

Le patient sclérodermique et ses complications vasculaires: prise en charge et recommandations actuelles

Luc Mouthon

Service de Médecine Interne, hôpital Cochin,

Centre de Référence Vascularites nécrosantes et sclérodermie systémique

Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris

Université Paris Descartes, Inserm U1016, Institut Cochin, Paris



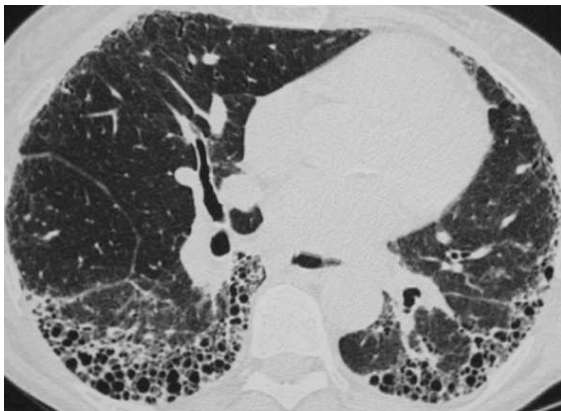
Conflits d'intérêt

- Consultant: Actelion, CSL Behring, Cytheris, GSK, LFB Biotechnologies, Lilly, Pfizer
 - Subventions ARMIIC
- Investigateur: Actelion, CSL Behring, Pfizer
- Soutien financier (projets de recherche): Actelion, CSL Behring, GSK, LFB Biotechnologies, Pfizer

Sclérodermie systémique

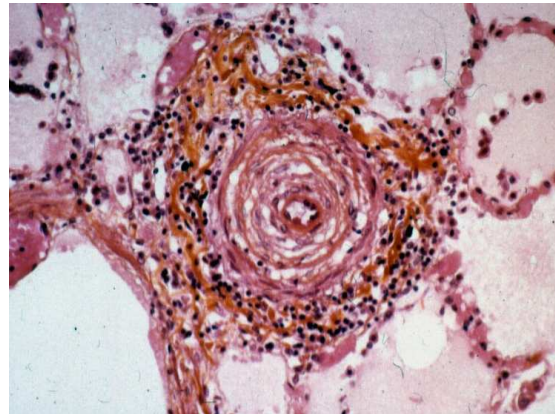
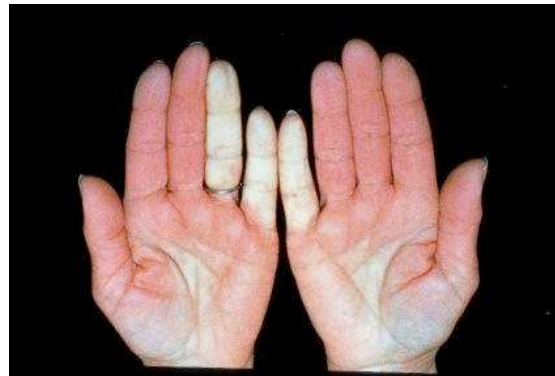
Fibrose

Peau
Poumon
Appareil digestif
Cœur



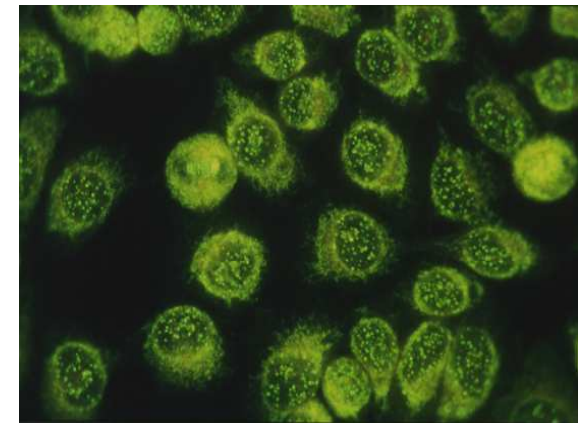
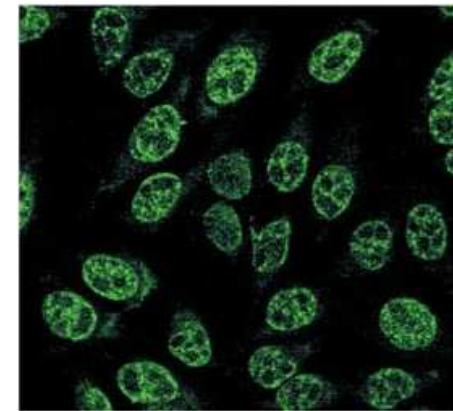
Atteintes vasculaires

Phénomène de Raynaud
Crise Rénale
Hypertension artérielle
pulmonaire (HTAP)

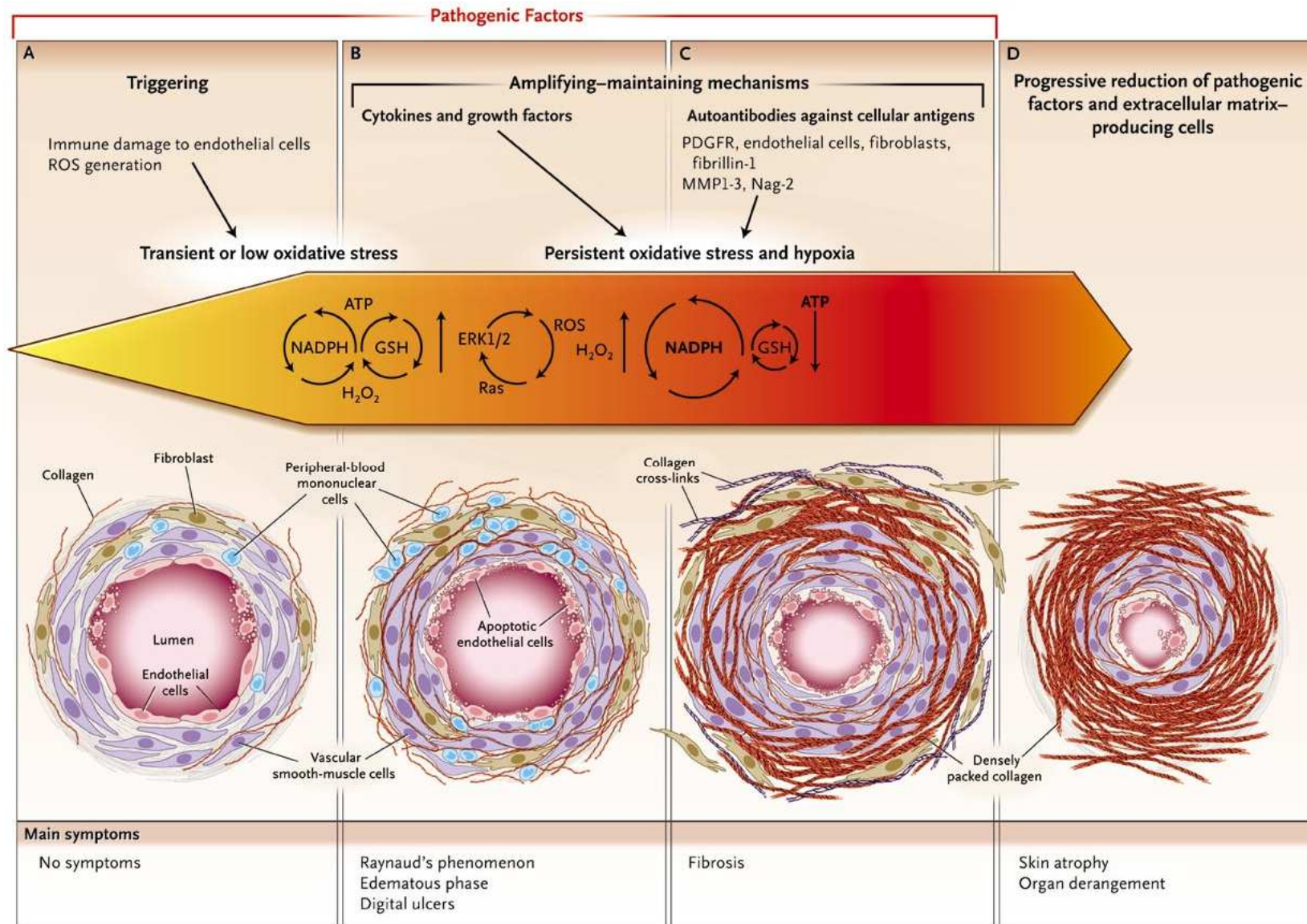


Autoimmunité

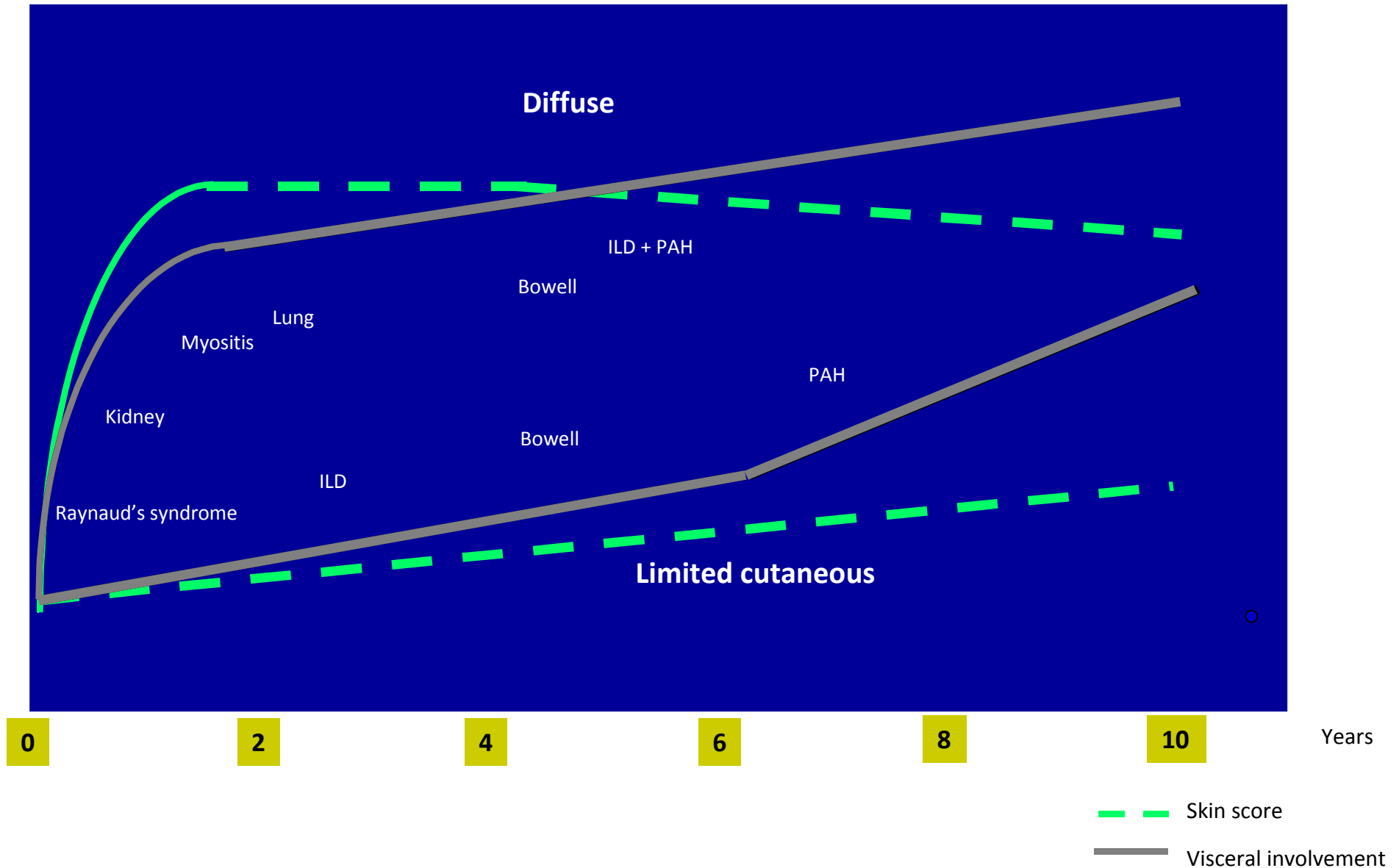
Autoanticorps spécifiques
Anti-Scl70
Anti-centromère
Anti-ARNPoliIII
Autoanticorps non spécifiques



Systemic sclerosis: lesions at different stages



SYSTEMIC SCLEROSIS : EVOLUTION



Monsieur G... 77 ans

- Pneumopathie interstitielle depuis 2011
- Phénomène de Raynaud concomitant
- Mégacapillaires
- Ac anti-nucléaires 1/160 sans spécificité
- Aggravation de la pneumopathie interstitielle sous corticoïdes 1 mg/lg/jour avec décroissance progressive et azathioprine 3 mg/kg.



