

HTAP

classification et prise en charge

Dr Matthieu Canuet

Nouvel Hôpital Civil

Strasbourg

Centre de compétence de l'hypertension pulmonaire

- Définition de l'HTP/HTAP
- Classification des hypertensions pulmonaires
- Algorithme diagnostique dans l'HTAP
- Prise en charge thérapeutique
- Autres HTP

Définitions

- **Hypertension pulmonaire :**
 - « Etat » hémodynamique et physiopathologique défini par une élévation de la **PAPm > 25 mmHg au repos** mesurée par cathétérisme cardiaque droit
- **HTAP (HTP du groupe 1) :**
 - Situation clinique caractérisée par la présence d'une **hypertension pulmonaire** et de **Résistances vasculaires pulmonaires > 3 unités woods, en l'absence d'autre cause** possible d'hypertension pulmonaire précapillaire (maladies respiratoire, atteinte post embolique et autres maladies rares).
 - L'HTAP regroupe **différentes conditions partageant des similitudes cliniques et physiopathologiques notamment au niveau des modifications de la microcirculation pulmonaire**
- Il n'y a actuellement pas de données suffisantes pour définir clairement l'hypertension pulmonaire d'effort

Circulation pulmonaire : Valeurs normales

Variable	Valeur moyenne	Limites
POD, <i>mm Hg</i>	5	1-9
PAPs, <i>mm Hg</i>	20,8 ± 4,4	13-26
PAPd, <i>mm Hg</i>	8,8 ± 3,0	6-16
PAPm, <i>mm Hg</i>	14,0 ± 3,3	7-19
PAPO, <i>mm Hg</i>	8,0 ± 2,9	5-13
Débit cardiaque, <i>l/mn</i>	7,3 ± 2,3	4,4-8,4
RVP, <i>dyne.s.cm⁻³</i>	74 ± 30	11-99



Inclusion des RVP (WU) dans la définition

Justification

- La valeur normale des RVP < 2WU quel que soit l'âge
- Nécessite
 - d'obtenir la PAWP-PAPO et/ou PTDVG
 - une mesure du DC
- Élimine les HTP sur haut débit (sans atteinte vasculaire)
- Diminue le risque de classer comme HTAP des patients avec HTP groupe 2

$$\text{PAPm} = \text{DC} \times \text{RVP} + \text{POG}$$

Définition hémodynamique des hypertensions pulmonaires

définition	Caractéristiques hémodynamiques	Groupe(s) de la classification des hypertension pulmonaires
Hypertension pulmonaire	PAPm \geq 25 mm Hg	tous
Hypertension pulmonaire pré-capillaire	PAPm \geq 25 mm Hg PAPO \leq 15 mm Hg DC normal ou diminué	1 HTAP (RVP > 3UW) 2 HTP des affections respiratoires 4 Maladie thromboembolique chronique 5 HTP de mécanisme imprécis ou multifactoriel
Hypertension pulmonaire post-capillaire	PAPm \geq 25 mm Hg PAPO > 15 mmHg DC normal ou diminué HTP post capillaire isolée GDP < 7 mm Hg et/ou RVP \leq 3UW HTP pré et post capillaire GDP \geq 7 mmHg et/ou RVP > 3UW	2 HTP due a une maladie du cœur gauche

Classification de Genève 1973

Hypertension pulmonaire “primitive”*

Hypertension pulmonaire “secondaire”

*Plusieurs groupes de patients avec une HTP inexpliquée ou des conditions associées incluses dans ce groupe

- Cirrhose
- Raynaud
- anorexigènes
- collagénoses

Evian (2nd WS, 1998)

Venise (3rd WS, 2003)

Nouvelle classification proposée:

- ***Afin d'individualiser certains groupes d'HTP partageant***
 - des mécanismes physiopathologiques semblables
 - des lésions histologiques proches
 - une même présentation clinique
 - Une prise en charge identique
- ***Buts de cette classification***
 - “standardiser” le diagnostic et le traitement
 - Conduire des essais thérapeutiques dans des groupes homogènes de patients
 - Analyser les anomalies clinico-biologiques chez des patients bien individualisés

Classification Danapoint 2008 (ESC ERS 2009)

1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

1.1 Idiopathique

1.2 Héritable

Mutations BMPR2
autres mutations

1.3 Induite par des médicaments ou des toxiques

1.4 Associée à

Connectivites

Infection par le VIH

Hypertension portale

Cardiopathies congénitales

Schistosomiasis

Anémies hémolytiques chroniques

1.5 Hypertension pulmonaire persistante du Nouveau-

1' Maladie veino-occlusive pulmonaire et hémangiomasose capillaire pulmonaire

2 Hypertension pulmonaire des cardiopathies gauches

2.1 Dysfonction systolique

2.2 Dysfonction diastolique

2.3 Valvulopathies

3 Hypertension pulmonaire des maladies respiratoires et/ou hypoxémies chroniques

3.1 BPCO (broncho-pneumopathie chronique obstructive)

3.2 Pneumopathies interstitielles

3.3 Autres maladies respiratoires restrictives et/ou obstructives

3.4 Syndrome d'apnées du sommeil

3.5 Syndrome d'hypoventilation alvéolaire

3.6 Exposition chronique à l'altitude élevée

3.7 Anomalies du développement

4 Hypertension pulmonaire post-embolique chronique

5 Hypertension pulmonaire de mécanisme multifactoriel ou incertain

5.1 Maladies hématologiques : syndromes myéloprolifératifs, splénectomie

5.2 Maladies systémiques : sarcoïdose, histiocytose X, Lymphangiomyomatose, neurofibromatose, vascularites

5.3 Maladies métaboliques : glycogénoses, maladie de Gaucher, dysthyroïdies

5.4 Autres : obstructions vasculaires pulmonaires tumorales, médiastinites fibreuses, insuffisance rénale chronique en dialyse



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)

Authors/Task Force Members: Nazzareno Galiè* (ESC Chairperson) (Italy), Marc Humbert*^a (ERS Chairperson) (France), Jean-Luc Vachiery^c (Belgium), Simon Gibbs (UK), Irene Lang (Austria), Adam Torbicki (Poland), Gérald Simonneau^a (France), Andrew Peacock^a (UK), Anton Vonk Noordegraaf^a (The Netherlands), Maurice Beghetti^b (Switzerland), Ardeschir Ghofrani^a (Germany), Miguel Angel Gomez Sanchez (Spain), Georg Hansmann^b (Germany), Walter Klepetko^c (Austria), Patrizio Lancellotti (Belgium), Marco Matucci^d (Italy), Theresa McDonagh (UK), Luc A. Pierard (Belgium), Pedro T. Trindade (Switzerland), Maurizio Zompatori^e (Italy) and Marius Hoepfer^a (Germany)

<p>1. Pulmonary arterial hypertension</p> <p>1.1 Idiopathic 1.2 Heritable 1.2.1 BMPR2 mutation 1.2.2 Other mutations 1.3 Drugs and toxins induced 1.4 Associated with: 1.4.1 Connective tissue disease 1.4.2 Human immunodeficiency virus (HIV) infection 1.4.3 Portal hypertension 1.4.4 Congenital heart disease (Table 6) 1.4.5 Schistosomiasis</p> <p>1'. Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomas</p> <p>1'.1 Idiopathic 1'.2 Heritable 1'.2.1 EIF2AK4 mutation 1'.2.2 Other mutations 1'.3 Drugs, toxins and radiation induced 1'.4 Associated with: 1'.4.1 Connective tissue disease 1'.4.2 HIV infection</p> <p>1''. Persistent pulmonary hypertension of the newborn</p> <p>2. Pulmonary hypertension due to left heart disease</p> <p>2.1 Left ventricular systolic dysfunction 2.2 Left ventricular diastolic dysfunction 2.3 Valvular disease 2.4 Congenital / acquired left heart inflow/outflow tract obstruction and congenital cardiomyopathies 2.5 Congenital /acquired pulmonary veins stenosis</p>	<p>3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia</p> <p>3.1 Chronic obstructive pulmonary disease 3.2 Interstitial lung disease 3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern 3.4 Sleep-disordered breathing 3.5 Alveolar hypoventilation disorders 3.6 Chronic exposure to high altitude 3.7 Developmental lung diseases (Web Table III)</p> <p>4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and other pulmonary artery obstructions</p> <p>4.1 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension 4.2 Other pulmonary artery obstructions 4.2.1 Angiosarcoma 4.2.2 Other intravascular tumors 4.2.3 Arteritis 4.2.4 Congenital pulmonary arteries stenoses 4.2.5 Parasites (hydatidosis)</p> <p>5. Pulmonary hypertension with unclear and/or multifactorial mechanisms</p> <p>5.1 Haematological disorders: chronic haemolytic anaemia, myeloproliferative disorders, splenectomy 5.2 Systemic disorders, sarcoidosis, pulmonary histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis 5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders 5.4 Others: pulmonary tumoral thrombotic microangiopathy, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure (with/without dialysis), segmental pulmonary hypertension</p>
--	---

