

Mise au point sur les traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire de l'enfant*

Update on targeted therapies in pediatric pulmonary arterial hypertension

D. Bonnet · M. Lévy · F. Bajolle

Reçu le 22 août 2012 ; accepté le 26 novembre 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé Le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) de l'enfant a été révolutionné par l'avènement de traitements oraux spécifiques. Ces traitements sont indiqués exclusivement dans l'HTAP, à distinguer des autres situations cliniques responsables d'hypertension pulmonaire, particulièrement en réanimation. Il n'y a pas de données pédiatriques prouvant que ces nouvelles drogues sont utiles et sûres en dehors des HTAP. En particulier, il n'y a pas aujourd'hui d'information sur l'utilisation de ces drogues spécifiques dans l'HTAP persistante du nouveau-né ou dans la période postopératoire de chirurgie cardiaque. Le traitement des HTAP associées aux cardiopathies congénitales est un des problèmes actuellement difficiles à aborder. C'est également celui où les espoirs sont les plus grands. Les antagonistes des récepteurs à l'endothéline et les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) ont reçu une autorisation pédiatrique. Les thérapeutiques les plus utilisées en réanimation sont les analogues de la prostacycline, disponibles uniquement par voie parentérale, la voie intraveineuse étant la plus adaptée. Ces différentes drogues peuvent être utilisées seules ou en combinaison, instaurées de façon séquentielle ou d'emblée. De nombreux essais thérapeutiques sont en cours chez l'adulte et l'enfant et laissent présager des progrès prochains. Les traitements non médicamenteux ont une place importante : l'atrioseptomie, l'anastomose de Potts ainsi que la transplantation pulmonaire sont indiquées quand le traitement médical maximal ne suffit plus.

D. Bonnet (✉) · M. Lévy · F. Bajolle
Centre de référence malformations cardiaques congénitales complexes-M3C, Université Paris Descartes,
hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres,
F-75015 Paris, France
e-mail : damien.bonnet@nck.aphp.fr

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2013 dans la session : *Hypertension pulmonaire de l'enfant*.

Mots clés Hypertension artérielle pulmonaire · Antagoniste des récepteurs de l'endothéline · Inhibiteur de la phosphodiesterase-5 · Prostacycline · Pédiatrie

Abstract Treatment of pediatric pulmonary arterial hypertension (PAH) has dramatically changed with the recent availability of specific oral drugs. These new treatments have been exclusively approved in PAH that should be differentiated from other causes of pulmonary hypertension particularly frequent in intensive care unit (ICU) patients. In pediatrics, data assessing efficacy and safety of these drugs do not exist in other settings than PAH. Consistently, these drugs are not recommended in persistent pulmonary hypertension of the newborn or during the postoperative course of cardiac surgery, even if routinely used. Treatment of PAH associated with congenital heart diseases represents a major concern and designing trials is challenging due to the possible benefits for children. Endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase-5 (PDE-5) inhibitors have been approved in Europe for children use. Prostanoids including epoprostenol are largely used in the ICU, mostly by intravenous route. Specific PAH drugs may be used alone or in combination. Several trials are ongoing to test the best combination strategy with preliminary hopeful results suggesting significant improvement for the future. Creation of right-to-left shunts (atrioseptotomy and Potts' anastomosis) as well as lung transplantation should be indicated when children's clinical situation worsen despite optimal PAH pharmacological management.

Keywords Pulmonary arterial hypertension · Endothelin receptor antagonist · Prostacycline · phosphodiesterase-5 inhibitor · Pediatrics

