

Rôle de l'échographie cardiaque dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire

Contribution of echocardiography in diagnosis of arterial pulmonary hypertension

Bennour Emna, Lassoued Amina, Ben Hassine Khalil, Karmous Rahma, Manai Housseem, Hanafi Mohamed, Ben Halima Afef, Addad Faouzi, Kammoun Ikram, Kachboura Salem

Service de cardiologie Abderrahmen Mami Ariana

RÉSUMÉ

L'échocardiographie transthoracique (ETT) est un examen clé dans la prise en charge diagnostique des patients suspects ou atteints d'HTP.

L'évaluation des pressions pulmonaires en ETT est parfois difficile mais incontournable et doit être faite soigneusement pour obtenir des valeurs fiables proches du cathétérisme cardiaque.

Pour prédire de façon fiable et efficace les variations et le pronostic dans le suivi des HTP, les valeurs doivent être faciles à mesurer, reproductibles et avoir un intérêt clinique. L'ETT permet aussi d'orienter le diagnostic étiologique des différentes HTP, en particulier les HTP liées aux cardiopathies gauches, de loin les plus fréquentes.

MOTS-CLÉS

Echocardiographie
Transthoracique,
Hypertension pulmonaire,
Cavités droites.

SUMMARY

Transthoracic Echocardiography (TTE) is an important tool in the management of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). The estimation of the pulmonary pressures in TTE is sometimes difficult but necessary and must be done carefully to obtain reliable values close to cardiac catheterization. To predict variations and prognosis in the follow-up of PAH, the values must be easy to measure, reproducible and have a clinical interest. TTE also guides the aetiological diagnosis of different PAH, in particular PAH related to left heart disease, by far the most frequent.

KEYWORDS

Transthoracic
Echocardiograph,
Pulmonary hypertension,
Right cavities

Correspondance

Bennour Emna

Service de cardiologie Abderrahmen Mami Ariana

INTRODUCTION

L'hypertension pulmonaire (HTP) pré-capillaire regroupe un ensemble de pathologies cardio-pulmonaires caractérisées par une élévation progressive des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) pouvant aboutir à une défaillance cardiaque droite. La classification clinique internationale des HTP permet de regrouper ces pathologies en fonction de leurs caractéristiques physiopathologiques, leur présentation clinique et leur prise en charge (tableau 1).

Tableau 1 : Classification des hypertensions pulmonaires [1] :

1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
1.1. Idiopathique
1.2. Hériditaire
1.3. Associée à la prise de toxiques ou médicaments
1.4. Associée à une :
- Connectivite
- Infection par le VIH
- Hypertension portale
- Cardiopathie congénitales
- Schistosomiasis
1.5. HTAP avec réponse prolongée aux inhibiteurs calciques
1.6. HTAP avec signes manifestes d'atteinte veineuse/capillaire
1.7. HTAP persistante du nouveau-né
2. HTP des cardiopathies gauches
2.1. HTP due à une insuffisance cardiaque gauche à fraction d'éjection préservée
2.2. HTP due à une insuffisance cardiaque gauche à fraction d'éjection réduite
2.3. HTP due à une valvulopathie
2.4. HTP due à une cardiopathie acquise ou congénitale
3. HTP des maladies respiratoires et /ou associées à une hypoxie chronique
3.1. Pathologie respiratoire obstructive
3.2. Pathologie respiratoire restrictive
3.3. Pathologie respiratoire mixte obstructive et restrictive
3.4. Hypoxémie sans maladie respiratoire
3.5. Anomalies du développement pulmonaire
4. HTP due à une obstruction artérielle pulmonaire
4.1. HTP thromboembolique chronique
4.2. Autres obstructions artérielles pulmonaires
5. HTP de mécanismes multifactoriels ou incertains
5.1. Maladies hématologiques
5.2. Maladies systémiques et métaboliques
5.3. Autres
5.4. Maladies cardiaques congénitales complexes

A- Apport diagnostique de l'échocardiographie

Certes le cathétérisme cardiaque droit est le gold standard pour une mesure exacte et précise des pressions pulmonaires moyennes ainsi que des résistances vasculaires pulmonaires. Il permet aussi la pratique des tests pharmacologiques vasodilatateurs. Mais, c'est un examen invasif et d'accès parfois difficile.