Puffy fingers

Examen clinique: doigts boudinés, trois télangiectasies

Diagnostic ?

2013 classification criteria for SSc: an ACR/EULAR collaborative initiative (I)

- Skin thickening of the fingers extending proximal to the metacarpophalangeal joints: SSc;
- If that is not present, 7 additive items apply:
 - skin thickening of the fingers,
 - fingertip lesions,
 - telangiectasia,
 - abnormal nailfold capillaries,
 - interstitial lung disease or pulmonary arterial hypertension,
 - Raynaud's phenomenon,
 - SSc-related autoantibodies.

Skin thickening of the fingers (I)



Score = 2

Only count higher score

Puffy fingers

Skin thickening of the fingers (II)



Sclerodactily

Score = 4

Only count higher score



fingertip lesions

Digital ulcers

Score = 2



Fingertip pitting scars

Score = 3



Only count higher score

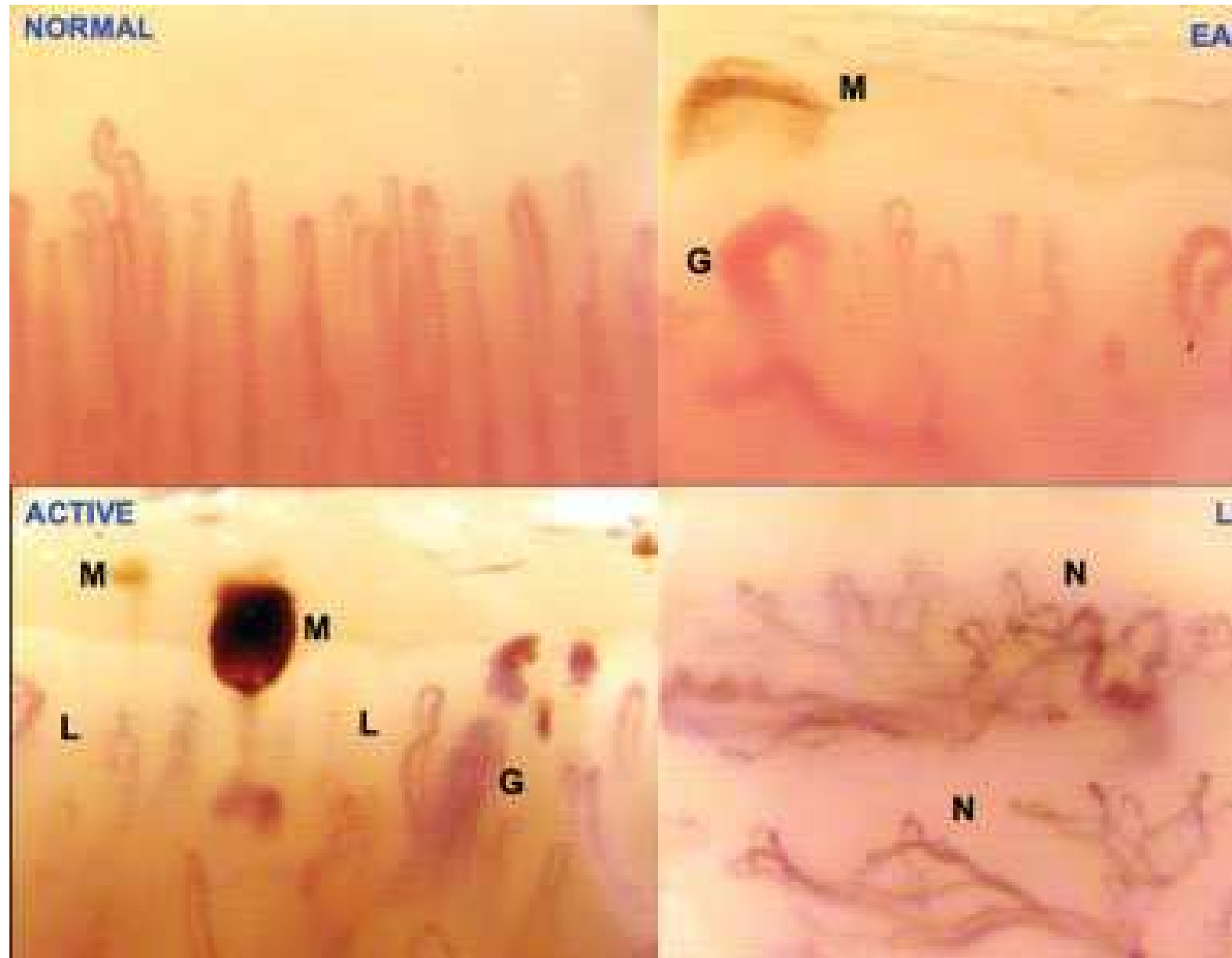
telangiectasia



Score = 2



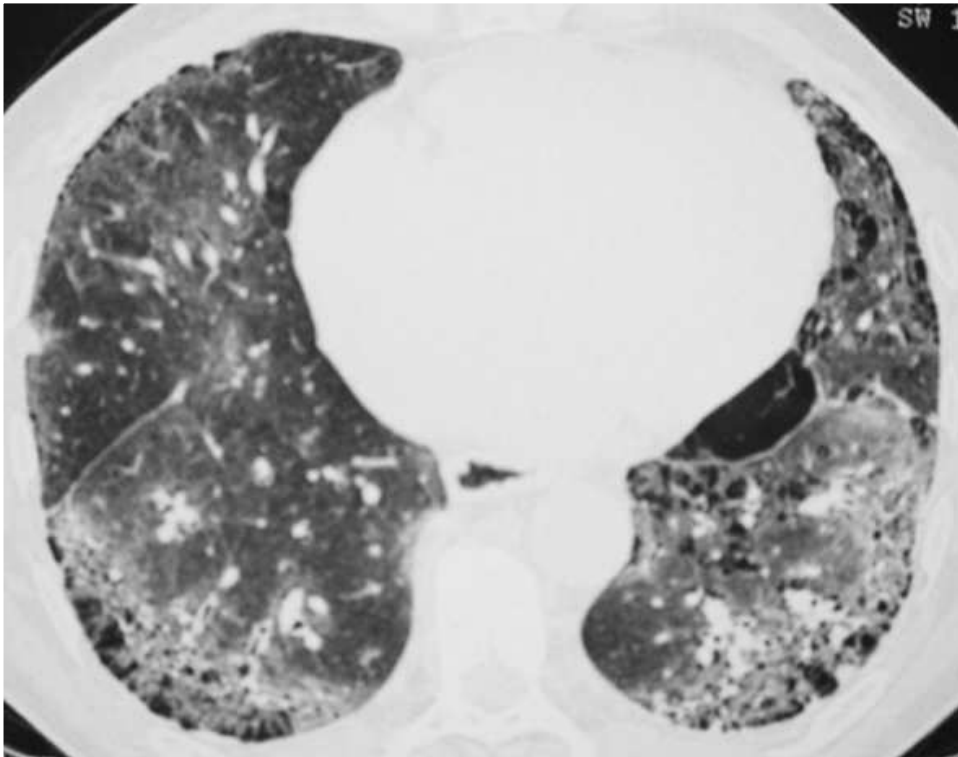
Abnormal nailfold capillaries



Score = 2

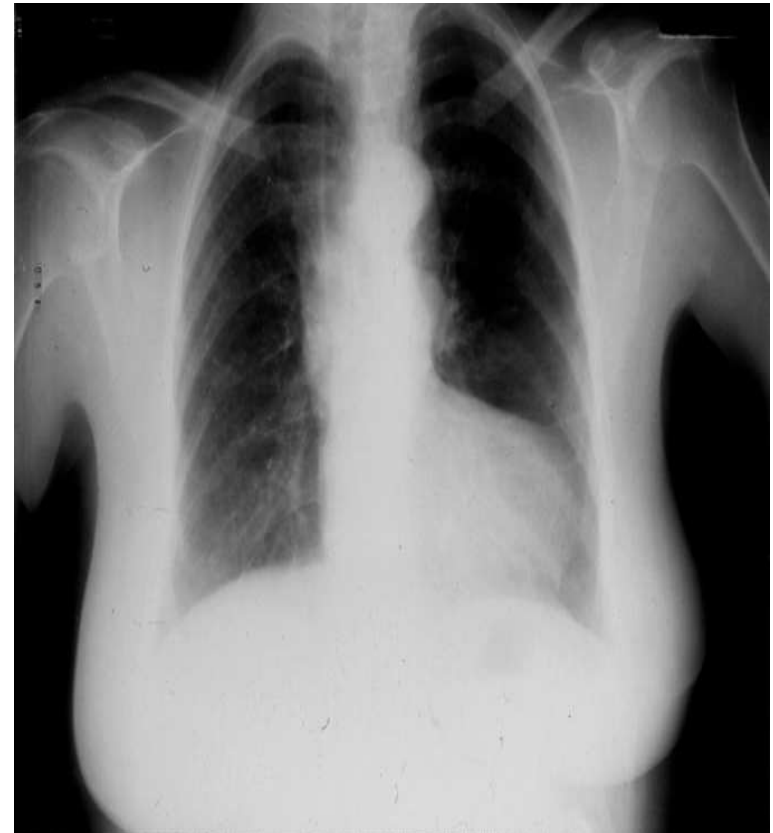
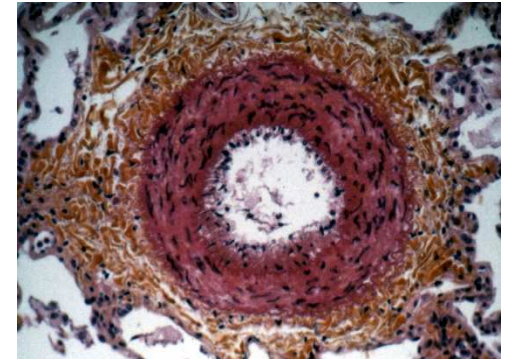
Interstitial lung disease/pulmonary arterial hypertension

Score = 2



Maximum score = 2

Score = 2



Raynaud's phenomenon



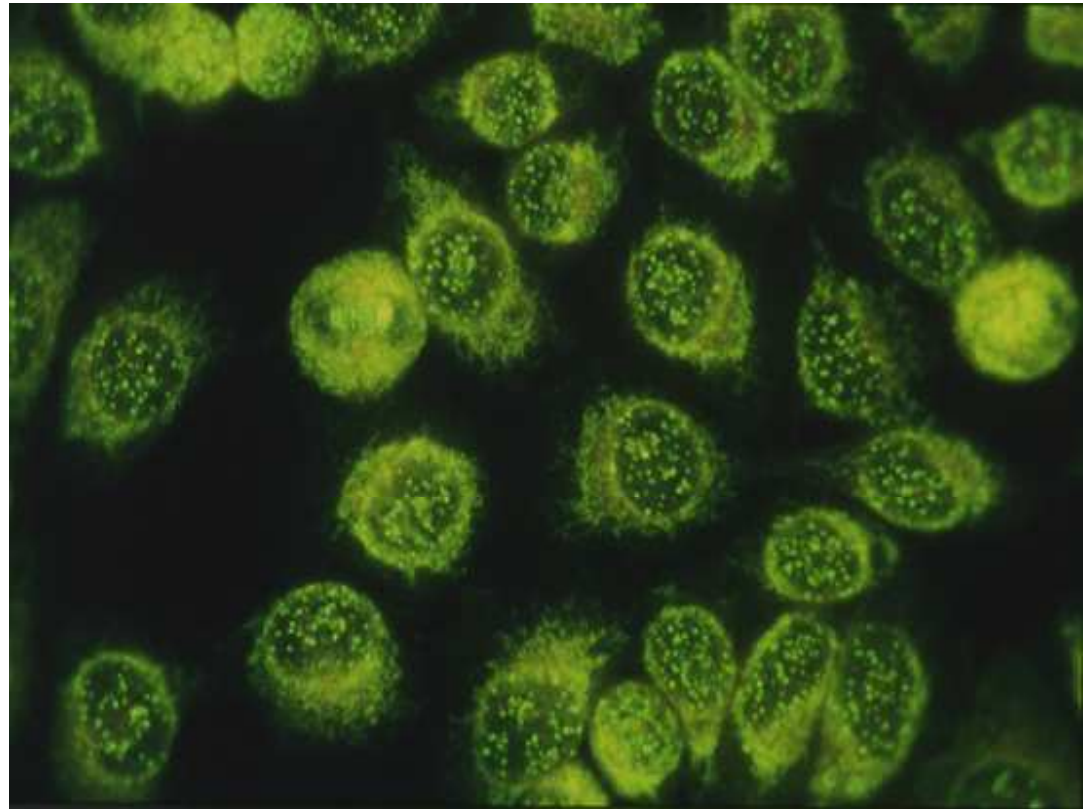
Score = 3

SSc-related autoantibodies

Anti-centromere
Anti-topoisomerase I
Anti-RNA polymerase III

Score = 3

Maximum score = 3





Mme S. Nicole, née en 1932

- Antécédents médicaux : HTA depuis 2005, dyslipidémie.
- Antécédents chirurgicaux : Appendicectomie, Stripping saphène gauche.