Introduction

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une affection complexe en pédiatrie et les algorithmes consensuels

pour le traitement des HTAP de l'adulte ne s'appliquent pas toujours aux enfants [1]. En effet, la description simplifiée du traitement des HTAP de l'enfant comporte plusieurs difficultés. Premièrement, à différents âges (nouveau-nés, nourrissons, enfants, adolescents) correspondent différentes causes d'HTAP mais aussi différentes pharmacologies des drogues utilisées et différentes évolutions attendues. Deuxièmement, l'HTAP des cardiopathies congénitales représente une proportion bien plus élevée que chez l'adulte et la diversité des cardiopathies ainsi que leurs physiologies limitent considérablement les tentatives de généralisation des attitudes thérapeutiques dans ce domaine [2]. Troisièmement, appliquer des objectifs thérapeutiques communs à toute la population pédiatrique est une gageure : l'appréciation de la classe fonctionnelle est subjective chez le nourrisson, le test de marche de six minutes ne peut être fait qu'après l'apprentissage de la marche, répéter les cathétérismes cardiaques est techniquement difficile, etc. Néanmoins, malgré cette hétérogénéité et la rareté de chacune des formes d'HTAP de l'enfant, il est indispensable d'aller vers des recommandations de prise en charge thérapeutique fondées sur le regroupement d'expériences et l'avis d'experts mais aussi sur des essais thérapeutiques et des études pharmacocinétiques dans les différentes populations pédiatriques.

Définitions

Avant de discuter de la conduite du traitement de l'HTAP, il convient de donner des définitions qui sont indispensables à la compréhension de ce qui suit. L'hypertension pulmonaire (HTP) est une situation *hémodynamique et physiopathologique* dans laquelle la pression artérielle pulmonaire moyenne est supérieure ou égale à 25 mmHg lors du cathétérisme cardiaque. Elle s'observe dans de nombreuses situations cliniques.

L'HTAP est une situation *clinique* caractérisée par la présence d'une HTP précapillaire en l'absence d'autres causes. Il y a différentes formes d'HTAP qui partagent la même présentation clinique et les mêmes altérations histologiques des vaisseaux pulmonaires. Les situations cliniques responsables des HTP sont classées en cinq groupes dans la classification dite de Dana Point (Tableau 1). Les différentes formes d'HTAP sont réunies dans le groupe 1. Les traitements de l'HTAP n'ont bien évidemment été approuvés que pour les patients du groupe 1, voire uniquement dans certains sous-groupes. Ces traitements n'ont pas d'indication dans les autres groupes que sont les HTP post-capillaires, les HTP des pathologies respiratoires, le cœur pulmonaire chronique post-embolique et tout un cortège de maladies rares pour lesquelles aucune information de sécurité d'emploi des traitements spécifiques de l'HTAP n'est disponible chez l'enfant. Il faut donc se garder d'utiliser des médicaments spécifiques de l'HTAP chez des enfants qui ont une HTP d'un autre groupe.

Tableau 1 Classification clinique de Dana Point des hypertensions pulmonaires [1]

Groupe 1. Hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP)

Idiopathique

Héritable

- BMPR2
- ALK1, endoglin
- Mutation inconnue

Anorexigènes et autres drogues

Associées

- Pathologies systémiques
- Infection par le virus de l
- Hypertension portale
- Cardiopathies congénitales
- Shistosomiase
- Anémies hémolytiques chroniques

Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né

1. Maladie veino-occlusive
2. Hypertension pulmonaire des pathologies du cœur gauche
3. Hypertension pulmonaire des maladies respiratoires
4. Cœur pulmonaire chronique post-embolique
5. Hypertensions pulmonaires d'origine incertaine et/ou multifactorielle

L'HTP est très fréquente dans les cardiopathies congénitales, souvent pour des raisons très simples de « plomberie » : une large communication interventriculaire égalise les pressions systoliques entre l'aorte et l'artère pulmonaire, un retour veineux pulmonaire anormal bloque la sortie des poumons... Il s'agit donc d'HTP et pas d'HTAP. Pour faire le diagnostic d'HTAP dans les cardiopathies congénitales, il est indispensable d'avoir accès aux résistances vasculaires pulmonaires qui sont reliées à la pression pulmonaire par la loi d'Ohm. Très souvent, l'échocardiographie suffit à évaluer les résistances vasculaires pulmonaires et à poser les indications de traitement chirurgical de la cardiopathie. Dans d'autres cas, le recours au cathétérisme cardiaque pour calcul des résistances vasculaires pulmonaires est requis. Là aussi, il faut se garder de traiter avec des médicaments spécifiques des patients qui n'ont pas d'HTAP.