1. Hypertension artérielle pulmonaire

- 1.1 Idiopathique
- 1.2 Héritable
 - 1.2.1 Mutation *BMPR2*
 - 1.2.2 Autres mutations
- 1.3 Induite par des médicaments, des toxiques
- 1.4 Associée à une
 - 1.4.1 Connectivite
 - 1.4.2 Infection VIH
 - 1.4.3 Hypertension portale
 - 1.4.4 Cardiopathie congénitale
 - 1.4.5 Schistosomiase

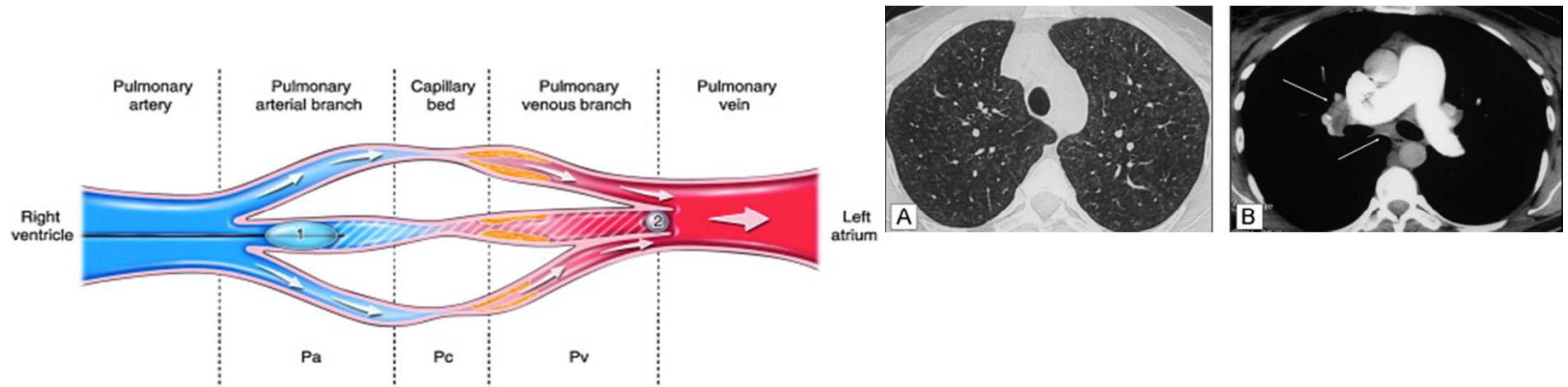
1'. Maladie veino-occlusive pulmonaire et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire

- 1'.1 Idiopathique
- 1'.2 Héritable
 - 1'.2.1 Mutations *EIF2AK4*
 - 1'.2.2 Autres mutations
- 1'.3 Induite par des médicaments, des toxiques, ou les radiations
- 1'.4 Associée à une
 - 1'.4.1 Connectivite
 - 1'.4.2 Infection VIH

1''. Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né

Remarque : maladie veino-occlusive : groupe 1'

- Atteinte vasculaire prédominant sur le versant veineux



- Fde R de MVO : homme, fumeur, âge avancé, hypoxémie plus marquée et DLCO très abaissé
- Toujours l'évoquer, notamment en cas d'aggravation clinique après instauration d'un traitement « vasodilatateur pulmonaire »

HTAP SIGNES CLINIQUES

→ *Signes non spécifiques*

- Dyspnée d'effort
- Douleurs thoraciques
- Lipothymies et syncopes d'effort
- Insuffisance cardiaque droite (TJ, RHJ, OMI, hépatalgies...)
- Asthénie
- Palpitations
- Hémoptysies
- Dysphonie

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

- Radiographie de thorax
- ECG
- Epreuves fonctionnelles respiratoires
- Gaz du sang artériel
- Echographie cardiaque +++

Place de l'échographie cardiaque dans le diagnostic de l'HTAP

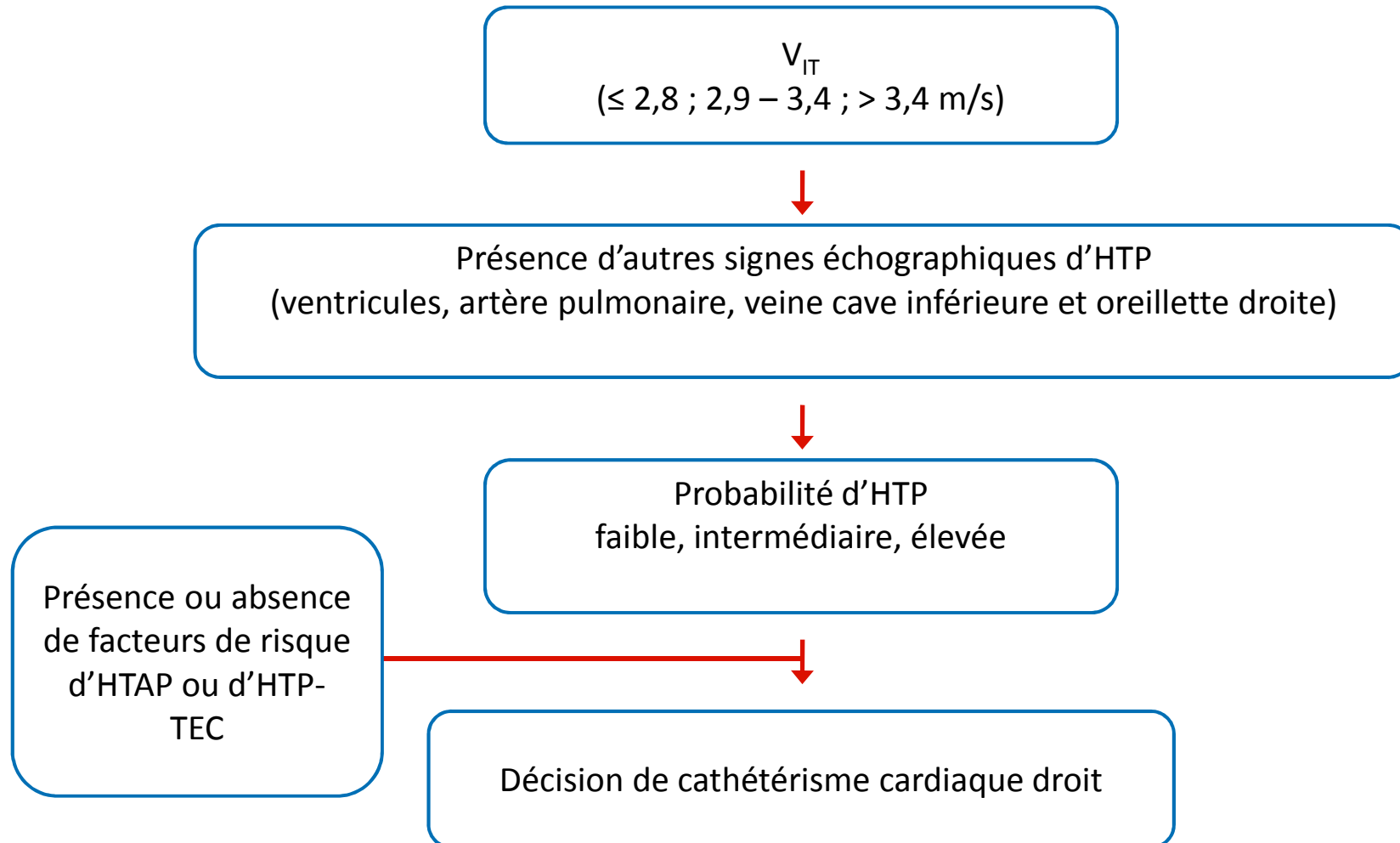


Table 8A Echocardiographic probability of pulmonary hypertension in symptomatic patients with a suspicion of pulmonary hypertension

