

Hypertension artérielle pulmonaire

Dr NACER C.

Maitre assistante en cardiologie

Objectifs pédagogiques

- Définir l'hypertension artérielle pulmonaire
- Citer les principaux mécanismes physiopathologiques et la démarche diagnostique
- Définir les principes de la prise en charge thérapeutique

Plan de la question

- Introduction
- Définition
- Classification
- Physiopathologie
- Démarche diagnostique
 - suspicion clinique
 - Diagnostic positif
 - Recherche étiologique
 - Evaluation de la sévérité de la maladie
- Prise en charge
 - Mesure générale
 - Traitement de soutien
 - Traitement spécifique

Introduction

- La circulation artérielle pulmonaire
 - une circulation « à basse pression »
 - une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) normale au repos de 14 ± 3 mmHg.

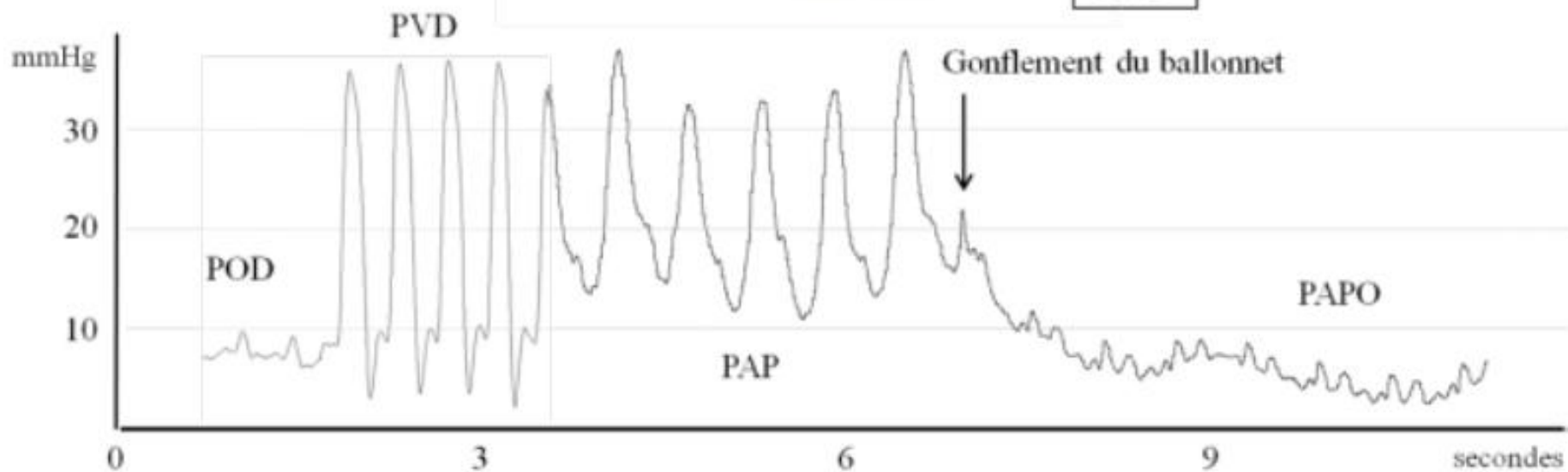
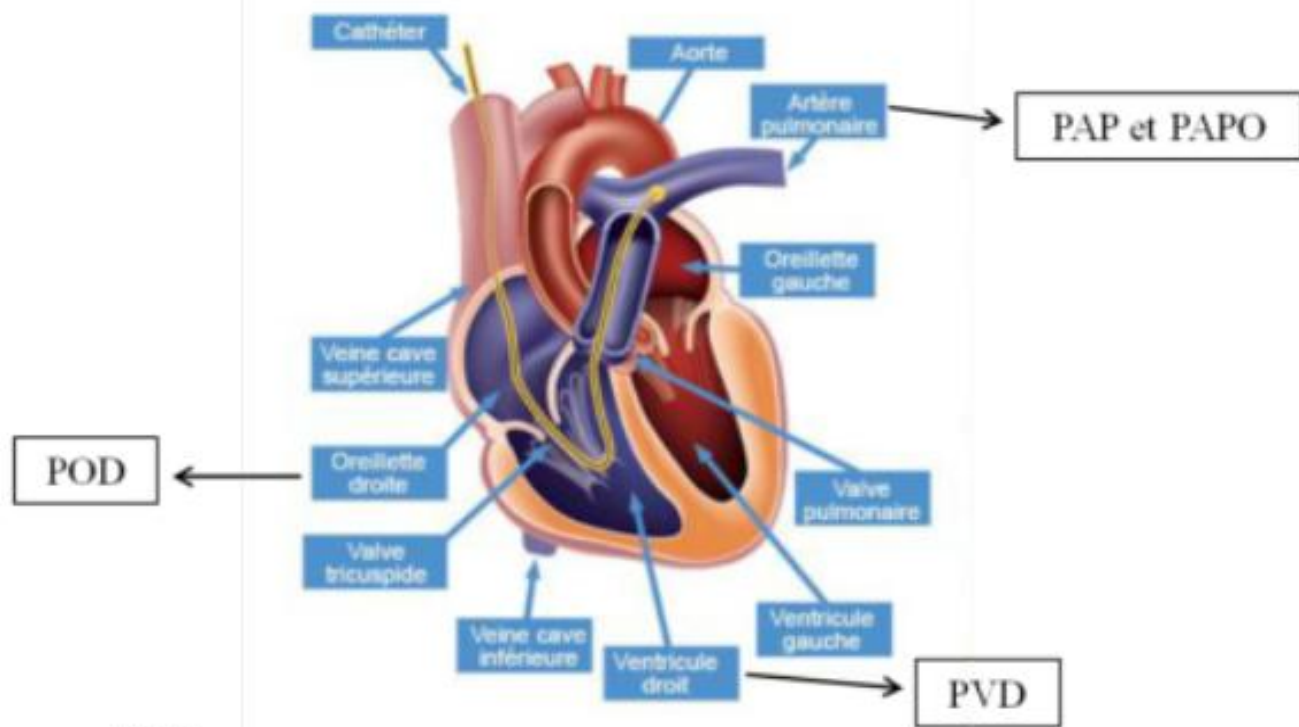
Définition

- L'hypertension pulmonaire (HTP) est définie par
 - une augmentation de la PAPm au repos supérieure à 20 mmHg
 - mesurée par cathétérisme cardiaque droit
 - conduisant progressivement à une insuffisance cardiaque droite

