

Circulation pulmonaire

Physiologie et physiopathologie

Hypertension artérielle pulmonaire

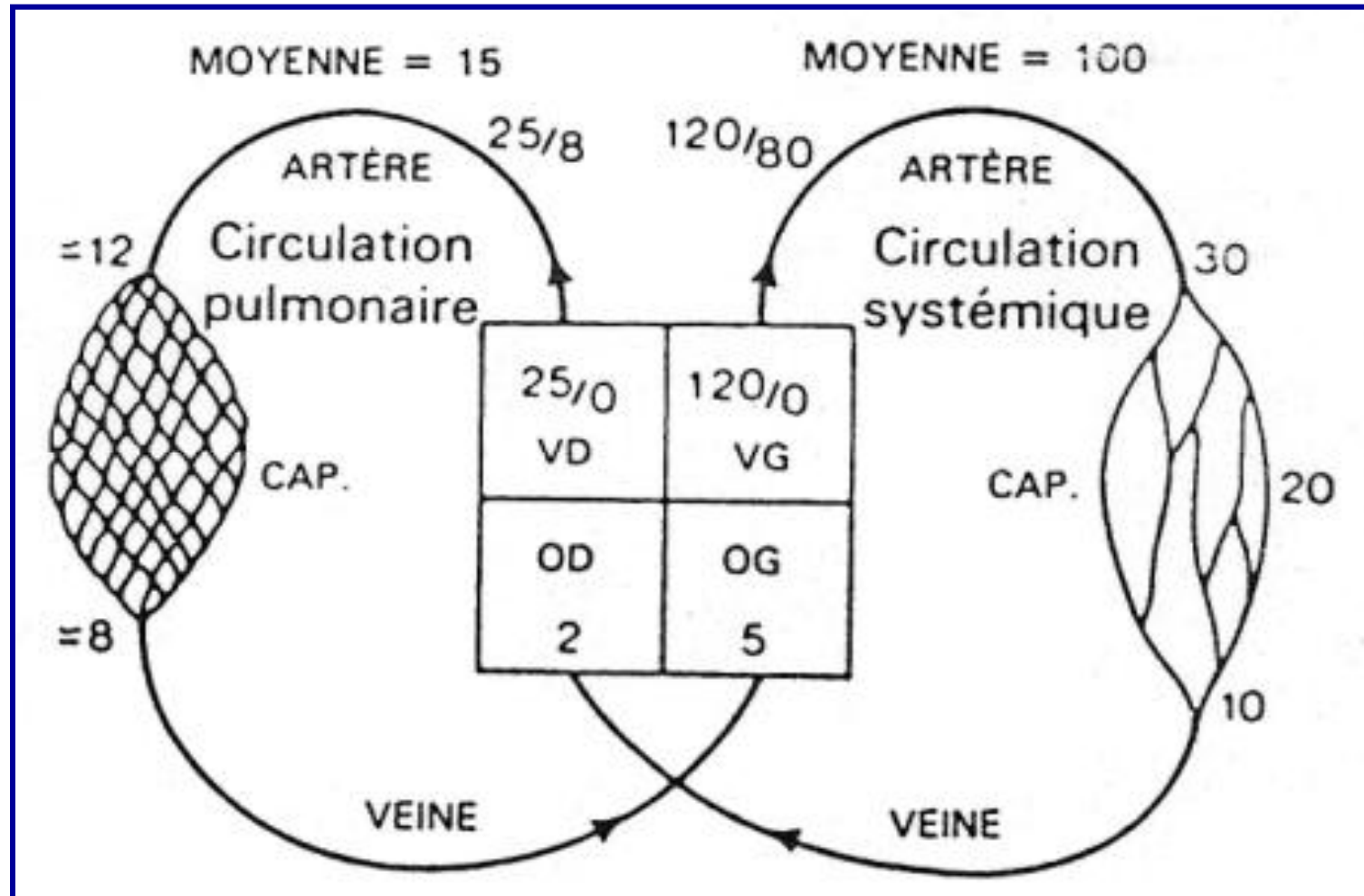
François CHABOT

14 Février 2013

Circulation pulmonaire

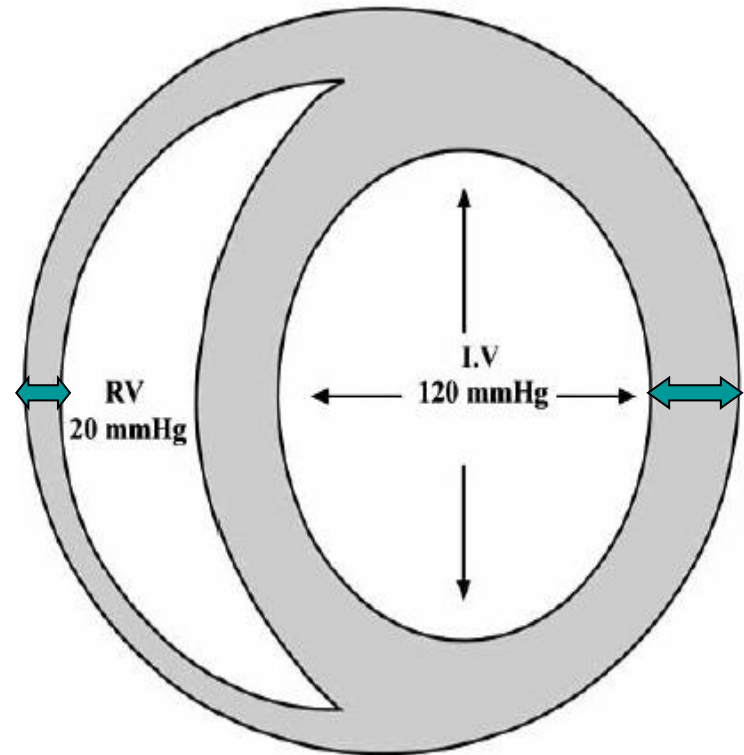
- Pression dans les vaisseaux pulmonaires
- Circulation pulmonaire et ventricule droit
- Contrôle du tonus vasculaire pulmonaire
- Rôle de l'endothélium
- Physiopathologie de l'hypertension pulmonaire

PRESSIONS VASCULAIRES



VD et circulation pulmonaire normaux

- Circulation pulmonaire à haut débit, basse pression et faible résistance
- Circulation recrutable et distensible
- Echanges gazeux
- Sensible à l'hypoxie et aux influences mécaniques



Contrôle du tonus vasculaire pulmonaire

Tonus vasculaire faible : systèmes de régulation

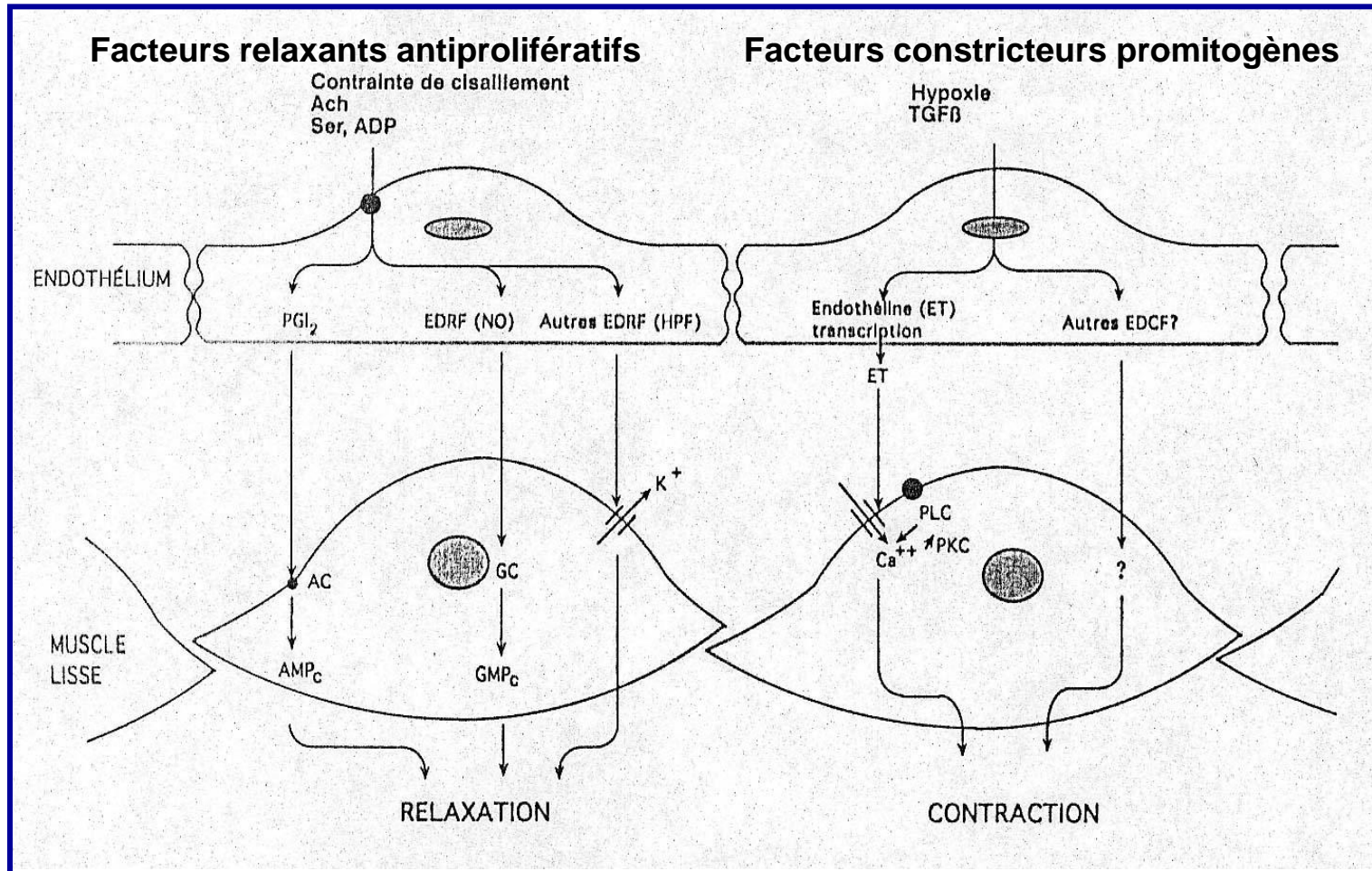
Vasoconstriction hypoxique

- spécificité pulmonaire, rôle physiologique
- installation rapide, réversible et reproductible
- origine : artériole pulmonaire ($\varnothing < 300 \mu\text{m}$)
 - PAO₂ < 60 mmHg
 - mécanisme : cellule musculaire lisse

Mécanismes de contrôle

- Rôle du système nerveux : Σ , para Σ , NANC
- Contrôle endocrine : FAN, angiotensine II
- **Systèmes paracrines, rôle de l'endothélium**

Endothélium pulmonaire



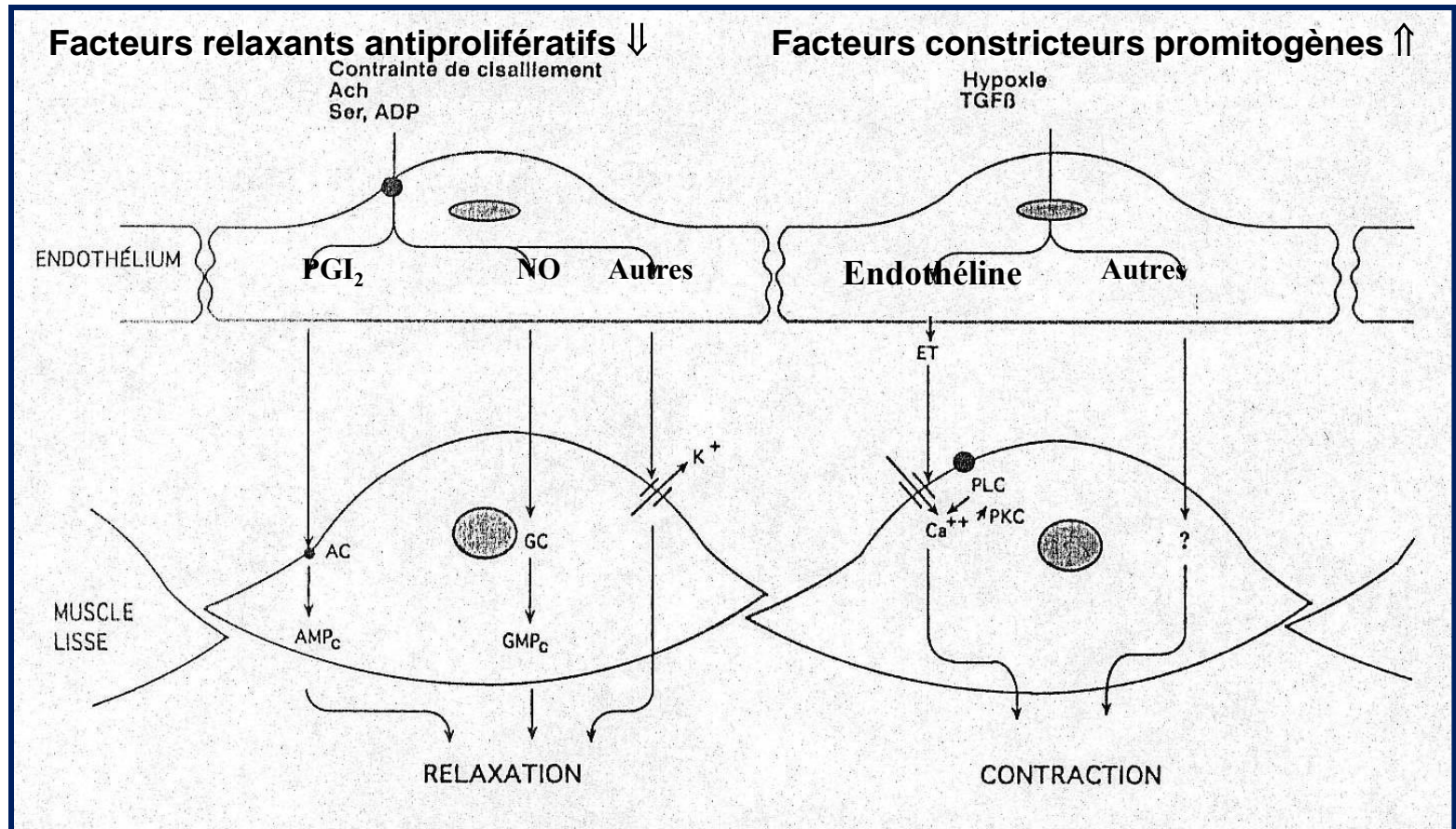
HTAP chronique : remodelage vasculaire

Remodelage vasculaire pulmonaire

- modifications endothéliale : fibrose de l'intima
- hypertrophie musculaire lisse
- fibrose de l'adventice

HTAP \Rightarrow dysfonction endothéliale

HTAP et dysfonction endothéliale



Augmentation des RVP : mécanismes

Mécanismes associés

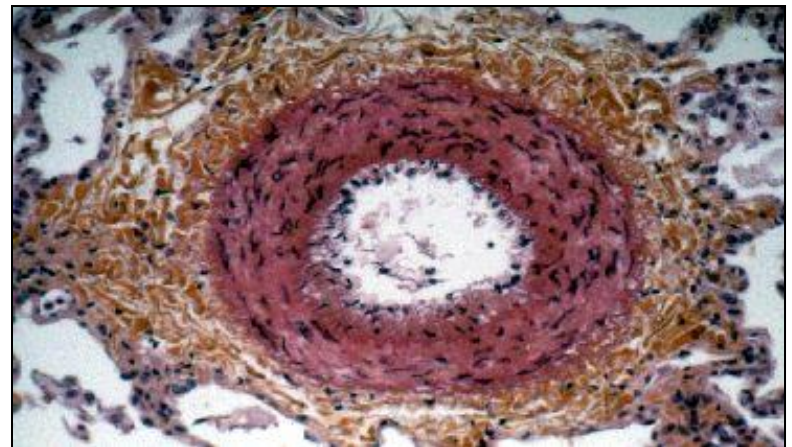
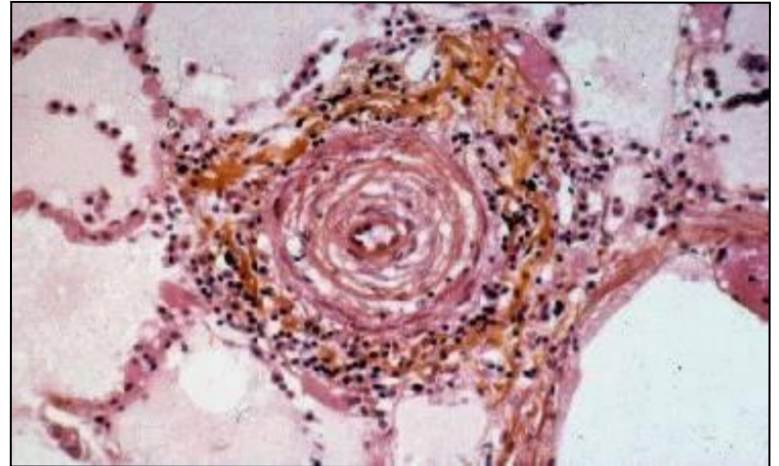
- vasoconstriction
- obstruction de la lumière artérielle