Peak tricuspid regurgitation velocity (m/s)	Presence of other echo 'PH signs' ^a	Echocardiographic probability of pulmonary hypertension
≤2.8 or not measurable	No	Low
≤2.8 or not measurable	Yes	Intermediate
2.9–3.4	No	
2.9–3.4	Yes	High
>3.4	Not required	

Echocardiographic probability of PH	Without risk factors or associated condition for PAH or CTEPH ^d	Class ^a	Level ^b	With risk factors or associated conditions for PAH or CTEPH ^c	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Low	Alternative diagnosis should be considered	IIa	C	Echo follow-up should be considered	IIa	C	
Intermediate	Alternative diagnosis, echo follow-up, should be considered	IIa	C	Further assessment of PH including RHC should be considered ^e	IIa	B	45, 46
	Further investigation of PH may be considered ^e	IIb					
High	Further investigation of PH (including RHC ^e) is recommended	I	C	Further investigation of PH ^e including RHC is recommended	I	C	

Recommandations pour la pratique du cathétérisme cardiaque droit

- **Diagnostic de l'HTAP et évaluation thérapeutique (I C)**
Suivi thérapeutique (IIa C)
- Bilan cardiopathie congénitale avant correction éventuel défaut (I C)
- Dans les atteintes respiratoires ou cardiaques gauches
 - Si Tx organe considérée (I C)
 - Si un autre diagnostic est envisagé (IIb C)
- Mesure PTDVG non systématique : seulement si évaluation de la PAPO impossible ou non fiable (IIa C)
- Effectué dans centres habitués à la pratique du KT droit (I B)

Test de vasoréactivité

- Indiqué dans formes idiopathiques, héritables associées prise de médicaments ou toxiques pour détecter répondeurs potentiels aux inhibiteurs calciques (IC)
- Test de vasoréactivité positif
 - baisse de la PAPm de au moins 10 mm Hg
 - sous les 40 mmHg avec
 - DC augmenté ou inchangé

Web Table IV Route of administration, half-life, dose ranges, increments, and duration of administration of the most commonly used agents for pulmonary vasoreactivity tests

Drug	Route	Half-life	Dose range ^d	Increments ^a	Duration ^f	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Nitric oxide	Inh	15–30 sec	10–20 ppm	-	5 min ^f	I	C	4,5
Epoprostenol	i.v.	3 min	2–12 ng/kg/min	2 ng/kg/min	10 min	I	C	4,6
Adenosine	i.v.	5–10 sec	50–350 µg/kg/min	50 µg/kg/min	2 min	IIa	C	7
lloprost	Inh	30 min	5–20 µg	-	15 min	IIb	C	8

Autres drogues non recommandées pour le test de vasoréactivité

Test de vasoréactivité : implications

- Chez ces patients « répondeurs », de fortes doses d' IC (nifedipine 60 - 180 mg ; diltiazem 360 - 720 mg) permettent une amélioration hémodynamique, de la tolérance à l' effort et de la **survie**
- Pourcentage « répondeurs » en aigu faible (12 %)
- « Répondeurs » au long cours ≈ 6 % *Sitbon et al. Circulation 2005*
- IC sont potentiellement délétères chez les « non-répondeurs »

Complications du cathétérisme cardiaque droit

- Complications hémorragiques (hématomes point de ponction)
- Troubles du rythme ou de la conduction
- Nœud
- Rupture artère pulmonaire
- Décès 0,05%

Complications of Right Heart Catheterization Procedures in Patients With Pulmonary Hypertension in Experienced Centers

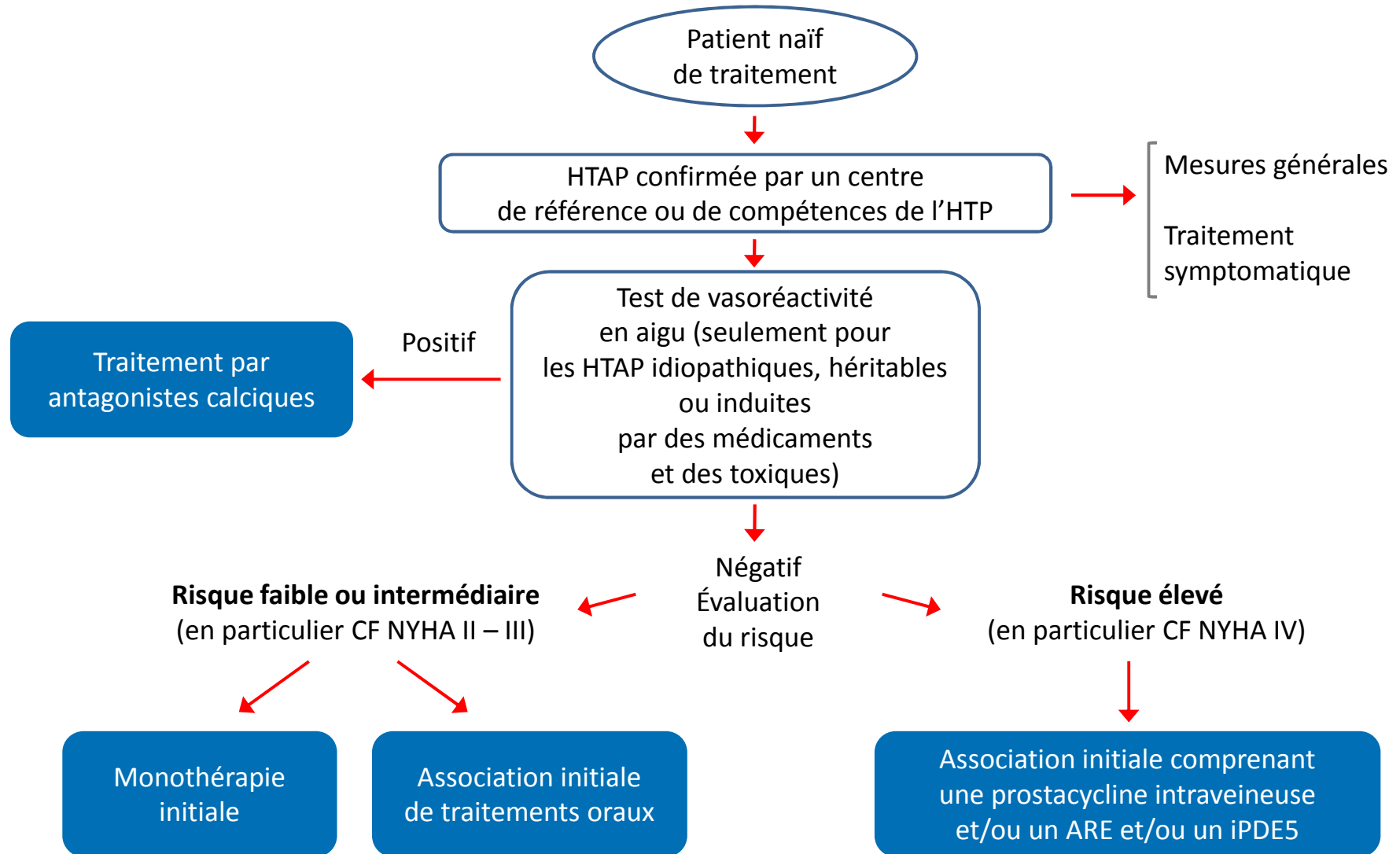
Marius M. Hooper, MD,* Stephen H. Lee, MD,† Robert Voswinckel, MD,‡ Massimiliano Palazzini, MD,§
Xavier Jais, MD,|| Alessandro Marinelli, MD,§ Robyn J. Barst, MD,¶ Hossein A. Ghofrani, MD,‡
Zhi-Cheng Jing, MD,|| Christian Opitz, MD,# Hans-Juergen Seyfarth, MD** Michael Halank, MD,††
Vallerie McLaughlin, MD,‡‡ Ronald J. Oudiz, MD,§§ Ralf Ewert, MD,||| Heinrike Wilkens, MD,¶¶
Stefan Kluge, MD,## Hinrich-Cordt Bremer, MD,*** Eva Baroke,* Lewis J. Rubin, MD†

