Hauser JA, Pannaux M, Morganti A, et al. Randomized Trial of Macitentan/Tadalafil Single-Tablet Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC*. 30 janv 2024;83(4):473-84.
105. PubChem. Bosentan [Internet]. [cité 13 oct 2025]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/104865>
106. Hou J, Liu S, Zhang X, Tu G, Wu L, Zhang Y, et al. Structural basis of antagonist selectivity in endothelin receptors. *Cell Discov*. 30 juill 2024;10(1):79.
107. ANSM. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 3 nov 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/69545056/extrait?utm>
108. Paoli CJ, Zhang C, Tang X, Panjabi S, Thompson A, El-Kersh K. A real-world comparative effectiveness analysis of macitentan versus ambrisentan and bosentan on hospitalizations and healthcare resource utilization in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* [Internet]. 1 juill 2025 [cité 3 nov 2025];243. Disponible sur: <https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111%2825%2900174-X/fulltext?utm>
109. Dang ZC, Tang B, Li B, Liu S, Ge RL, Li ZQ, et al. A meta-analysis of the safety and efficacy of bosentan therapy combined with prostacyclin analogues or phosphodiesterase type-5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension. *Exp Ther Med*. 1 déc 2019;18(6):4740-6.
110. Park MH. Endothelin Receptor Antagonists in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. [cité 13 oct 2025]; Disponible sur: https://www.uscjournal.com/articles/endothelin-receptor-antagonists-treatment-pulmonary-arterial-hypertension-0?language_content_entity=en

111. Fvasconcellos. Skeletal formula of ambrisentan. Created using ACD/ChemSketch 10.0 and Inkscape. [Internet]. 2007 [cité 24 nov 2025]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AAmbrisentan.svg?utm_
112. ANSM. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 3 nov 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/67494588/extrait#tab-fiche-info>
113. American College of Cardiology [Internet]. [cité 3 nov 2025]. Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension Efficacy Study 1 and 2. Disponible sur: https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2010/02/23/18/56/http%3a%2f%2fwww.acc.org%2flatest-in-cardiology%2fclinical-trials%2f2010%2f02%2f23%2f18%2f56%2faries-1-and-2%3futm_
114. Hoeper MM, McLaughlin VV, Barberá JA, Frost AE, Ghofrani HA, Peacock AJ, 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*. nov 2016;4(11):894-901.
115. Zhao Q, Guo N, Chen J, Parks D, Tian Z. Comparative assessment of efficacy and safety of ambrisentan and bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. févr 2022;47(2):146-56.
116. Zhang YJ, Wang N, Gu ZC, Wei AH, Cheng AN, Fang SS, et al. A network meta-analysis for safety of endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Diagn Ther*. juin 2019;9(3):239-49.
117. Li Q, Chen X, Zhang S, Li W, Lin H. Analysis of riociguat and desmethyl riociguat by UPLC-MS/MS and its interaction with quercetin. *Front Pharmacol* [Internet]. 18 sept 2024 [cité 13 oct 2025];15. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2024.1470377/full>
118. Ying M, Song J, Gu S, Zhao R, Li M. Efficacy and safety of riociguat in the treatment of chronic thromboembolic pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 4 juin 2021;100(22):e26211.
119. ANSM. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 3 nov 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/66086562/extrait>
120. Pamukçu E, Kaya MO. Meta-Analysis of Real-World Clinical Practice to Assess the Effectiveness of Riociguat in Treating Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Clin Hypertens*. 2025;27(2):e70015.
121. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Hoeper MM, Langleben D, Hegab S, Rahner C, et al. Safety and efficacy of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension and cardiometabolic comorbidities: Data from interventional clinical trials. *J Heart Lung Transplant*. 1 févr 2025;44(2):135-46.
122. Liu YY, Qu YY, Wang S, Luo CJ, Qiu HL, Li HT, et al. Efficacy and safety of riociguat replacing PDE-5is for patients with pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* [Internet]. 26 janv 2023 [cité 13 oct 2025];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2023.1052546/full>

123. Yang S, Yang Y, Zhang Y, Kuang T, Gong J, Li J, et al. Haemodynamic effects of riociguat in CTEPH and PAH: a 10-year observational study. *ERJ Open Res* [Internet]. 6 sept 2021 [cité 13 oct 2025];7(3). Disponible sur: <https://publications.ersnet.org/content/erjor/7/3/00082-2021>
124. Rahaghi FF, Trivieri MG, Sahay S. The role of riociguat in combination therapies for pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* [Internet]. 1 mai 2023 [cité 3 nov 2025];211. Disponible sur: <https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111%2823%2900084-7/fulltext?utm>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné TOULON Kévin

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N   tudiant : 20902481

N  Thèse : 117

Nom et Prénom : TOULON Kévin

Sujet : Prise en charge spécifique médicamenteux de l'hypertension
artérielle pulmonaire

Tours, le : ... 17/12/2025...