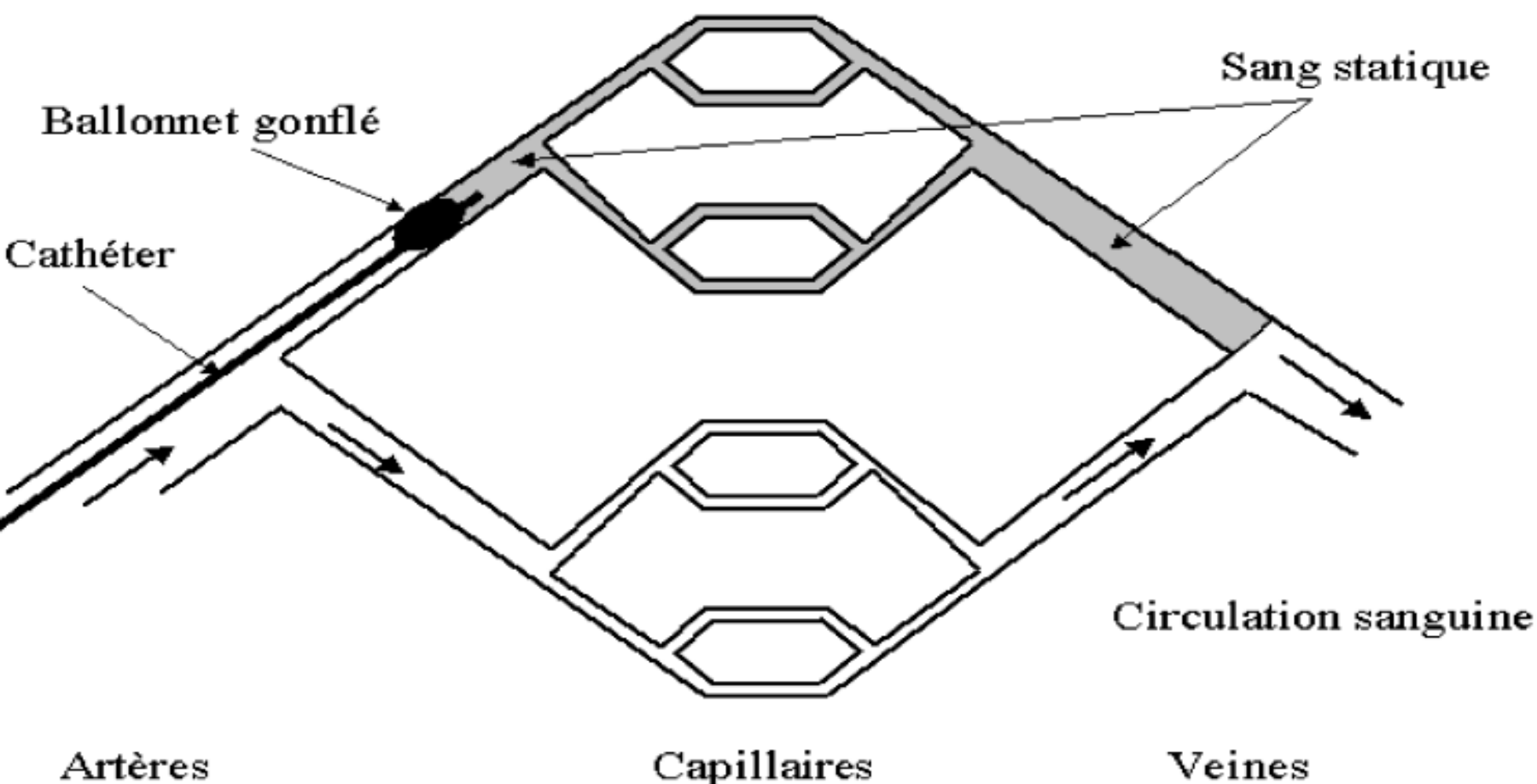
Définition

Définition	Caractéristiques hémodynamiques
HTP	PAPm > 20 mmHg
HTP précapillaire	PAPm > 20 mmHg PAPO ≤ 15 mmHg RVP > 2 U Wood
HTP post-capillaire isolée	PAPm > 20 mmHg PAPO > 15 mmHg RVP ≤ 2 U Wood
HTP combinée post- et précapillaire	PAPm > 20 mmHg PAPO > 15 mmHg RVP > 2 U Wood
HTP d'effort	Pente PAPm/débit cardiaque entre repos et effort > 3 mmHg/L/min

- Précapillaire liée à
 - une atteinte artérielle pulmonaire en amont des capillaires pulmonaires
 - Ne touchant pas la circulation veineuse pulmonaire,
 - Le caractère précapillaire de l'HTP est affirmé grâce à la mesure d'une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) ≤ 15 mmHg lors du cathétérisme cardiaque droit avec des résistances vasculaires pulmonaires ($RVP = [PAPm - PAPO] / \text{débit cardiaque}$) ≥ 2 mmHg /l/min (2 unités Wood, UW).
- post-capillaire résulte
 - d'une augmentation des pressions de remplissage du coeur gauche
 - d'une augmentation des pressions dans la circulation veineuse Pulmonaire
 - par répercussion dans la circulation artérielle pulmonaire.
 - Une HTP post-capillaire se caractérise par une PAPO > 15 mmHg et des RVP < 2 UW.



Le gonflage du ballonnet isole un segment de vascularisation pulmonaire dans lequel la circulation sanguine est interrompue. Le débit étant nul dans ce segment, les pressions sont en tous points égales et la PAPO s'équilibre avec la pression veineuse pulmonaire. La PAPO reflète la pression veineuse pulmonaire et donc la pression capillaire.



Hypertension pulmonaire

Prévalence



1 %

Population
globale

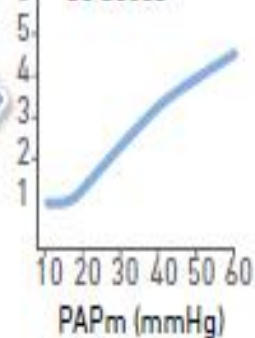


Congestion pulmonaire
dans l'HTP post-capillaire

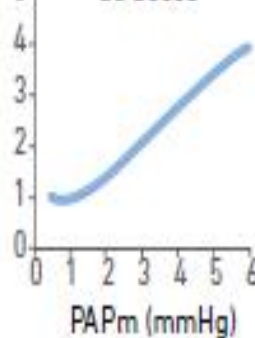
Maladie vasculaire pulmonaire/
obstruction dans l'HTP précapillaire



Rapport de risque
de décès



Rapport de risque
de décès



Insuffisance
cardiaque droite

Classification

Classification clinique

HTAP



- Idiopathique/héréditaire
- Maladies associées

HTP associée à une cardiopathie gauche



- HTP post-capillaire isolée
- HTP combinée post- et précapillaire

HTP associée à une maladie pulmonaire



- HTP non sévère
- HTP sévère

HTP associée à des obstructions artérielles pulmonaires



- HTPTEC
- Autres obstructions pulmonaires

HTP avec des mécanismes non clairs et/ou multifactoriels



- Maladies hématologiques
- Maladies systémiques

Prévalence

Rare



Très fréquente



Fréquente



Rare



Rare



Groupe 1 : HTAP

- Idiopathique
 - Non répondeurs au test de vasoréactivité
 - Répondeurs au test de vasoréactivité
- Héréditaire
- Associée aux médicaments et toxines
- Associée à
 - Une MTC
 - Une infection par le VIH
 - Une hypertension portale
 - Une cardiopathie congénitale
 - Une schistosomiase
- HTAP avec caractéristiques d'atteinte veineuse/capillaire (MVOP/hémangiomatose capillaire pulmonaire)
- HTP persistante du nouveau-né