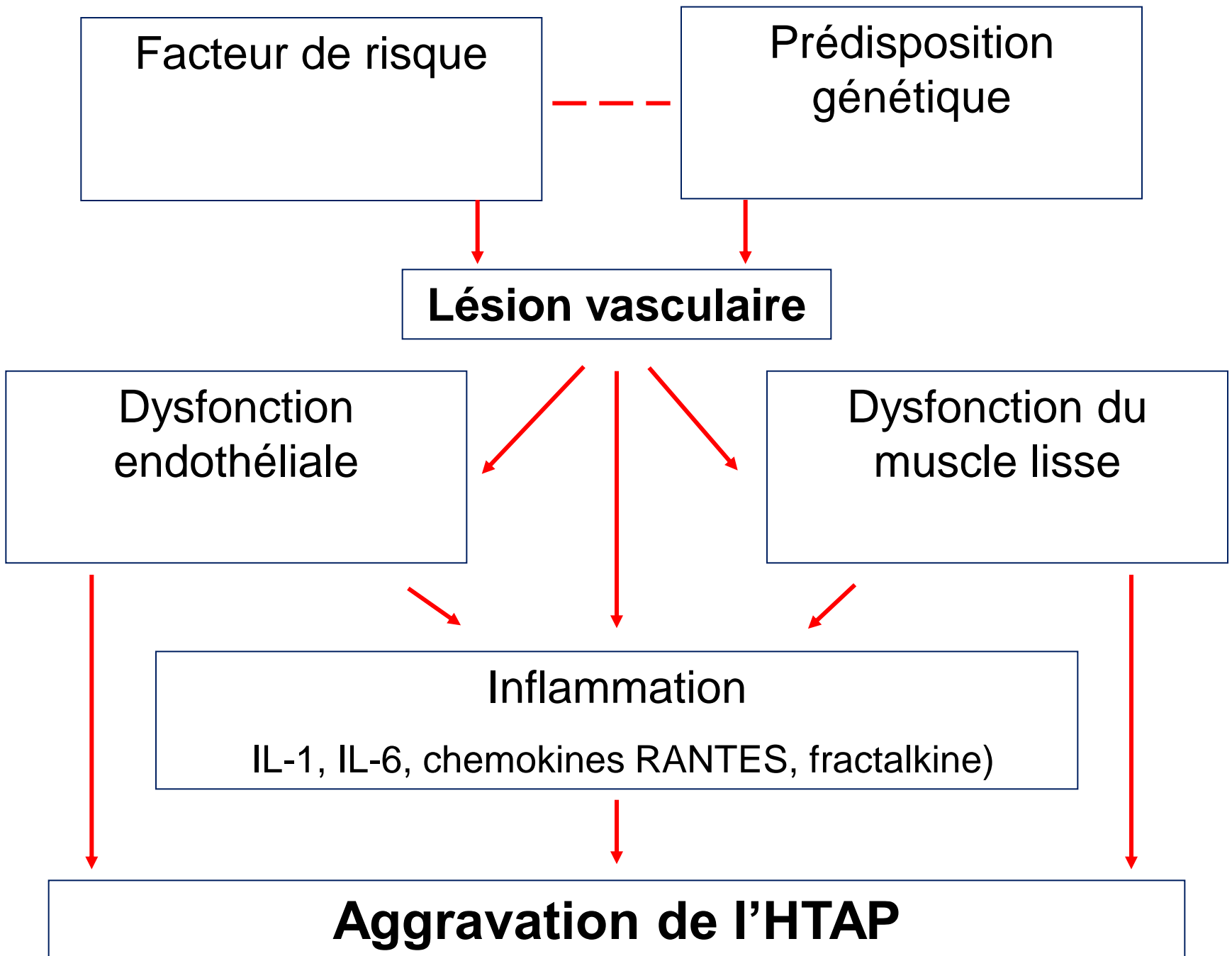
Prolifération vasculaire :

intima

média

Thrombose *in situ*





Insuffisance ventriculaire droite aiguë

- « Incapacité du ventricule droit de fournir un débit sanguin acceptable dans la circulation pulmonaire »
- Tableau d'insuffisance circulatoire aiguë
- 2 circonstances de survenue différentes

VD antérieurement sain

- **EP grave**
- SDRA
- IDM du VD

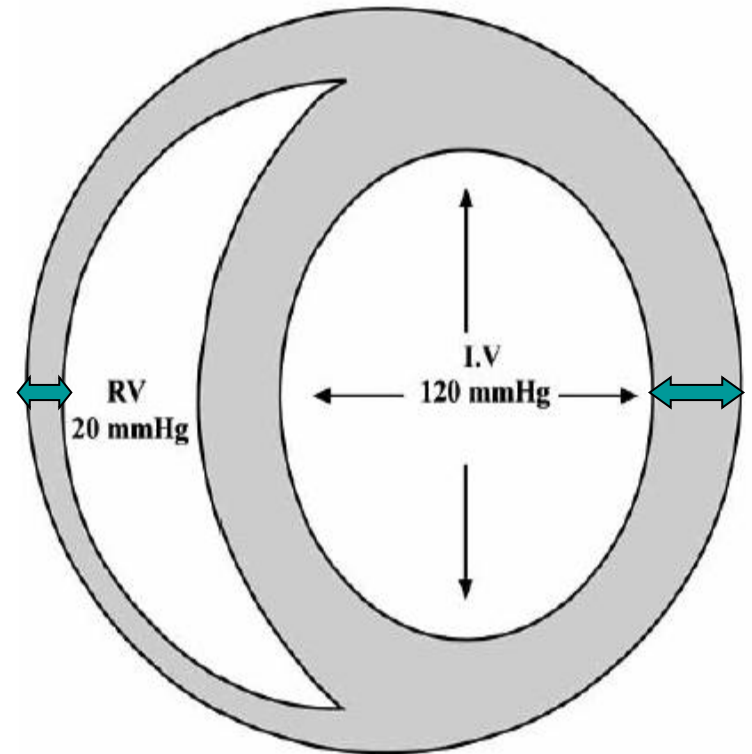
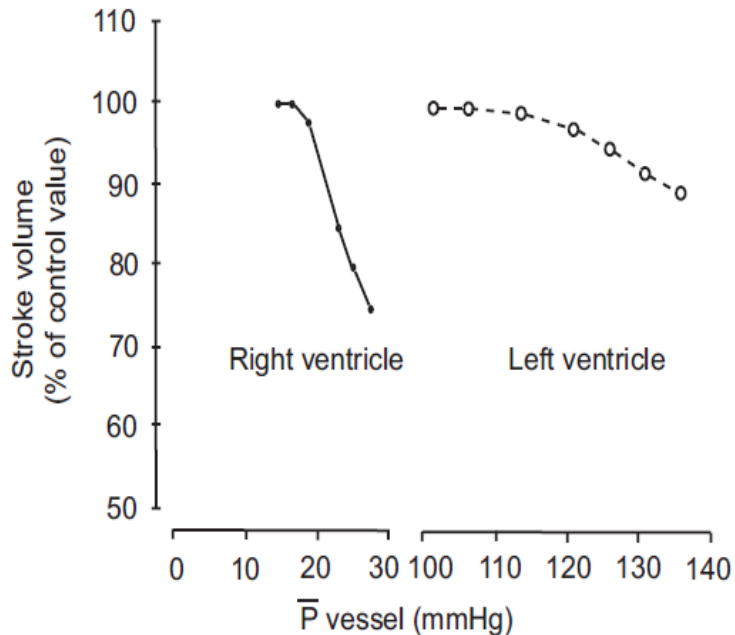
IVD chronique décompensée

- **HTAP**
- Cardiopathies congénitales

Morbidité et mortalité importantes
Prise en charge spécifique spécialisée

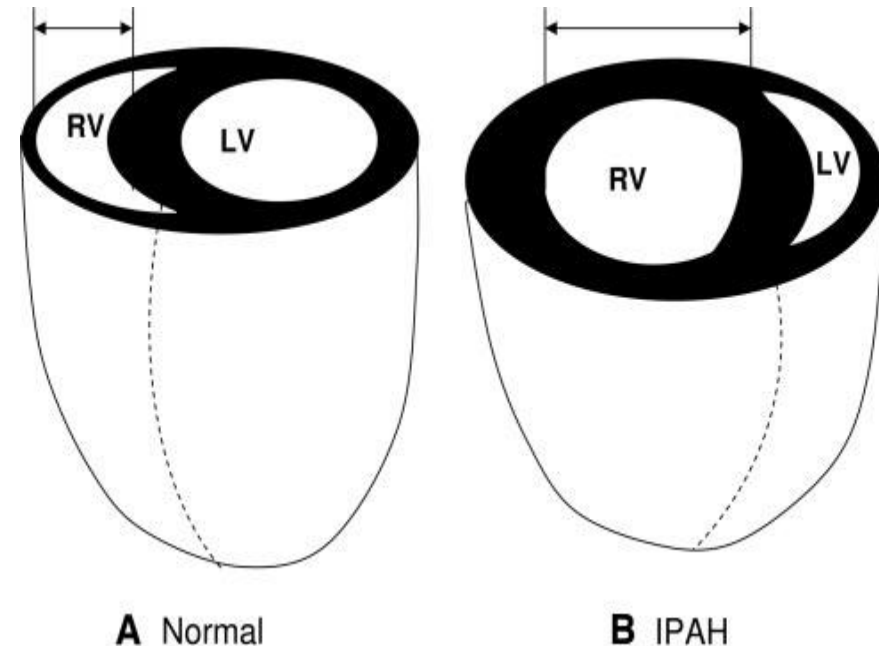
VD et circulation pulmonaire normale

- VD : paroi mince
peu propice à adaptation rapide
à une augmentation de post-charge
- \Rightarrow PAPm $<$ 40 mmHg



IVD aiguë compliquant l'HTAP

- Augmentation progressive et permanente de la post-charge du VD
 - Remodelage du VD (hypertrophie)
 - +++
 - ↑↑ PAP
- Mécanismes compensateurs dépassés
 - ↑↑ POD et PtdVD
 - Interdépendance VD/VG
 - ↓↓ débit cardiaque
 - Rétention hydrosodée +++



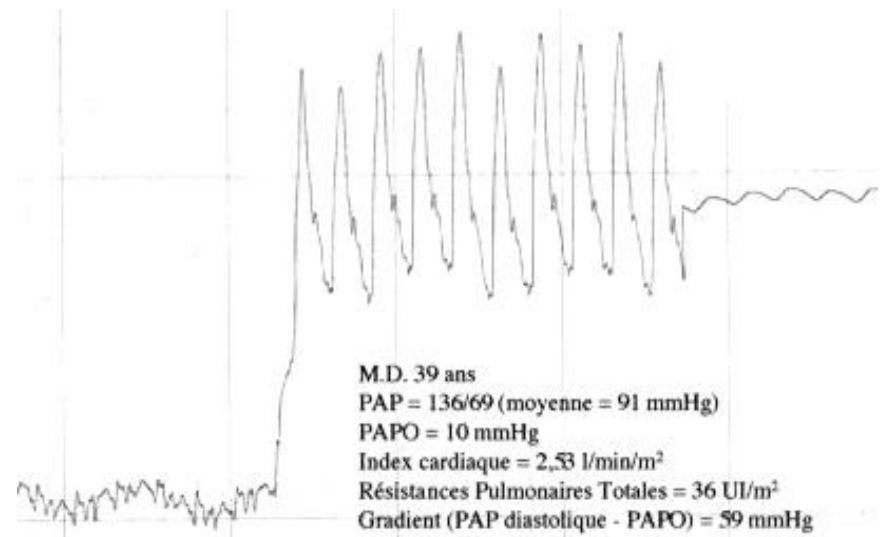
Hypertension pulmonaire

Hypertension artérielle pulmonaire

- Définitions et classification
- Démarche diagnostique
- Evolution, pronostic de l'HTAP
- Traitement des hypertensions pulmonaires

Définitions

Definition	Characteristics	Clinical group(s) ^b
Pulmonary hypertension (PH)	Mean PAP ≥ 25 mmHg	All
Pre-capillary PH	Mean PAP ≥ 25 mmHg PWP ≤ 15 mmHg CO normal or reduced ^c	1. Pulmonary arterial hypertension 3. PH due to lung diseases 4. Chronic thromboembolic PH 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Post-capillary PH	Mean PAP ≥ 25 mmHg PWP > 15 mmHg CO normal or reduced ^c	2. PH due to left heart disease
Passive	TPG ≤ 12 mmHg	
Reactive (out of proportion)	TPG > 12 mmHg	



Classification

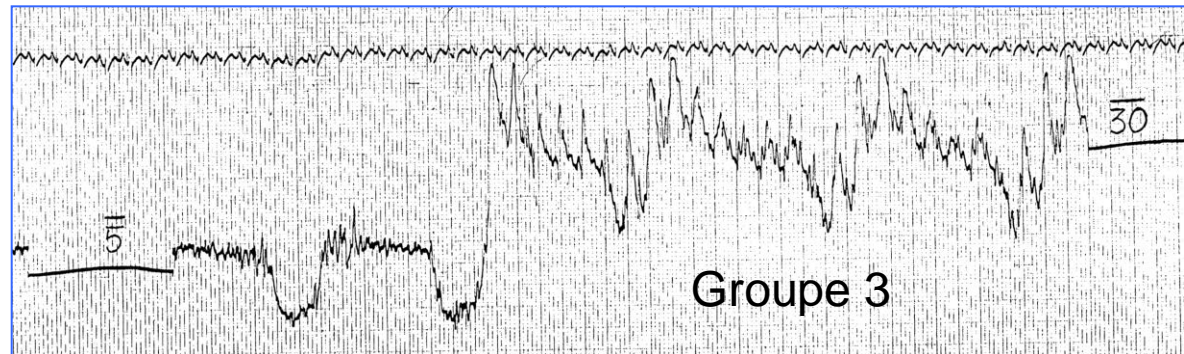
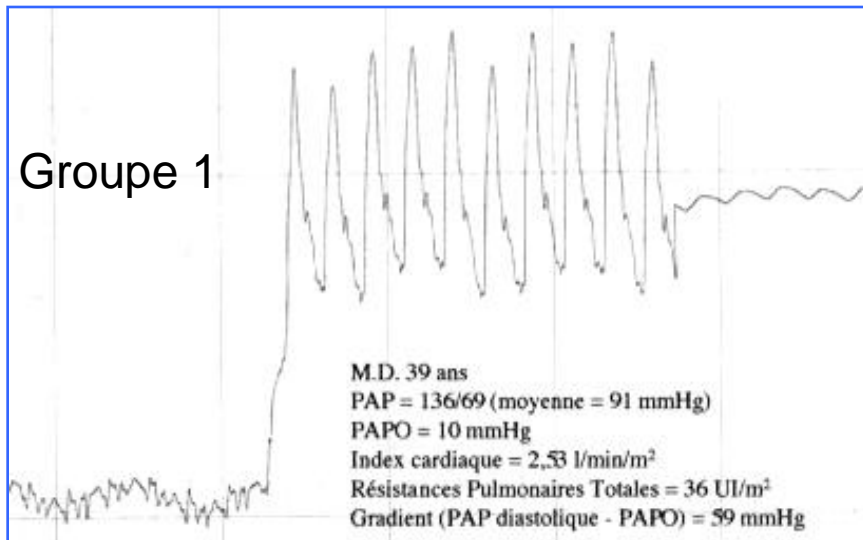
1 Pulmonary arterial hypertension (PAH)

- 1.1 Idiopathic
- 1.2 Heritable
 - 1.2.1 BMPR2
 - 1.2.2 ALK1, endoglin (with or without hereditary haemorrhagic telangiectasia)
 - 1.2.3 Unknown
- 1.3 Drugs and toxins induced
- 1.4 Associated with (APAH)
 - 1.4.1 Connective tissue diseases
 - 1.4.2 HIV infection
 - 1.4.3 Portal hypertension
 - 1.4.4 Congenital heart disease
 - 1.4.5 Schistosomiasis
 - 1.4.6 Chronic haemolytic anaemia
- 1.5 Persistent pulmonary hypertension of the newborn

1' Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomatosis

- 2. Pulmonary hypertension due to left heart disease
- 3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or Hypoxaemia
- 4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension
- 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms

Objectif important pour le clinicien: place d'un patient donné dans la classification



Définitions et classification

- Hypertension pulmonaire

condition hémodynamique et physiopathologique

PAPm \geq 25 mm Hg (cathétérisme cardiaque droit)

- HTAP (groupe 1)

condition clinique

hypertension pulmonaire pré-capillaire

en l'absence d'une maladie respiratoire chronique,
d'une maladie TEV

ou d'une affection rare (groupe 5)

Démarche diagnostique

- Apparition d'un signe fonctionnel
- Ou surveillance d'un patient à risque d'HP
- Ou découverte échocardiographique

- Importance de l'interrogatoire
- Suspicion d'HP et d'HTAP toujours élevée
- Ne pas s'attendre (ni attendre) à un tableau clinique caractéristique

Suspicion clinique d'HP : étape 1

Recueil : données cliniques, ECG,
radiographie du thorax, échocardiographie,
EFR et scanner thoracique

Rechercher ou éliminer les causes fréquentes d'HP :

- cardiopathies gauches (groupe 2)
- maladies respiratoires (groupe 3)

Si cardiopathie gauche ou une maladie respiratoire :
HP disproportionnée ?