*Hammer, Giessen, Berlin, Leipzig, Dresden, Greifswald, Homburg, Hamburg, and Freiburg, Germany; La Jolla
and Torrance, California; Bologna, Italy; Clamart, France; New York, New York; and Ann Arbor, Michigan*

Examens complémentaires

- Scintigraphie pulmonaire
- Echographie abdominale
- Scanner du thorax
- Test de marche de 6 minutes
- Bilan auto Immun, sérologie virales
- Fibroscopie bronchique,
- Biopsie pulmonaire : contre indiquée

Traitement de l'HTAP traitement initial



Traitement de l'HTAP

Trois étapes

- 1. Mesures générales, traitement conventionnel**, adresser le patient à un centre de référence ou de compétences de l'HTP, test de vasodilatation en aigu (au NO)
- 2. Traitement médical**
 - Antagonistes calciques chez les patients répondeurs au NO
 - Traitements approuvés pour l'HTAP chez les patients non répondeurs au NO, selon le risque et le niveau de preuve / la classe de recommandation des médicaments
- 3. Évaluation de la réponse au traitement**
 - Association de médicaments approuvés
 - Transplantation pulmonaire

Mesures générales

- Eviter grossesse (I C)
- Vaccination (grippe pneumocoque) (I C)
- Suivi psychologique
- Activité physique
 - Réentraînement chez patients déconditionnés sous traitement médical (IIa C)
 - Activité physique à l'origine de symptômes importants doit être évitée (III C)

Traitement conventionnel

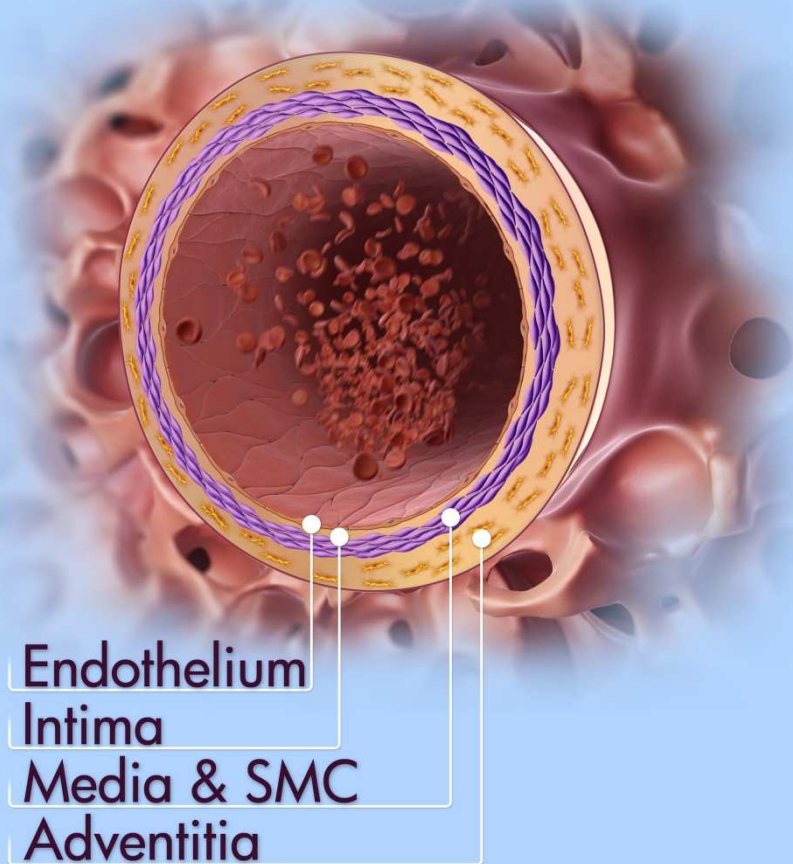
- Diurétiques (I C)
 - signes IVD, rétention hydro sodée
- O₂
 - en cas de PaO₂ < 60 mm Hg et si vol aérien en cas de CF III ou IV (IIa C)
- Traitement anticoagulant
 - HTAPi, héritable, anorexigènes (IIb C)
- IEC, ARA2, BB
 - pas recommandés sauf en cas de comorbidités justifiant la prescription (III C)

Traitement médicaux approuvés

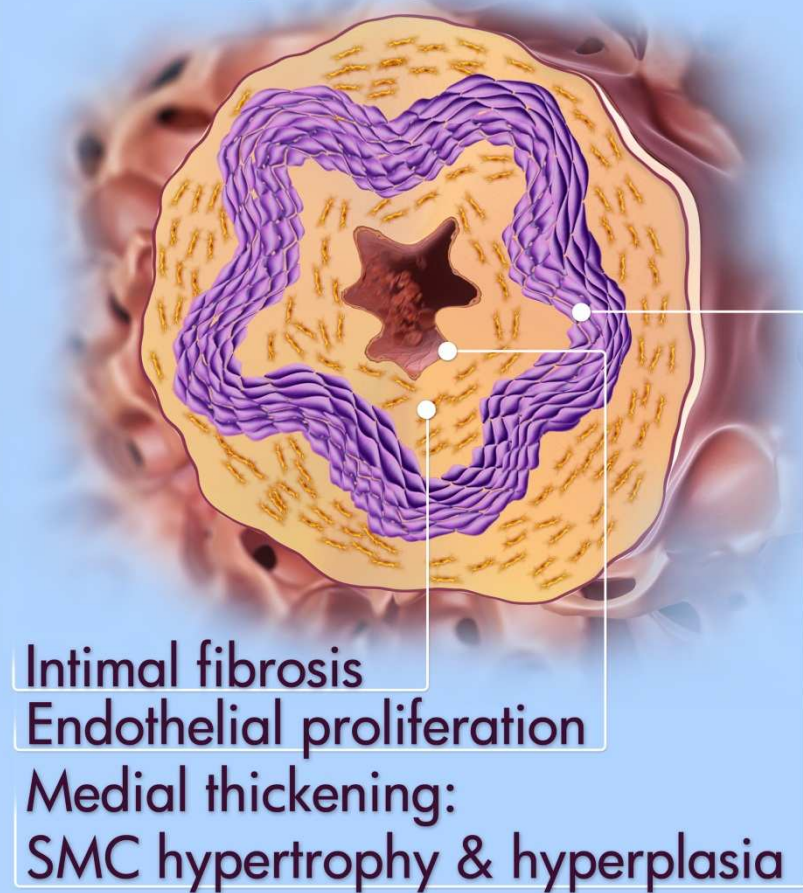
- Analogues de la prostacycline
 - Epoprostenol (FLOLAN[®], VELETRI[®])
 - Treprostinil (REMODULIN[®])
 - Iloprost (VENTAVIS[®])
- Antagonistes des Rc de l' endothéline
 - Bosentan (TRACLEER[®])
 - Ambrisentan (VOLIBRIS[®])
 - Macitentan (OPSUMIT[®])
- Inhibiteurs PDE5
 - Sildenafil (REVATIO[®]),
 - tadalafil (ADCIRCA[®])
- Anaogues guanylate cyclase
 - Riociguat (ADEMPAS[®])