Groupe 2 : HTP associée à une cardiopathie du cœur gauche

- Insuffisance cardiaque
 - Avec FE préservée
 - Avec FE réduite ($\leq 40\%$) ou légèrement réduite (41-49 %)
- Valvulopathie
- Maladie cardiovasculaire congénitale/acquise conduisant à une HTP post-capillaire

Groupe 3 : HTP associée à des maladies pulmonaires et/ou une hypoxie

- Maladie pulmonaire obstructive ou emphysème
- Maladie pulmonaire restrictive
- Maladie pulmonaire avec aspect mixte, restrictif et obstructif
- Syndromes d'hypoventilation
- Hypoxie sans maladie pulmonaire (par exemple, haute altitude)
- Atteinte pulmonaire pendant le développement

Groupe 4 : HTP associée à des obstructions de l'artère pulmonaire

- HTPTEC
- Autres obstructions artérielles pulmonaires (sarcome, autre tumeur maligne, tumeur non maligne, artérite sans MTC, sténose artérielle pulmonaire congénitale, hydatidose)

Groupe 5 : HTP de mécanismes non clairs et/ou multifactoriels

- Maladies hématologiques (incluant l'anémie hémolytique chronique héréditaire ou acquise et les maladies myéloprolifératives chroniques)
- Maladies systémiques (incluant la sarcoïdose, l'histiocytose des cellules de Langherans pulmonaires et la neurofibromatose de type I)
- Maladies métaboliques (incluant les maladies du stockage du glycogène et la maladie de Gaucher)
- Insuffisance rénale chronique avec ou sans hémodialyse
- Microangiopathie thrombotique tumorale pulmonaire
- Médiastinite fibrosante

Association certaine	Association possible
Aminorex	Agents alkylants (cyclophosphamide, mitomycine C) ^a
Benfluorex	Amphétamines
Dasatinib	Bosutinib
Dexfenfluramine	Cocaïne
Méthamphétamine	Diazoxide
Fenfluramine	Agents antiviraux d'action directe contre le virus de l'hépatite C (sofosbuvir)
Huile de colza toxique	Indirubine (herbe chinoise indigo naturel [Qing-Dai])
	Interférons alpha et bêta
	Léflunomide
	L-tryptophane
	Phénylpropanolamine
	Ponatinib
	Inhibiteurs sélectifs du protéasome (carfilzomib)
	Solvants (trichloroéthylène) ^a
	Millepertuis
^a Maladie veino-occlusive pulmonaire	

Tableau III: Médicaments et toxines associés à l'hypertension artérielle pulmonaire.

Mécanismes physiopathologiques

- Groupe 1 HTAP
 - Plusieurs mécanismes communs à différentes affections concourent à la survenue de l'obstruction vasculaire au niveau des artères pulmonaires de petit calibre =>
 - Augmentation des résistances vasculaires pulmonaires responsable de l'HTAP
 - le remodelage vasculaire
 - la vasoconstriction
 - dans une moindre mesure la thrombose in situ et l'inflammation
 - D'un point de vue hémodynamique l'HTAP est de type précapillaire



FACTEUR DE RISQUE

(fenfluramines, virus, shunts, etc.)

PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE

(BMPR2, ALK-1, etc.)

ATTEINTE VASCULAIRE PULMONAIRE

Dysfonction endothéliale

(NO, PGI₂, ET-1, etc.)

Dysfonction musculaire lisse

(Kv1.5, S-HTT, Ang-1, etc.)

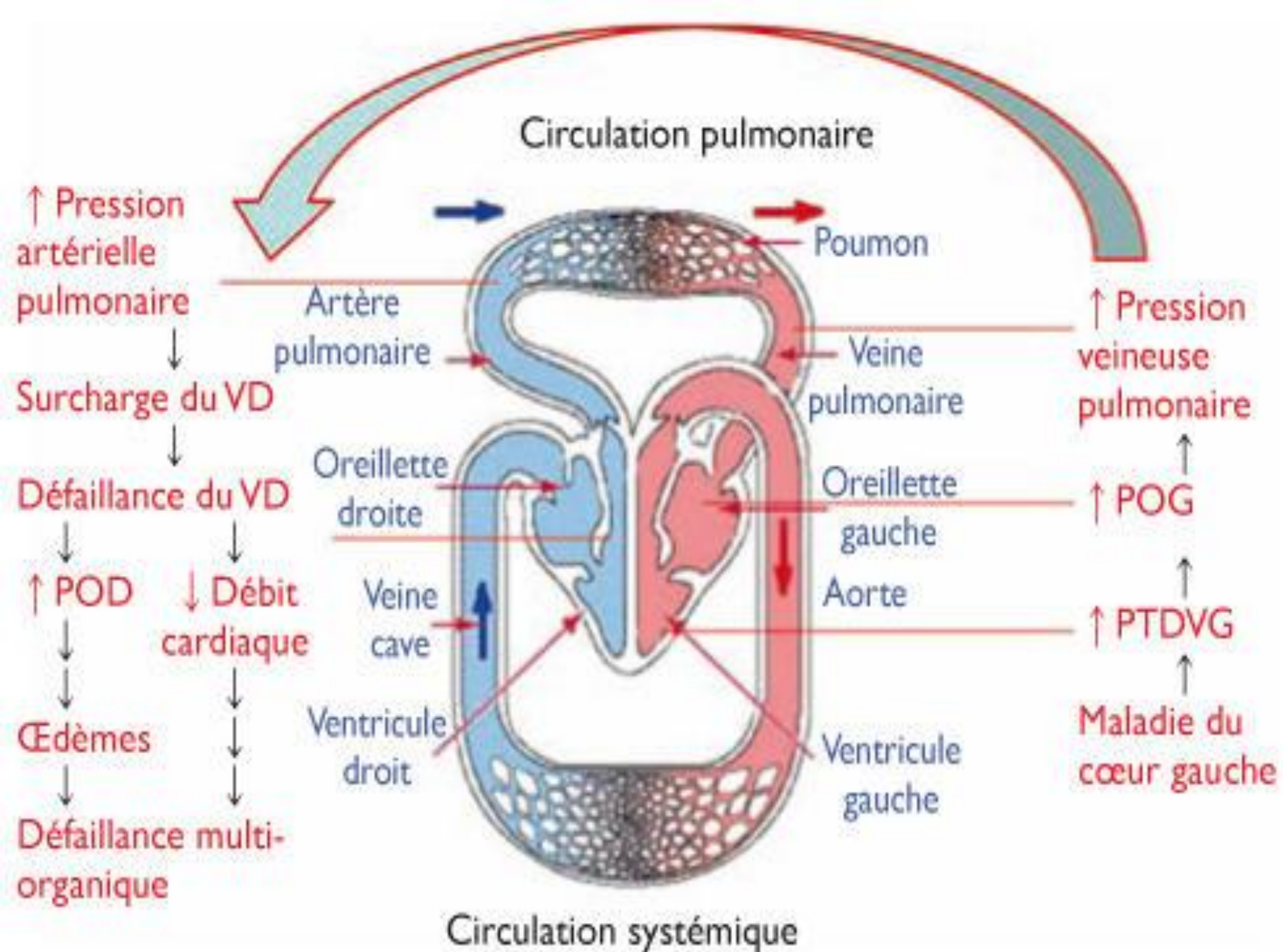
Inflammation

(IL-1, RANTES, fractalkine)