Cependant, l'échocardiographie reste l'examen clé pour dépister et évoquer le diagnostic. L'évaluation de l'HTP à l'échocardiographie se limite plutôt à une estimation de la PROBABILITE du diagnostic de la maladie qu'à une évaluation exacte du niveau des pressions pulmonaires. Plusieurs paramètres échographiques sont nécessaires pour évaluer cette probabilité :

I- L'estimation de la PAPS

• **À partir du flux d'insuffisance tricuspide (IT)** : c'est la première étape. Il faut multiplier les coupes échographiques (para sternal petit axe « PSPA », 4 cavités « 4C », coupe modifiée entre PSPA et 4C, et coupe sous-costale pour avoir la meilleure fenêtre et pour un bon alignement sur le flux d'IT. La mesure du flux s'effectue par le doppler continu en mesurant la vitesse maximale. Il faut moyenner les mesures en cas de fibrillation auriculaire. Une Vmax inférieure à 2.8m/s correspond à un chiffre normal de pression pulmonaire[1] [2][3].

La chute de pression entre le VD et l'oreillette droite (OD) est estimée par l'équation de Bernoulli simplifiée $4 \times V^2$ ou V est la vitesse maximale de l'IT en Doppler continu. Si on estime la pression dans l'oreillette droite (POD), la PAPS est estimée par $4V^2 + POD$ en l'absence de sténose pulmonaire. Cette formule ne sera pas validée dans les IT laminaires[4].

- À partir du flux d'insuffisance pulmonaire (IP) qui permet, à partir de la vitesse maximale proto et télédiastolique, d'évaluer respectivement la PAPm et la PAPd ainsi d'en déduire la PAPS selon la formule $PAPS = 3PAPm - 2PAPd$. Une vitesse maximale supérieure à 2.2 m/s est corrélée à un niveau de pression pulmonaire élevé.

2- Evaluation du retentissement de l'HTP par :

- **La mesure du diamètre de l'artère pulmonaire** au niveau PSPA. La mesure s'effectue en télédiastole au niveau du tronc de l'AP à mi-chemin entre la valve et la bifurcation pulmonaire. Un diamètre supérieur à 25 mm est considéré pathologique [1]

- **La mesure du temps d'accélération pulmonaire et l'aspect du flux systolique du flux pulmonaire** au doppler pulsé au niveau PSPA : Ce temps se mesure entre le début et le pic de ce flux. Un temps d'accélération pulmonaire court (< 105 ms) est un marqueur d'élévation des pressions pulmonaires [5]. Quand il est supérieur à 100 ms, il a une bonne valeur prédictive négative pour éliminer une HTP. La présence d'une encoche mésosystolique (A "notched" (mid or late) est en faveur de l'élévation du niveau de pression pulmonaire précapillaire témoignant d'une élévation des résistances vasculaires pulmonaires et la faible compliance du lit artériel pulmonaire [6]

- **Vitesse de l'IP protodiastolique** au doppler continu mesurée au niveau de la valve pulmonaire au niveau PSPA: une vitesse protodiastolique de l'IP > 2.2 m/s est un marqueur d'augmentation franche des pressions pulmonaires [1].

- **L'étude de l'index d'excentricité du VG** calculé à partir de la coupe PSPA au niveau médio-ventriculaire gauche entre les muscles papillaires et les feuillets de la valve. Cet indice

rapporte le diamètre antéro-postérieur du ventricule gauche au diamètre postéro septal. La surcharge en pression du ventricule droit peut modifier la géométrie et la fonction du SIV et se traduit par un aplatissement ou une inversion de la courbure septale. La valeur normale de cet indice est de 1. Un index > 1 .1 témoigne d'une compression du VG. En effet, cette élévation se manifeste en diastole pour les surcharges volumétriques et en systole pour les surcharges barométriques du VD. [7]

- **Mesure du diamètre basal du VD** en coupe apicale 4 cavités en télédiastole à l'extrémité des feuillets tricuspides. On peut mesurer aussi le rapport diamètre basal VD/diamètre basal VG. Un diamètre basal > 41 mm et un rapport > 1 témoigne d'une dilatation du VD [1].