- Mode de vie
 - Veuve, vit seule
 - 2 enfants
 - Ancienne assistante dentaire
 - Autonome jusqu'au début de sa maladie.

Histoire de la maladie: le début...

- Janvier 2010: phénomène de Raynaud
 - Avril 2010: Œdème des mains, sclérose cutanée extensive, reflux gastro-oesophagien
 - Septembre 2010: dyspnée d'aggravation progressive: ouverture buccale 30 mm.
 - Capillaroscopie: mégacapillaires
 - Ac anti-nucléaires 1/640, anti SSA positifs
 - **Diagnostic de sclérodermie systémique**
-
- **Prednisonne 15 mg/j débuté en octobre 2010**
 - **Ramipril, Simvastatine, Pantoprazole**

29 novembre 2010

- Hospitalisée en médecine: AEG et majoration de la dyspnée. Rodnan 21/51.
- HTA d'apparition récente à 220/110.
- Oedèmes des membres inférieurs jusqu'aux lombes
- Créatininémie: 180 micromoles puis 250. Ionogramme normal. Protéinurie 0.12 g/l, pas d'hématurie.
- TDM thorax: pneumopathie interstitielle, épanchement pleural bilatéral (transsudat)
- Echo coeur: PAP systolique 60 mm Hg fonction VG normale, OG normale, valves normales déollement péricardique

➤ **Arrêt prednisone, arrêt ramipril**

Décembre 2010

- Aggravation progressive de la fonction rénale
- Première séance d'hémodialyse le 10 décembre 2010
- Transfert en réanimation le 14 décembre 2010
- Diagnostic de **crise rénale sclérodermique**

➤ IEC réintroduits

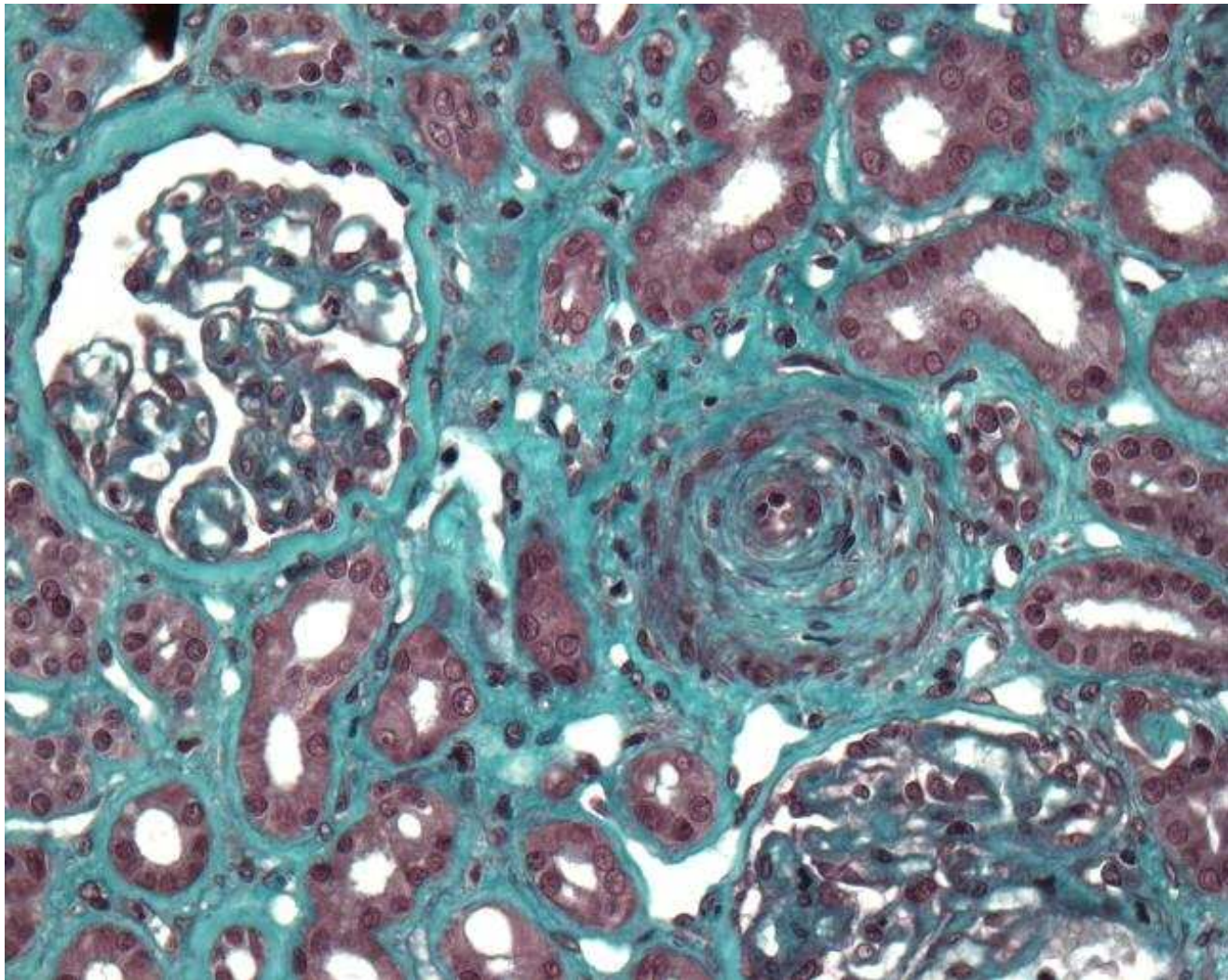
➤ Poursuite de l'épuration extra-rénale avec déplétion

➤ Transfert en réanimation à Cochin

Décembre 2010 (suite)

- Dialyse chronique sur KT de Canaud
- Ponction biopsie rénale : Compatible avec une crise rénale sclerodermique: **lésions vasculaires typiques ischémie de 50% des glomérules**, fibrose tubulo-interstitielle majeure.
- Ac anti-RNA-polymérase III positifs.
- BGSA : grade 1 de Chisholm
- FOGD : Hernie hiatale, muqueuse érythémateuse, pas de stase. Histologie normale.

Ischemic glomerulus with retraction of the tuft and segmental reduplication of glomerular basement membrane.

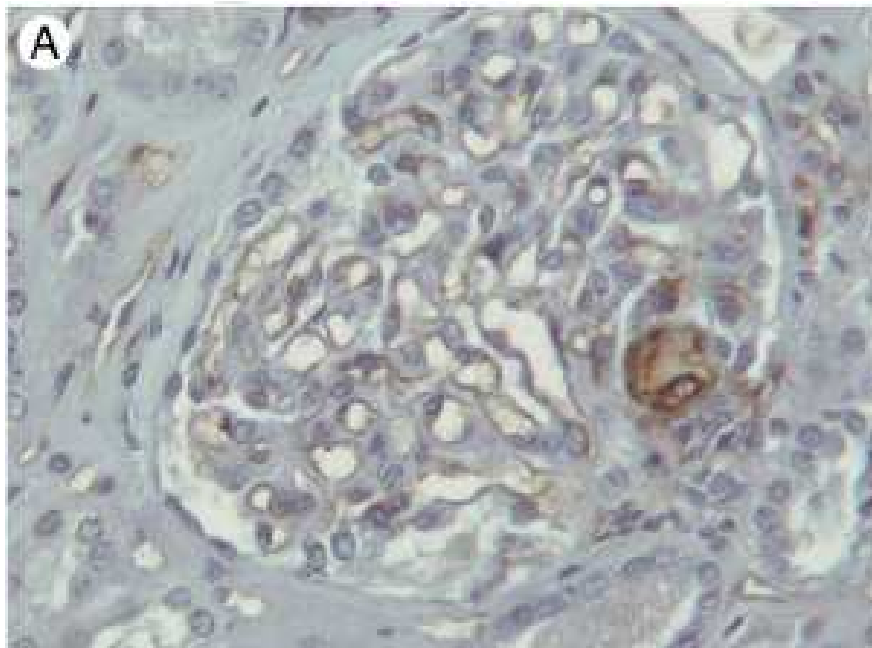


Courtesy Dominique Nochy

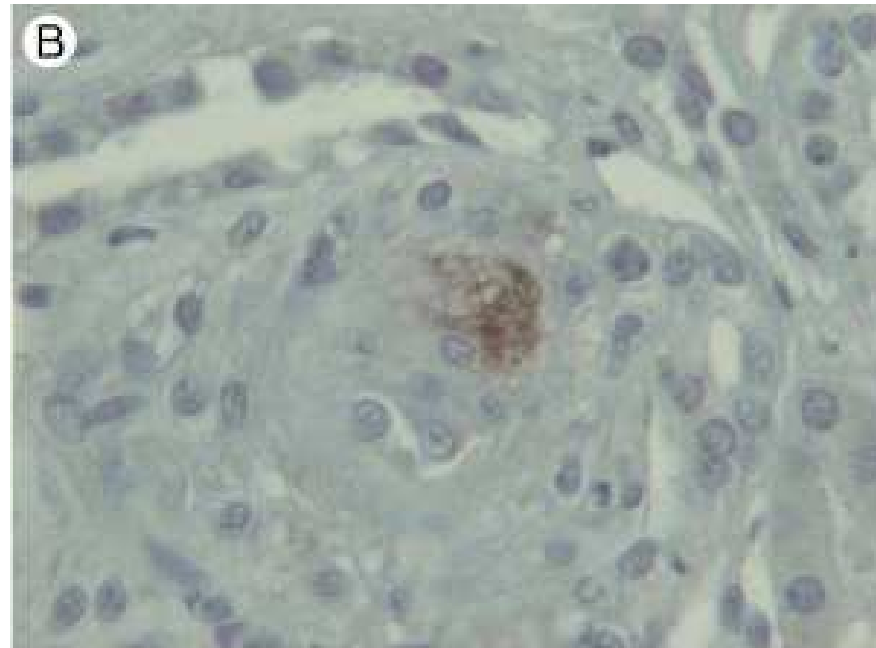
Endothelin 1 expression in scleroderma renal crisis

Table 3 Immunoperoxidase staining of ET-1 and vWF in kidney biopsies of selected groups with nephropathic abnormalities

Condition	No. of patients	Glomeruli		Arterioles		Interlobular arteries	
		ET-1	vWF	ET-1	vWF	ET-1	vWF
Negative controls	5	-	+/- (3)	+/- (1)	+/- (2)	+/- (3)	+/- (5)
SRC	14	6+/8-	++ (12)	++ (12)	++ (14)	++ (10)	++ (13)
HUS	5	+ (4)	+++ (5)	-	++ (5)	-	++ (5)
APLN	6	-	++ (4)	+/- (3)	++ (6)	+/- (2)	++ (5)
Cyclosporine A toxicity	5	-	+/- (1)	+(1)	++ (4)	-	++ (4)
Nephroangiosclerosis	5	-	+ (4)	+/- (1)	++ (3)	+/- (3)	++ (5)
Diabetic nephropathy	5	-	++ (3)	+(2)	++ (4)	+(3)	++ (4)




ET-1 in glomerular thrombosis and along glomerular basement membranes



ET-1 in arteriolar thrombosis

Vous suspectez le diagnostic de crise rénale sclérodermique. Est-il nécessaire de faire une biopsie rénale pour poser ce diagnostic ?