PROGRESSION DES LÉSIONS



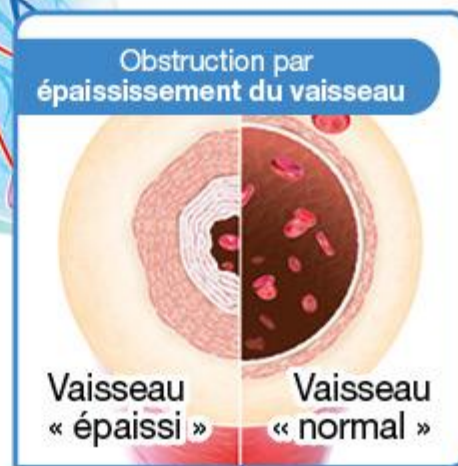
- Groupe 2 HTP des cardiopathies gauches
 - cardiopathies gauches => augmentation de la pression au sein des cavités cardiaques gauches qui retentit passivement sur la circulation pulmonaire => pression veineuse pulmonaire => pression capillaire pulmonaire => pression artérielle pulmonaire).
 - hypertension post-capillaire
 - première cause d'HTP +++



- Groupe 3 HTP associée aux maladies respiratoires
- cause principale; hypoxie alvéolaire liée à une maladie respiratoire chronique.
- 2ème cause d'HTP.
- Les maladies respiratoires chroniques les plus souvent en cause
 - BPCO essentiellement
 - plus rarement les maladies restrictives (pneumopathies interstitielles) ou mixtes
- ces HTP sont de type pré-capillaire

- Groupe 4;l'HTP post-embolique chronique (HTPPEC) et autres obstructions artérielles pulmonaires)
 - Le mécanisme principal: obstruction chronique des artères pulmonaires d'origine thromboembolique.
 - l'HTP est de type précapillaire.
 - L'antécédent d'embolie pulmonaire n'est retrouvé que dans 75% des HTPPEC au moment du diagnostic

Apparition d'un
t **fibrineux** dans
rtère pulmonaire
nt un thrombus.⁵



Progression de l'hypertension pulmonaire (HTP) :
circulation du sang plus difficile⁵

Compensation du cœur pour maintenir le débit cardiaque⁵

HYPERTROPHIE CARDIAQUE DROITE AGGRAVANT L'INSUFFISANCE CARDIAQUE⁵

TP-TEC peut compliquer une embolie pulmonaire initialement non sévère.
on un registre international, cela touche 59 % des patients.⁷



- Groupe 5

- Il regroupe un ensemble de pathologies à l'origine essentiellement d'une HTP pré-capillaire
- les mécanismes sont multifactoriels et incertains

DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

- Le diagnostic repose sur
- une suspicion clinique, basée sur
 - les symptômes
 - L'Examen clinique
- Un Ensemble d'investigation pour
 - Confirmer le diagnostic
 - Rechercher l'étiologie
 - Caractériser la sévérité de la maladie

Suspicion du diagnostic

- Les symptômes d'HTP sont non spécifiques :
 - dyspnée d'effort
 - fatigue
 - Faiblesse
 - Douleur thoracique
 - syncope...
- On trouve à l'examen clinique
 - un éclat du second bruit cardiaque B2 au foyer pulmonaire
 - un souffle systolique d'insuffisance tricuspide
 - parfois des signes d'insuffisance cardiaque droite dans les formes avancées (turgescence jugulaire, reflux hépato-jugulaire, oedème et ascite).

**Au
début**

Symptômes

- Dyspnée à l'effort (classe fonctionnelle de l'OMS)
- Fatigue et épuisement rapides
- Dyspnée en se penchant en avant ("bendopnée")
- Palpitations
- Hémoptysies
- Distension abdominale à l'effort et nausées à l'effort
- Prise de poids due à la rétention liquidienne
- Syncope (pendant ou peu après un effort physique)

**Plus
tard**

Symptômes rares dus à la dilatation de l'artère pulmonaire^a

- Douleur thoracique à l'effort : compression dynamique du tronc de l'artère coronaire gauche
- Enrouement (dysphonie) : compression du nerf récurrent gauche (syndrome cardiovocal ou syndrome d'Ortner)
- Respiration courte, respiration sifflante, toux, infection des voies aériennes inférieures, atélectasie : compression des bronches

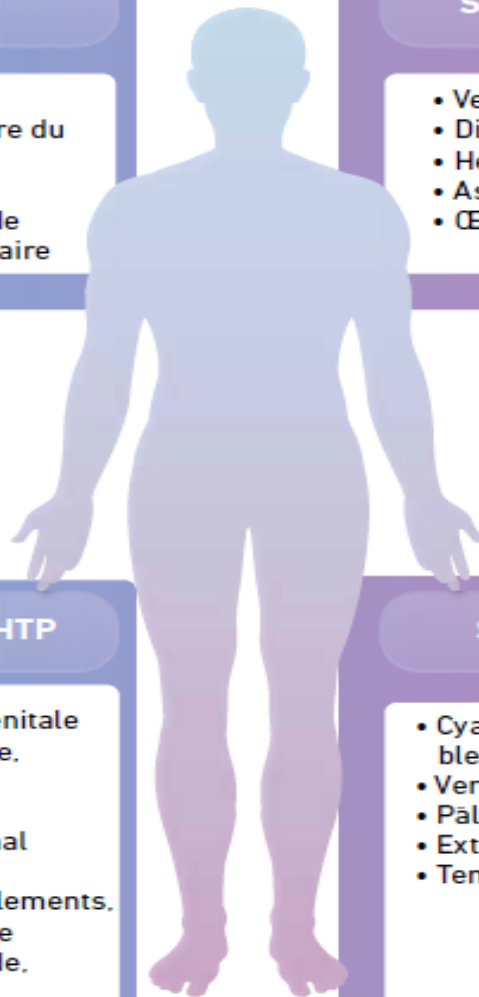
^a Les syndromes de compression thoracique surviennent chez une minorité de patients qui ont une HTAP avec dilatation prononcée de l'artère pulmonaire ; ils peuvent survenir à tous les stades de la maladie et même chez les patients qui, par ailleurs, ont une gêne fonctionnelle légère.