Nous discuterons ici uniquement du traitement de l'HTAP de l'enfant à l'exclusion de l'HTAP du nouveau-né qui est un sujet totalement à part.

Quelles sont les indications aux traitements spécifiques de l'HTAP chez l'enfant ?

Le diagnostic de l'HTAP doit toujours être confirmé par un cathétérisme cardiaque. En dehors de situations tout à fait

exceptionnelles de péril vital immédiat, tous les enfants suspectés d'HTAP en échocardiographie doivent avoir un cathétérisme cardiaque pour que l'ensemble des informations hémodynamiques, dont le débit cardiaque et la réactivité aux vasodilatateurs pulmonaires, soit disponible pour décider du traitement à appliquer [1]. Chez l'enfant, l'évaluation de la classe fonctionnelle n'est pas simple et c'est pourquoi la plupart des enfants ayant une HTAP sont candidats à un traitement spécifique y compris ceux qui sont en classe fonctionnelle I [3,4]. Pour les cardiopathies congénitales, la question de savoir qui traiter est plus difficile. Avoir des résistances vasculaires pulmonaires élevées dans un shunt gauche-droite vieilli sans cyanose de repos ou d'effort ne donne pas de symptômes fonctionnels : il n'y a donc a priori pas d'indication à traiter ce type de patient. Cependant, en l'absence d'intervention, les résistances vasculaires pulmonaires vont s'élever de façon inéluctable pour aboutir à un syndrome d'Eisenmenger suivi de son cortège de complications et d'une réduction considérable de l'espérance de vie. Ne pas intervenir précocement pour éviter ou ralentir l'évolution vers une affection incurable heurte le bon sens mais il n'y a aujourd'hui aucune preuve que les drogues disponibles dans l'HTAP seraient efficaces pour ralentir l'élévation des résistances vasculaires pulmonaires dans les shunts vieillissants [5]. La notion de réversibilité ou d'irréversibilité de l'HTAP associée aux cardiopathies congénitales qui ne peut toujours être prouvée sur des données hémodynamiques rend les décisions encore plus difficiles [6]. Enfin, la grande variabilité interindividuelle dans le temps, en magnitude et en vitesse de progression de l'HTAP des cardiopathies congénitales ne permet pas de définir de façon simple les objectifs thérapeutiques. Aucune étude ne permet aujourd'hui d'affirmer qu'on peut reverser une élévation des résistances vasculaires pulmonaires par l'utilisation de traitements spécifiques de l'HTAP dans les cardiopathies congénitales. D'autre part, aucune étude ne prouve que donner ces traitements en postopératoire d'une cardiopathie congénitale qui conserverait des résistances vasculaires élevées améliore le pronostic. En résumé, il apparaît justifié de traiter les enfants symptomatiques par analogie avec les études adultes et les enfants ayant un syndrome d'Eisenmenger bien qu'il n'y ait pas d'études pédiatriques randomisées. L'utilisation des médicaments de l'HTAP dans un contexte de réanimation – en dehors bien sûr du monoxyde d'azote et de la prostacycline par voie intraveineuse – est une pratique courante mais qui ne repose sur aucune base scientifique. De rares études ont montré chez l'enfant que le sildénafil pouvait être utile dans la période postopératoire des cardiopathies congénitales [7,8]. Ces études ne sont pas contrôlées. Une étude randomisée contre placebo a montré que le sildénafil IV diminuait la pression pulmonaire systolique ainsi que la durée de ventilation et de séjour en réanimation par rapport au placebo [9]. Il n'y a pas d'étude contrôlée avec le bosentan. Si la pratique

a consacré l'administration des traitements oraux de l'HTAP dans la prise en charge postopératoire des cardiopathies congénitales, aucune étude convaincante de l'efficacité de ce type de traitement n'a été faite.

Comment traiter les HTAP de l'enfant ?