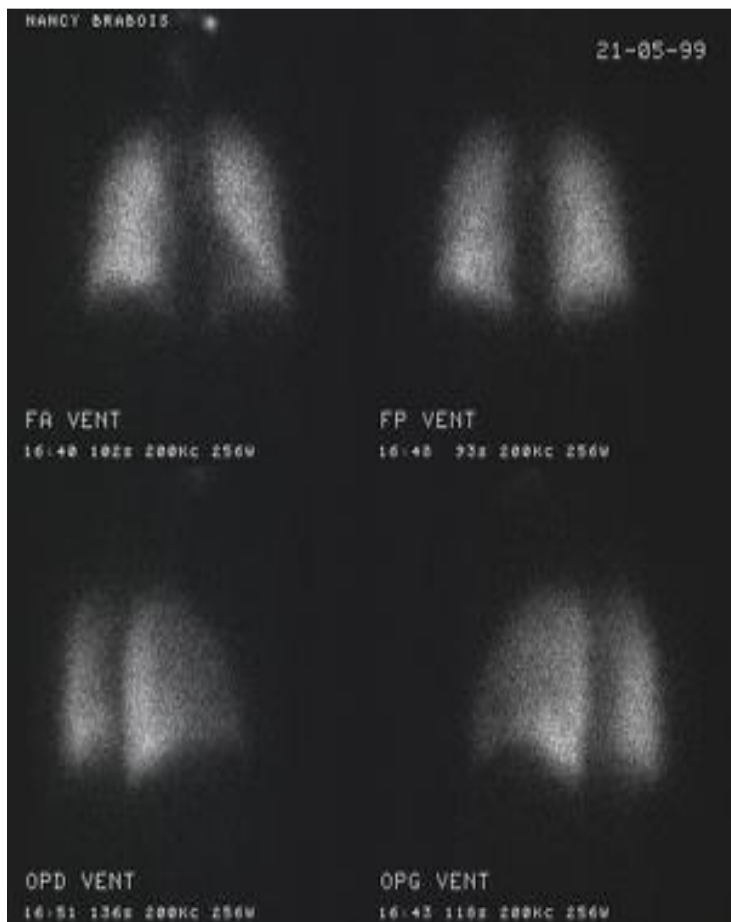
Étape 2

- Éliminer une maladie thromboembolique veineuse (groupe 4)

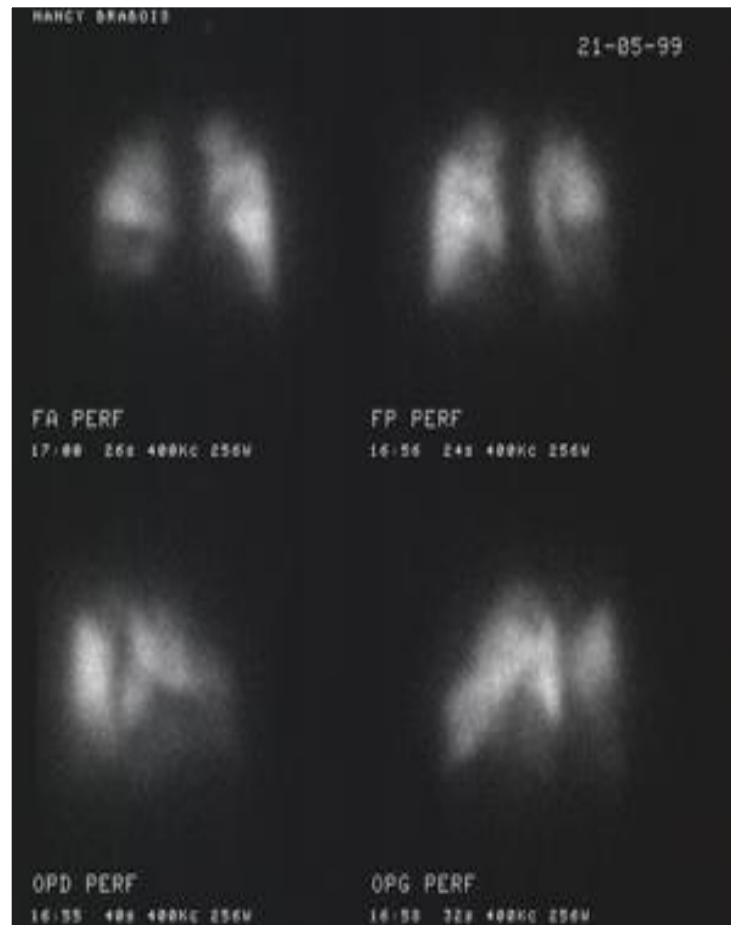
Scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion
sensibilité et spécificité de 90 à 100 % (pour le diagnostic)

Angioscanner thoracique (angiographie pulmonaire)

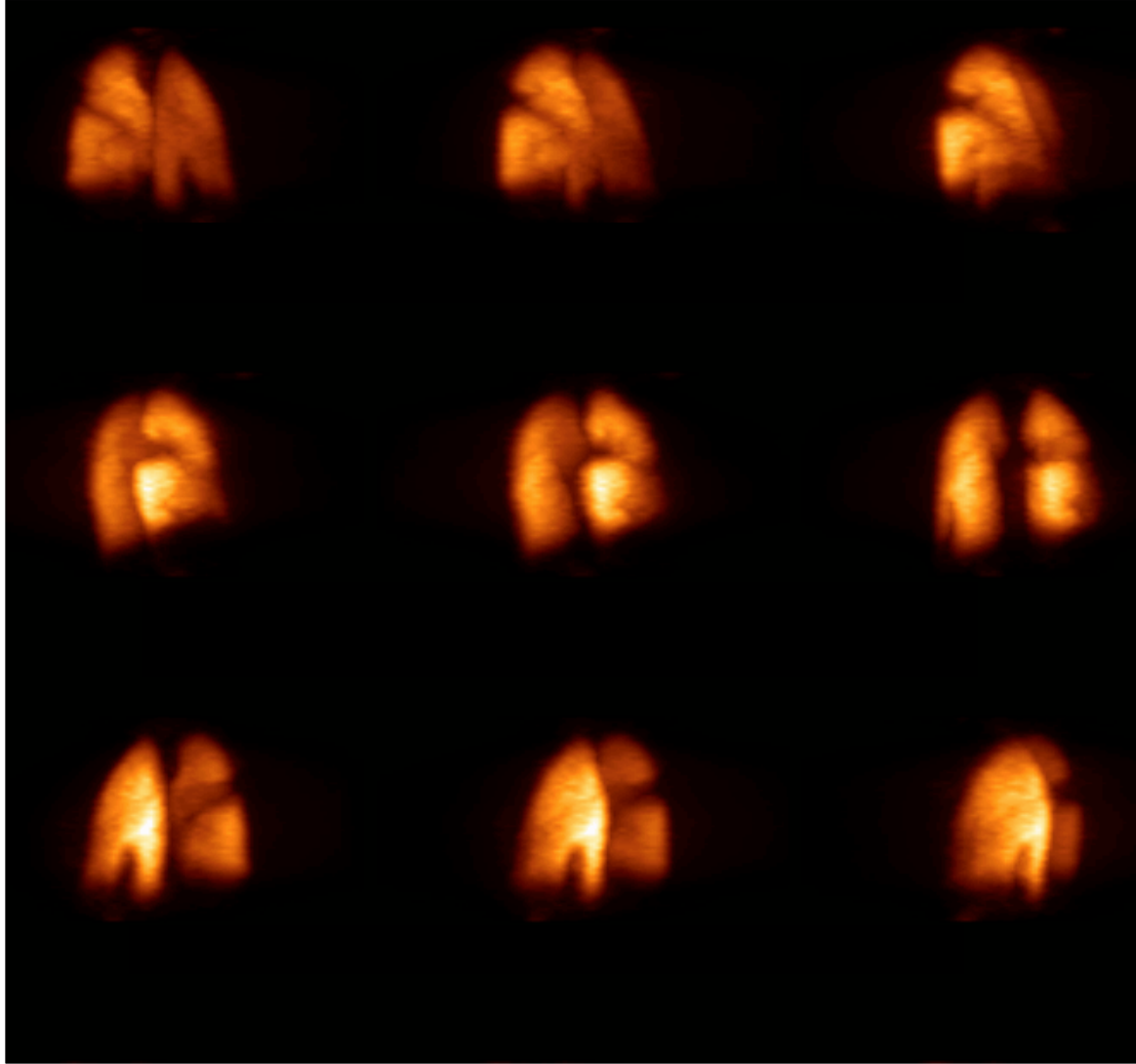
Haute probabilité d'embolie pulmonaire



Ventilation

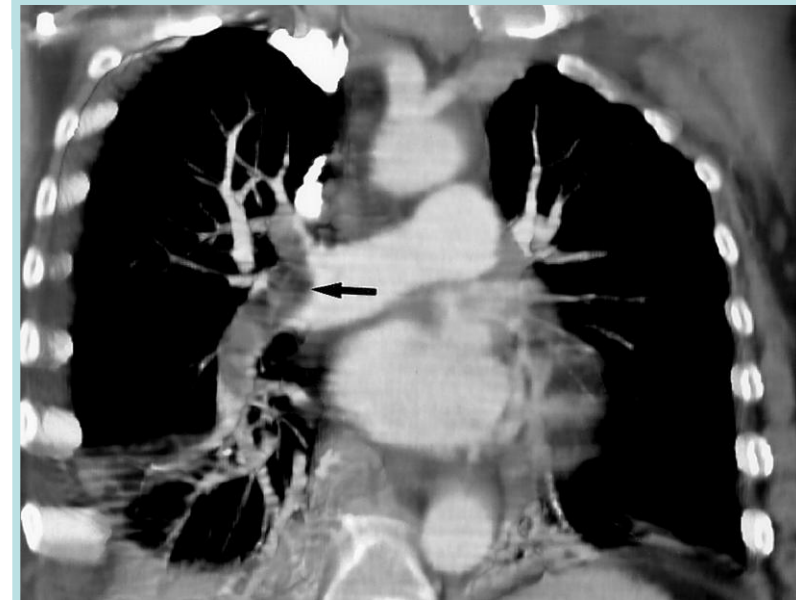
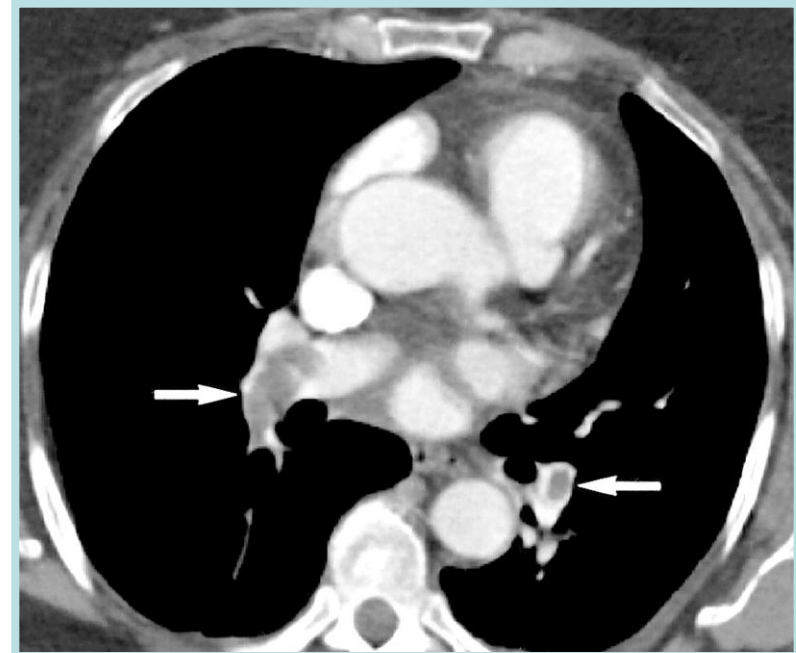
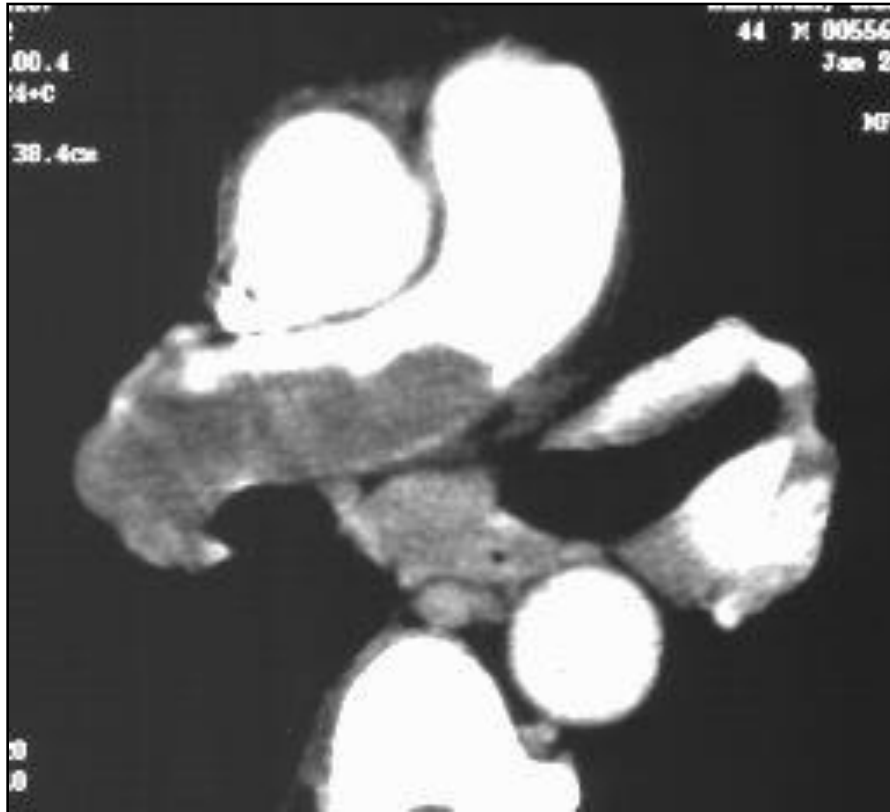


Perfusion



Tomoscintigraphie pulmonaire : multiples embolies

Angioscanner thoracique volumique spirale



Étape 3

- Confirmation du diagnostic d'HTAP

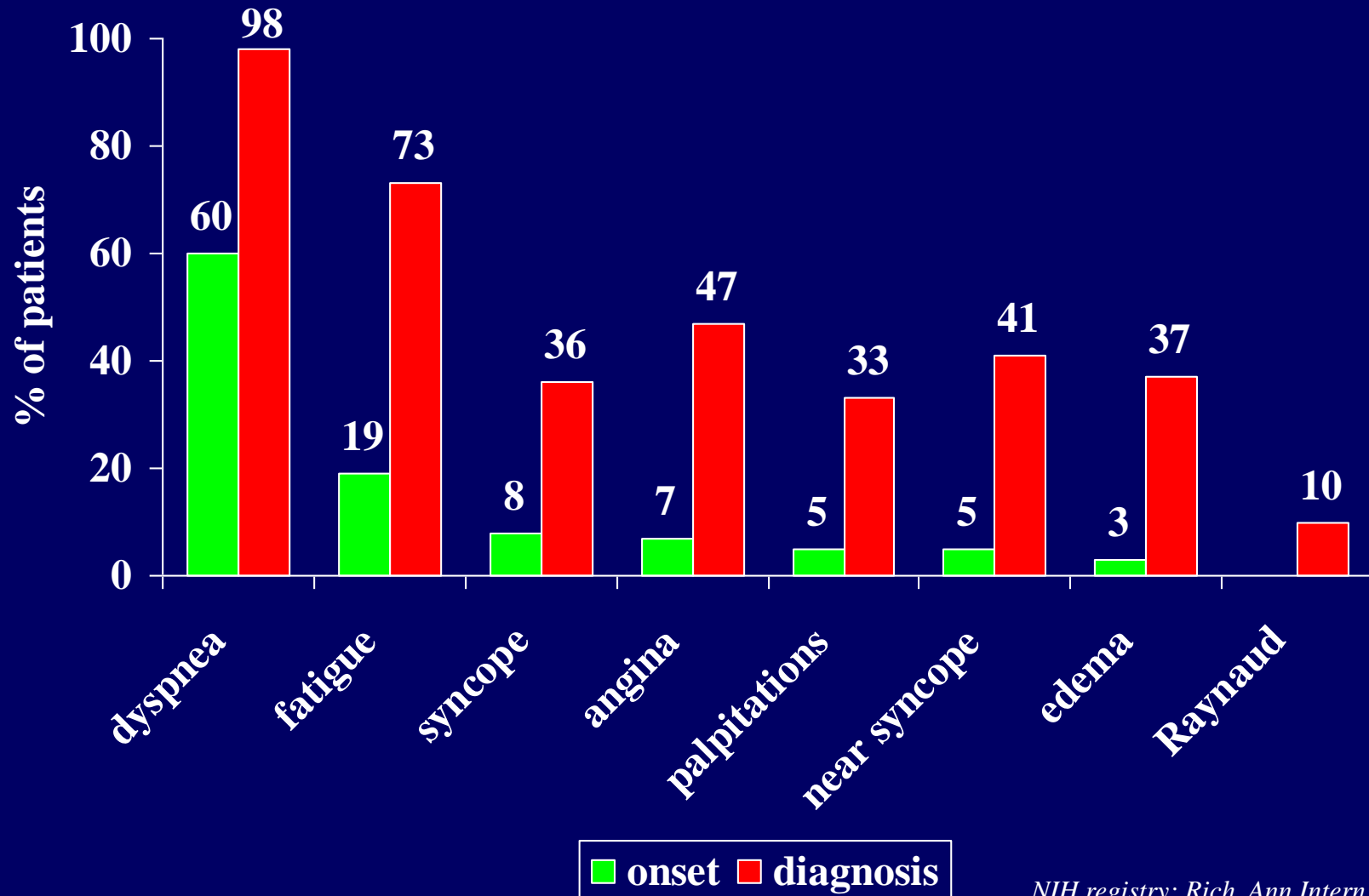
Centre de Référence national

Centre de compétence HTAP

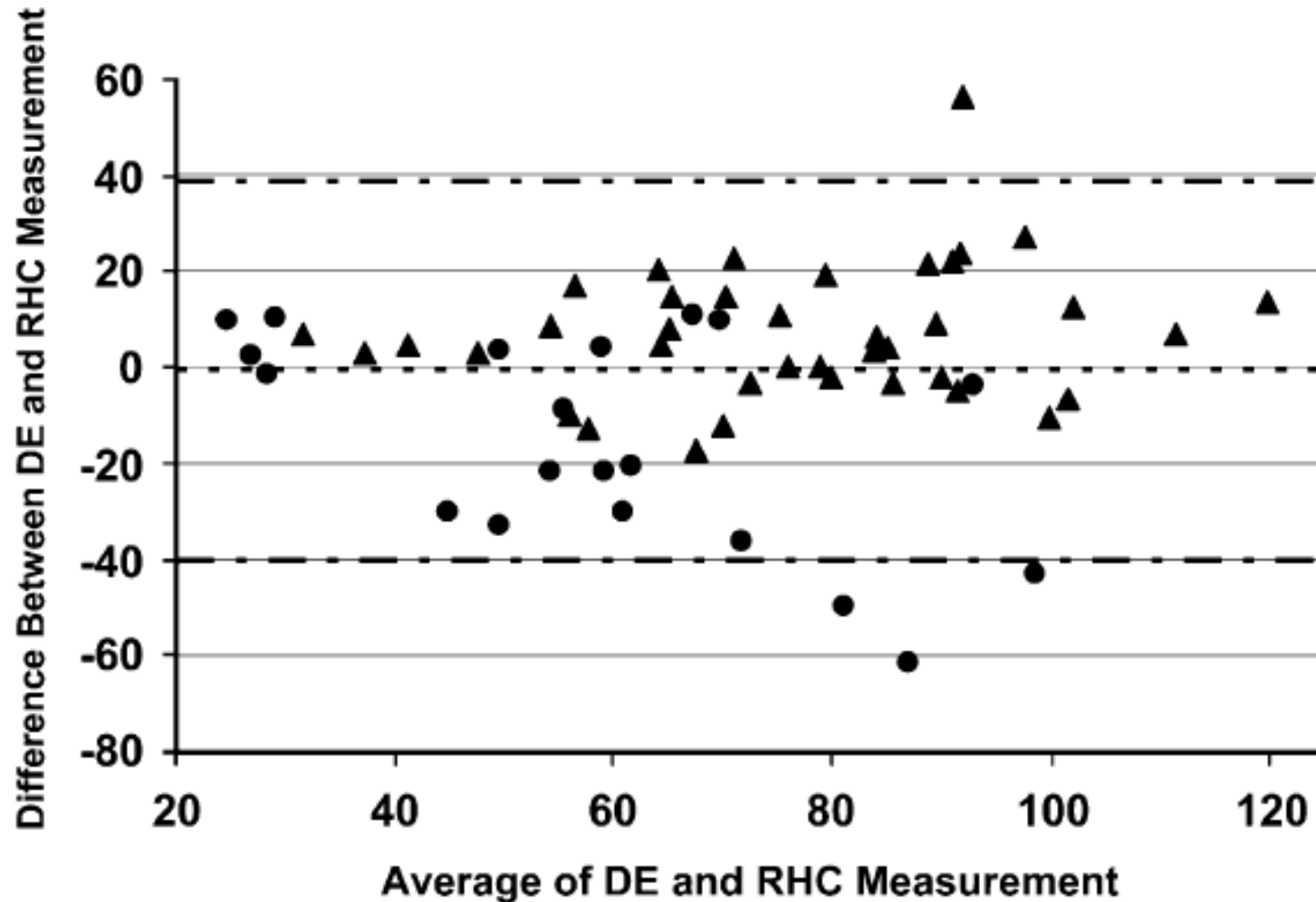
Symptômes au diagnostic (> 2 ans après 1^o symptômes)

Réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit

Symptômes (HTAPi)



HTAP : cathétérisme cardiaque droit

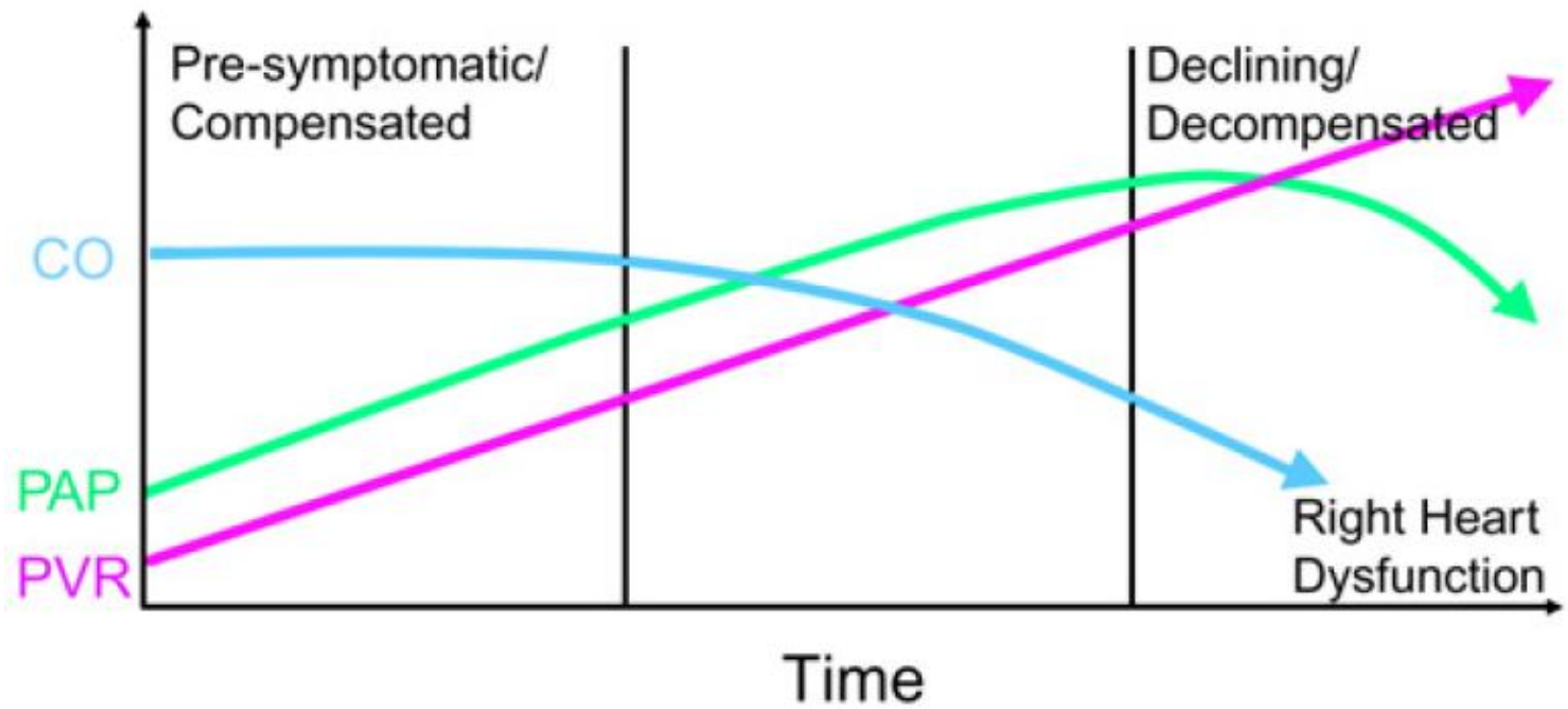


Étape 4

- Après
 - Exclusion : maladie respiratoire, cardiopathie G, MTEV
 - Confirmation : PAPm \geq 25 mm Hg et PApO $<$ 15 mm Hg
- Rechercher une condition associée
 - Connectivite : sclérodermie systémique / LEAD
 - Hypertension portale
 - Cardiopathie congénitale
 - Infection par le VIH
 - Prise d'anorexigènes
 - Antécédents familiaux

Histoire naturelle de l'HTAP

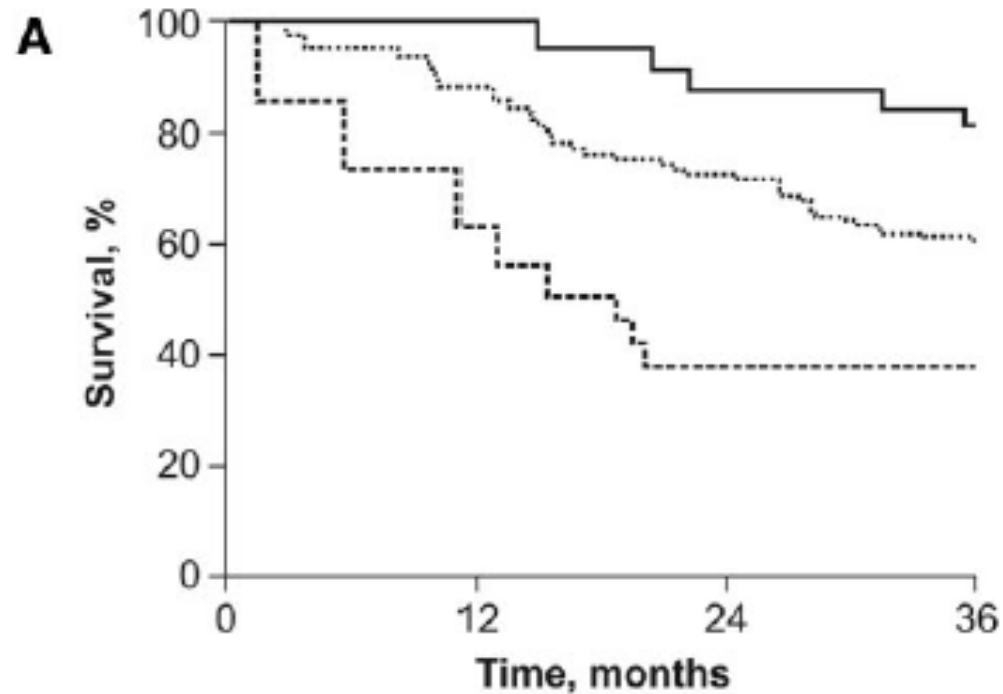
Progression of PAH



HTAP : évaluation initiale

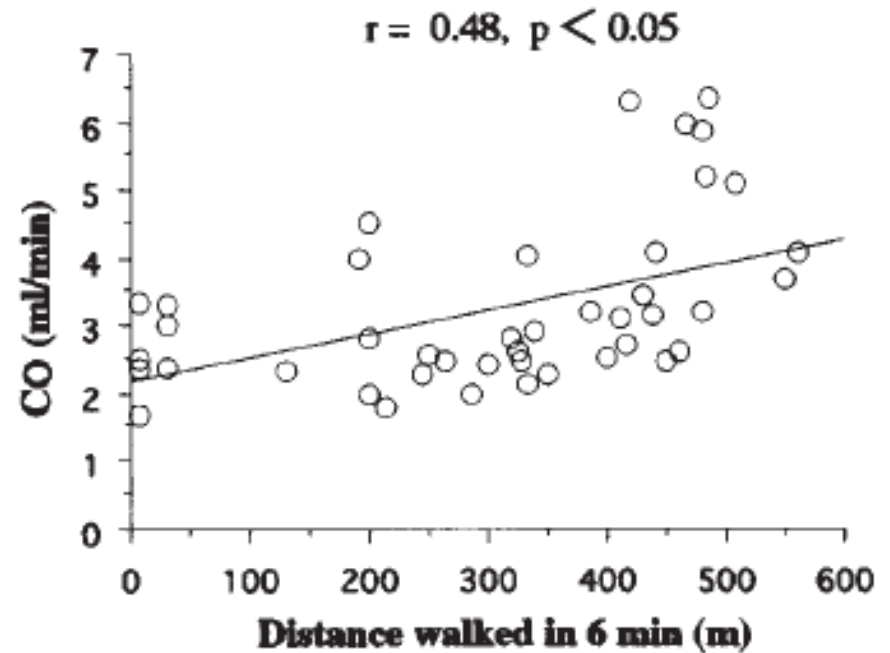
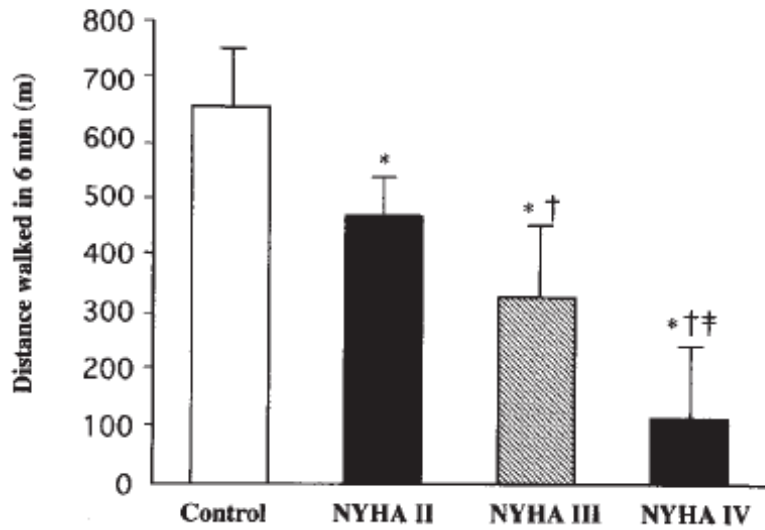
- Objectif: établir un pronostic avant décision thérapeutique
 - clinique
 - tests d'exercice
 - biomarqueurs
 - échocardiographie
 - cathétérisme cardiaque droit

Classe fonctionnelle NYHA

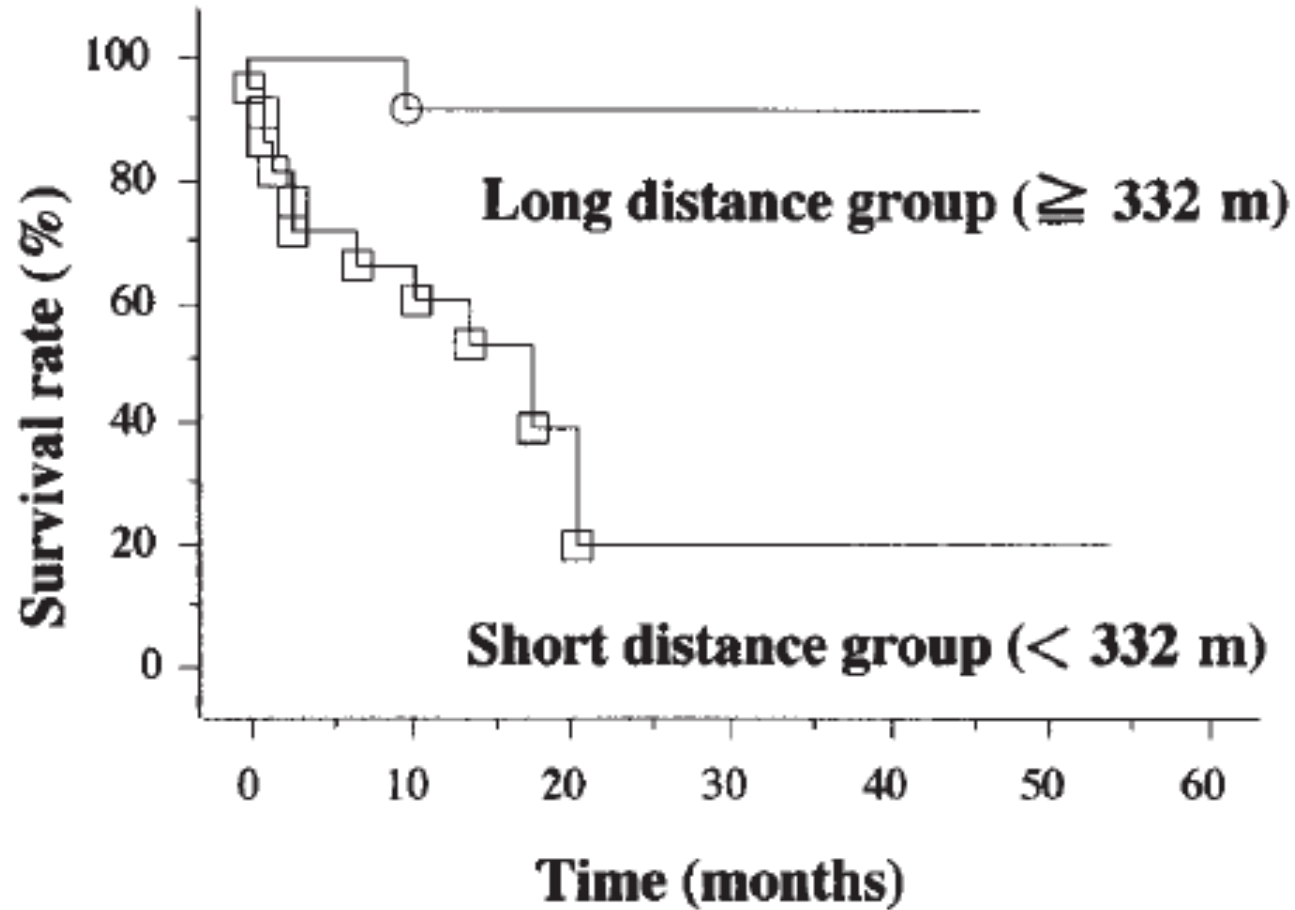


No. at risk		0	6	12	18	24	30	36
—	NYHA III	12	15	19	23	24	26	27
...	NYHA III	37	48	70	79	86	88	89
--	NYHA IV	7	6	9	11	10	13	17