Remodelage vasculaire pulmonaire : de l'artère saine vers l'HTAP

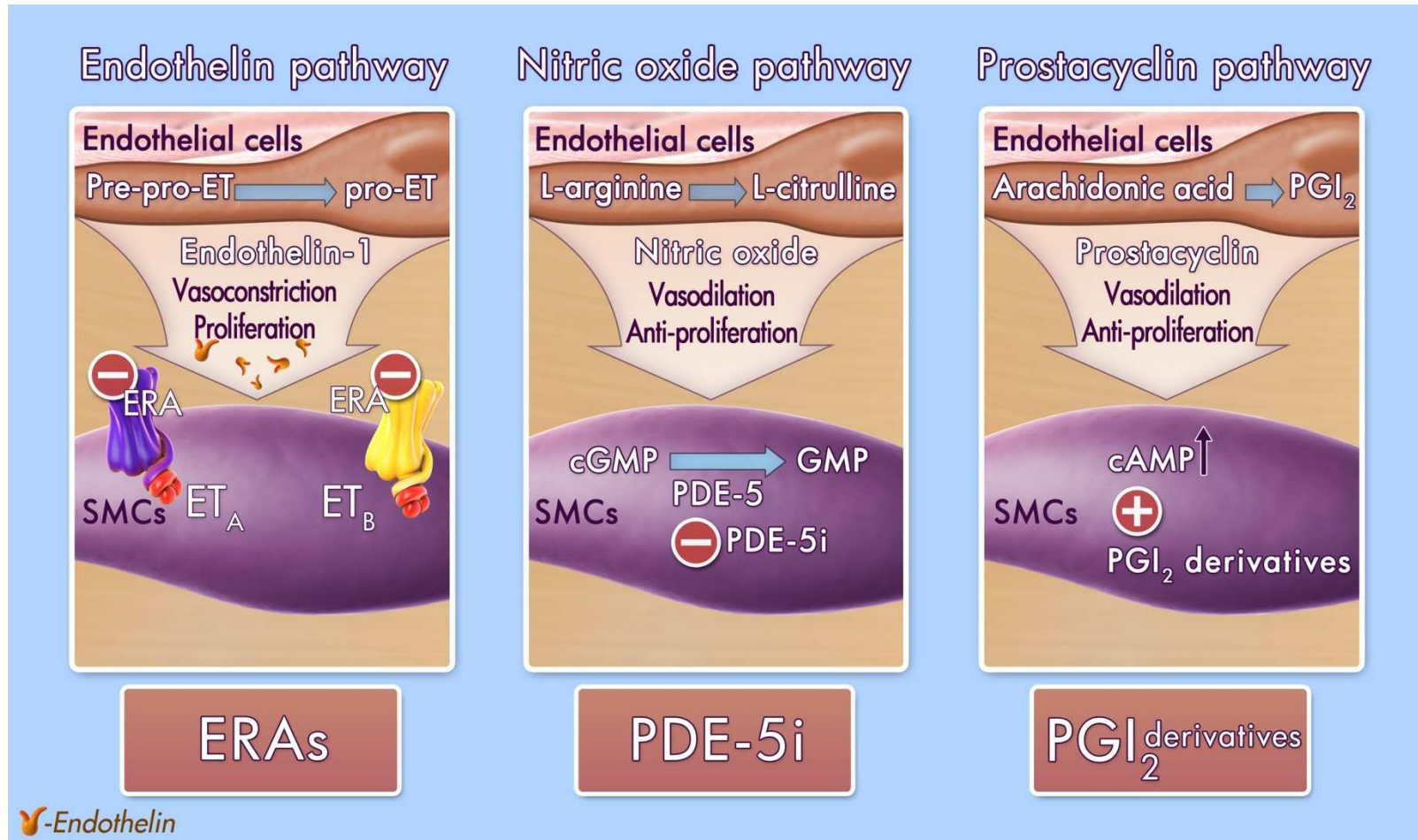
Healthy pulmonary artery



Pulmonary artery in PAH

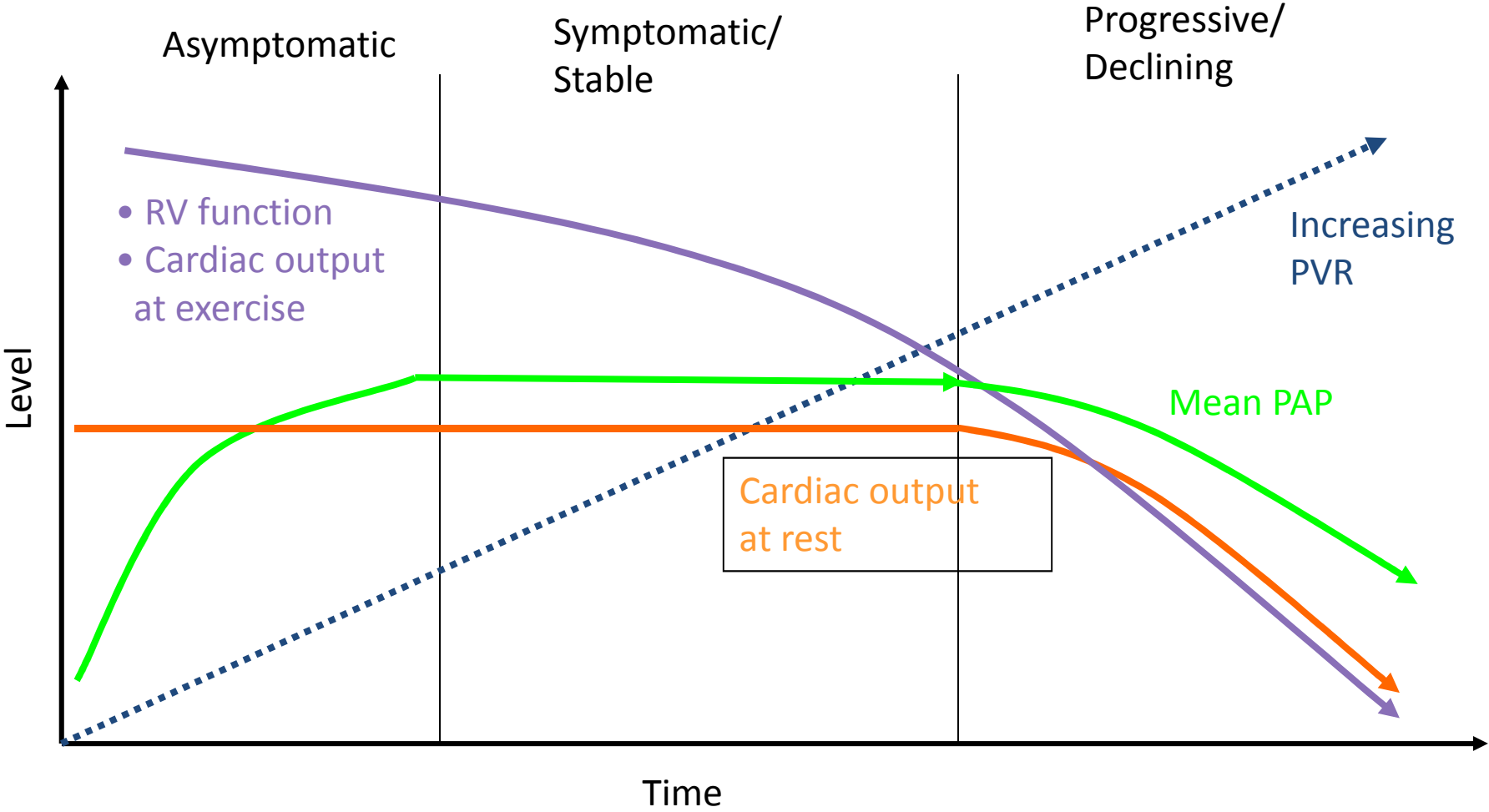


Voies physiopathologiques impliquées dans l'HTAP



cAMP: cyclic adenosine monophosphate; cGMP: cyclic guanosine monophosphate;
 ERA: endothelin receptor antagonist; ET: endothelin; PDE-5: phosphodiesterase-5;
 PDE-5i: phosphodiesterase-5 inhibitor; PGI₂: prostacyclin

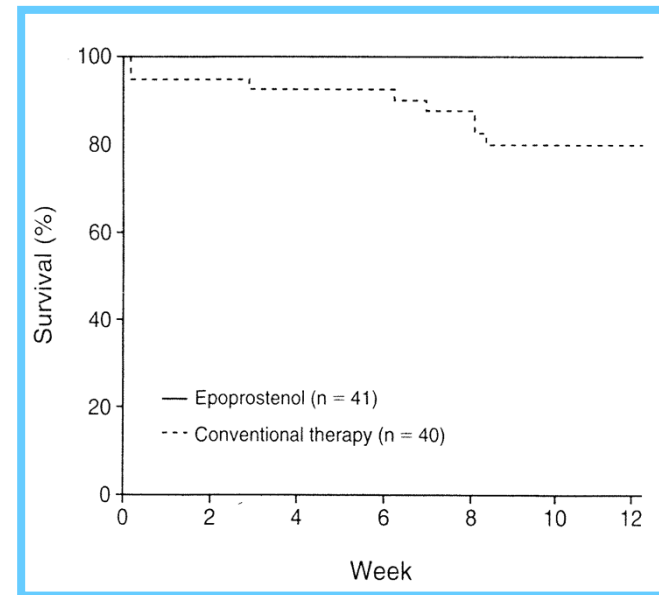
Histoire naturelle de l'HTAP –hemodynamique