Signes d'HTP

- Cyanose centrale, périphérique ou mixte
- Accentuation de la composante pulmonaire du deuxième bruit cardiaque (B2)
- Troisième bruit (B3) droit
- Souffle systolique d'insuffisance tricuspide
- Souffle diastolique d'insuffisance pulmonaire

Signes de dysfonction VD d'amont

- Veines jugulaires distendues et pulsatiles
- Distension abdominale
- Hépatomégalie
- Ascite
- Œdèmes périphériques



Signes pointant vers la cause de l'HTP

- Hippocratisme digital : cardiopathie congénitale cyanogène, maladie pulmonaire fibrosante, bronchiectasies, MVOP, maladie hépatique
- Diagnostic différentiel d'un hippocratisme digital/ d'une cyanose : persistance du canal artériel/syndrome d'Eisenmenger
- Données d'auscultation (crépitations ou sifflements, souffle) : maladie pulmonaire ou cardiaque
- Séquelles de thrombose veineuse profonde, insuffisance veineuse : HTPTEC
- Télangiectasies : télangiectasie hémorragique héréditaire ou sclérose systémique
- Sclérodactylie, phénomène de Raynaud, ulcérations digitales, reflux gastro-œsophagien : sclérose systémique

Signes de dysfonction VD d'aval

- Cyanose périphérique (lèvres et extrémités bleues)
- Vertiges
- Pâleur
- Extrémités froides
- Temps de recoloration cutanée allongé

- **Examens paracliniques usuels**

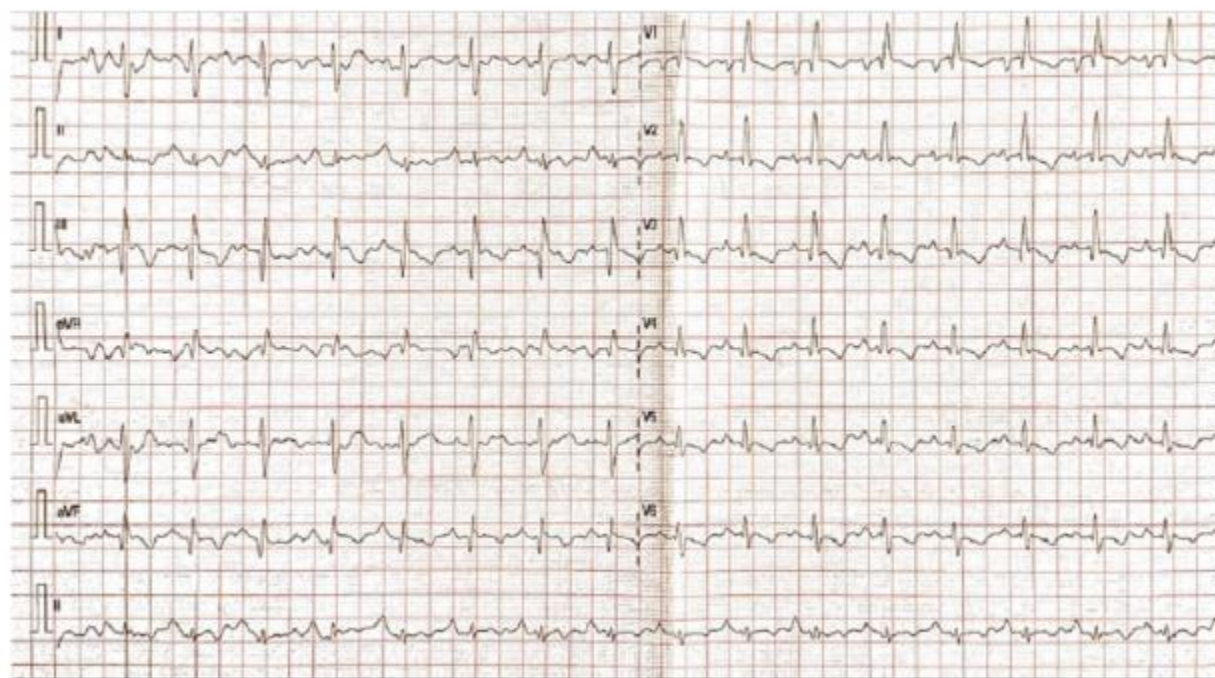
- L'électrocardiogramme (ECG) peut montrer
 - une déviation axiale droite/une hypertrophie ventriculaire droite/un bloc de branche droit/normal
- La radiographie de thorax montre généralement
 - Une dilatation des artères pulmonaires centrales et un élargissement de l'oreillette et du ventricule droit
- Le scanner thoracique haute résolution participe
 - à la suspicion d'HTP en cas d'augmentation du diamètre de l'artère pulmonaire (≥ 29 mm) et du rapport diamètre artère pulmonaire/diamètre aorte ascendante ($\geq 1,0$)
 - À la recherche d'une étiologie de l'HTP (cause embolique, maladie parenchymateuse pulmonaire).
- Biologie non spécifique