Capacité d'exercice

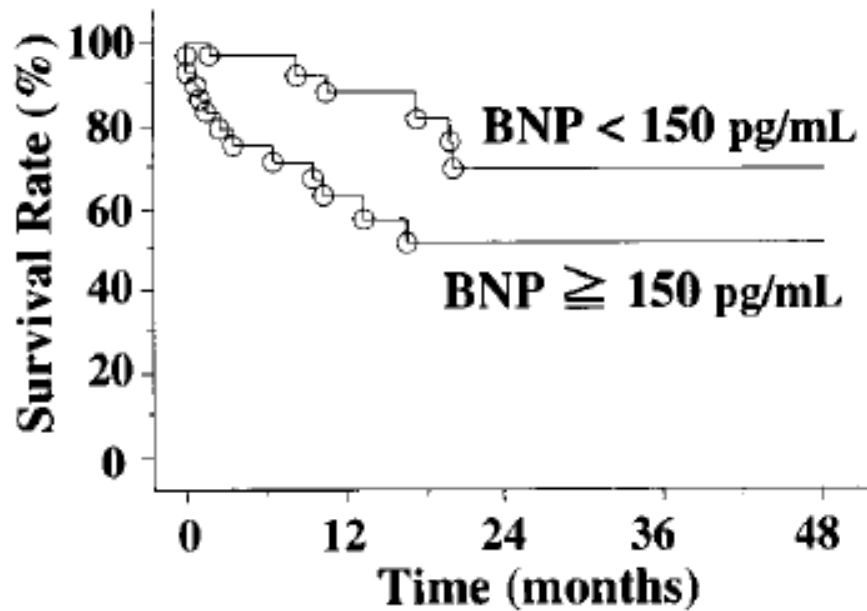


Capacité d'exercice

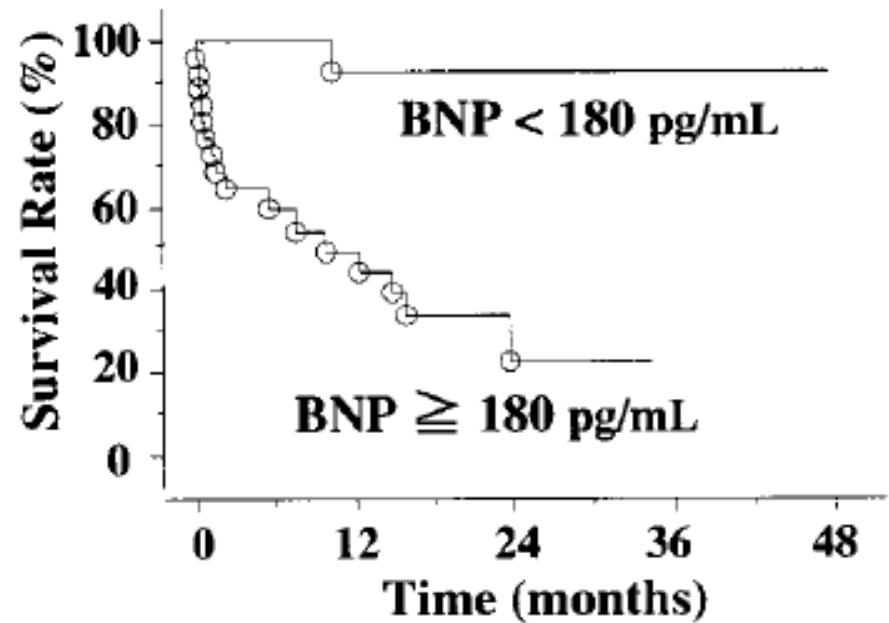


BNP

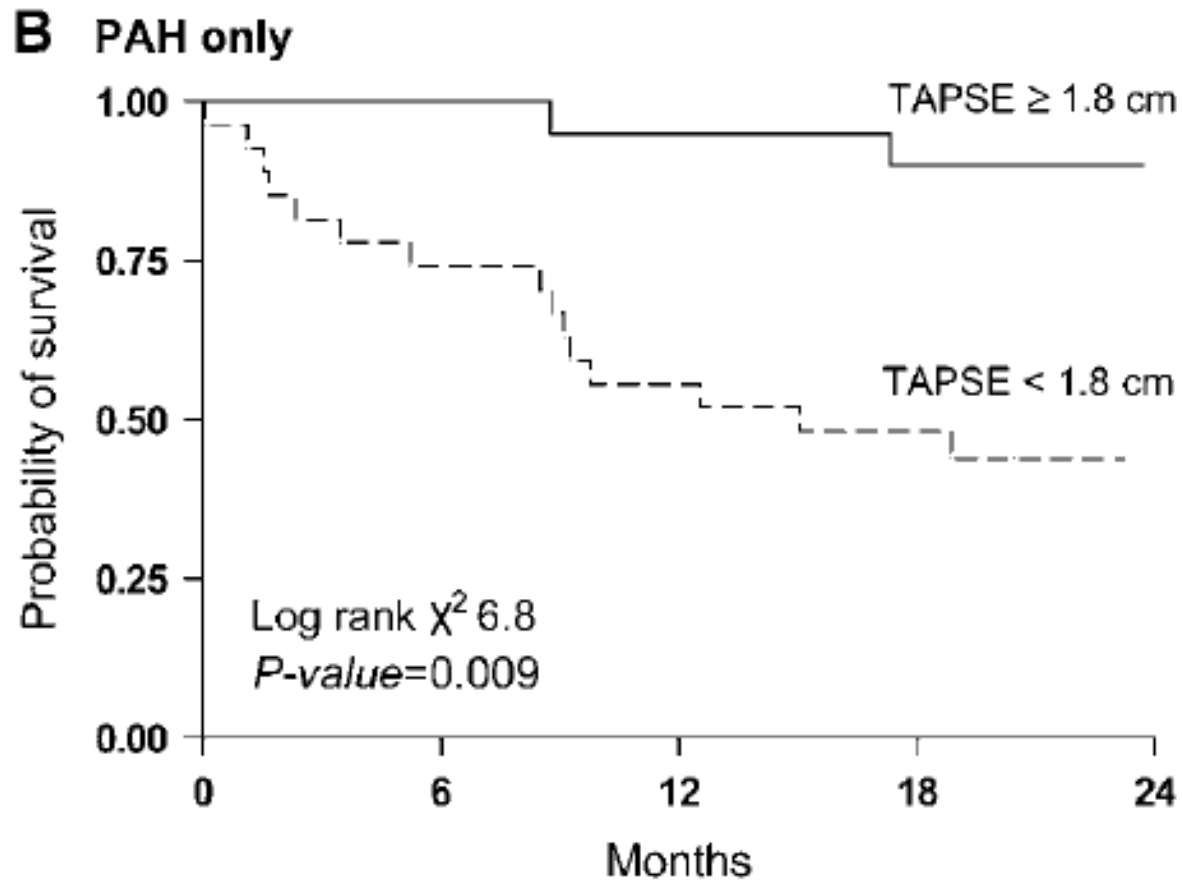
Baseline BNP



Follow-up BNP

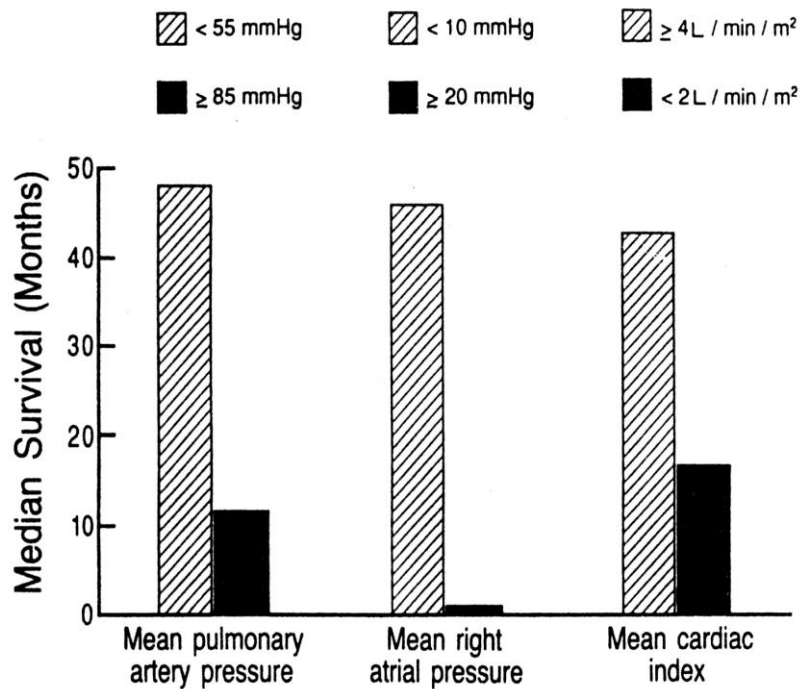


Échocardiographie



TAPSE \geq 1.8 cm (N)	17	17	16	15	15
TAPSE < 1.8 cm (N)	30	23	18	16	13

Cathétérisme cardiaque droit



Incident+Prevalent Cases (≤ 36 -mo Diagnosis Delay With Adjustment for Diagnosis Delay) (n=190)			
	HR	95% CI	P
6MWD	0.996	0.993–0.999	0.004
Gender			
Male	1		
Female	0.375	0.212–0.662	<0.001
Cardiac output	0.759	0.599–0.961	0.02

Sévérité de l'HTAP

Fonction VD > valeur Pap

Evaluation de la sévérité :

- Rôle clé :
 - choix du traitement initial
 - évaluation de la réponse thérapeutique
 - escalade thérapeutique si nécessaire
- Evaluation régulière : paramètres (pronostic)
- Choix thérapeutiques : symptômes et capacité à l'exercice
et autres paramètres (pronostic lié au VD)

Sévérité et pronostic de l'HTAP

Better Prognosis	Determinants of Prognosis	Worse Prognosis
No	Clinical evidence of RV failure	Yes
Slow	Rate of Progression	Rapid
No	Syncope	Yes
I, II	WHO-FC	IV
Longer (> 500 m)	6MWT	Shorter (< 300 m)
Peak VO ₂ > 15 ml/min/kg	CPET	Peak VO ₂ < 12 ml/min/kg
Normal or near-normal	BNP/NT-proBNP plasma levels	Very elevated and rising
No pericardial effusion TAPSE > 2.0 cm	Echocardiographic findings	Pericardial effusion TAPSE < 1,5 cm
RAP < 8 mmHg and CI ≥ 2.5L/min/m ²	Haemodynamics	RAP > 15 mmHg or CI ≤ 2.0 L/min/m ²

Traitements et classification

1. PAH
2. Pulmonary hypertension due to left heart disease
3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or Hypoxaemia
4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension
5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms

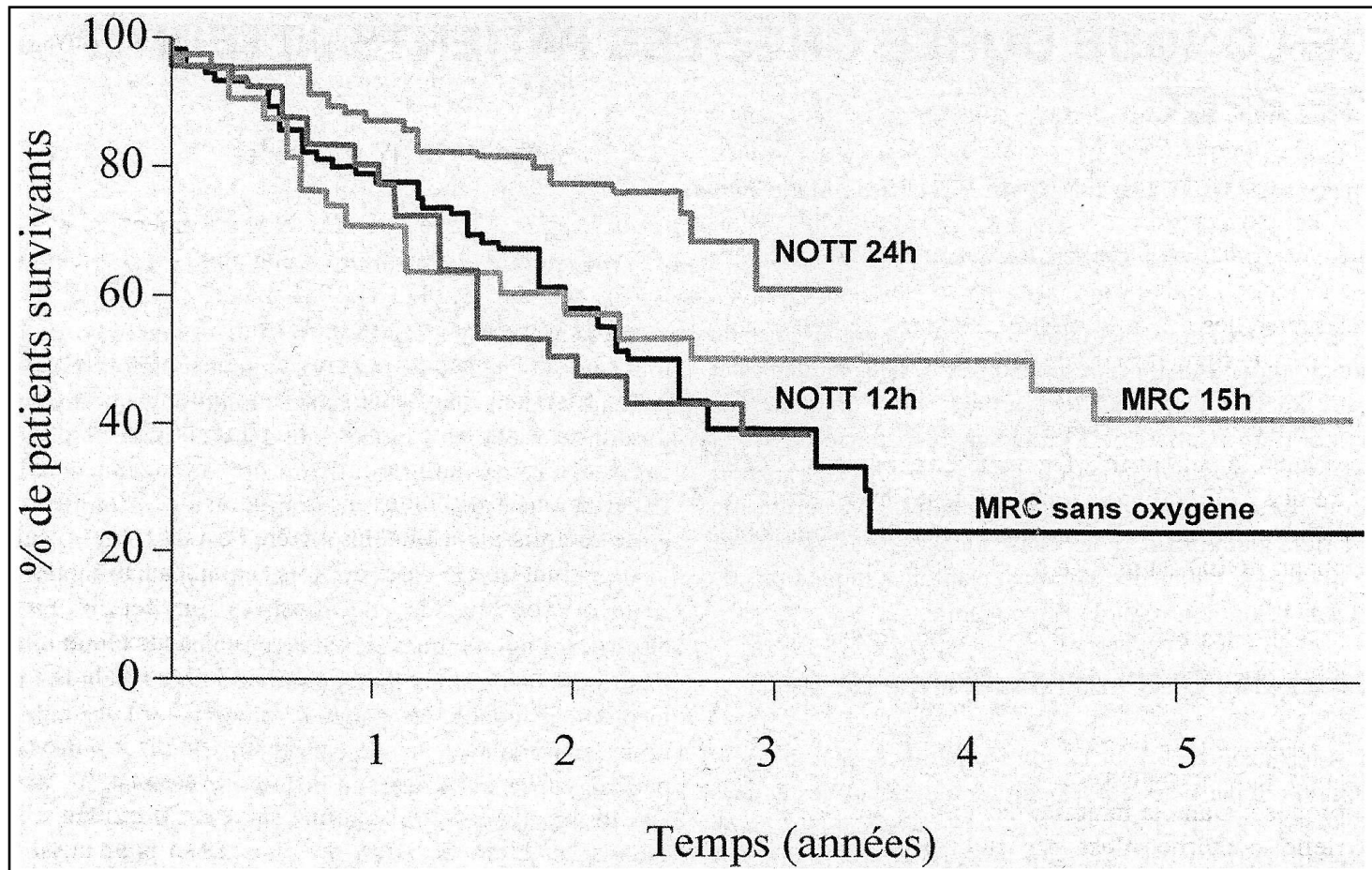
Traitements médicaux :

O₂
anticoagulants
vasodilatateurs
remodelage vasculaire

Autres traitements :

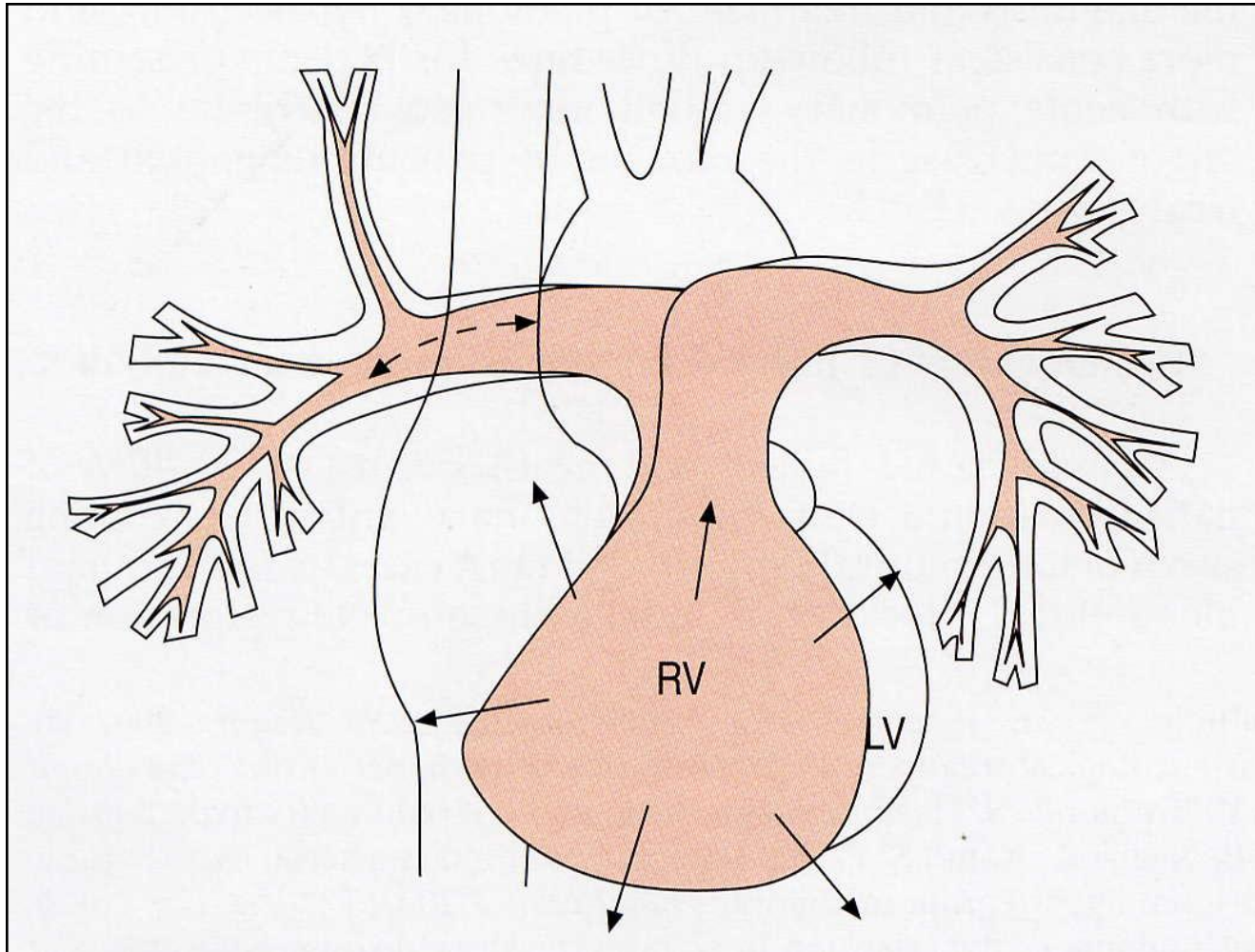
Endartériectomie
atrioseptotomie
transplantation pulmonaire

HP/IRC (groupe 2) : OLD



Aucun autre traitement n'a fait la preuve de son efficacité

HP-TEC (groupe 4): conséquences hémodynamiques



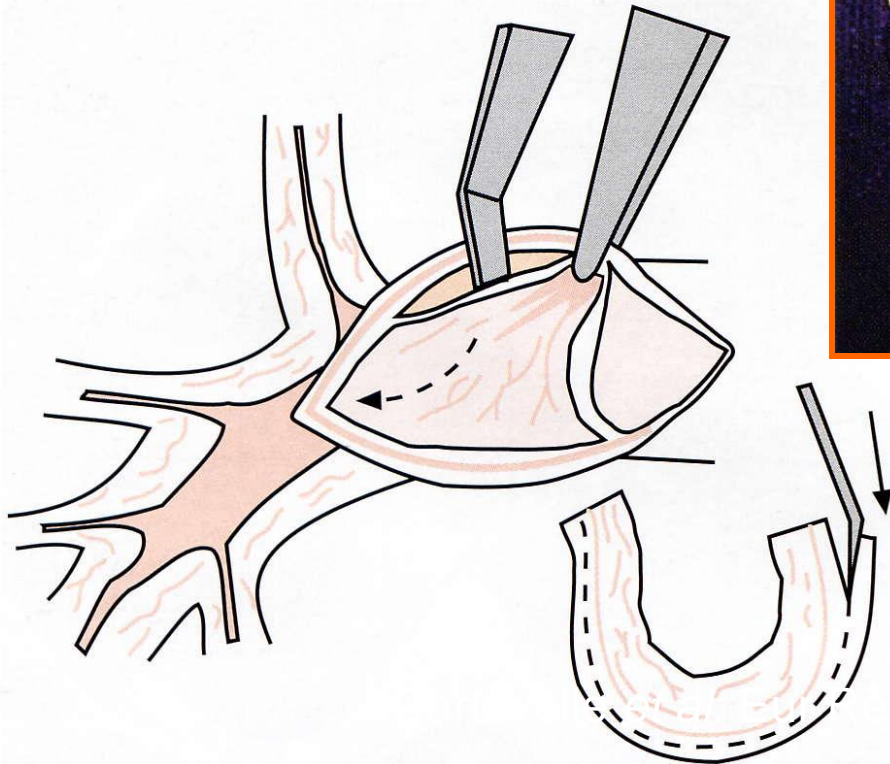
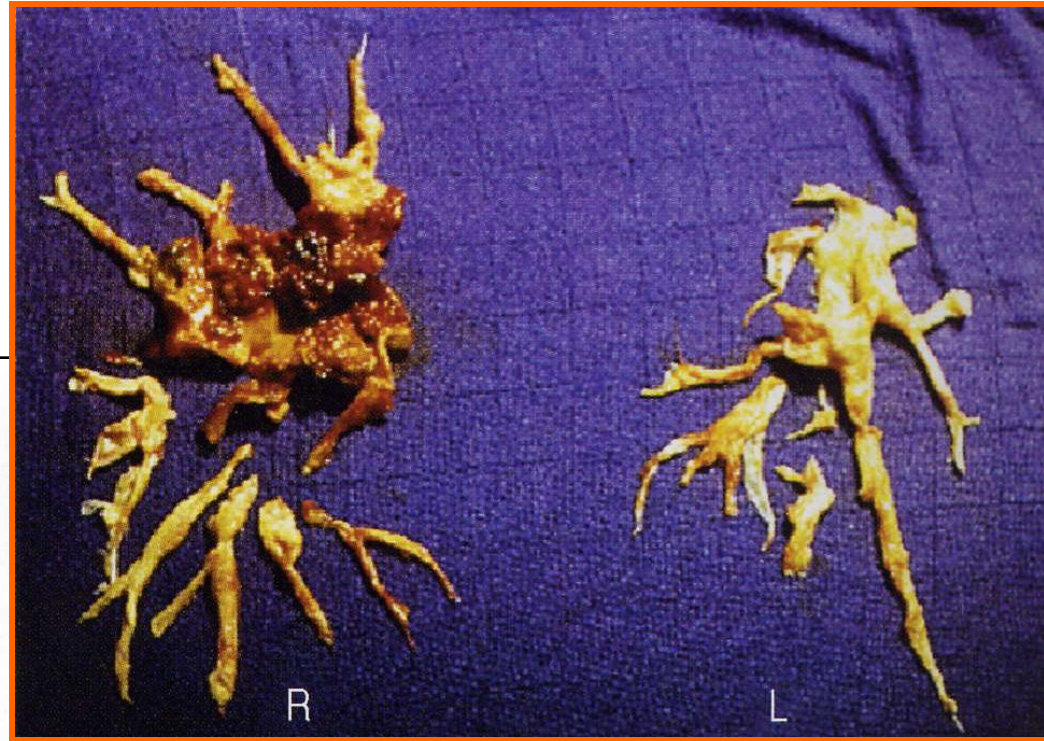
HP-TEC (groupe 4) : traitement