Nous évoquerons principalement le traitement de l'HTAP idiopathique de l'enfant, la plupart des études observationnelles ou de pharmacocinétiques ayant été faites dans cette population. Nous ne discuterons pas des traitements possibles des HTAP associées aux cardiopathies congénitales qui ne font l'objet d'aucun consensus ni d'aucune recommandation internationale.

Mesures générales

L'insuffisance cardiaque droite est rare dans l'HTAP de l'enfant, bien que la sévérité de la maladie en termes de pression pulmonaire soit plus importante que chez l'adulte au moment du diagnostic. Il est donc rare d'avoir recours à des traitements autres que les vasodilatateurs pulmonaires [1,10]. *L'oxygénothérapie* au long cours n'a pas prouvé son efficacité chez les enfants ayant une HTAP idiopathique ou une cyanose chronique liée à un syndrome d'Eisenmenger. Il peut être suggéré d'avoir de l'oxygène à domicile quand l'enfant souffre d'infections respiratoires récurrentes. *L'oxygénothérapie* est cependant recommandée chez les patients ayant une PO₂ de repos inférieure à 60 mmHg [1]. *L'anticoagulation* au long cours est très controversée chez l'enfant. En effet, plusieurs facteurs concourent au risque thrombotique dans l'HTAP – la dysfonction endothéliale, la libération de facteurs procoagulants, l'activité fibrinolytique plus basse, éventuellement la polyglobulie microcytaire – mais le rapport bénéfice/risque avec le risque hémorragique en particulier dans le syndrome d'Eisenmenger doit être évalué. Autres mesures : les vaccinations antigrippales et antipneumococciques sont fortement recommandées. Limiter ou interdire la pratique sportive en fonction de la situation clinique et de la cause de l'HTAP est indispensable. Informer la famille et l'entourage en particulier scolaire de la maladie, de ses conséquences et des recours disponibles fait partie intégrante du traitement. La mise en place de programmes d'éducation thérapeutique dédiés à l'HTAP de l'enfant est une obligation et conduit à un fort bénéfice en termes d'observance thérapeutique, en particulier chez les adolescents. Enfin, intervenir auprès des structures de prise en charge du handicap et guider les enfants et leurs familles vers les associations de patients répond aux nécessités de prise en charge de cette maladie rare.

Traitements vasodilatateurs pulmonaires

L'utilisation des thérapeutiques spécifiques de l'HTAP chez l'enfant est dérivée pour les indications des usages de médecine adulte. Cependant, il est aujourd'hui indispensable qu'une utilisation pédiatrique, en particulier dans le cadre des maladies rares, soit encadrée de précautions simples comme celles définies par les agences nationale et européenne.

Inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques sont recommandés chez les enfants considérés comme répondeurs au test de vasodilatation aiguë lors du cathétérisme cardiaque (test au monoxyde d'azote). La proportion d'enfants répondeurs est faible (moins de 10 %). Certains enfants conservent cette réponse aux inhibiteurs calciques ad vitam et le pronostic de l'HTAP est alors très favorable alors que d'autres la voient disparaître. Chez les répondeurs, la pression pulmonaire se normalise mais le traitement ne doit jamais être interrompu [11]. Les inhibiteurs calciques sont contre-indiqués dans le syndrome d'Eisenmenger [1].

Antagonistes mixtes des récepteurs de l'endothéline

Seul le bosentan a été étudié chez l'enfant. Deux études ont évalué la pharmacocinétique du bosentan chez l'enfant : les études BREATHE-3 et FUTURE-1. Celles-ci ont permis de connaître la pharmacocinétique du bosentan en pédiatrie et d'avoir des informations pertinentes de sécurité et d'efficacité [12]. L'étude FUTURE-1, utilisant une formulation pédiatrique du bosentan, a montré que l'exposition au bosentan chez les enfants n'était pas superposable à celle obtenue chez l'adulte [13]. Elle a permis de définir une posologie utile de 2 mg/kg x 2/j. Tous les patients inclus étaient soit stables en termes de tolérance fonctionnelle de l'HTAP, soit améliorés. La survie était de 94 % à six mois et de 91 % à deux ans alors que la médiane de survie des enfants non traités était de dix mois [14]. Le profil de tolérance chez l'enfant était identique à celui de l'adulte et l'élévation des transaminases ainsi que les arrêts de traitement ont été moins fréquents [15,16].

Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5)

Le plus couramment utilisé en pédiatrie est le sildénafil qui a reçu une AMM en 2011 [17]. Des essais randomisés en monothérapie ou bien en combinaison avec d'autres anti-hypertenseurs pulmonaires ont été menés chez l'adulte avec le sildénafil et le tadalafil [18,19]. Ces deux produits améliorent la classe fonctionnelle, la capacité d'effort et l'hémodynamique des patients ayant une HTAP. Chez

l'enfant, le sildénafil améliore la consommation d'oxygène en monothérapie. Le sildénafil est souvent utilisé per os en réanimation chez des enfants ayant une HTP mais rien ne prouve son efficacité chez ces patients.

Thérapie orale combinée

L'utilisation simultanée d'antagonistes des récepteurs de l'endothéline et d'inhibiteurs de PDE-5 est intéressante chez l'adulte et potentiellement chez l'enfant [20]. Aucune étude contrôlée n'est cependant disponible en pédiatrie. L'idée d'agir simultanément sur deux voies de vasodilatation pulmonaire distinctes est séduisante et fait souvent proposer cette association chez des enfants en situation difficile. En effet, la thérapie combinée d'emblée (dite *up-front*) et la thérapie séquentielle, ajoutant à la première classe thérapeutique la seconde lorsque la situation clinique évolue défavorablement, sont actuellement évaluées [1].

Analogues de la prostacycline

L'époprosténol est le traitement le plus ancien de l'HTAP de l'enfant. Il améliore la classe fonctionnelle et l'hémodynamique des enfants traités dans des études observationnelles en comparaison avec des séries historiques [4,21]. Les études cliniques disponibles ne permettent pas d'établir si l'efficacité et la sécurité du schéma posologique préconisé chez l'adulte sont extrapolables à l'enfant. Néanmoins, c'est la principale drogue de recours pour les patients en classe fonctionnelle IV ou bien se dégradant sous traitement oral combiné [1]. L'inconvénient majeur de l'époprosténol est l'administration par voie intraveineuse sur un cathéter central à demeure qui expose aux complications inhérentes à ces dispositifs [22]. L'iloprost est utilisable par voie inhalée mais dans une courte série d'enfants l'observance thérapeutique est mauvaise et la contrainte du traitement inhalé majeure [23]. Le tréprosténol par voie sous-cutanée est une alternative qui requiert une prise en charge active de la douleur locale [24]. Aujourd'hui, les analogues de la prostacycline administrés uniquement par voie parentérale sont utilisés chez les enfants en classe fonctionnelle IV ou en combinaison avec une bithérapie orale au moment où les patients se détériorent. L'avènement d'analogues de la prostacycline, utilisables par voie orale, changera probablement les algorithmes de traitement de l'HTAP, en particulier chez l'enfant.

Algorithmes thérapeutiques

Les algorithmes thérapeutiques de l'HTAP sont disponibles dans les recommandations de la Société européenne de cardiologie [1]. Ils sont très largement utilisables chez le grand enfant. Les recommandations pédiatriques sont limitées par manque de données. L'HTAP est une maladie

« similaire » à celle de l'adulte, mais les différences en termes d'épidémiologie et d'étiologie, d'histoire naturelle et de méthodes d'évaluation font que la mise en place d'études dédiées aux enfants suivies de recommandations thérapeutiques consensuelles est une nécessité. En pratique, il faut individualiser la prise en charge thérapeutique en restant vigilant sur les points déjà cités : ne pas traiter sans diagnostic, utiliser les médicaments aux doses recommandées dans les autorisations de mise sur le marché et exercer la surveillance selon les recommandations internationales. Une collaboration étroite entre réanimateurs pédiatres et spécialistes de l'hypertension pulmonaire de l'enfant est un gage de qualité de la prise en charge de ces patients.