- **Détermination de la surface de l'OD** en incidence apicale 4 cavités. La mesure est effectuée en télé systole juste avant l'ouverture de la valve tricuspide en traçant l'OD du plan de l'anneau tricuspide et le long de SIA et des parois supérieure et latérale de l'OD. On considère que cette cavité est dilatée pour une surface > 18 cm². [3][8]

- **Etude du diamètre de la veine cave inférieure et ses variations respiratoires** qui permettent une estimation du niveau de pression qui règne au niveau de l'OD et reflètent la volémie. La mesure du diamètre de la VCI se fait en coupe sous costale perpendiculairement à son axe 1 à 2 cm de la jonction avec l'OD en fin d'expiration. On peut ainsi estimer la PAPs en ajoutant la POD au gradient mesuré à partir de la Vmax de l'insuffisance tricuspide. Un diamètre de la VCI > 21 mm avec une diminution de la variation en inspiration ($< 50\%$ avec sniff et $< 20\%$ avec une respiration normale) est considéré pathologique [1].

Tableau 2 : variations respiratoires de la VCI et estimation de la POD

POD	Normale 0-5 mmHg	Intermédiaire 5-10 mmHg	Elevée 15 mmHg
Diamètre de la VCI	≤ 21 mm	≤ 21 mm > 21 mm	> 21 mm
Collapsus de la VCI	>50%	<50%	>50% <50%

3- Estimation de la probabilité l'HTAP

Ces différents paramètres échographiques étudiés évocateurs d'HTAP sont regroupés en 3 catégories :

A : paramètres ventriculaires

B : Artère pulmonaire

C : VCI et oreillette droite

Tableau 3 : Les Signes écho cardiographiques suggérant une hypertension pulmonaire afin d'évaluer la probabilité en addition à la régurgitation tricuspide

A : Paramètres ventriculaires	B : Artère pulmonaire	C : VCI et oreillette droite
Rapport diamètre basal VD/diamètre basal VG > 1.	Temps d'accélération dans la chambre de chasse de VD < 105 ms et/ou une encoche « notching » mésosystolique.	Diamètre de la veine cave inférieure > 21 mm avec diminution des variations respiratoires (< 50% avec sniff et < 20% avec une respiration normale).
Aplatissement du Septum Inter Ventriculaire (l'index d'excentricité du VG > 1.1 en systole ou bien en diastole et en systole).	Vitesse IP protodiastolique > 2.2 m/s	Surface de l'OD en télé-systole > 18 cm ² .
	Diamètre de l'artère pulmonaire > 25 mm	

L'estimation de la probabilité échographique de l'HTAP selon les recommandations ERS/ESC 2015 se base sur la vitesse maximale de l'IT en conjonction avec des paramètres d'au moins deux catégories différentes (paramètres ventriculaires, Artère pulmonaire, VCI et OD) (tableau 3).

Tableau 4 : Probabilité échographique d'HTAP selon les recommandations ERS/ESC [1]

Vmax IT	Autres critères échographiques	PROBABILITE
> 3,4 m/s	Non obligatoire	Élevée
2.8-3.4 m/s	Obligatoire 2 critères de catégories différentes	
2.8-3.4 m/s	Absence de 2 critères de catégories différentes	Intermédiaire
≤ 2.8 m/s ou Vmax non mesurable	2 critères de catégories différentes	Faible
≤ 2.8 m/s ou Vmax non mesurable	Absence de 2 critères de catégories différentes	

Le cathétérisme cardiaque droit doit être réalisé si la probabilité écho cardiographique d'HTP est élevée (Vmax IT entre 2,9 et 3,4 m/s et présence d'autres signes échographiques évocateurs d'HTP ou Vmax IT > 3,4 m/s).