Anticoagulation efficace définitive

- Thrombus distaux : traitement d'HTAP ?
- Endartériectomie : thrombus proximaux
étendus

Indication : TDM, angiographie pulmonaire

Endartériectomie pulmonaire



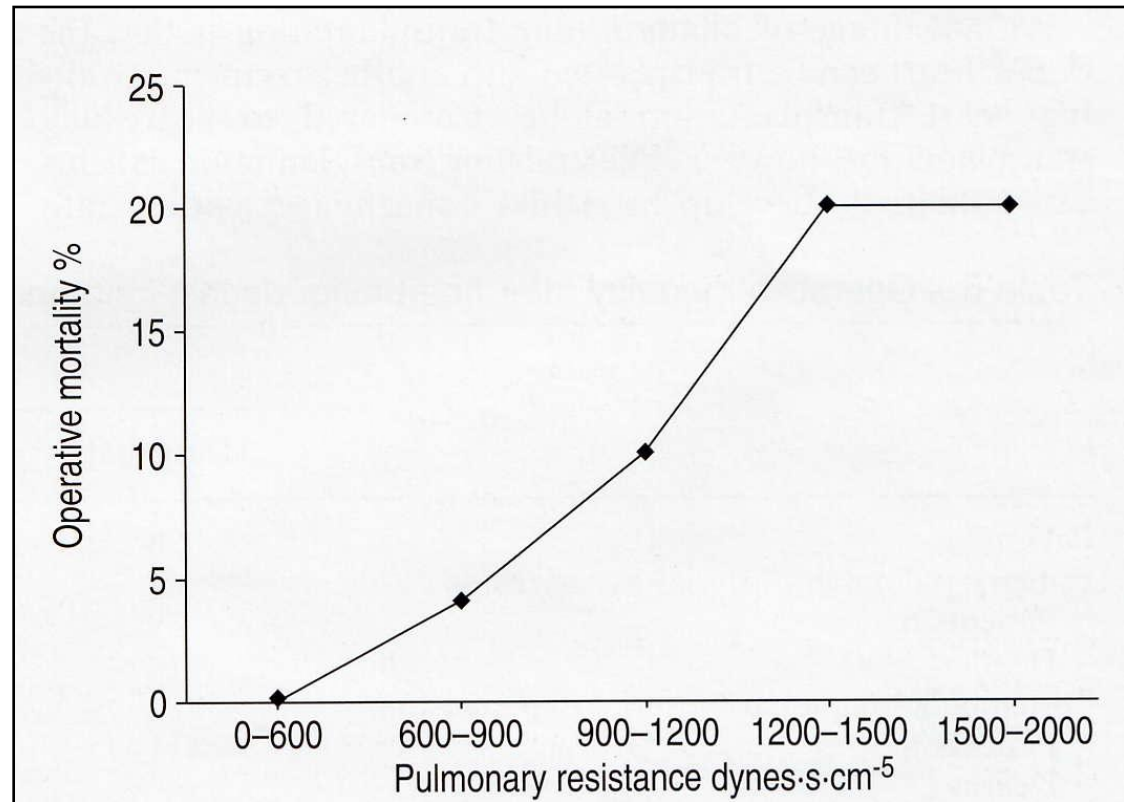
Endartériectomie : résultats

Mortalité : 11%

- RVP

- obstruction vasculaire

Mortalité actuelle < 5%



HTAP : quelles cibles ?

- Augmentation des RVP

Mécanismes associés

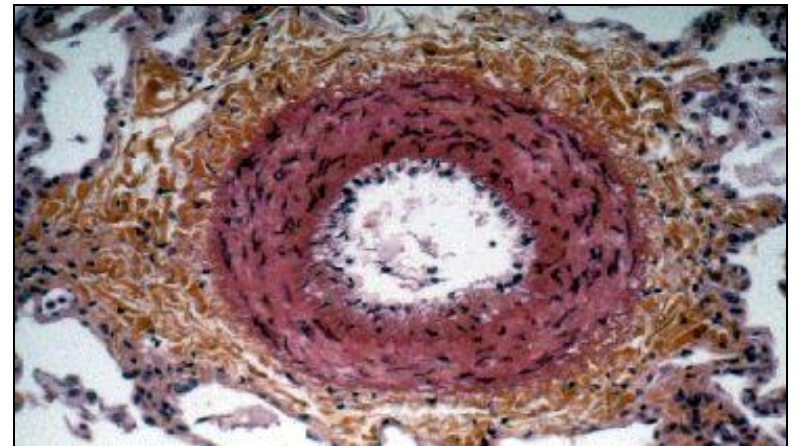
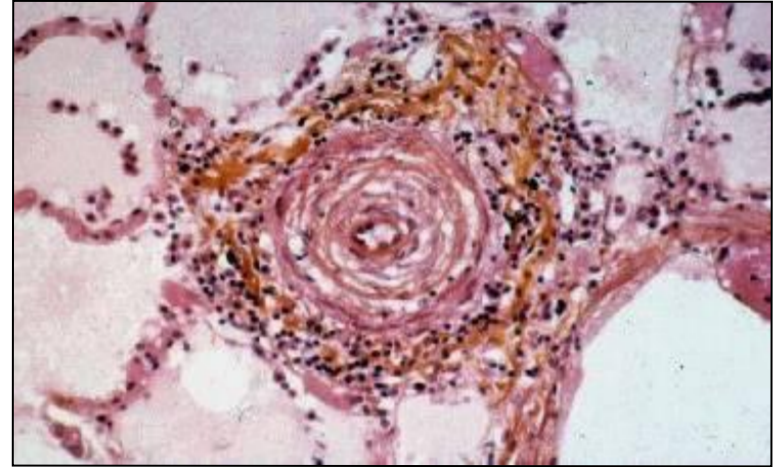
Vasoconstriction

Obstruction de la lumière artérielle

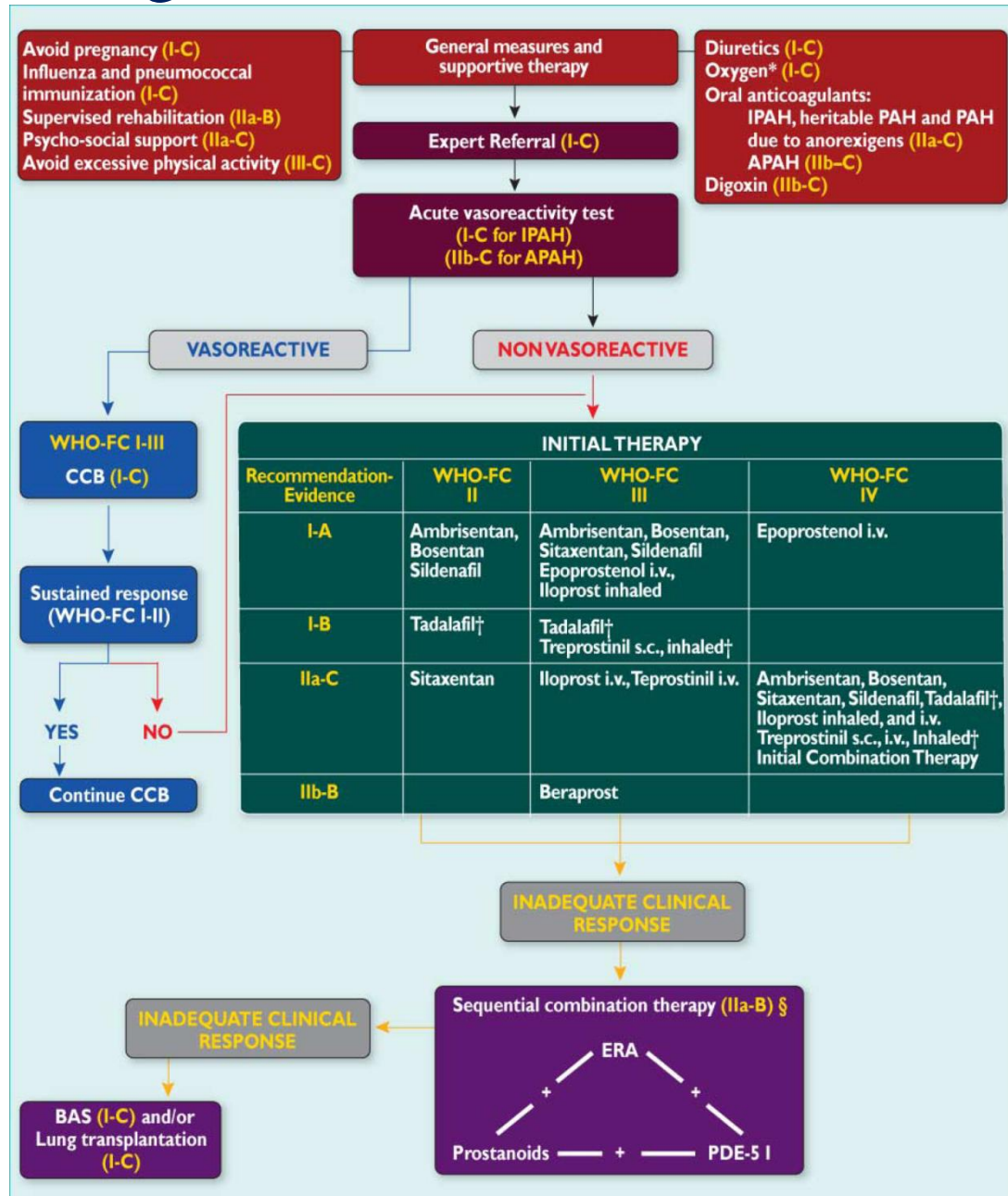
→ remodelage

→ thrombose *in situ*

- Insuffisance ventriculaire droite



Traitement : algorithm (ESC-ERS Guidelines 2009)



Avoid pregnancy (I-C)
Influenza and pneumococcal immunization (I-C)
Supervised rehabilitation (IIa-B)
Psycho-social support (IIa-C)
Avoid excessive physical activity (III-C)

General measures and supportive therapy

Expert Referral (I-C)

**Acute vasoreactivity test
(I-C for IPAH)
(IIb-C for APAH)**

Diuretics (I-C)
Oxygen* (I-C)
Oral anticoagulants:
IPAH, heritable PAH and PAH due to anorexigens (IIa-C)
APAH (IIb-C)
Digoxin (IIb-C)

Statement	Class ^a	Level ^b
It is recommended to avoid pregnancy in patients with PAH	I	C
Immunization of PAH patients against influenza and pneumococcal infection is recommended	I	C
Physically deconditioned PAH patients should be considered for supervised exercise rehabilitation	IIa	B
Psychosocial support should be considered in patients with PAH	IIa	C
In-flight O ₂ administration should be considered for patients in WHO-FC III and IV and those with arterial blood O ₂ pressure consistently less than 8 kPa (60 mmHg)	IIa	C
Epidural anaesthesia instead of general anaesthesia should be utilised, if possible, for elective surgery	IIa	C
Excessive physical activity that leads to distressing symptoms is not recommended in patients with PAH	III	C

Statement	Class ^a	Level ^b
Diuretic treatment is indicated in PAH patients with signs of RV failure and fluid retention	I	C
Continuous long-term O ₂ therapy is indicated in PAH patients when arterial blood O ₂ pressure is consistently less than 8 kPa (60 mmHg) ^c	I	C
Oral anticoagulant treatment should be considered in patients with IPAH, heritable PAH, and PAH due to use of anorexigens	IIa	C
Oral anticoagulant treatment may be considered in patients with APAH	IIb	C
Digoxin may be considered in patients with PAH who develop atrial tachyarrhythmias to slow ventricular rate	IIb	C

Avoid pregnancy (I-C)
Influenza and pneumococcal immunization (I-C)
Supervised rehabilitation (IIa-B)
Psycho-social support (IIa-C)
Avoid excessive physical activity (III-C)

General measures and supportive therapy

Diuretics (I-C)
Oxygen* (I-C)
Oral anticoagulants:
IPAH, heritable PAH and PAH due to anorexigens (IIa-C)
APAH (IIb-C)
Digoxin (IIb-C)

Expert Referral (I-C)

Acute vasoreactivity test
(I-C for IPAH)
(IIb-C for APAH)

VASOREACTIVE

NON VASOREACTIVE

WHO-FC I-III
CCB (I-C)

Sustained response
(WHO-FC I-II)

YES

NO

Continue CCB

Objectifs thérapeutiques

Baisse PAPm > 10 mmHg
+ PAPm < 40 mmHg
+ IC stable ou augmenté

Suivi clinique et hémodynamique à long terme

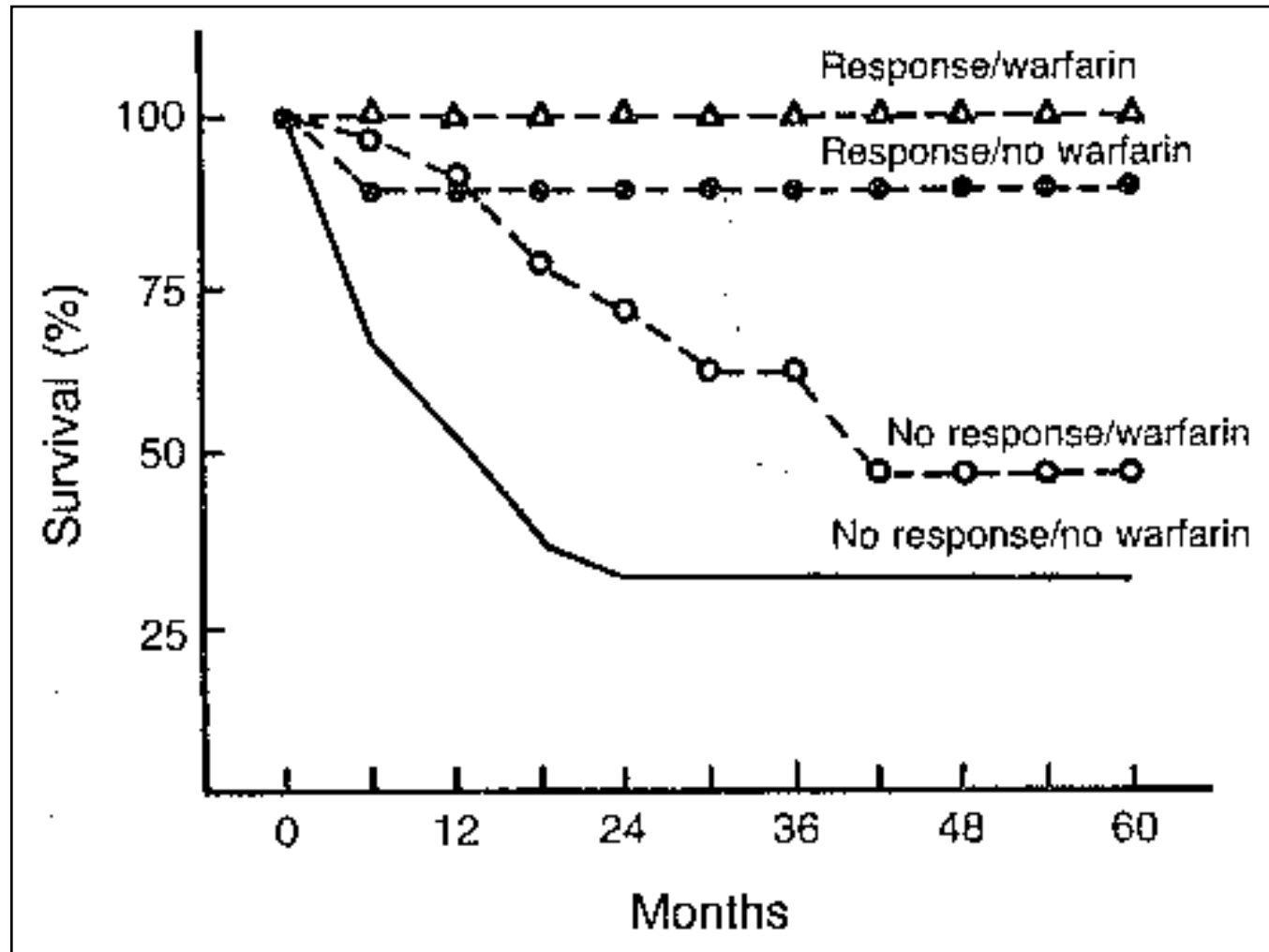
Sitbon O, et al. Circulation. 2005;111:3105-3111.

3rd World PAH Symposium. J Am Coll Cardiol 2004;43:1S-90S

ACCP Guidelines. Chest 2004;126:1S-92S.