Traitements chirurgicaux et interventionnels de l'HTAP de l'enfant

L'HTAP est une maladie évolutive et les traitements ne font souvent que ralentir ce processus. Pour les patients se détériorant sous traitement médical maximal – trithérapie associant une thérapie orale combinée et un analogue de la prostacycline, les options thérapeutiques sont plus agressives. La première est la transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire. Comme pour de nombreux programmes, la limitation principale est la disponibilité des greffons. Il faut savoir anticiper la transplantation chez un patient chez qui les traitements médicamenteux ne permettent pas d'obtenir une amélioration clinique. Outre le risque de la procédure, les risques de morbidité à moyen terme doivent être parfaitement perçus par les familles. La seconde possibilité est la création d'une communication inter-auriculaire par voie percutanée. Les expériences pédiatriques rares montrent un bénéfice en termes de symptômes et de qualité de vie [25].

La dernière alternative est l'intervention de Potts qui consiste à anastomoser l'artère pulmonaire gauche avec l'aorte thoracique descendante (Figure 1). Initialement conçue pour alimenter les poumons à partir de l'aorte dans les cardiopathies cyanogènes, cette construction chirurgicale d'un canal artériel qui fonctionne dans le sens droite-gauche a été efficace dans une courte série française [26]. La mortalité de la procédure reste élevée et bien sûr ce geste n'est indiqué que chez les enfants ayant des pressions pulmonaires suprasystémiques sans shunt intracardiaque.

Conclusions

Le traitement de l'HTAP de l'enfant ne peut être dissocié du diagnostic étiologique, de l'évaluation des caractéristiques physiopathologiques et de l'évaluation de la tolérance fonctionnelle de la maladie. Les informations tirées des grands registres internationaux [27] et les résultats des essais théra-

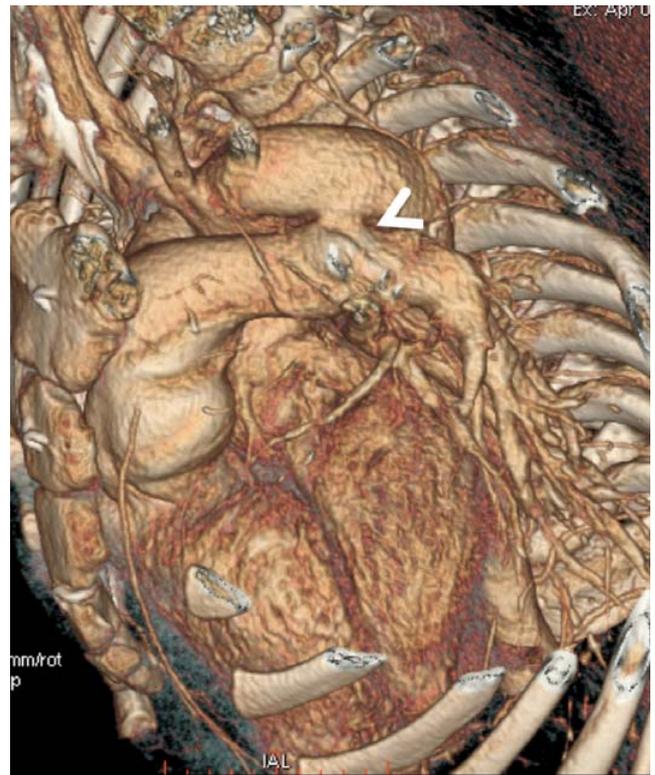


Fig. 1 Anastomose de Potts dans une hypertension artérielle pulmonaire suprasystémique. Noter l'anastomose entre l'artère pulmonaire gauche et l'aorte descendante (flèche). Le but est de créer un shunt droite-gauche au travers de ce néocanal artériel pour réduire la post-charge du ventricule droit et le risque de syncope sévère. Cette technique n'est applicable que quand les résistances vasculaires pulmonaires sont suprasystémiques

peutiques en cours fournissent des informations très précieuses pour optimiser le traitement des HTAP de l'enfant. Cependant, les informations sont encore rares et il faut souvent s'éloigner du prêt-à-porter pour faire du sur-mesure dans la pratique quotidienne. Ce sur-mesure ne doit pas s'apparenter à de l'improvisation hasardeuse mais respecter les règles de bonnes pratiques. Les réseaux imbriqués des centres de référence maladies rares HTAP et « Malformations Cardiaques Congénitales Complexes » permettent de trouver sur l'ensemble du territoire national, une expertise dans la prise en charge de l'HTAP de l'enfant¹. Il ne faut certainement pas hésiter à utiliser cette ressource pour prendre des décisions d'exploration ou de traitement en réanimation pédiatrique.