 Oui, car il est indispensable de faire une biopsie rénale pour poser le diagnostic de crise rénale sclérodermique

 Oui car je ne suis pas sûr du diagnostic de crise rénale sclérodermique et je suspecte une glomérulonéphrite à croissants

 Non, car je peux poser avec certitude le diagnostic de crise rénale sclérodermique sans biopsie rénale

Vous suspectez le diagnostic de crise rénale sclérodermique. Est-il nécessaire de faire une biopsie rénale pour poser ce diagnostic ?

 Non, car je peux poser avec certitude le diagnostic de crise rénale sclérodermique sans biopsie rénale

- La crise rénale sclérodermique est définie par une insuffisance rénale rapidement progressive avec oligurie sans autre explication et/ou une hypertension artérielle rapidement majorée survenant au cours de la sclérodermie systémique.

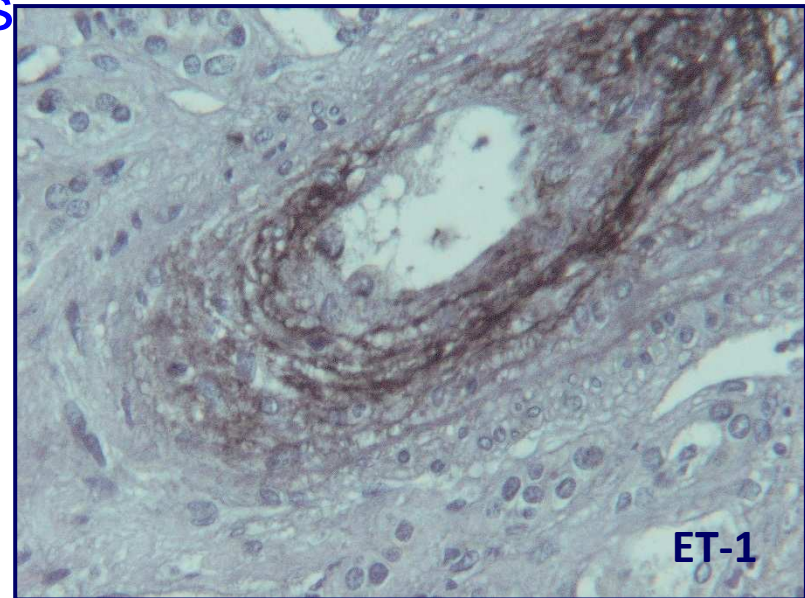
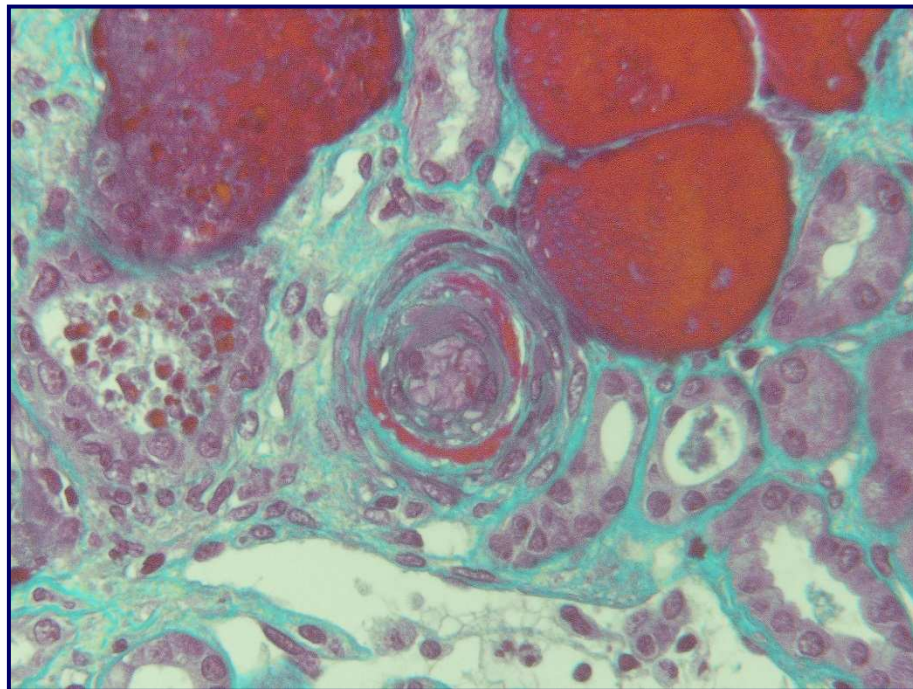
Scleroderma renal crisis

Definition

- Rapidly progressive oliguric renal insufficiency with no other explanation
- and/or **rapidly progressive hypertension** occurring during the course of SSc

Prevalence: 2-5% of SSc patients

Prognosis: 65% survival at 5 years



Penn et al. BMJ 2007

Teixeira et al Ann Rheum Dis 2008

Mouthon L et al Human Pathol 2010

Factors predictive of renal crisis

- Diffuse skin involvement
- Rapid progression of skin thickening
- Disease course < 4 years
- Anti-RNA-polymerase III-antibodies
- Newly manifested anaemia
- Newly manifested cardiac involvement
- Pericardial effusion
- Heart insufficiency
- Previous high-dose CS therapy

Outcome of scleroderma renal crisis

	Steen 2003	Walker 2002	DeMarco 2003	Penn 2007	Teixeira 2008	Guillevin 2012
No. of patients	195	16	18	110	50	91
Dialysed, %	43	31	ND	64	56	54
- Temporarily, %	23	6	ND	23	16	14
- Permanently, %	19	25	ND	42	22	39
Died on dialysis, %	ND	ND	ND	18	18	26
Deceased (5 yrs) %	19*	31	50	41	31	40

ND: not documented

* early deaths

Treatment of SRC

Early diffuse SSc

Hypertension (diastolic blood pressure > 100 mmHg)



Initiate captopril at 6.25-12.5 mg every 8 hours, then increase dose to 50 mg tid



Insufficient results at 72 h: Continue ACEi and add calcium channel blockers



Insufficient results: Continue ACE inhibitors and calcium channel blockers and add intravenous α - β -blockers and/or minoxidil



Oliguric renal insufficiency: Early dialysis



Continue ACE inhibitors, maintain normal blood pressure (120-140/70-90 mmHg)



If improvement of renal function, stop dialysis

If dialysis is still necessary after two years, then put the patient on a waiting list for renal transplantation

Add anti-endothelin 1 receptor antagonists ?

Mme B, née en 1946 (I)

- **Mariée, a 1 fils, ancienne employée de Banque**
- **Sclérodermie systémique diagnostiquée en 1966**
- **Atteinte cutanée diffuse, pneumopathie interstitielle, atteinte cardiaque spécifique**
- **Ac anti-Scl70 positifs**

Mme B, née en 1946 (II)

- **Plusieurs épisodes de tachycardie ventriculaire en 1981, 1983 et 1987**
- **Traitement par choc électrique externe, CORDARONE, RYTHMOL.**
- **Traitement par METHOTREXATE a plusieurs reprises, jugé inefficace, réintroduit en 2004, interrompu devant une cytolyse hépatique.**

Mme B, née en 1946 (III)

Depuis 1968.....

- **Episodes multiples d'ulcères digitaux**
 - Ischémiques
 - Traumatiques
 - Surinfections
- **Nécroses digitales**
- **Amputations digitales multiples**
 - Spontanées
 - Chirurgicales

Mme Colette B, née en 1946 (II)
Mains en 1986



Mme Colette B, née en 1946 (IV) Mains en 1991



Mme Colette B, née en 1946 (V)
Mains en 2002



Mme Colette B, née en 1946 (VII)
Mains en 2004



Question N°1: qu'est il arrivé au cinquième doigt de la main gauche de Colette ?

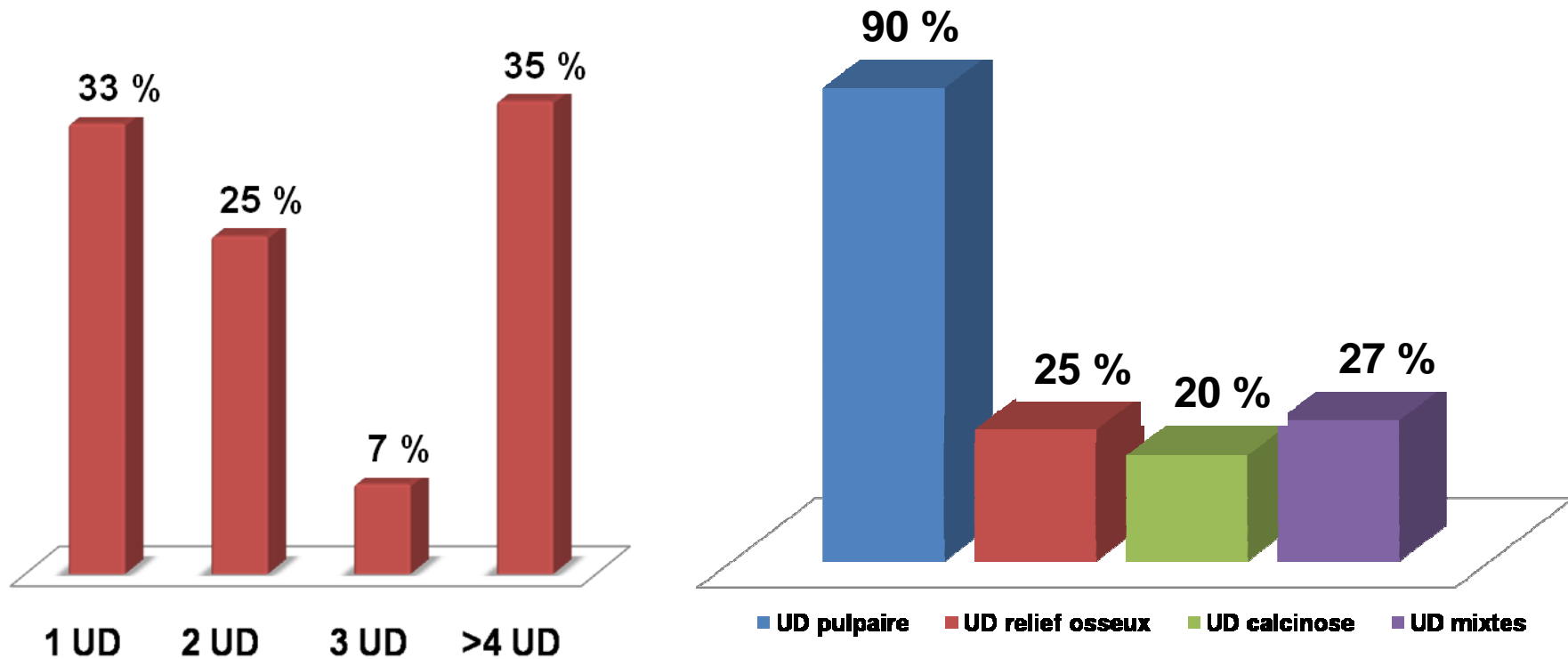
1. Nécrose digitale et autoamputation
2. Nécrose digitale et amputation chirurgicale
3. Ostéite compliquant un UD et amputation chirurgicale
4. Amputation chirurgicale « de confort » à la demande de la patiente
5. Toutes les réponses sont vraies
6. Toutes les réponses sont fausses

Question N°1: qu'est il arrivé au cinquième doigt de la main gauche de Mme B ?