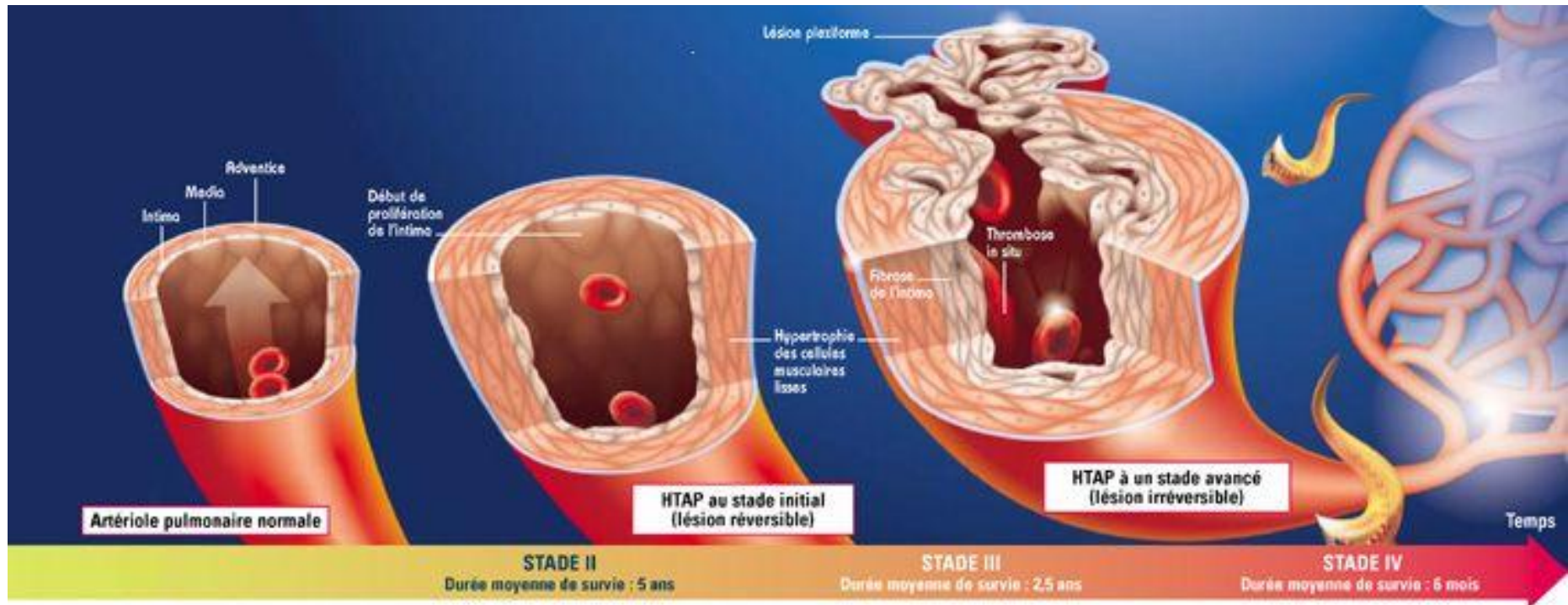
Galiè N, et al. ESC Guidelines. Eur Heart J 2004;25:2243-7

HTAPi : inhibiteurs calciques

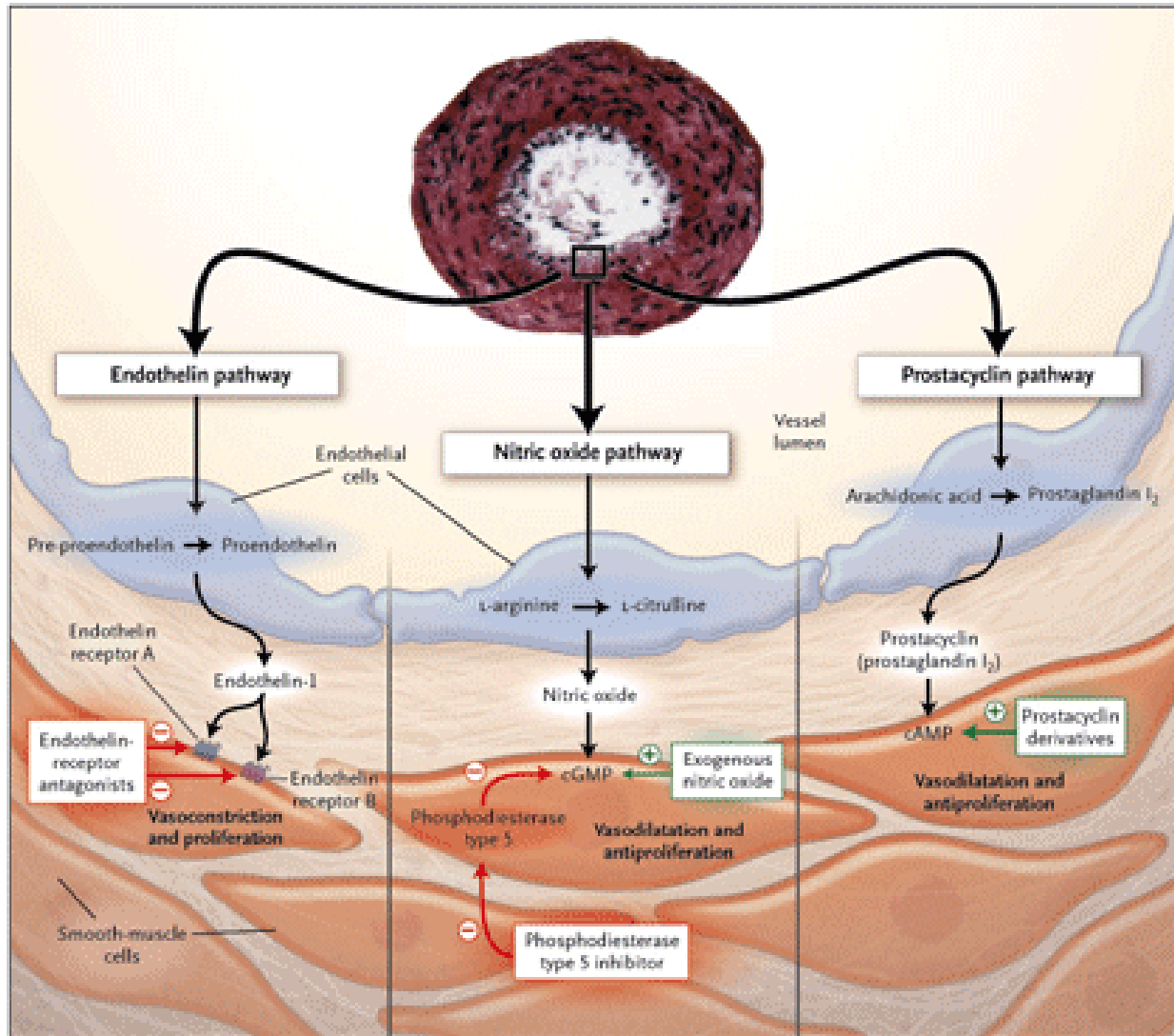


Rich S *et al.*, N Engl J Med 1992; 2: 76-81

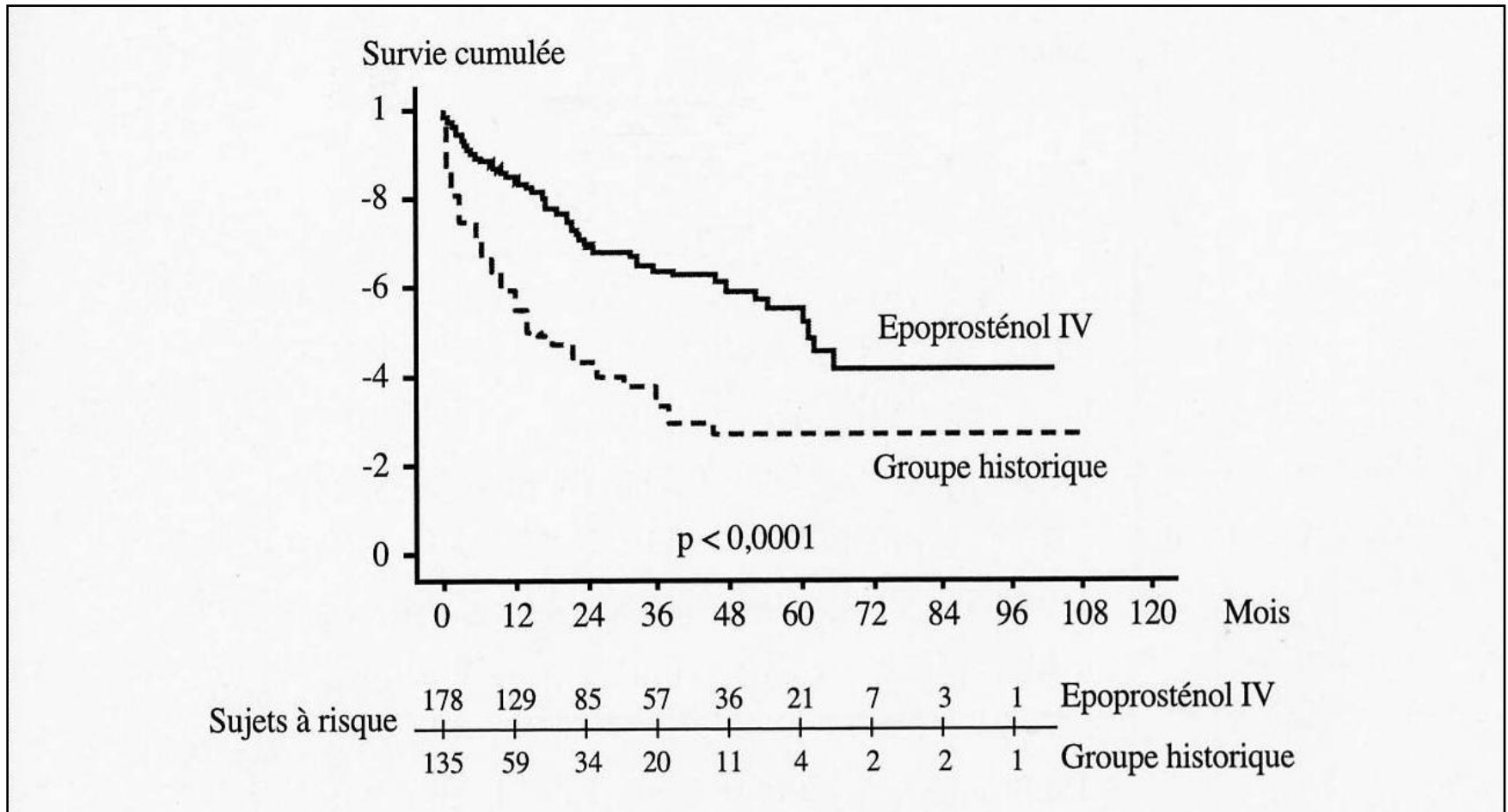
Nouvelles approches thérapeutiques



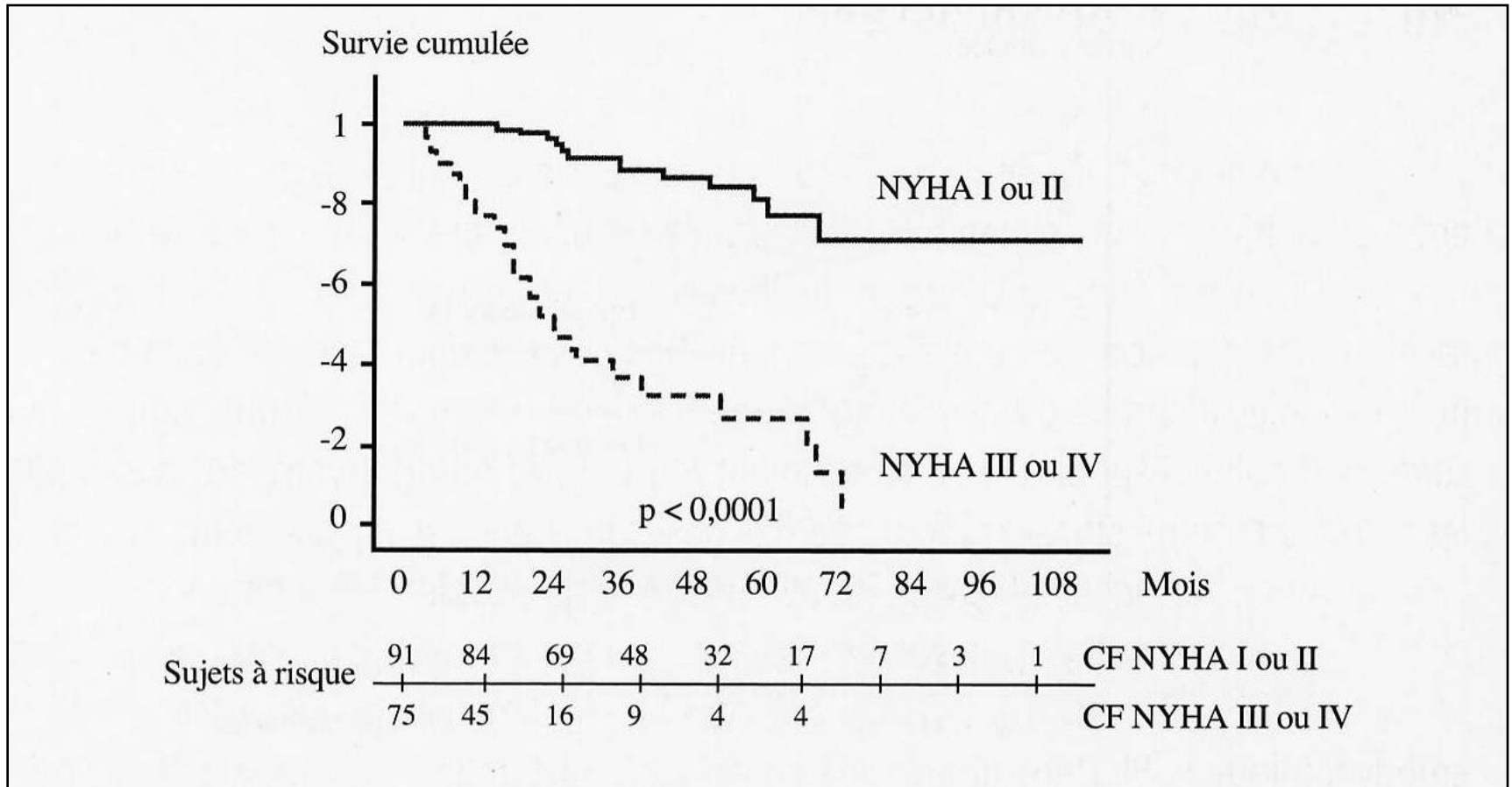
Comment traiter le remodelage vasculaire ?



HTAP : efficacité de l'époprosthénol



HTAP : pronostic après 3 mois de traitement par époprosténol



Prostacyclines

- **Epoprosténol IV**: traitement de référence classe III et IV

Classe IV à 3 mois : indication transplantation

- **Treprostinil SC**: 470 patients, classe III / IV, **TM6 (3 mois) = +16 m**

(Simonneau *et al.*, Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 800-4)

Epoprosténol \Rightarrow treprostinil

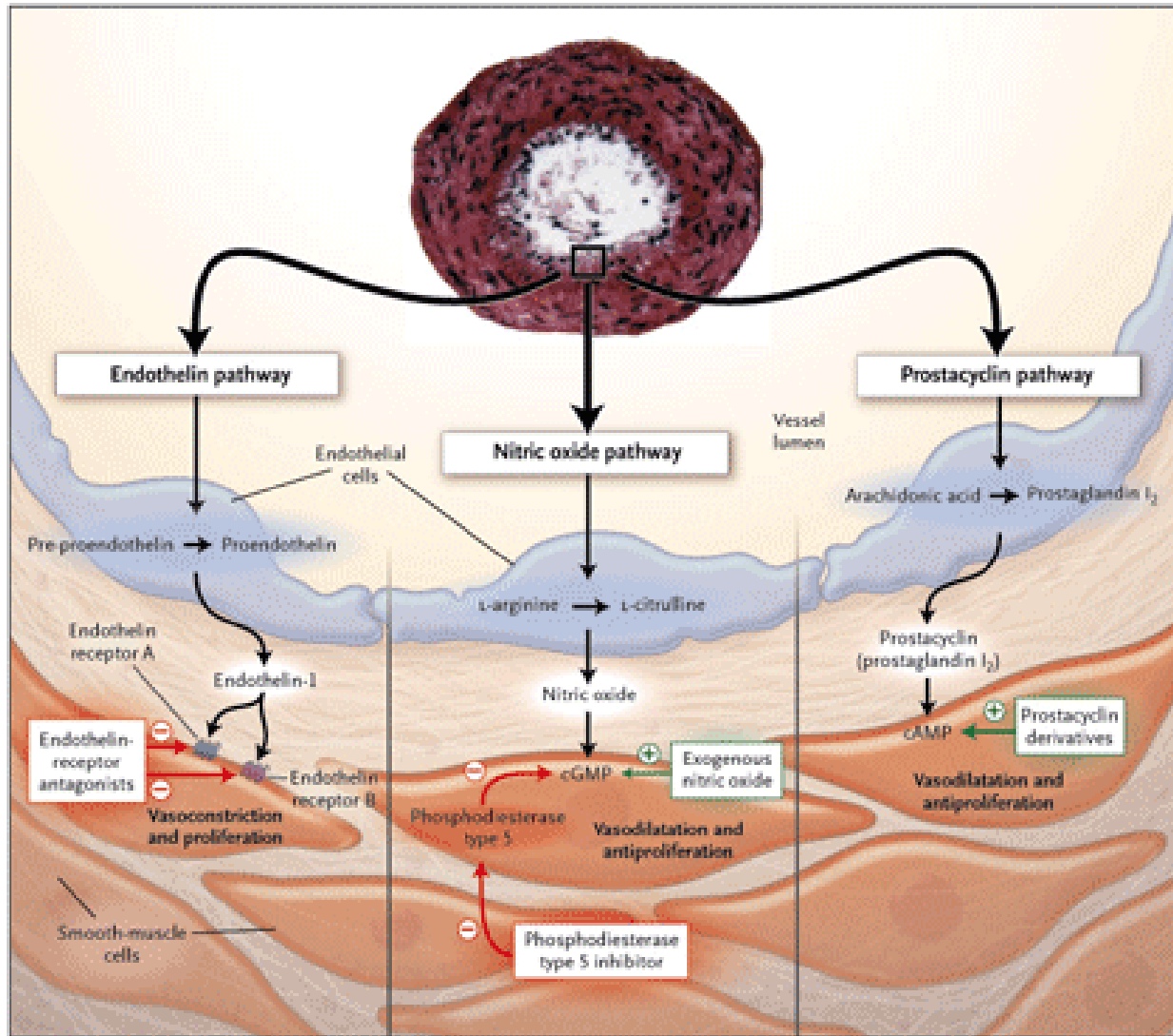
- **Beraprost *per os*** : 130 patients, classe II / III, **TM6 = +25 m**

(Galie *et al.*, J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1496-502)

TM6 (1 an) = 0 m (Barst *et al.*, J Am Coll Cardiol 2003; 41: 2119-25)

- **Iloprost inhalé**: 207 patients, classe III - IV, **TM6 (3 mois) = +36 m**

(Galie *et al.*, J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1496-502)



Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

- **Bosentan** : antagoniste mixte des récepteurs ET_A et ET_B

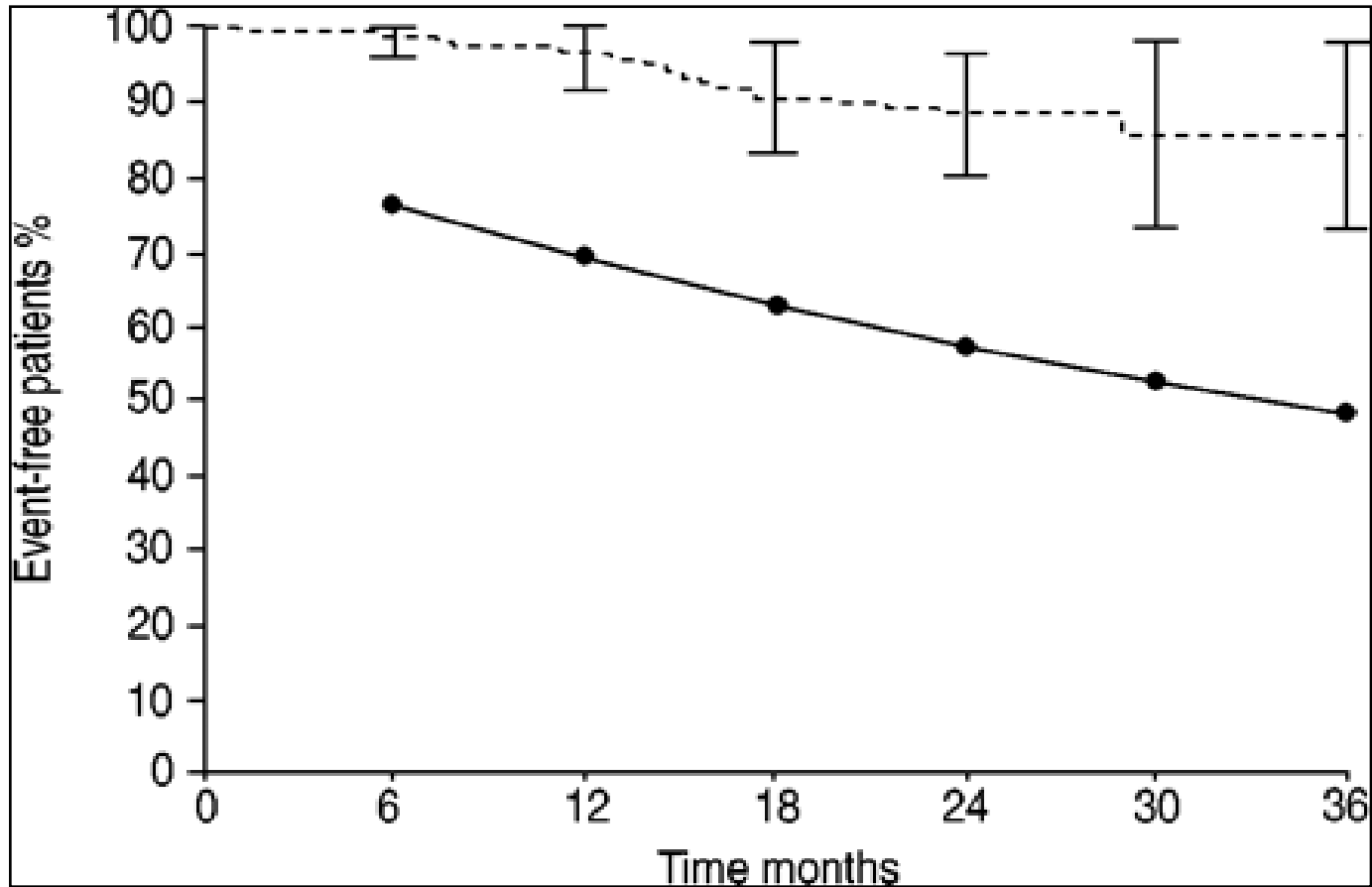
- 33 patients, classe III, TM6 (4 mois) = + 76 m

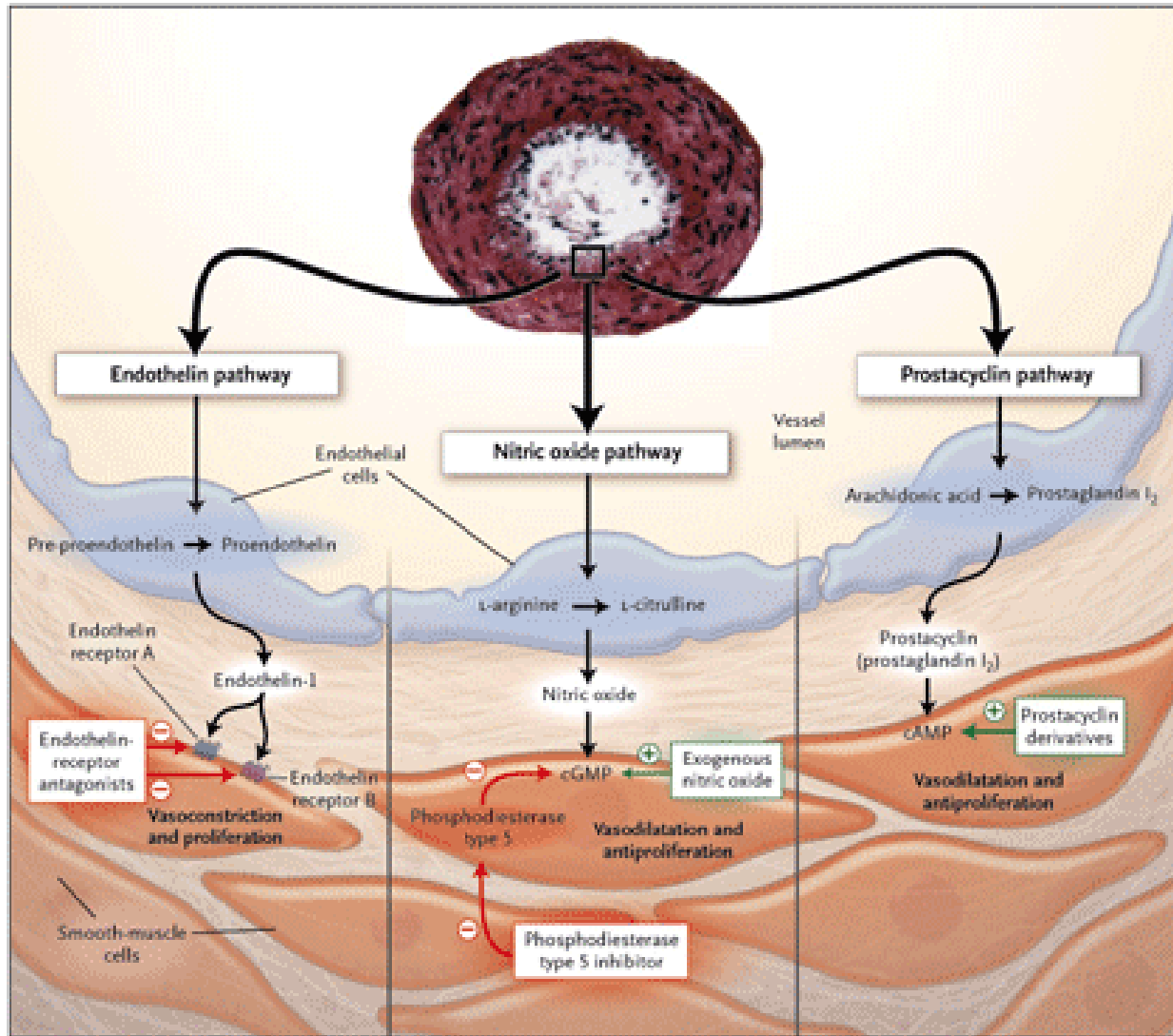
(Channick *et al.*, Lancet 2001; 358: 1119-23)

- 213 patients, classe III / IV, TM6 (4 mois) = + 44 m

(Rubin *et al.*, N Engl J Med 2002; 346: 896-903)

Bosentan 1^o intention CFIII : évolution





Voie du NO et inhibiteurs des PDE₅

- **NO :** Effet vasodilatateur à court terme
(Pepke-Zaba *et al.*, Lancet 1991; 338: 1173-4)

Long terme : difficultés, risque à l'arrêt
- **Sildenafil:** Effet vasodilatateur à court terme
(Wilkins *et al.*, Circulation 1991; 104: 1218-22)

Super (12 semaines) : 278 patients, S20, S40, S80 ou placebo,
TM6 : +45 m avec S20 (p<0,0001), 46 m (S40), 50 m (S80)

Amélioration à 4 semaines, confirmée à 12 semaines
(Galié *et al.*, N Engl J Med 2005; 353: 2148-57)

WHO-FC I-III
CCB (I-C)

Sustained response
(WHO-FC I-II)

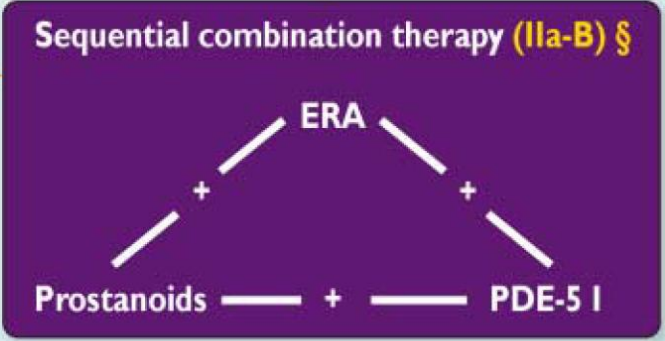
YES

NO

Continue CCB

INITIAL THERAPY			
Recommendation-Evidence	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
I-A	Ambrisentan, Bosentan, Sildenafil	Ambrisentan, Bosentan, Sitaxentan, Sildenafil, Epoprostenol i.v., Iloprost inhaled	Epoprostenol i.v.
I-B	Tadalafil†	Tadalafil† Treprostinil s.c., inhaled†	
IIa-C	Sitaxentan	Iloprost i.v., Treprostinil i.v.	Ambrisentan, Bosentan, Sitaxentan, Sildenafil, Tadalafil†, Iloprost inhaled, and i.v. Treprostinil s.c., i.v., Inhaled† Initial Combination Therapy
IIb-B		Beraprost	

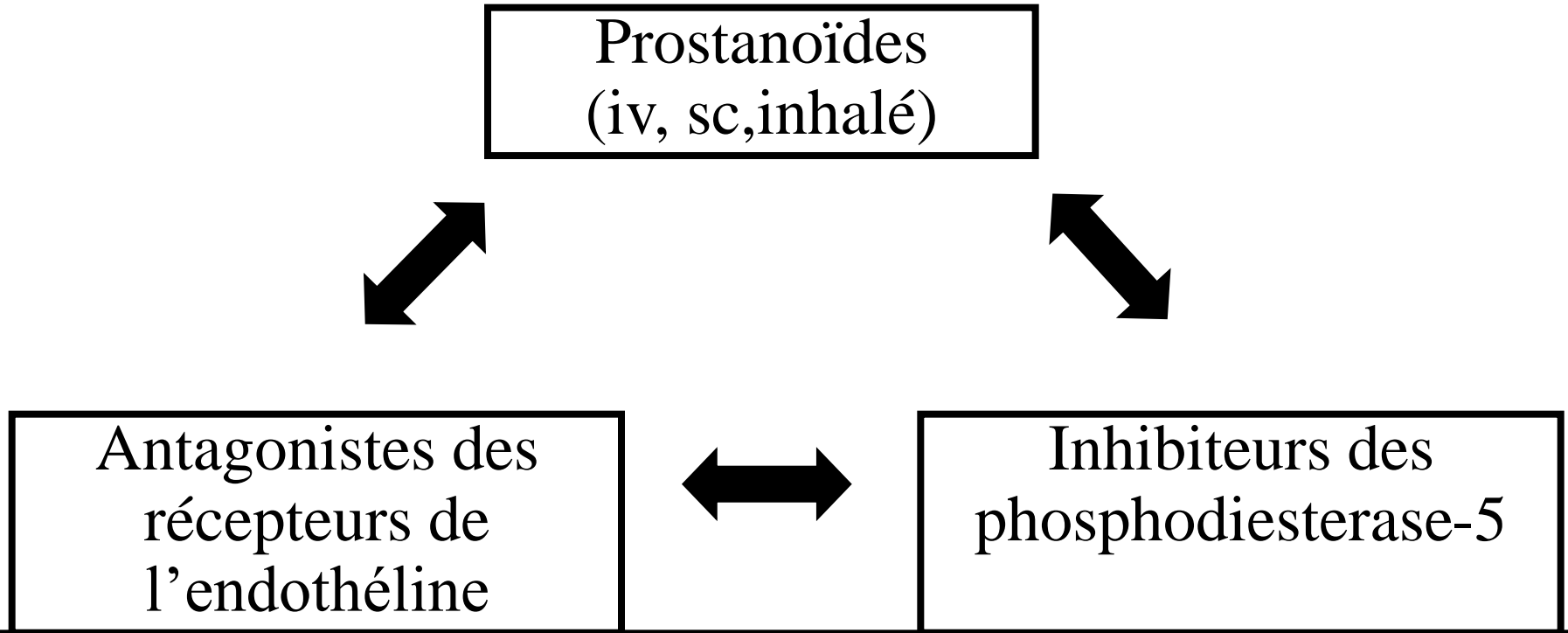
INADEQUATE CLINICAL RESPONSE



INADEQUATE CLINICAL RESPONSE

BAS (I-C) and/or Lung transplantation (I-C)

Les traitements combinés



Traitements combinés : sécurité ? efficacité ?

Faible nombre d'essais randomisés contrôlés

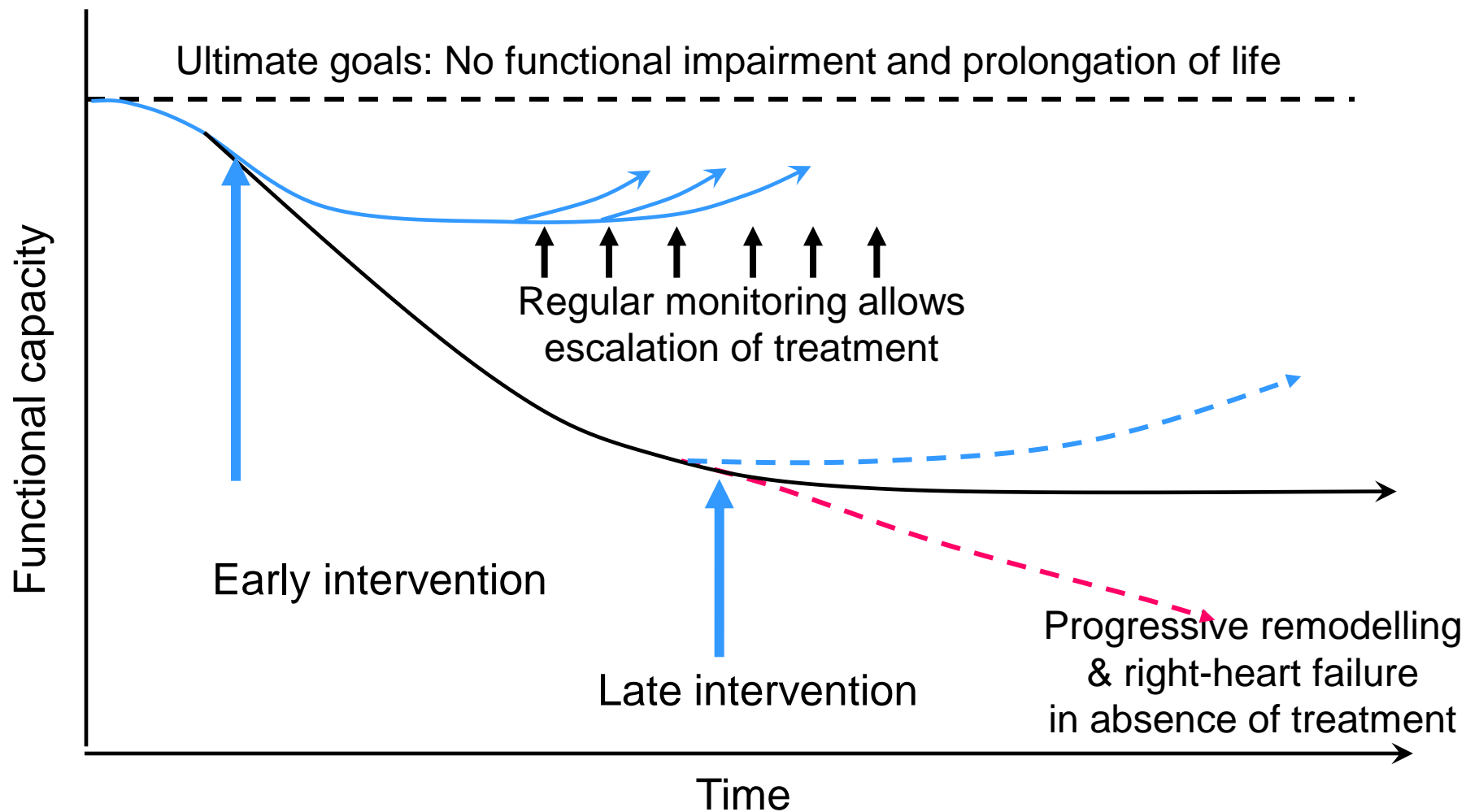
Résultats essentiellement d'études non contrôlées

Recommandations ESC (2009) IIa niveau de preuve B ou C

Sévérité : importance de la stratification

Combinaison

Intervention précoce+ monitoring régulier+ escalade thérapeutique



Traitement non médical

- **Atrioseptostomie:** \Downarrow VD \Rightarrow \Downarrow dysfonction VD, \Downarrow Pod, \Downarrow SaO₂, \Uparrow Q,
amélioration symptômes / mortalité : attente TxP
(Sandoval *et al.*, Clin Chest Med 2001; 22: 547-60)

- **Transplantation pulmonaire:** techniques

(Mendeloff *et al.*, Ann Thorac Surg 2002; 73: 209-17)

Résultats : survie 80% à 1 an, 50% à 5 ans (Agence Biomédecine)

fréquence des complications (BO)

Indications : ultime recours

Contre-indications

Conclusion

Toute hypertension pulmonaire n'est pas une HTAP

Pronostic et traitement sont liés à la catégorie d'hypertension pulmonaire

HTAP : évaluation et traitement initié dans un centre de compétence

Pronostic lié à la fonction ventriculaire droite

Plusieurs traitements efficaces : amélioration du pronostic

Pas de traitement réellement curatif

Collaboration praticiens / centre de compétence / centre de référence