Conflit d'intérêt : Damien Bonnet a reçu des honoraires pour des activités de conseil auprès des sociétés Actélium Pharmaceuticals, Pfizer, Lilly, et Glaxo-SmithKline ainsi

1. www.reseau-htap.fr ; www.carpedem.fr

que pour le rôle d'investigateur d'essais thérapeutiques avec les mêmes sociétés. Marilyne Lévy a reçu des honoraires pour des participations à des conférences organisées par les sociétés Actélon Pharmaceuticals et Pfizer. Fanny Bajolle a reçu des honoraires pour des participations à des conférences organisées par les sociétés Actélon Pharmaceuticals.

Références

- Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, et al (2009) 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* 30:2493–537
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al (2006) Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 173:1023–30
- Galiè N, Rubin LJ, Hoepfer M, et al (2008) Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 371:2093–100
- Haworth SG, Hislop AA (2009) Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001–2006. *Heart* 95:312–7
- Berger RM. (2009) Pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 29:1–4
- Lévy M, Maurey C, Celermajer DS, et al (2007) Impaired apoptosis of pulmonary endothelial cells is associated with intimal proliferation and irreversibility of pulmonary hypertension in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 49:803–10
- Palma G, Giodarno R, Russolillo V, et al (2011) Sildenafil therapy for pulmonary hypertension before and after pediatric congenital heart surgery. *Tex Heart Inst J* 38:238–42
- Nemoto S, Sasaki T, Ozawa H, et al (2010) Oral sildenafil for persistent pulmonary hypertension early after congenital cardiac surgery in children. *Eur J Cardiothorac Surg* 38:71–7
- Fraisse A, Butrous G, Taylor MB, et al (2011) Intravenous sildenafil for postoperative pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. *Intens Care Med* 37:502–9
- Widlitz A, Barst RJ (2003) Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J* 21:155–76
- Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al (2005) Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 111:3105–11
- Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, et al (2003) Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 73:372–82
- Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, et al (2009) Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol* 68:948–55
- Sandoval J, Bauerle O, Gomez A, et al (1995) Primary pulmonary hypertension in children: clinical characterization and survival. *J Am Coll Cardiol* 25:466–74
- Beghetti M, Hoepfer MM, Kiely DG, et al (2008) Safety experience with bosentan in 146 children 2–11 years old with pulmonary arterial hypertension: results from the European Postmarketing Surveillance program. *Pediatr Res* 64:200–4
- Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, et al (2005) Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 46:697–704
- Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, et al (2012) A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 125:324–34
- Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, et al PACES Study Group (2008) Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 149:521–30
- Takatsuki S, Calderbank M, Ivy DD (2012) Initial experience with tadalafil in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Cardiol* 33:683–8
- McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, et al (2009) End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54(1 Suppl):S97–107
- Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. (1999) Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 99:1197–208
- Dickinson MG, Schölvinc EH, Boonstra A, et al (2009) Low complication rates with totally implantable access port use in epoprostenol treatment of pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 28:273–9
- Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, et al (2008) Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 51:161–9
- Levy M, Celermajer DS, Bourges-Petit E, et al (2011) Add-on therapy with subcutaneous treprostinil for refractory pediatric pulmonary hypertension. *J Pediatr* 158:584–8
- Micheletti A, Hislop AA, Lammers A, et al (2006) Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Heart* 92:969–72
- Baruteau AE, Serraf A, Lévy M, et al (2012) Potts' shunt in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: long-term results. *Ann Thorac Surg* 94:817–24
- Berger RM, Beghetti M, Humpl T, et al (2012) Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 379:537–46