1. Nécrose digitale et autoamputation
2. Nécrose digitale et amputation chirurgicale
3. Ostéite compliquant un UD et amputation chirurgicale
4. **Amputation chirurgicale « de confort » à la demande de la patiente**
5. Toutes les réponses sont vraies
6. Toutes les réponses sont fausses

Description des UD

- UD actif(s) chez 60 patients (221 UD au total)
- UD unique pour 1/3 patients
- UD multiples pour 2/3 patients



Digital ulcers: Vascular mechanisms



Calcinosis/mechanical



IMPACT DES ULCERES DIGITAUX AU COURS DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

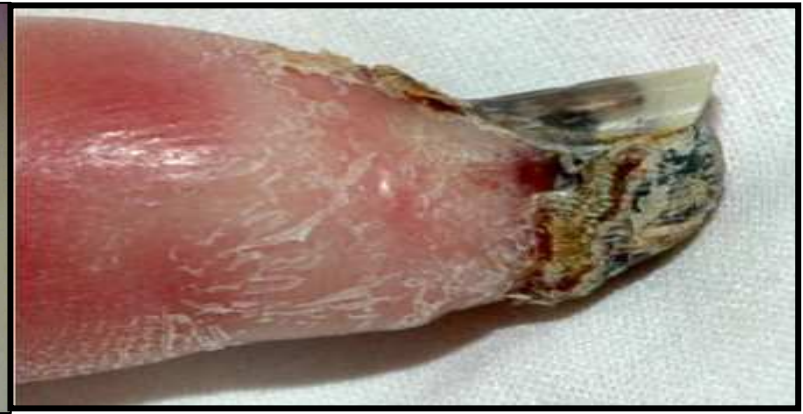


Infection
Gangrène
Amputation



Handicap
Douleur
Perte de fonction

Digital necrosis/gangrene



—————→ Perform arterial doppler

Management of DU: Multidisciplinary approach

Prevention of complications
Including patient education

Pharmacological treatment
Prevention of new DU
Healing pre-existing DU

Antibiotics

Pain relief

Non-pharmacological treatment:
rehabilitation



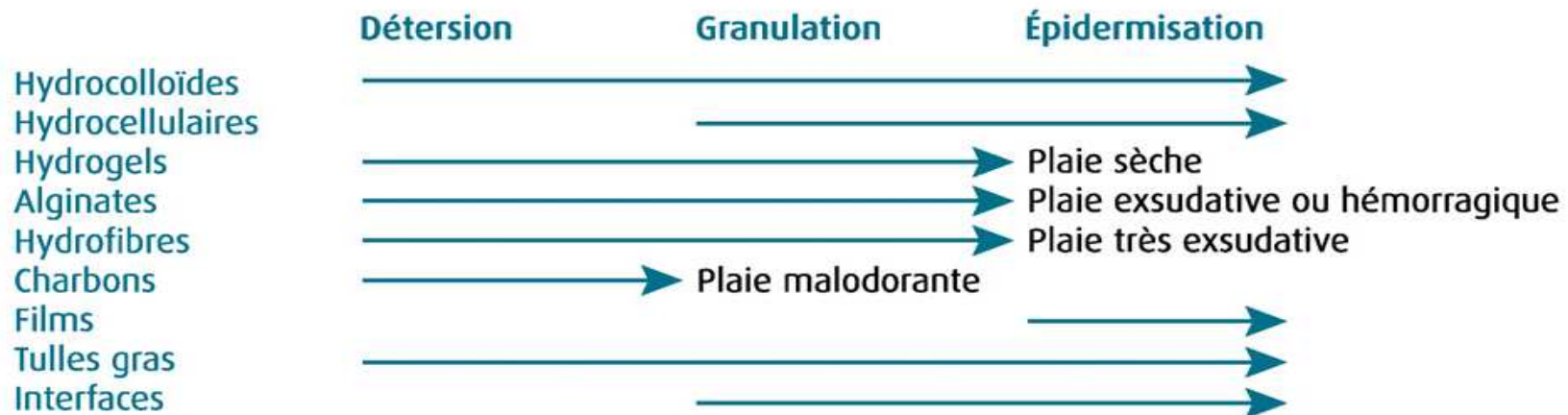
Local treatment
& wound care



Surgery
only when necessary

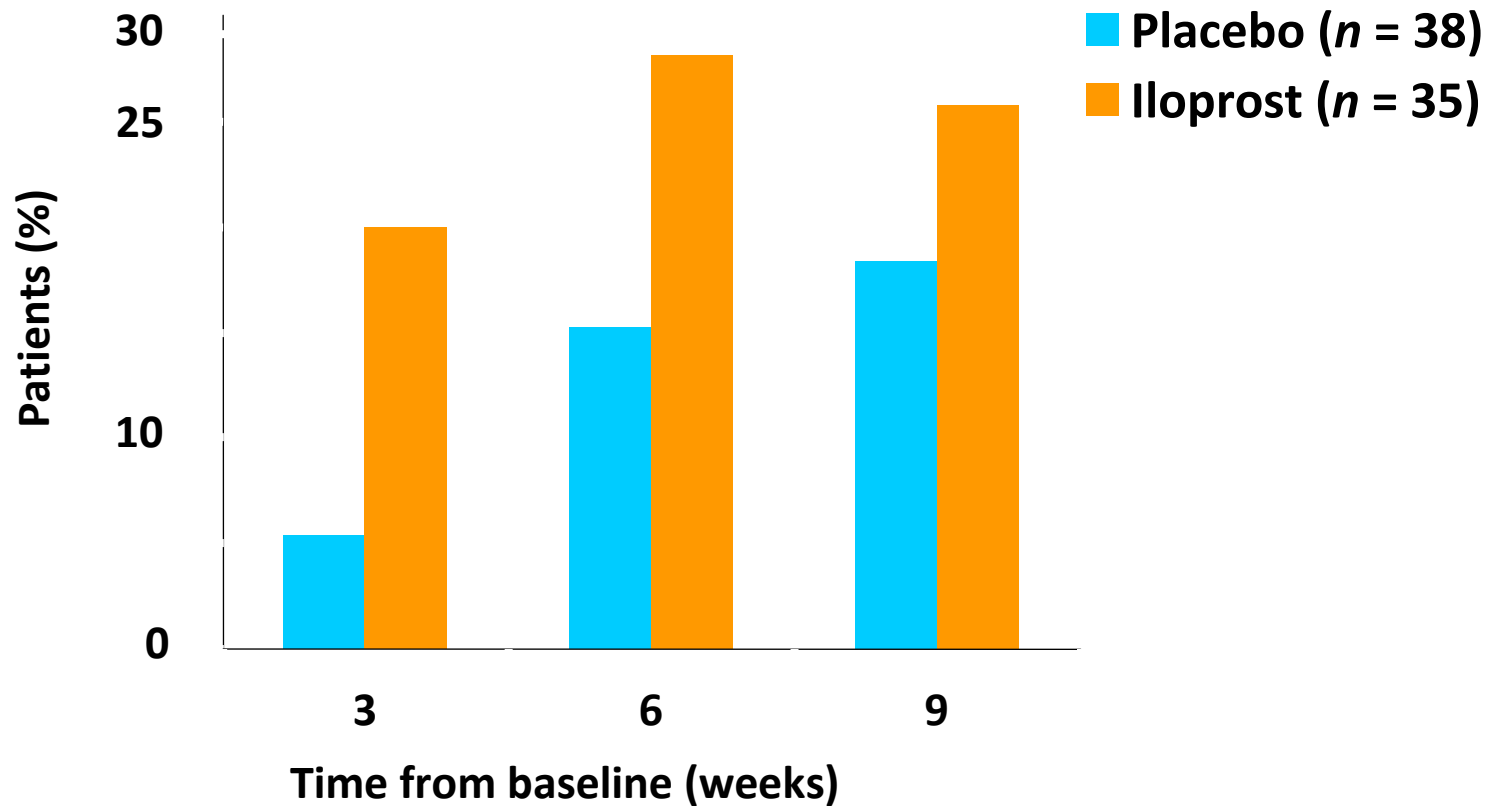
Traitement local de l'ulcère

- diminuer les douleurs, de favoriser la cicatrisation, et de lutter contre le risque d'infection
- **Laver, Rincer, Sécher** +/- antiseptique
- **Détersion mécanique:**
 - éliminer la nécrose et la fibrine avec un grattoir, curette de Brocq, ou bistouri
 - Accélérer l'épidermisation
 - Antalgiques locaux (Emla[®] à 5% ou xylocaïne gel[®])
- **Pansement primaire au contact de la plaie:** Hydratent et favorisent la détersion de la fibrine et de la nécrose



Effect of intravenous iloprost on DU healing

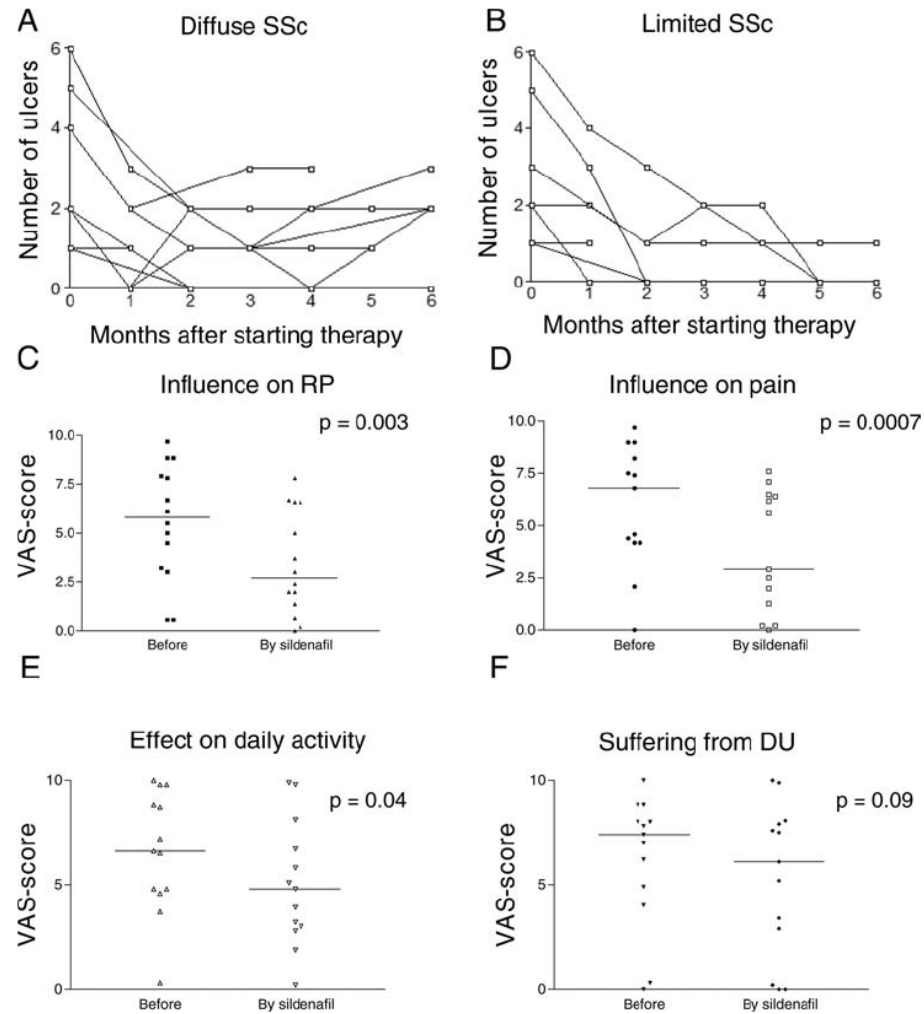
Proportion of SSc patients with RP who experience a reduction in the number of DU $\geq 50\%$ following treatment with IV iloprost



Wigley FM, et al. *Ann Intern Med* 1994; 120:199-206.