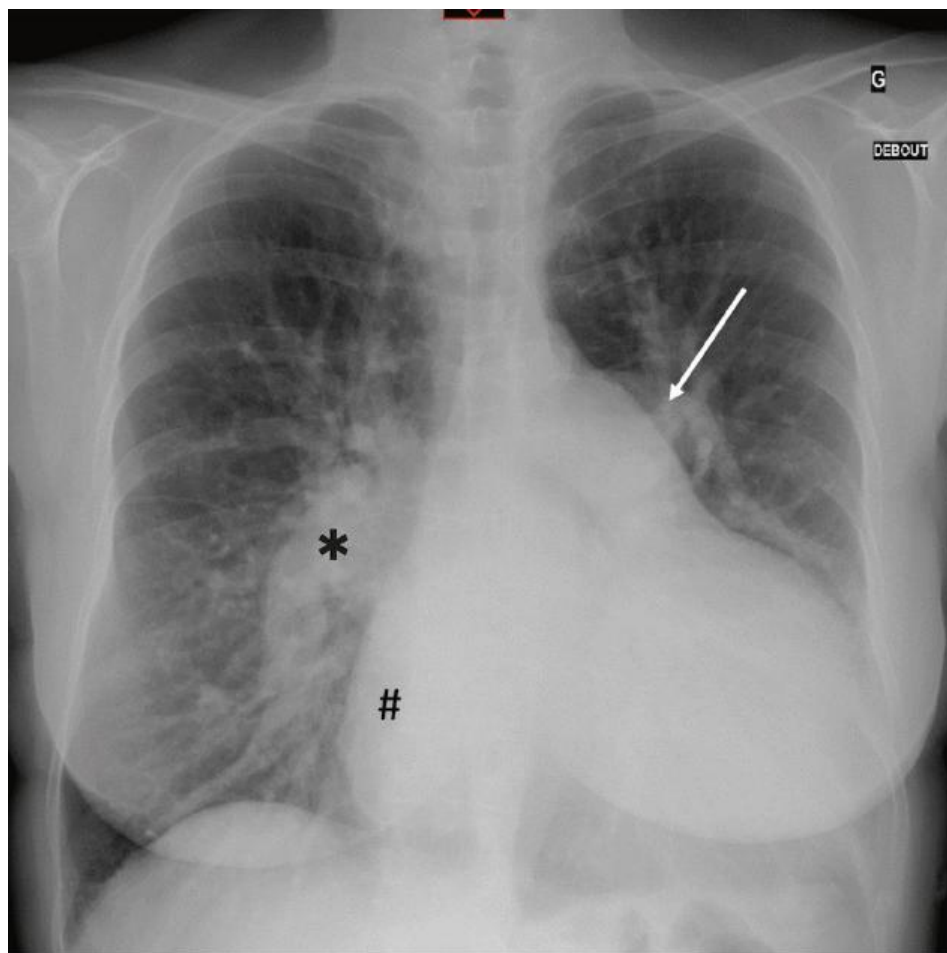
Confirmer le diagnostic

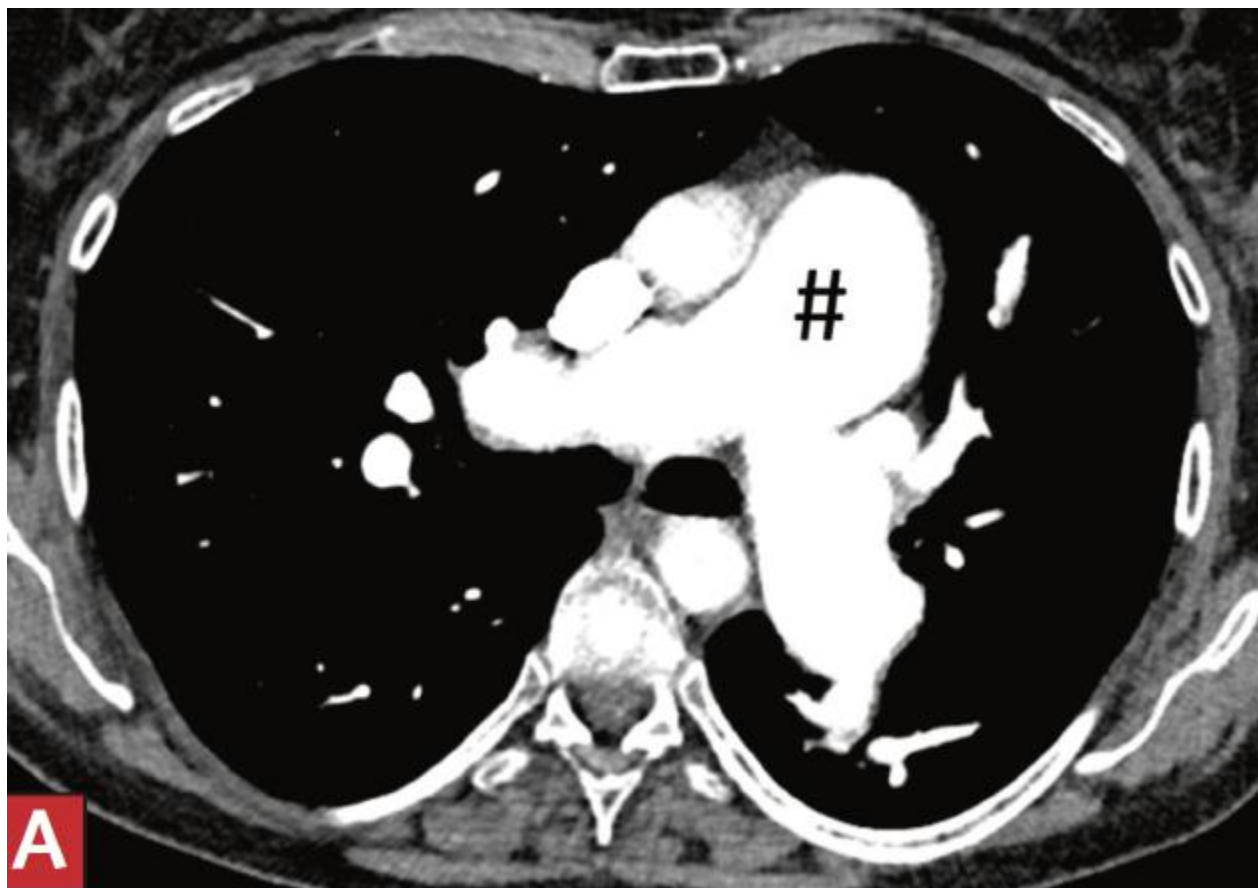
- **Echographie cardiaque transthoracique (ETT) couplée au doppler**
 - l'examen non invasif de référence devant toute suspicion d'HTP
 - estime la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs)
 - évalue d'autres paramètres indirects évocateurs d'HTP
 - le retentissement sur les cavités droites
 - participe au bilan étiologique

- **Cathétérisme cardiaque droit**

- C'est l'examen de référence pour le diagnostic positif d'HTP
- Toute suspicion d'HTP doit être confirmée ou infirmée par la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit de repos