Adapted from Rich et al. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. 2001: 1506-1507

Epoprostenol IV (Flolan®)

- Prostacycline de synthèse : Effet
 - Vasodilatateur pulmonaire
 - Sur le remodelage vasculaire pulmonaire
 - Anti-aggrégant plaquettaire
- Essai randomisé epoprostenol vs traitement conventionnel : amélioration de
 - La capacité d'exercice + 60m
 - Symptômes et qualité de vie
 - Paramètres hémodynamiques
 - Ci +0.3 L/min/m²
 - PAPm - 7 mm Hg
 - RVP - 5 mmHg/L/m²
 - SVO2 +4%
 - survie



Epoprosténol IV

- Traitement de référence des formes sévères
- Demi vie courte
- Administration IV continue nécessaire



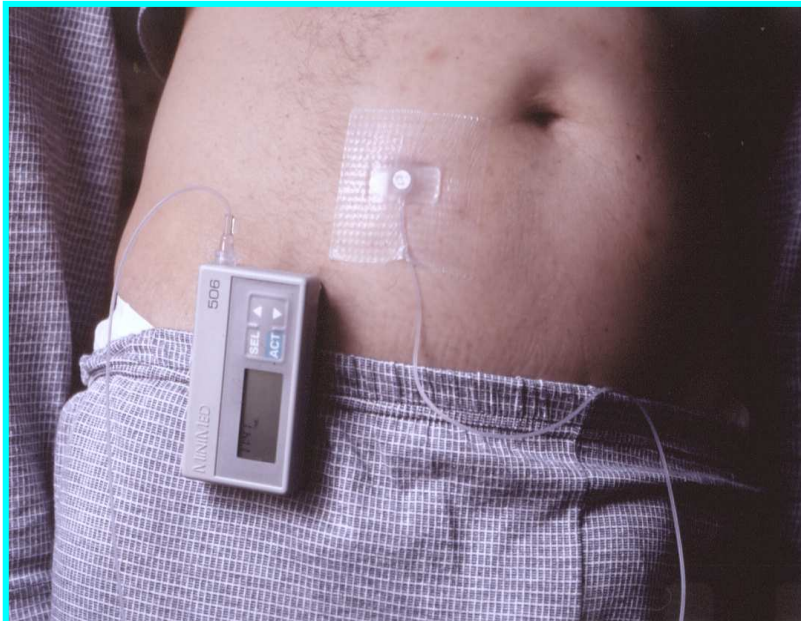
Treprostinil (Remodulin®)

Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension

A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial

GERALD SIMONNEAU, ROBYN J. BARST, NAZZARENO GALIE, ROBERT NAEIJE, STUART RICH, ROBERT C. BOURGE, ANNE KEOGH, RONALD OUDIZ, ADAANI FROST, SHELMER D. BLACKBURN, JAMES W. CROW, and LEWIS J. RUBIN, for the Treprostinil Study Group

Am J Respir Crit Care Med Vol 165. pp 800-804, 2002
DOI: 10.1164/rccm.2106079
Internet address: www.atsjournals.org



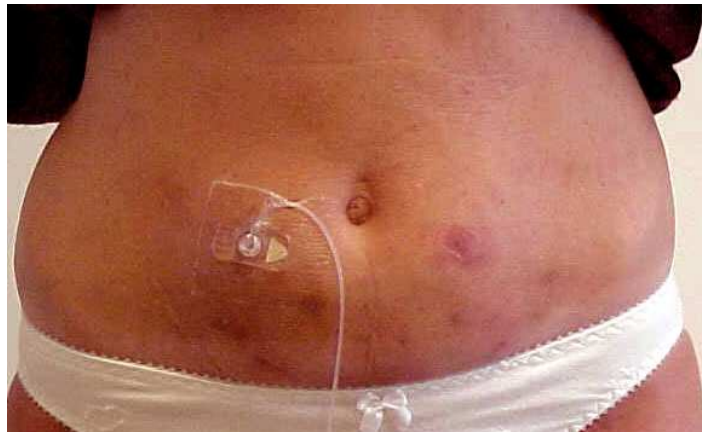
PPH - CTD -
CHD

n = 470

NYHA II-III-IV

- Effet du traitement sur TM6' = + 16 m
- Amélioration symptômes et qualité de vie
- Amélioration hémodynamique modeste
- Pas d'effet sur survie à 12 semaines

Treprostinil



Effets secondaires locaux (réactions inflammatoires, douleurs +++) dans 85 % cas

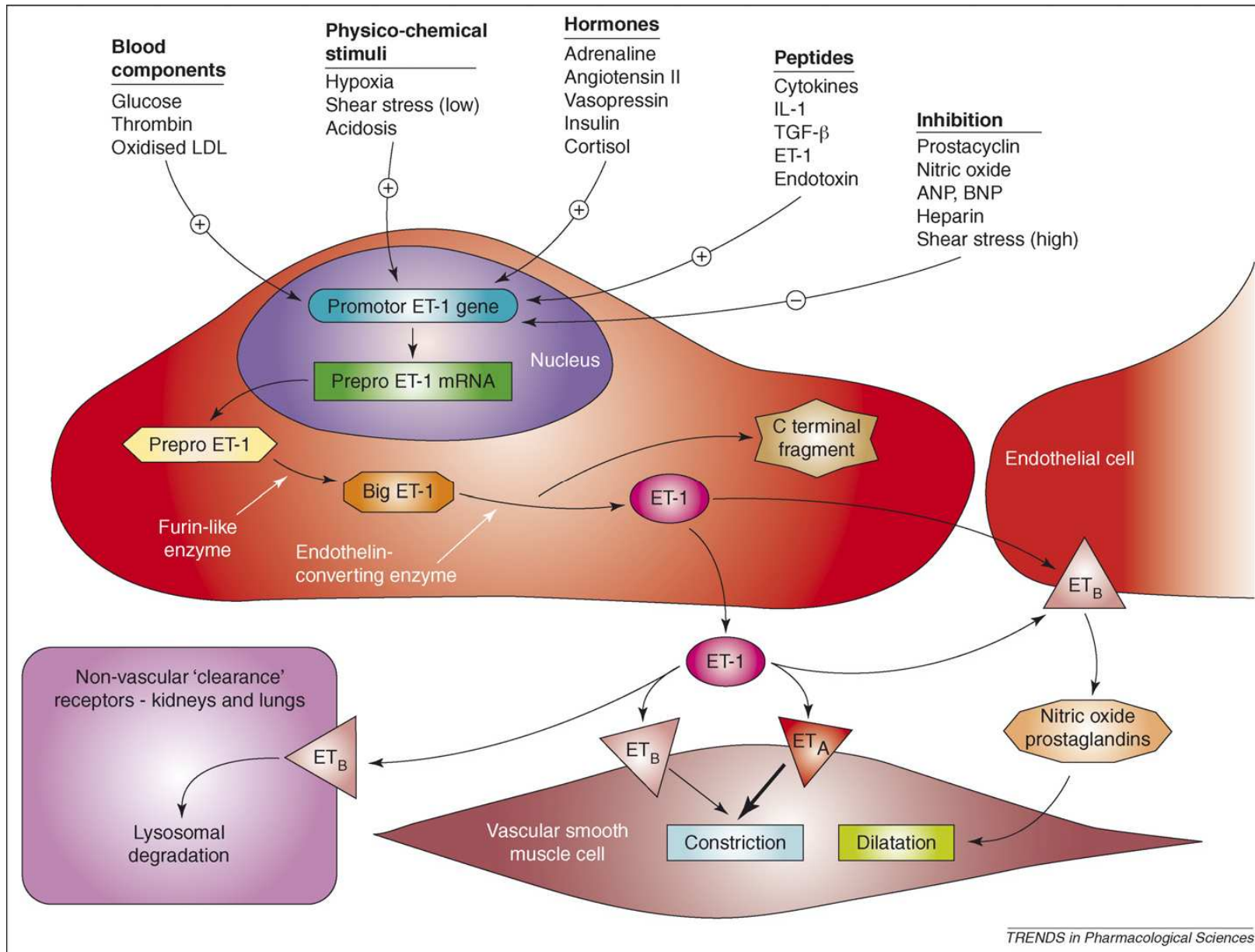
Très peu d'effets secondaires systémiques, possibilité de « débranchement » pour douche...