Son indication doit être discutée par le centre de référence ou un centre de compétence en fonction du contexte clinique (présence ou non de symptômes et/ou de facteurs de risque ou conditions médicales associées) lorsque la probabilité écho cardiographique d'HTP est intermédiaire.

4- Difficultés rencontrées lors de l'estimation de la Vmax IT

- Un Mauvais ajustement du gain Doppler.
- Un Mauvais alignement du curseur avec le jet d'IT.
- Absence d'IT.

- Une Fibrillation atriale, avec variation des Vmax d'IT.
- Une IT sévère.
- Sténose pulmonaire.
- Un Décalage temporel important entre la réalisation du cathétérisme cardiaque et l'échographie, avec utilisation de thérapeutique entre les examens.
- Un rapport E/e' élevé associé à un volume OG augmenté suggérant une atteinte du cœur gauche.
- Des Shunts intra ou extracardiaques.

Par ailleurs, l'échographie permet aussi d'orienter vers certaines formes d'HTAP ; rechercher un shunt intracardiaque, suspecter une atteinte du cœur gauche devant une OG dilatée avec une dysfonction diastolique.

B- Eléments échographiques du pronostic devant une HTAP

1- Epanchement péricardique

Sa présence signale un mauvais pronostic de l'HTAP. C'est une manifestation de la défaillance cardiaque droite. En effet, la résorption liquidienne se fait par l'intermédiaire d'un réseau veineux et lymphatique localisé au niveau de la région sous épicaudique et se jetant dans l'OD. L'élévation des pressions de l'OD va alors gêner ce retour veineux et conduire à la présence d'un épanchement [9][10].

2- Retentissement sur le VD

Il faut évaluer la structure et la fonction du VD à la recherche de signes directs et indirects de surcharge du VD.

• Mesure des différents diamètres du VD

L'évaluation anatomique du ventricule droit est difficile du fait de sa forme géométrique pyramidale autour du VG [3][11]. L'augmentation de la pré et de la post charge entraîne une

dilatation progressive de ventricule droit et l'apparition d'une HTAP. Toutes les mesures doivent être prises en télédiastole en coupe apicale 4 cavités centrée sur le VD [12].

Trois diamètres sont dégagés de cette coupe :

- Le diamètre basal du VD : c'est le diamètre transversal maximal mesuré dans le tiers basal du VD. Un diamètre supérieur à 41 mm est considéré comme pathologique [12].

- Le diamètre médian du VD : mesuré au niveau des muscles papillaires du VD. Ce diamètre ne doit pas dépasser 35mm [12].

- Le diamètre longitudinal du VD : mesuré entre le plan de la valve tricuspide et l'apex du VD. Un diamètre supérieur à 83mm est pathologique [12].

• **Evaluer la fonction systolique du VD** par le calcul de la fraction de raccourcissement du VD : se base sur la mesure des surfaces télé diastolique (STDVD) et télé systolique (STSVD) VD en incidence apicale 4 cavités centrée sur le VD. Un traçage manuel des bords endocardiques du ventricule droit en allant de l'anneau tricuspide latéral, le long de la paroi libre du VD à l'apex et le long de septum inter ventriculaire jusqu'à l'anneau tricuspide médial en télé diastole et en télé systole.

$$FRVD = \frac{STDVD - STSVD}{STDVD}$$

Une FRVD < 35% témoigne d'une dysfonction systolique du VD [12].

• Etude de la fonction régionale du VD :

- Onde S'systolique : en Doppler tissulaire pulsé au niveau de l'anneau tricuspide latéral en systole. Il est important de s'assurer que la paroi libre du VD et l'anneau tricuspide latéral sont alignés avec le curseur du doppler pour éviter une sous-estimation de la vitesse. L'inconvénient de cette mesure est qu'elle résume la fonction de tout le ventricule droit en un seul segment et qu'elle n'est pas favorable en cas d'atteinte régionale importante comme

dans le cas d'un infarctus du VD [3]. Une vitesse maximale inférieure à 9.5 cm/s est en faveur d'une dysfonction ventriculaire droite [12].

- Excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide (TAPSE) : Mesure l'amplitude de déplacement longitudinal systolique de l'anneau tricuspide latéral en coupe apicale 4 cavités en mode TM ; il s'agit d'une mesure angle dépendante pour laquelle le curseur de mode TM doit être aligné en direction de l'anneau tricuspide latéral. La TAPSE est mesurée entre la télé diastole et le pic systolique. Une valeur inférieure à 17 mm est suggestive d'une dysfonction régionale du VD [12].

• **Index de performance myocardique (Index de Tei)** : permet une évaluation globale de la fonction systolique et diastolique du VD. Une mesure du temps de contraction iso volumique, du temps de relaxation iso volumique et du temps d'éjection pulmonaire peut être obtenue en utilisant le doppler tissulaire ou pulsé positionné sur l'anneau tricuspide latéral en coupe apicale 4 cavités. La mesure de l'index de Tei par le doppler pulsé nécessite un échantillon supplémentaire sur la paroi libre de VD et ces deux mesures doivent avoir un intervalle RR identique. Le doppler tissulaire est préféré car il dérive d'un seul échantillon.

Un index de Tei > 0.43 en doppler pulsé ou > 0.54 en doppler tissulaire indique une dysfonction du VD [12]. Un index de Tei > 0.64 est corrélé à un mauvais pronostic [10].

• **Strain longitudinal du VD**

Cette méthode permet la détection précoce de dysfonction ventriculaire. Un strain longitudinal global inférieur à 19% est considéré comme anormal.

3- Evaluation de la sévérité de l'HTAP*

Selon les recommandations cliniques de l'ESC et l'ERS [1] :

- Risque faible (<5%) : surface OD < 18 cm² avec absence d'épanchement péricardique
- Risque intermédiaire (5-10%) : surface OD > 26 cm² avec absence d'épanchement ou épanchement minime
- Risque élevé (>10%) : surface OD > 26 cm² avec épanchement péricardique

Cette évaluation pronostique doit se faire non seulement à l'état de base pour guider la stratégie thérapeutique mais aussi lors du suivi du patient.

C- Surveillance échographique lors d'une HTAP

I- Rythme

L'échographie est indiquée lors du suivi d'un patient porteur d'une HTAP selon un rythme bien défini :

- De principe tous les 6 à 12 mois
- 3 à 6 mois après modification thérapeutique
- En cas d'aggravation de la symptomatologie.

2- Indications

- Bilan systématique d'une dyspnée inexplicée
- Sujets apparentés d'un patient atteint d'HTAP
- En cas de dyspnée ou autre symptôme évocateur chez un patient souffrant d'une sclérodermie ou d'une autre connectivite (classe I)
- En l'absence de symptomatologie chez un sujet atteint de sclérodermie diffuse ou limitée, un contrôle échographique annuel est envisagé (classe IIb, niveau C et recommandations HAS) étant donné que l'HTAP est présente dans 8 à 15% des sclérodermies
- Lors d'une infection par le VIH, l'HTAP touche environ 1 séropositif/200 indépendamment du niveau d'immunosuppression. L'échographie est alors indiquée chez les patients porteurs d'une infection VIH présentant une dyspnée inexplicée (classe I, niveau C)

- Au cours de l'hypertension portale, l'HTAP est présente chez 2% des candidats potentiels à une transplantation hépatique, de ce fait, l'échocardiographie doit faire partie de tout bilan de transplantation hépatique (classe I, niveau B)

D- Autres méthodes d'échographiques d'évaluation d'une HTAP

D'autres méthodes de pratique moins courante peuvent être d'un apport important lors du bilan d'une hypertension artérielle pulmonaire :

I- Echographie de stress

Une HTAP à l'effort est définie par une PAPm au repos < 25 mmHg devenant supérieure à 30 mm Hg durant l'exercice avec des résistances pulmonaires élevées supérieures à 3 unités Wood au cathétérisme cardiaque. Cet examen a permis de confronter l'hypothèse que l'HTAP à l'effort est en effet une phase précoce de la maladie, confirmée par les études allemandes qui ont suivi une large famille de sujets porteurs d'une HTAP héréditaire avec un suivi de 12 ans et ont démontré que seuls les individus porteurs de la mutation et d'une HTAP à l'effort ont développé la maladie [13].