Effect of sildenafil treatment on the number of DU in patients with diffuse and limited SSc

- Single centre
- Open-label
- 16 patients



EULAR/EUSTAR recommendations for healing of DU

- Two RCTs indicate that i.v. prostanoids (particularly i.v. iloprost) are efficacious in healing DU in patients with SSc
 - i.v. prostanoids (in particular iloprost) should be considered in the treatment of active DU in SSc patients
- Bosentan has no proven efficacy in the treatment of active DU in SSc patients

Prophylactic measures

A. Cold

- Reduce cold exposure by wearing long and warm clothes, mittens
- Reduce professional cold exposure

B. Drugs

C. Vasoconstrictive agents

- Withdrawal of tobacco, cannabis, cocaine

D. Injuries

- Avoid hand injury, avoid repeated microtrauma
- Work-related trauma
- Occlusion

Vasoconstrictive drugs are contraindicated in Raynaud's phenomenon

- Local or **general nasal decongestants**
 - Pseudoephedrine, phenylephrine, phenylpropanolamine
- **Anti-migraine drugs**
 - Dihydroergotamine, ergotamine
- **β blockers**
- Anti-glaucoma β blockers collyrium
- Hyperprolactinemia treatments
 - Bromocriptine, cabergoline, lisuride
- Parkinson's disease treatments
 - Pergolide

Prevention in the occurrence of new DU

- Calcium channel blockers (CCBs)
 - The preventive role of CCBs has never been evaluated
- Prostacyclin
 - No evidence from literature that iloprost can prevent DU
 - Heterogeneity among clinicians regarding duration and frequency of infusions
 - Recommended dose: 0.5 to 2 ng/kg/mn for 6 to 8 h/d during 5 days; minimum six weeks between 2 infusions
- Bosentan^{1,2}
 - Two prospective randomised studies demonstrated the efficacy of bosentan in preventing the occurrence of DU in SSc
- Atorvastatin³
 - 84 pts double-blind RCT – 40 mg atorvastatin vs placebo

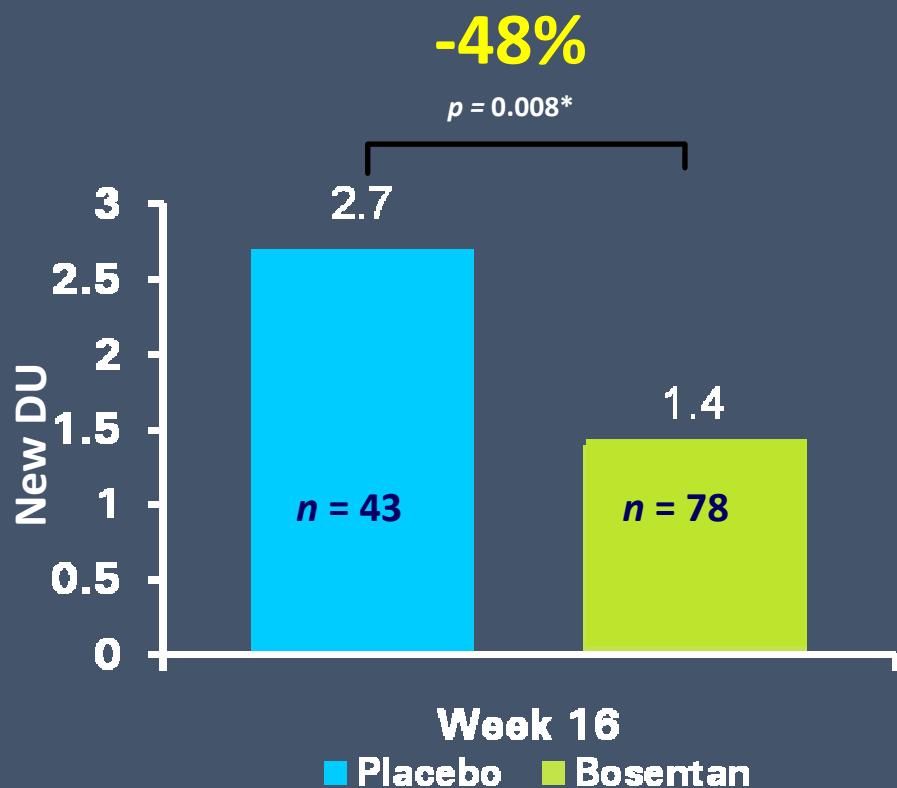
PDE-5 inhibitors for DU recurrence: What is the evidence?

- Data are extremely limited
 - Limited patient numbers
 - No “DU only” studies
- Sildenafil¹
 - A retrospective chart review of 10 SSc patients treated with sildenafil after refractory therapy
 - 6/8 patients had complete healing of DU
- Tadalafil²
 - A placebo-controlled study in 24 patients with SSc and MCTD
 - 24/24 digital lesions healed during tadalafil therapy vs 3/13 during placebo therapy ($p < 0.0001$)
 - 1 new DU during tadalafil therapy vs 13 new DU during placebo therapy ($p = 0.0005$)

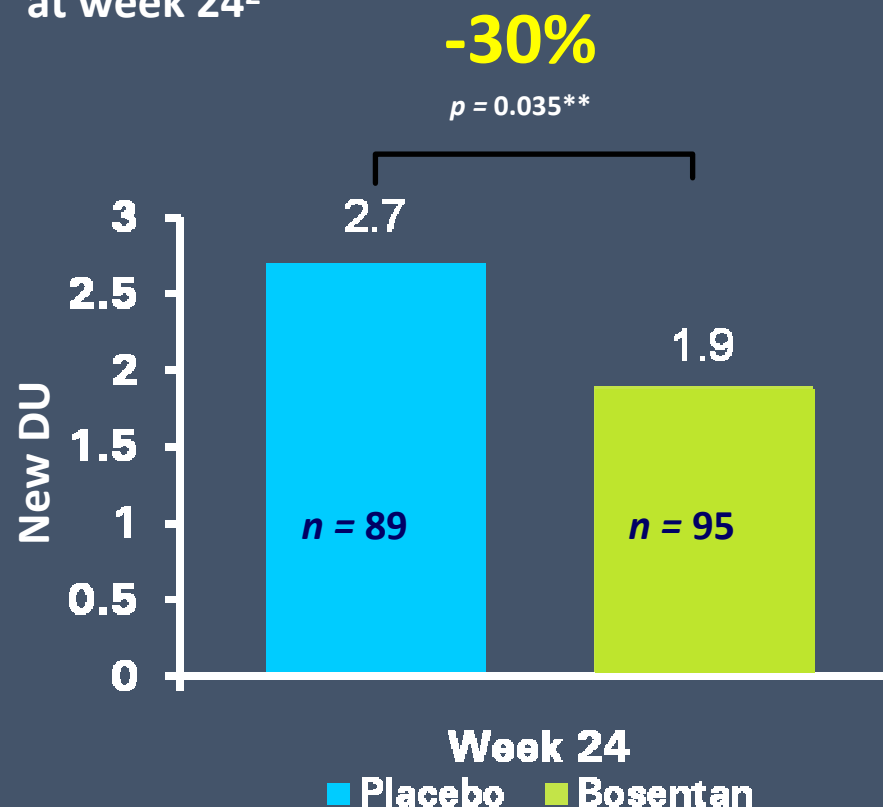
1. Gore J and Silver R. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1387.
2. Shenoy PD, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:2420-8.

Effect of bosentan in reducing the number of new DU

RAPIDS-1: Occurrence of new DU at week 16¹



RAPIDS-2: Occurrence of new DU at week 24²



1. Korn JH, et al. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3985-93.
2. Matucci Cerinic M, et al. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:32-38.

EULAR/EUSTAR recommendations for the prevention of DU recurrence

- Bosentan has proven efficacy in two high quality RCTs to prevent DU in diffuse SSc patients, in particular in those with multiple DU
 - Bosentan should be considered in diffuse SSc with multiple DU after failure of CCBs and, usually, prostanoid therapy

Sarah E. née en 1944 (II)

- Phénomène de Raynaud depuis 1990
- Reflux gastro-oesophagien depuis 1993
- Sclérodactylie en 1994
- Dyspnée classe NYHA II
- Anticorps antinucléaires 1/160^{ième}, spécificité anti-topoisomérase 1
- Capillaroscopie: mégacapillaires
- TDM thorax: pneumopathie infiltrante diffuse débutante



Diagnostic de sclérodermie systémique

Sarah E. née en 1944 (VIII)

	Fév 2002	Fév 2003	Juillet 2003
Dyspnée	II	II	II
CPT	75%	66%	3,13l 71%
CVF	69%	67%	2,02l 84%
DLCO	22%	28%	36%
DLCO/VA	45%	46%	58%
PaO2 mmHg	85	81	81
PAPs Echo	Nale		
Décision thérapeutique	Reprise EDX	Arrêt EDX Début MMF	Poursuite MMF

Sarah E. née en 1944 (IX) – Aout 2003

- Dyspnée NYHA classe II
- SaO2 en AA 96%
- TM6': 400m pas de sat disponible
- Echographie cardiaque « Itinéraire Sclérodémie »
 - Bonne fonction Systolique ventriculaire gauche (FEVG 75%)
 - PAPs 60mmHg, VIT=3,5m/sec
 - Pas de valvulopathie
 - Pas de péricardite

Sarah E. née en 1944 (X) – Aout 2003



Sarah E. née en 1944 (XI)

Résultats du KT droit-Aout 2003

Date	PAP S/D (M) (mmHg)	Pcap (mmHg)	RVP (dynes/cm ⁵ /s)	DC (l/min)
au repos	36/12 (20)	5	197	6,07
Absence de dysfonction gauche démasquée après remplissage				

Sarah E. née en 1944 (XII)

– Situation en 2008

	Mars 2007	Aout 2008
NYHA	II/III	III/IV
CPT	70%	75%
CVF	70%	69%
DLCO	30%	18%
DLCO/VA	53%	29%
TM6', <i>m</i>	400	370
Score de Borg	10	6
SaO2	97%→81%	80%→72%
PaO ₂ / PaCO ₂ , <i>mmHg</i>	76/32	64,5/30
PAPs écho	46mmg	48mmHg
BNP <i>pg/ml</i> (< 100)		82

Angioscanner thoracique:
pas d'Embolie pulmonaire

Question 8: Devant ce profil
d'aggravation à l'EFR qu'évoquez vous
?



Une aggravation de la PID



Une insuffisance cardiaque gauche



Une hypertension pulmonaire

Question 8: Devant ce profil
d'aggravation à l'EFR qu'évoquez vous
?



Une aggravation de la PID



Une insuffisance cardiaque gauche



Une hypertension pulmonaire

Sarah E. née en 1944 (XII)

– deuxième KT en 2008

Date	PAP S/D (M) (mmHg)	Pcap (mmHg)	RVP (dynes/cm ⁵ /s)	DC (l/min)
08/2003	36/12 (20)	5	197	6,07
08/2008	65/17 (37)	7	428,5	5,60
Absence de réponse au NO				

Question 9. Quel est votre diagnostic?



Hypertension artérielle pulmonaire pré-capillaire modérée

Elevation de la PAP en rapport avec l'hypoxie



Hypertension pulmonaire post-capillaire



HTAP pré-capillaire modérée

Question 9. Quel est votre diagnostic?