iloprost (Ventavis[®])

- Analogue de la prostacycline inhalé
- Demi-vie courte
- 6 à 9 nébulisations/j



Le système endothéline



Antagonistes des récepteurs de l' endothéline

Antagonistes spécifiques Rc ETA

- Ambrisentan (Volibris)
Bonne tolérance hépatique
Risque d'OMI

Antagonistes non spécifiques

- Bosentan (TRACLEER)
Surveillance BH
Rares OMI
- Macitentan (OPSUMIT)
Etude seraphin de « morbi mortalité » positive chez naïfs et prétraités par IPDE5

Doit on antagoniser uniquement Rc ETA ? ou ETA et ETB ?

- **Pour un blocage spécifique des Rc ETA**
 - Respecter les Rc ETB endothéliaux
 - Effet vasodilatateur théorique (activation ETB stimule PGI₂ et NO)
 - Rôle dans la clairance de l'ET1 circulante au niveau pulmonaire
- **Pour un blocage des Rc ETA et ETB**
 - Les Rc ETB sont impliqués dans vasoconstriction et effet de prolifération au niveau du muscle lisse
 - Rc ETB impliqués dans l'activité pro inflammatoire de l'ET
 - “Cross talk” entre Rc ETA et ETB (Rc ETB peuvent prendre la fonction de Rc ETA lorsque ces derniers sont spécifiquement bloqués)
 - Heterodimèrisation des RC ETA et ETB
 - effet synergique potentiel à bloquer les 2 : Un blocage des 2 RC serait nécessaire pour une activité maximale

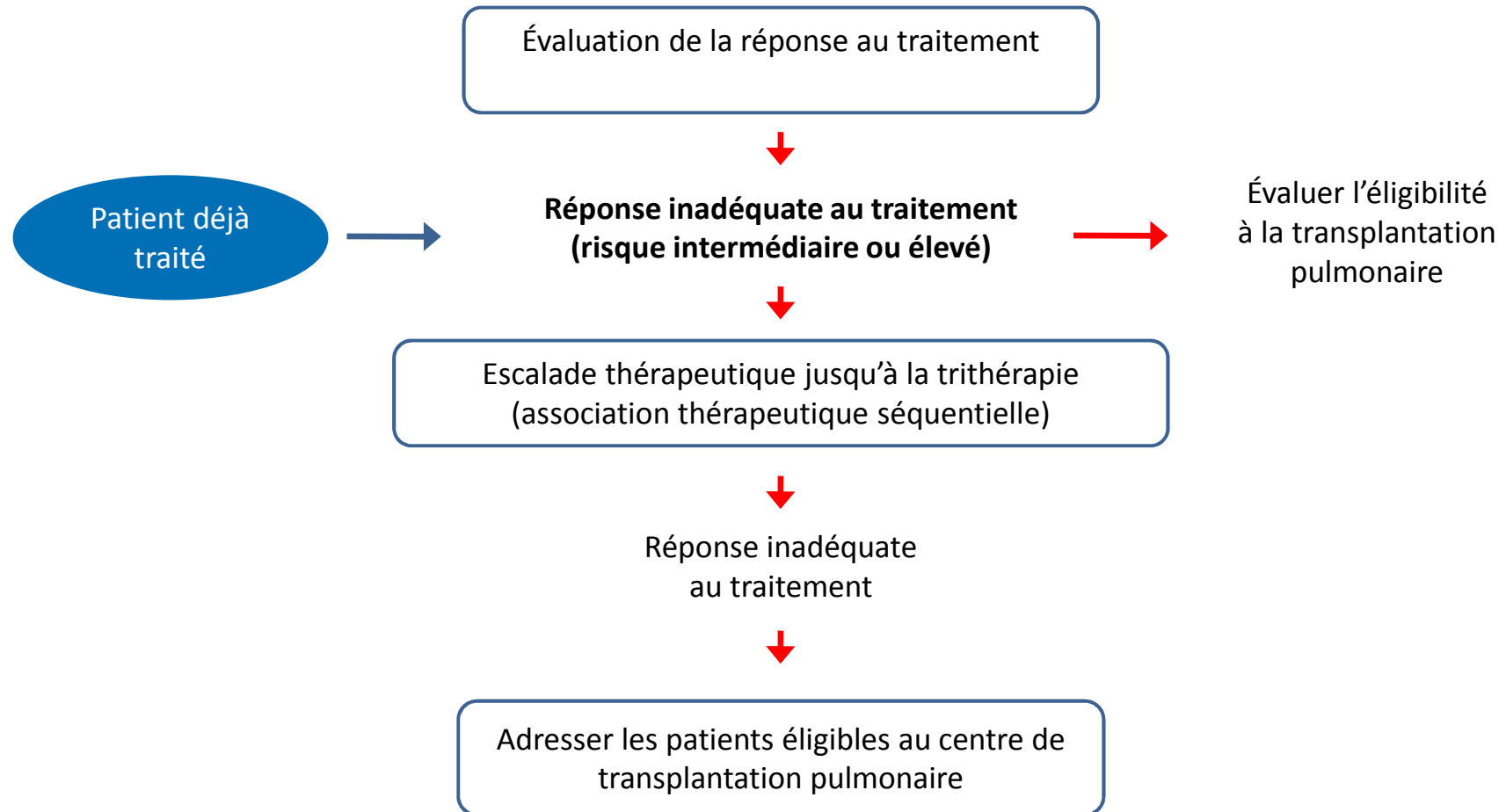
Inhibiteurs des PDE5

- Sildénafil (REVATIO)
- Tadalafil (ADCIRCA)
 - Administration par voie orale
 - Bonne tolérance hépatique
- Associations contre indiqués au nitrés

Risque de décès à 1 an	Faible	Intermédiaire	Élevé
Signes cliniques d'IVD	Non	Non	Oui
Progression des symptômes	Non	Lente	Rapide
Syncope	Non	Occasionnelles	Répétées
CF NYHA	I-II	III	IV
DM6	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Épreuve d'effort	Pic VO ₂ > 15 ml/mn/kg (> 65 % prédite) Pente VE/VCO ₂ < 36	Pic VO ₂ 11-15 ml/mn/kg (35-65 % prédite) Pente VE/VCO ₂ 36-44,9	Pic VO ₂ < 11 ml/mn/kg (< 35 % prédite) Pente VE/VCO ₂ ≥ 45
BNP/ NT-proBNP	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1 400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1 400 ng/l
Imagerie d'échographie ou d'IRM cardiaque	Surface OD < 18 cm ² Pas d'épanchement péricardique	Surface OD 18-26 cm ² Pas d'épanchement péricardique ou épanchement péricardique minime	Surface OD > 26 cm ² Épanchement péricardique
Cathétérisme cardiaque droit	POD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 l/mn/m ² SvO ₂ > 65 %	POD 8-14 mmHg IC 2,0-2,4 l/mn/m ² SvO ₂ 60-65 %	POD > 14 mmHg IC < 2,0 l/mn/m ² SvO ₂ < 60 %