Pour les patients souffrant d'une sclérodémie systémique, une élévation de la PAPs à l'effort est observée chez 50% (seulement 5% élèvent leurs RVP à l'exercice) [14].

2- Echographie 3D

Elle est supérieure au mode 2D (volume OD/VD et fraction d'éjection du VD). Elle est plus la représentative de la performance VD notamment après chirurgie cardiaque quand les paramètres longitudinaux (TAPSE, S') sont altérés et ne sont plus représentatifs de la fonction globale. Elle permet aussi la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire droite (mesure non fiable en mode bidimensionnel) ainsi que les volumes des cavités droites. Une FEVD inférieure à 40 est corrélée à un mauvais pronostic de la maladie.

CONCLUSION

L'échographie cardiaque est une étape essentielle dans l'algorithme diagnostique de l'HTAP. Elle évalue sa probabilité diagnostique et fournit des éléments pronostiques permettant de guider la stratégie thérapeutique. De surcroît, l'avènement de nouvelles méthodes échographiques tels le Strain et l'échographie tridimensionnelle permettra de raffiner l'étude du ventricule droit.

REFERENCES

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>.
2. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical Correlates and Reference Intervals for Pulmonary Artery Systolic Pressure Among Echocardiographically Normal Subjects. *Circulation* 2001;104:2797-802. <https://doi.org/10.1161/hc4801.100076>.
3. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2010;23:685-713. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>.
4. Intérêt de l'échocardiographie dans l'hypertension pulmonaire (HTP) E. BERTHELOT, L. HILPERT, *réalités Cardologiques* # 305_Décembre 2014
5. Marra AM, Benjamin N, Ferrara F, Vriz O, D'Alto M, D'Andrea A, et al. Reference ranges and determinants of right ventricle outflow tract acceleration time in healthy adults by two-dimensional echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:219-26. <https://doi.org/10.1007/s10554-016-0991-0>.
6. Arkles JS, Opatowsky AR, Ojeda J, Rogers F, Liu T, Prassana V, et al. Shape of the Right Ventricular Doppler Envelope Predicts Hemodynamics and Right Heart Function in Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:268-76. <https://doi.org/10.1164/rccm.201004-0610OC>.
7. Ryan T, Petrovic O, Dillon JC, Feigenbaum H, Conley MJ, Armstrong WF. An echocardiographic index for separation of

right ventricular volume and pressure overload. *Journal of the American College of Cardiology* 1985;5:918–24. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(85\)80433-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(85)80433-2).

8. Austin C, Alassas K, Burger C, Safford R, Pagan R, Duello K, et al. Echocardiographic Assessment of Estimated Right Atrial Pressure and Size Predicts Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2015;147:198–208. <https://doi.org/10.1378/chest.13-3035>.
9. Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, Citro R, Argiento P, Ferrara F, et al. Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension: from Diagnosis to Prognosis. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2013;26:1–14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2012.10.009>.
10. Grapsa J, Pereira Nunes MC, Tan TC, Cabrita IZ, Coulter T, Smith BCF, et al. Echocardiographic and Hemodynamic Predictors of Survival in Precapillary Pulmonary Hypertension: Seven-Year Follow-Up. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.114.002107>.
11. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2005;18:1440–63. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2005.10.005>.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2015;28:1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
13. Hinderhofer K, Fischer C, Pfarr N, Szamalek-Hoegel J, Lichtblau M, Nagel C, et al. Identification of a New Intronic BMPR2-Mutation and Early Diagnosis of Heritable Pulmonary Arterial Hypertension in a Large Family with Mean Clinical Follow-Up of 12 Years. *PLoS ONE* 2014;9:e91374. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091374>.
14. Gargani L, Pignone A, Agoston G, Moreo A, Capati E, Badano LP, et al. Clinical and echocardiographic correlations of exercise-induced pulmonary hypertension in systemic sclerosis: A multicenter study. *American Heart Journal* 2013;165:200–7. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.10.020>.