Hypertension artérielle pulmonaire pré-capillaire modérée

Elevation de la PAP en rapport avec l'hypoxie



Hypertension pulmonaire post-capillaire



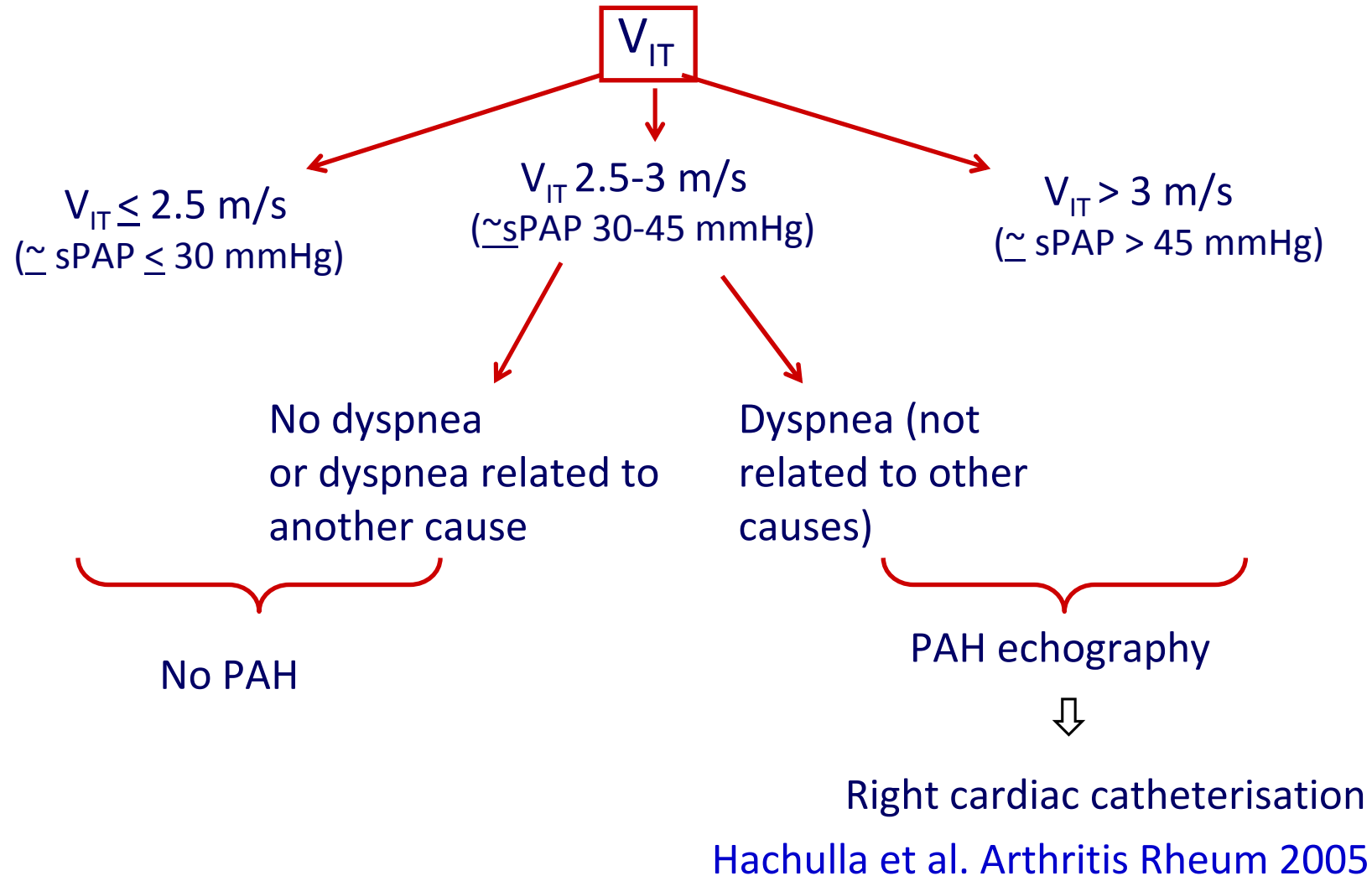
HTAP pré-capillaire modérée

➤ Un traitement par O₂ et antagoniste des récepteurs de l'endothéline est instauré

Sarah E. née en 1944 (XIII) – début 2009



Cardiac EchoDoppler PAH definition



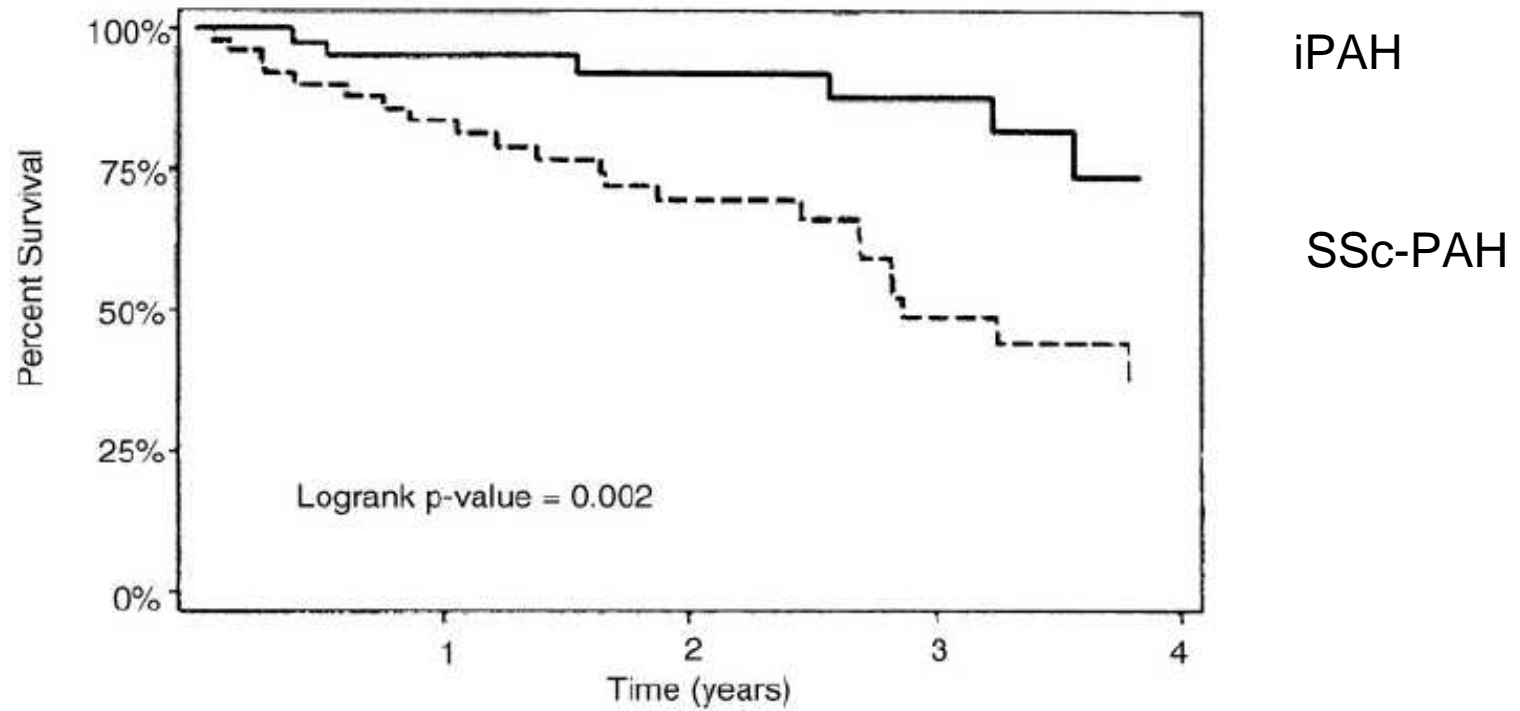
Cardiac catheterisation (n=33)

- PAH : 18
- [mPAP > 25 mmHg at rest or > 30 mmHg at exercise with PAwP < 15 mmHg]
 - 25-35 mmHg: 14
 - 35-45 mmHg: 3
 - 45 mmHg: 1
- Post-capillary “venous” pulmonary hypertension: 3 (10%)
- No PAH : 12 => 6 with mPAP > 20 mmHg

Bon pronostic ⁽¹⁾	Déterminants du pronostic ⁽¹⁾	Mauvais pronostic ⁽¹⁾
Non	Signes cliniques d'insuffisance ventriculaire droite	Oui
Lente	Progression	Rapide
Non	Syncope	Oui
I, II	Classe fonctionnelle (OMS)	IV
> 500 m (fonction de l'âge)	Test de marche de 6 minutes	< 300 m
VO ₂ max > 15 ml/min/kg	Épreuve d'effort cardiopulmonaire	VO ₂ max < 12 ml/min/kg
Normal ou quasi-normal	BNP/NT-proBNP (taux plasmatiques)	Très élevé et croissant
Pas d'épanchement péricardique TAPSE > 2,0 cm	Echocardiographie	Épanchement péricardique TAPSE < 1,5 cm
PAD < 8 mmHg et IC ≥ 2,5L/min/m ²	Hémodynamique	PAD > 15 mmHg ou IC ≤ 2,0 L/min/m ²

1. Galiè N et coll. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: 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 of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2009;30:2493-537.

PAH complicating Connective Tissue Diseases

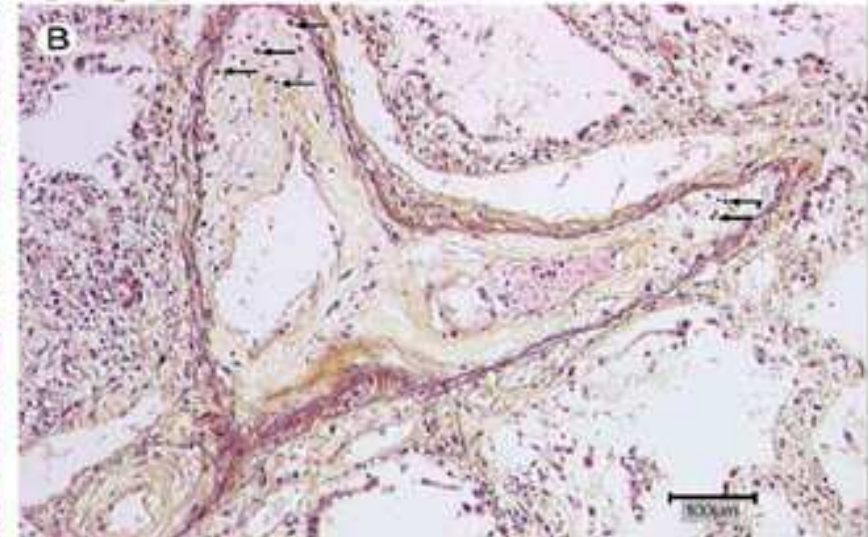
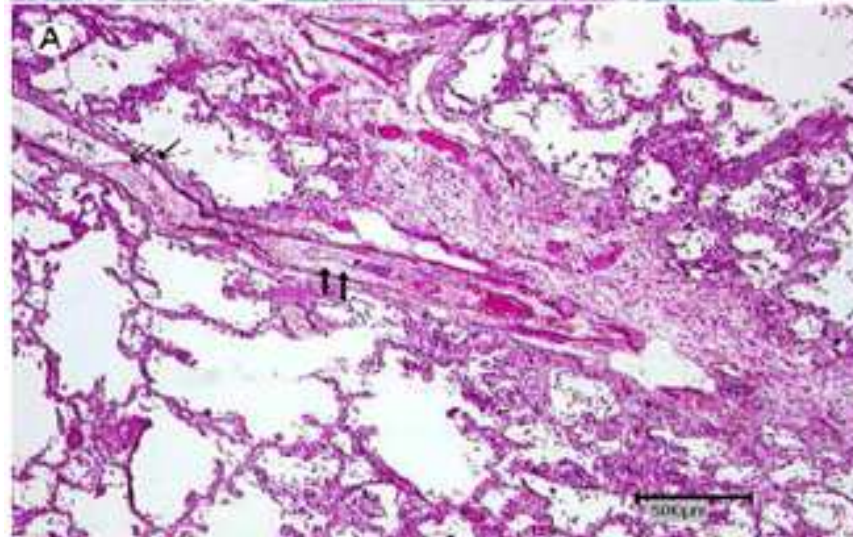
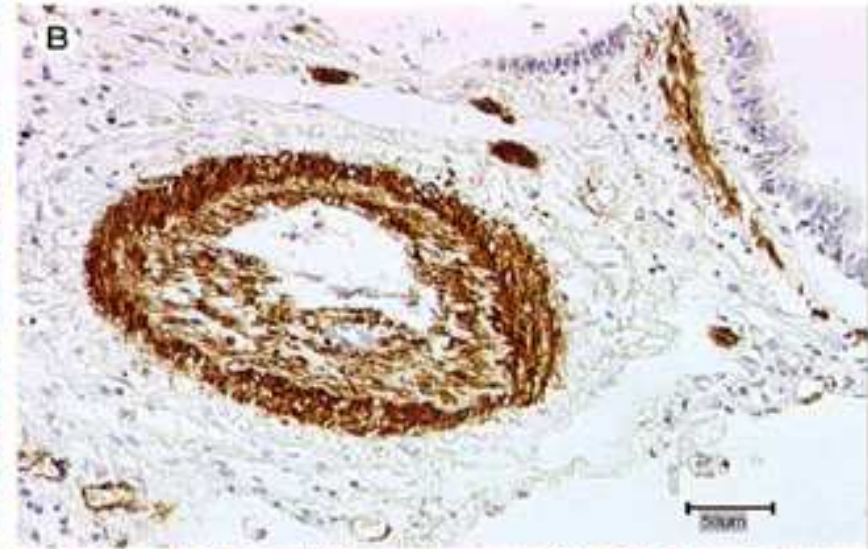
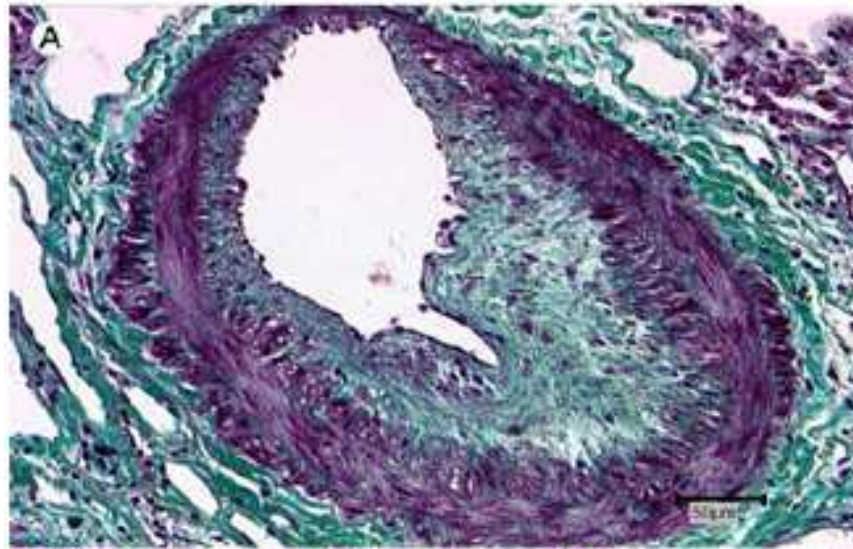