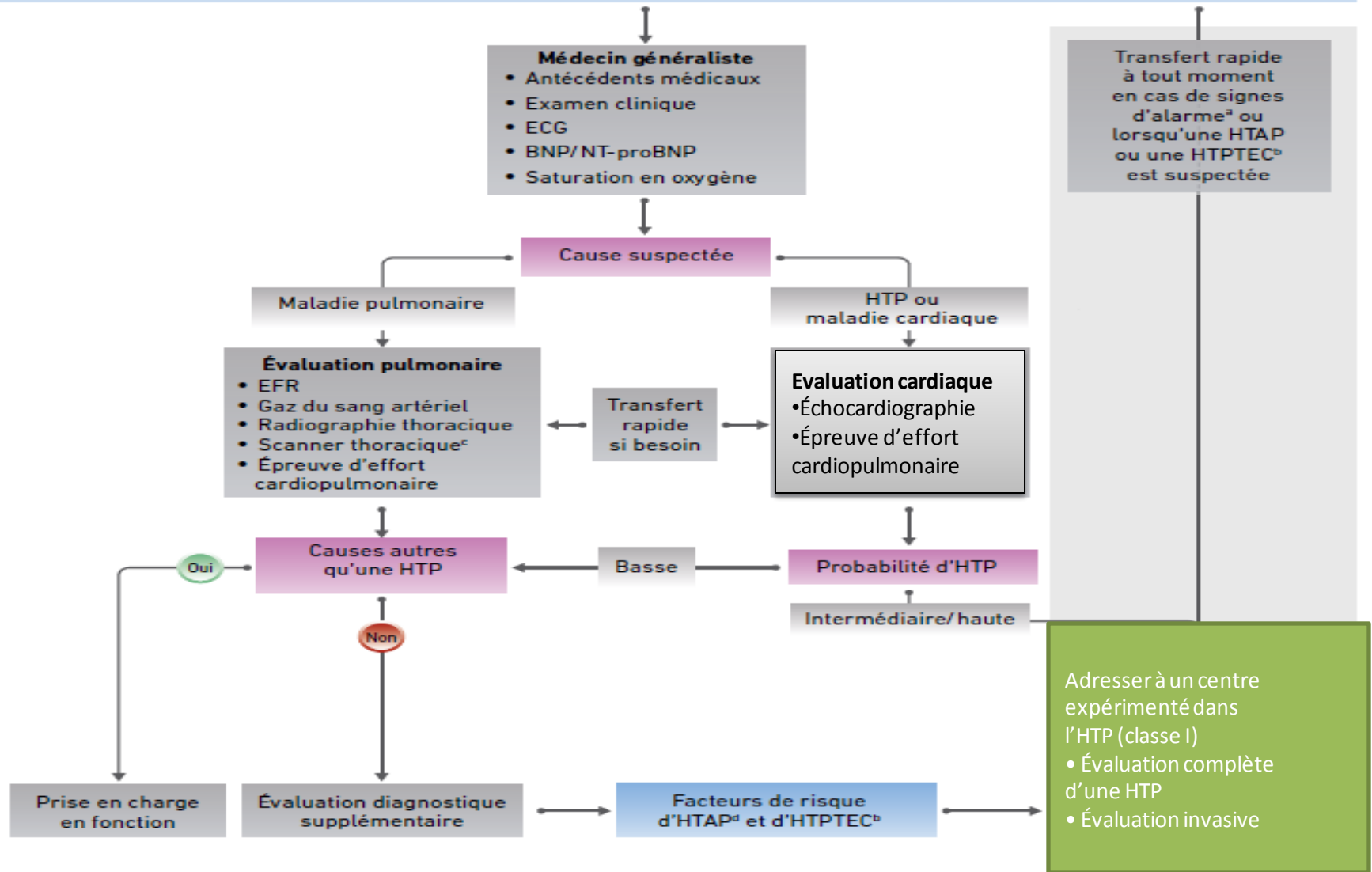


Recherche étiologique

- En cas de suspicion d'HTP,
- Echographie cardiaque transthoracique (ETT) examen clé
 - estimer la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs)
 - déterminer une probabilité échographique d'HTP.
- La deuxième étape est
 - recherche des étiologies les plus fréquentes d'HTP ; une pathologie cardiaque gauche ou une maladie respiratoire chronique.
 - En l'absence d'HTP sévère, la Réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit n'est en général pas nécessaire dans les HTP des groupes 2 et 3.
- S'il ne s'agit pas d'HTP des groupes 2 ou 3, il faut
 - alors réaliser une scintigraphie pulmonaire de ventilation et perfusion à la recherche d'une HTP post-embolique.
- Si la scintigraphie est normale, l'étape suivante est de
 - réaliser un cathétérisme cardiaque droit
 - confirmer le diagnostic d'HTP
 - évaluer sa sévérité, d'affirmer la nature pré- ou post-capillaire de l'HTP
 - réaliser des tests de vasoréactivité

Algorithme diagnostic

Algorithme diagnostique en cas de dyspnée d'effort inexpliquée et/ou de suspicion d'HTP



^a Signes d'alarme : progression rapide des symptômes, capacité d'effort sévèrement réduite, présyncope ou syncope lors d'un effort léger, signes d'insuffisance VD.

^b Antécédent d'EP, dispositif intravasculaire permanent, maladie intestinale inflammatoire, thrombocytemie essentielle, splénectomie, traitement hormonal thyroïdien à fortes doses, cancer.

^c Si indiqué ; angioscanner pulmonaire recommandé si suspicion d'HTP.

^d MTC (en particulier sclérose systémique), hypertension portale, infection par le VIH, antécédent familial d'HTAP.

Symptômes, signes, antécédents suggérant une HTP

Probabilité échocardiographique d'HTP

Élevée ou intermédiaire

Basse

Envisager une maladie du cœur gauche ou une maladie pulmonaire selon les symptômes, les signes, les facteurs de risque, l'ECG, l'EFR + DLCO, la radiographie thoracique et le scanner thoracique, et la gazométrie artérielle

Envisager d'autres causes et/ou surveiller

Oui

Diagnostic de maladie du cœur gauche ou de maladie pulmonaire confirmé ?

Oui

Pas de signes d'HTP sévère ou de dysfonction VD sévère

Traiter la maladie sous-jacente

Non

Scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion
Défauts de perfusion ?

Signes d'HTP sévère ou de dysfonction VD sévère

Envoyer à un centre expert dans l'HTP

Oui

Envoyer à un centre expert dans l'HTP

Non

HTPTEC possible :
angioscanner pulmonaire,
cathétérisme droit ±
angiographie pulmonaire

Oui

Cathétérisme droit :
PAPm ≥ 25 mmHg,
pression capillaire ≤ 15 mmHg,
RVP > 3 U Wood

Non

HTAP probable,
tests diagnostiques spécifiques

Maladie du tissu conjonctif

Cardiopathie congénitale

Médicaments - toxines

Portopulmonaire

VIH

Schistosomiase

Envisager d'autres causes

Groupe 5

Maladie veino-occlusive
pulmonaire/ hémangiomatose
capillaire pulmonaire
héréditaire

Maladie veino-occlusive
pulmonaire/hémangiomatose
capillaire pulmonaire
idiopathique

HTAP idiopathique

HTAP héréditaire

Evaluation de la sévérité

Déterminants du pronostic (estimation de la mortalité à 1 an)	Risque bas (< 5 %)	Risque intermédiaire (5-10 %)	Risque élevé (> 10 %)
Signes cliniques d'insuffisance VD	Absents	Absents	Présents
Progression des symptômes	Non	Lente	Rapide
Syncopes	Non	Syncope occasionnelle (effort important, syncope orthostatique chez un patient stable par ailleurs)	Syncopes répétées
Classe fonctionnelle de l'OMS	I, II	III	IV
Distance parcourue pendant le test de marche de 6 min	> 440 m	165 - 440 m	< 165 m
Épreuve d'effort cardiopulmonaire	VO ₂ max > 15 mL/min/kg (> 65 % de la valeur théorique) Pente VE/VCO ₂ < 36	VO ₂ max 11-15 mL/min/kg (35-65 % de la valeur théorique) Pente VE/VCO ₂ 36-44,9	VO ₂ max < 11 mL/min/kg (< 35 % de la valeur théorique) Pente VE/VCO ₂ ≥ 45
Taux sanguin de BNP/NT-proBNP	BNP < 50 ng/L NT-proBNP < 300 ng/L	BNP 50-300 ng/L NT-proBNP 300-1400 ng/L	BNP > 300 ng/L NT-proBNP > 1400 ng/L
Imagerie (échocardiographie, IRM cardiaque)	Surface OD < 18 cm ² Pas d'épanchement péricardique	Surface OD 18-26 cm ² Épanchement péricardique absent ou minime	Surface OD > 26 cm ² Épanchement péricardique
Hémodynamique	POD < 8 mmHg Index cardiaque ≥ 2,5 L/min/m ² SVO ₂ > 65 %	POD 8-14 mmHg Index cardiaque 2,0 - 2,4 L/min/m ² SVO ₂ 60-65 %	POD > 14 mmHg Index cardiaque < 2,0 L/min/m ² SVO ₂ < 60 %