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



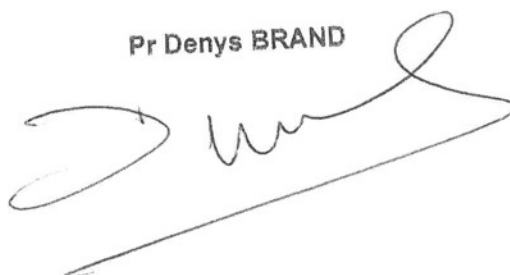
Mavel Sylvie

Nom(s) et signature(s)

**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



TOULON Kévin

N° 117

TITRE DE LA THÈSE

Prise en charge spécifique médicamenteux de l'hypertension artérielle pulmonaire

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Ce travail traite de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), une maladie rare, grave et progressive caractérisée par une élévation anormale de la pression dans les artères pulmonaires. L'étude débute par un rappel sur la physiologie de la circulation pulmonaire normale, permettant de comprendre les dérèglements hémodynamiques à l'origine de l'HTAP.

La partie physiopathologique détaille les mécanismes majeurs impliqués : vasoconstriction persistante, remodelage des petites artères pulmonaires et thromboses *in situ*. Ces processus résultent d'un déséquilibre entre médiateurs vasodilatateurs (NO, prostacycline) et vasoconstricteurs (endothéline-1, thromboxane A₂). L'inflammation et la prolifération cellulaire jouent également un rôle essentiel dans la progression de la maladie. La thèse présente ensuite les conséquences cliniques de l'HTAP, notamment la surcharge du ventricule droit, la dyspnée d'effort, la fatigue et, à un stade avancé, l'insuffisance cardiaque droite. Le diagnostic repose sur une démarche rigoureuse : examens non invasifs (échocardiographie, EFR, imagerie thoracique) puis cathétérisme cardiaque droit, seul examen confirmant le diagnostic.

Une attention particulière est accordée à la classification fonctionnelle (NYHA/OMS) et aux différentes formes cliniques de l'HTAP (idiopathique, héréditaire, associée à d'autres pathologies, endocrinienne ou congénitale). Cette distinction est cruciale pour orienter le traitement et le pronostic.

La dernière partie est consacrée à la prise en charge thérapeutique. Elle décrit les classes médicamenteuses spécifiques disponibles : les prostacyclines et analogues (époprosténol, iloprost, tréprostinil), puissants vasodilatateurs et antiprolifératifs ; les inhibiteurs de la PDE5 (sildénafil, tadalafil) qui potentialisent l'action du NO ; les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (bosentan, ambrisentan) qui bloquent les effets vasoconstricteurs ; et enfin les stimulateurs de la guanylate cyclase soluble, qui renforcent la voie du GMPc.

En résumé, l'hypertension artérielle pulmonaire représente une pathologie complexe mais les avancées de la Recherche offrent aujourd'hui des perspectives réelles d'amélioration du pronostic et de la qualité de vie des patients.

MOTS-CLÉS

Hypertension artérielle pulmonaire ; physiopathologie ; hémodynamique ; vasoconstriction ; remodelage vasculaire ; diagnostic ; traitement spécifique ; médiateurs vasoactifs ; pronostic

JURY

PRÉSIDENTE : Mme MAVEL Sylvie, Maîtresse de Conférences, Faculté de Pharmacie - TOURS

MEMBRES :

M. LECOFFRE Arnaud, Pharmacien titulaire, Pharmacie Avenue de France - BLOIS

M. PILLON-LABBE Gaël, Pharmacien adjoint, Pharmacie de Chavy - BLOIS

M. SIMARD Adrien, Pharmacien chez Octopharma, Responsable Pôle Opération Support - STRASBOURG

**Date et lieu de soutenance 15 Décembre 2025 FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »
TOURS**