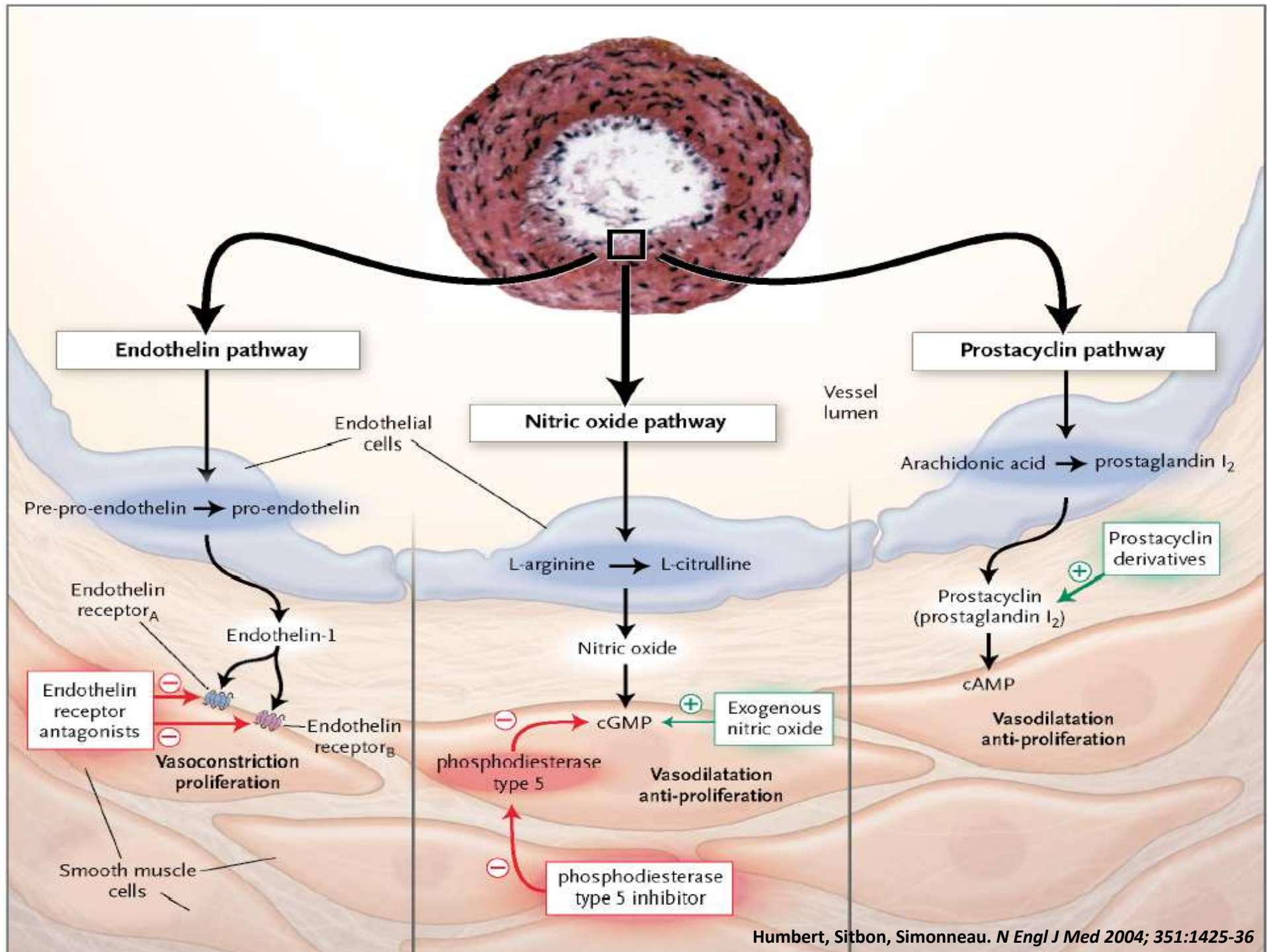
Number at risk:						
iPAH	41	39	27	18	7	
PAH-Scl	50	40	25	14	6	

Sclérodermie systémique: Impact des comorbidités

- Age
- Atteinte myocardique
- Atteinte musculo-squelettique
- Fibrose pulmonaire
- Maladie veino-occlusive pulmonaire

Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in PAH associated with CTD





Les algorithmes thérapeutiques dans l'HTAP

Les années 80 (la préhistoire ...)

1990 - 2000

PPH, Class III/IV

Oral anticoag

Oral anticoag

Ac

Positive

Oral CCB

Sustained Response

No

Yes

Continue CCB

2003 - 2009

PAH, Class III/IV

Background therapy & general measures
Oral anticoagulants, Diuretics, O₂, Digoxin

Acute vasoreactivity test

Positive

Negative

Oral CCB

Sustained Response

Yes

Continue CCB

No

NYHA Class III

Endothelin R Antagonists
Bosentan
or
Continuous IV prostacyclin
Epoprostenol
or
Prostanoid Analogues
Iloprost inh, Treprostinil sc
or
PDE5 inhibitors
Sildenafil

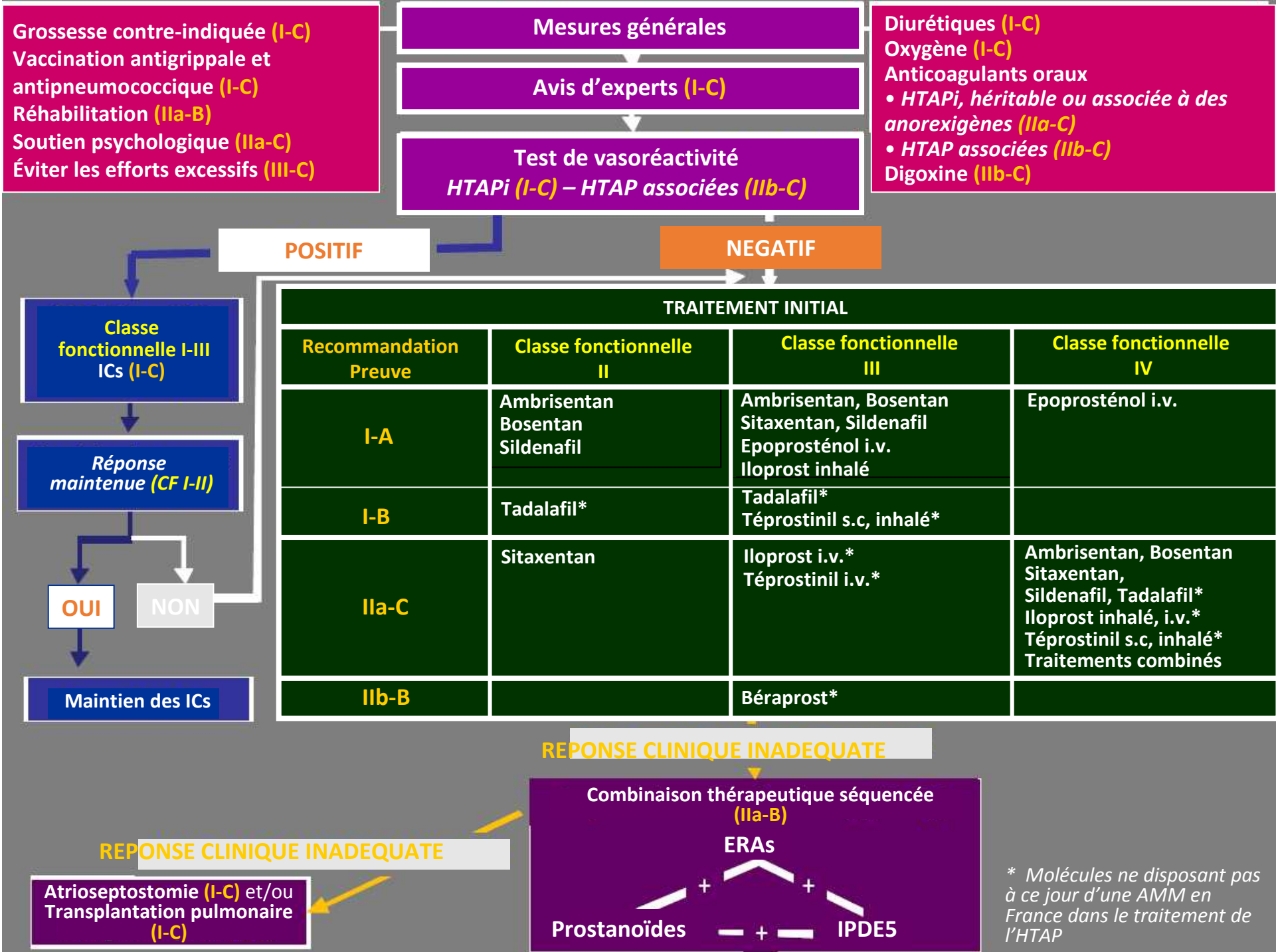
NYHA Class IV

Epoprostenol
Bosentan
Treprostinil
Iloprost iv

No improvement
or deterioration:
Combination
therapy?

Atrioseptostomy ?
and/or
Lung Transplant

Courtesy O Sitbon



Nouveaux traitements évalués depuis 2009

	SERAPHIN ¹	PATENT ²	IMPRES ³
Molécule	Macitentan	Riociguat	Imatinib
Classe thérapeutique	ERA à forte affinité tissulaire	Stimulateur GC soluble	Inhibiteur de tyrosine kinase
Critère principal de jugement	Morbi-mortalité	TM6	TM6
Durée	~ 96 semaines	12 semaines	24 semaines
Patients, n	742	443	202
Traitement antérieur	Naïf ou monothérapie (PDE5i)	Naïf ou monothérapie (ERA)	Association (≥ bithérapie)
Résultat principal	Réduction de 45 % des évènements de morbi-mortalité (10 mg)	TM6 +36 m	TM6 +32 m, mais > 30 % sorties d'essai groupe imatinib
Tolérance	Elévation enzymes hépatiques : pas de différence avec placebo. Diminution Hb	Vasodilatation systémique, hypotension (Hémoptysies)	Effets secondaires ++, Hématomes sous-duraux, Rapport bénéfice/risque discutable

1. Rubin LJ, *et al.* Presented at CHEST 2012. 2. Ghofrani HA, *et al.* Presented at CHEST 2012. 3. Hoeper MM, *et al.* Presented at CHEST 2011.

Traitement initial par médicaments approuvés dans l'HTAP

	Amélioration des capacités à l'exercice			Diminution de la morbi-mortalité		
Recommandation - Evidence	CF II	CF III	CF IV	CF II	CF III	CF IV
I - A	Ambrisentan, Bosentan, Sildenafil	Ambrisentan, Bosentan, Sildenafil, Iloprost inhalé, Epoprostenol iv	Epoprostenol iv			
I - B	Tadalafil, Riociguat	Tadalafil, Treprostinil sc, inhalé, Riociguat		Macitentan	Epoprostenol iv, (HTAPi), Macitentan	Epoprostenol iv, (HTAPi)
II a - C		Iloprost iv, Treprostinil iv	Ambrisentan, Bosentan, Sildenafil, Tadalafil, Iloprost inhalé et iv, Treprostinil sc, iv, inhale, Traitement combiné d'emblée			
II b - B		Beraprost				
II b - C		Traitement combiné d'emblée				

Hôpital Cochin, Paris



luc.mouthon@cch.aphp.fr