Prise en charge

- Mesures générales
 - Grossesse
 - Vaccination
 - Anesthésie- chirurgie
 - Activité physique adaptée
 - Voyage en avion

- Traitement de soutien
 - Un traitement diurétique si signes de dysfonction VD et de rétention hydrique
 - Une oxygénothérapie continue à long terme si la pression artérielle en oxygène est < 8 kPa (60 mmHg).
 - Un traitement anticoagulant oral
 - La correction d'une anémie et/ou d'un déficit en fer

- Traitement spécifique

- Les inhibiteurs calciques chez les patients vaso-réactifs
 - réservés aux patients ayant une HTAP idiopathique, héritable ou induite par les médicaments et toxiques et présentant une réponse positive au test de vasodilatation au NO réalisé lors du cathétérisme cardiaque droit
 - Ils sont contre-indiqués en l'absence de réponse au test au NO.
 - Les effets secondaires; hypotension artérielle et d'oedèmes des membres inférieurs.
 - En cas de réponse thérapeutique, ce traitement doit être poursuivi au long cours.
 - En cas d'échec thérapeutique, il faut alors l'arrêter et envisager les autres traitements de l'HTAP.

- Le traitement spécifique chez les patients non vasoactifs

Voies de la dysfonction endothéliale ciblée par les traitements de l'HTAP

```
graph TD; A[Voies de la dysfonction endothéliale ciblée par les traitements de l'HTAP] --> B[Voie de l'endothéline]; A --> C[Voie de la prostacycline]; A --> D[Voie du NO/GMPc];
```

Voie de l'endothéline

- Antagonistes des récepteurs de l'endothéline (bosentan, macitentan...)

Voie de la prostacycline

- Prostacyclines
 - IV continu: époprosténol
 - SC continu: tréprostinil
 - Orale: sélexipag

Voie du NO/GMPc

- Inhibiteurs de phosphodiesterase 5 (sildénafil, tadalafil)
- Stimulateurs de la guanylate cyclase (riociguat)

- La voie de la prostacycline L'époprosténol et le tréprostinil.
 - le médicament le plus efficace, mais demi-vie courte
 - son administration est réalisée par voie intraveineuse continue
 - efficacité +++; Amélioration de la capacité à l'exercice, de paramètres hémodynamiques et de survie.
- Les effets secondaires
 - liés au mode d'administration (infections de cathéter, dysfonctions de pompe...)
 - ou à l'imprégnation du traitement (douleurs de mâchoires, troubles digestifs, bouffées de chaleur, céphalées, érythème...).

- Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline
 - inhibent les effets de l'endothéline-1 sur la vasoconstriction et la prolifération des cellules musculaires lisses.
 - Le bosentan est un traitement oral qui a montré son efficacité sur la classe fonctionnelle NYHA et l'hémodynamique.
 - Ses effets indésirables sont
 - des céphalées
 - bouffées de chaleur
 - aussi une élévation des transaminases nécessitant une surveillance mensuelle du bilan hépatique, ainsi qu'une
 - possible rétention hydro-sodée.

- Les médicaments interagissant avec la voie du NO/GMP cyclique
 - les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE5)
 - le sildénafil et le tadalafil sont les deux traitements approuvés.
 - Leurs effets indésirables les céphalées, les bouffées de chaleur et la dyspepsie
 - les activateurs de la guanylate cyclase soluble.
 - le riociguat
 - titration progressive en raison des risques d'hypotension artérielle

- Prise en charge des HTP du groupe 2
 - traitement de la cardiopathie gauche et le traitement des comorbidités associées.
 - Il n'existe pas de preuve de l'efficacité des thérapeutiques de l'HTAP dans les HTP de groupe 2

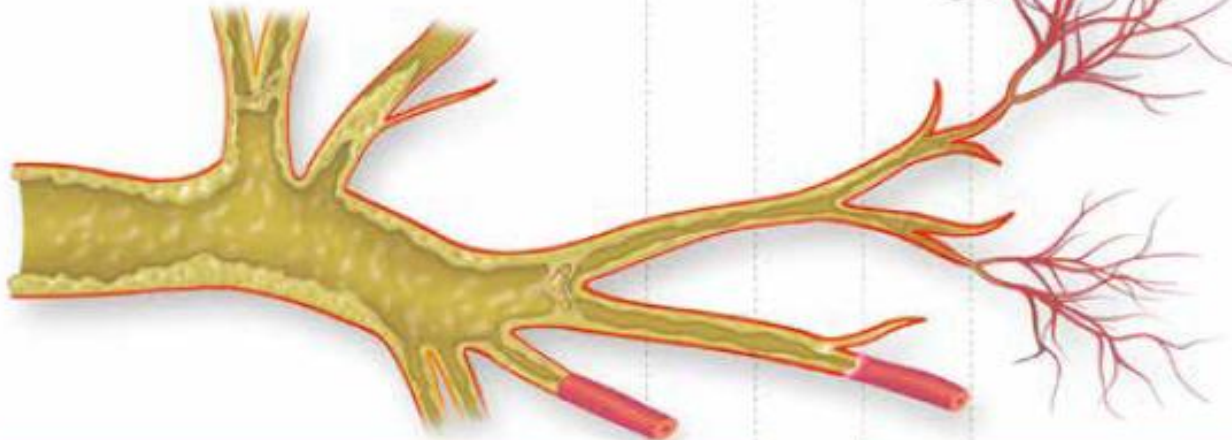
- Prise en charge des HTP du groupe 3
 - Il n'y a pas de thérapie spécifique pour l'HTP de groupe 3
 - oxygénothérapie et traitement de la maladie respiratoire sous-jacente
 - pas de preuve de l'efficacité des thérapeutiques de l'HTAP

- Prise en charge des HTP du groupe 4
 - Endartériectomie pulmonaire traitement de référence.
 - L'indication chirurgicale repose sur
 - la localisation de l'obstruction (proximale ou distale)
 - la corrélation entre les données hémodynamiques et le degré d'obstruction
 - les comorbidités.
 - Les patients inopérables peuvent à présent bénéficier soit de
 - traitements médicaux
 - désobstruction par angioplastie pulmonaire.

Obstructions fibrotiques de l'AP proximale

Obstructions fibrotiques de l'AP distale

Microvasculopathie



Endartériectomie pulmonaire chirurgicale

Angioplastie pulmonaire au ballon

Traitement médical



Traitement multimodal de l'HTPTEC

- Prise en charge des HTP du groupe 5 (mécanisme non clair et/ou multifactoriel)
 - Le traitement de la maladie causale est la base du traitement.
 - Il n'existe pas d'essais contrôlés sur l'usage des thérapeutiques de l'HTAP dans ce groupe