Traitement de l'HTAP

41



Survie dans l'HTAP

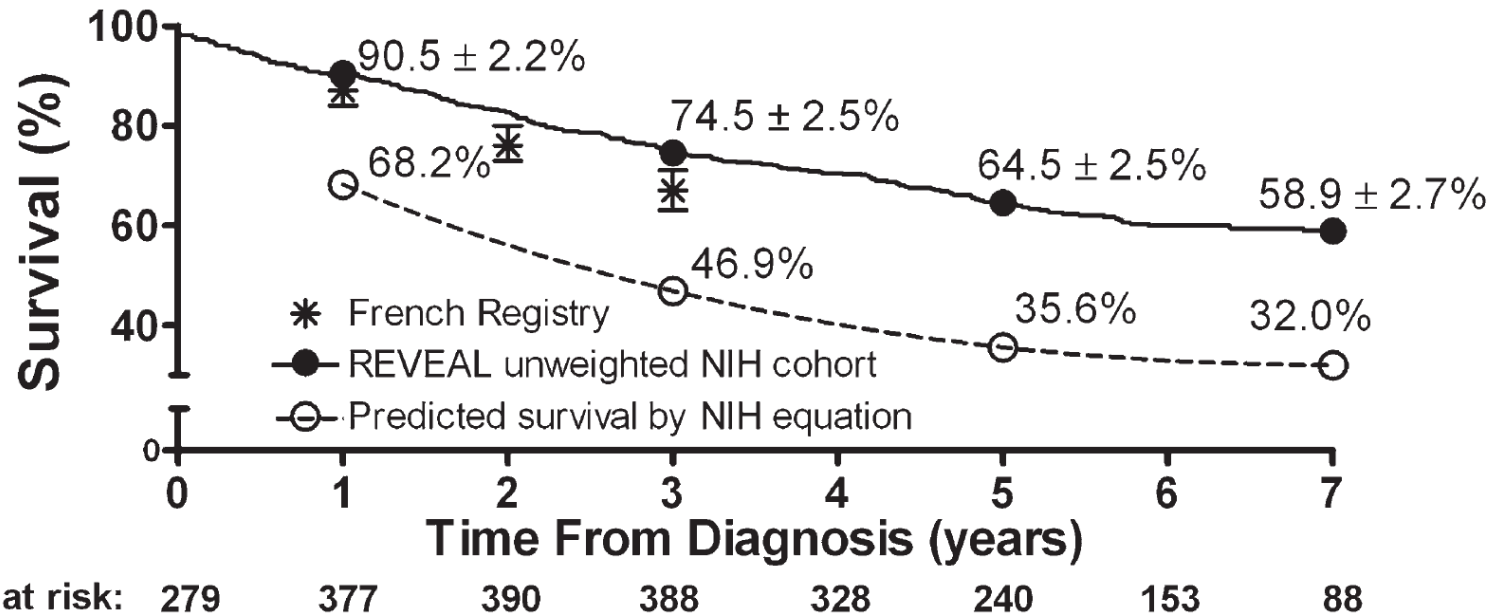


FIGURE 4. Kaplan-Meier estimates of 7-year survival from time of diagnostic right-sided heart catheterization for REVEAL Registry patients who initiated PAH-specific therapy within 6 months of diagnosis and met the NIH inclusion criteria vs survival predicted by the NIH equation. This cohort consisted of patients who met the NIH criteria (ie, had IPAH or FPAH and a PCWP of ≤ 12 mm Hg). The 1-, 2-, and 3-year survival estimates for the French registry are included for comparison (87% [95% CI, 84-90]; 76% [95% CI, 73-80]; and 67% [95% CI, 63-71], respectively).²⁰ NIH = National Institutes of Health. See Figure 1 legend for expansion of other abbreviations.

HTP du groupe 2 (maladies du cœur gauche)

Classification

2. Hypertension pulmonaire due à des maladies du cœur gauche

- 2.1** Dysfonction ventriculaire gauche systolique
- 2.2** Dysfonction ventriculaire gauche diastolique
- 2.3** Valvulopathies
- 2.4** Obstacle gauche congénital ou acquis et cardiomyopathies congénitales
- 2.5** Sténoses veineuses pulmonaires congénitales ou acquises

L'HTP est très fréquente dans l'IC à FE altérée et IC à FE préservée

L'HTP représente un facteur pronostique dans l'IC

L'exploration hémodynamique de repos et l'échocardiographie sont parfois insuffisante pour confirmer le diagnostic

**Facteurs
suggérant une
HTP du groupe 2**



HTP du groupe 2



ESC/ERS GUIDELINES



Clinical presentation	Echocardiography	Other features
Age >65 years	Structural left heart abnormality <ul style="list-style-type: none"> • Disease of left heart valves • LA enlargement (>4.2 cm) • Bowing of the IAS to the right • LV dysfunction • Concentric LV hypertrophy and/or increased LV mass 	ECG <ul style="list-style-type: none"> • LVH and/or LAH • AF/Afib • LBBB • Presence of Q waves
Symptoms of left heart failure	Doppler indices of increased filling pressures <ul style="list-style-type: none"> • Increased E/e' • >Type 2-3 mitral flow abnormality 	Other imaging <ul style="list-style-type: none"> • Kerley B lines • Pleural effusion • Pulmonary oedema • LA enlargement
Features of metabolic syndrome	Absence of <ul style="list-style-type: none"> • RV dysfunction • Mid systolic notching of the PA flow • Pericardial effusion 	
History of heart disease (past or current)		
Persistent atrial fibrillation		

HTP et coeur gauche

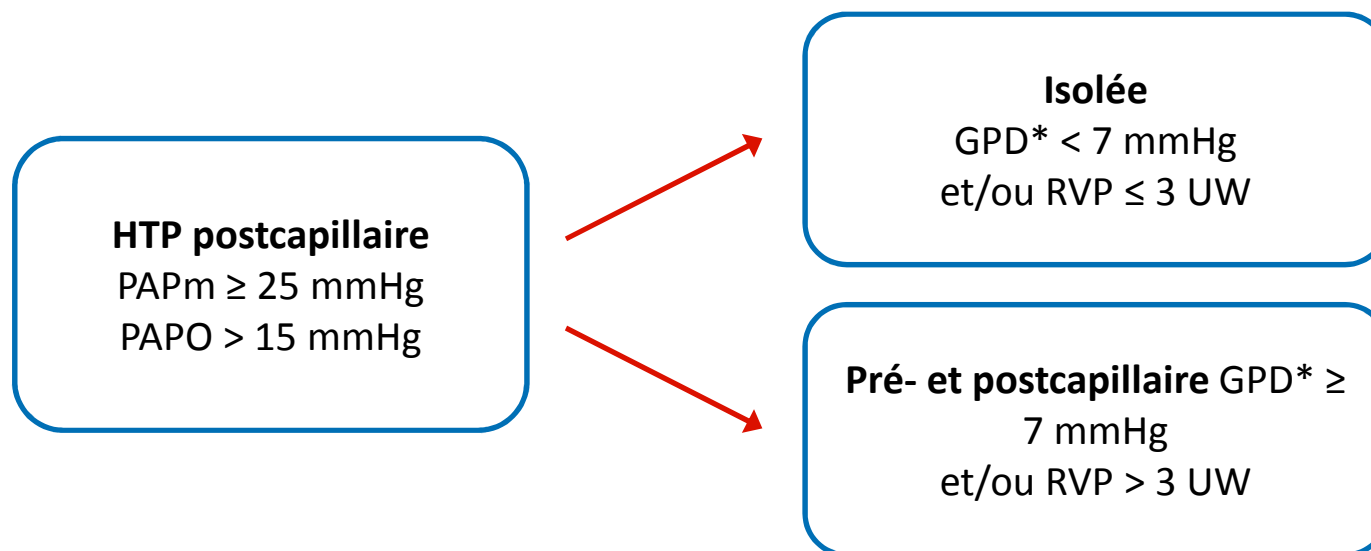
Physiopathologie

- **Transmission « passive » rétrograde** d'une augmentation des pressions de remplissage gauches
- **Secondairement peut apparaître une composante** associant une
 - Vasoconstriction pulmonaire
 - baisse NO,
 - augmentation expression ET1
 - Remodelage vasculaire

A ce stade l'augmentation de la PAPm moyenne semble excessive par rapport à celle de la PAPO

Ce mécanisme peut aboutir dans un seconde temps à une augmentation post charge du VD et ainsi défaillance VD
- Terminologie :
 - passive/réactive/réactionnelle/disproportionnée...
 - Risque de confusion avec HTP groupe 1

Définition hémodynamique

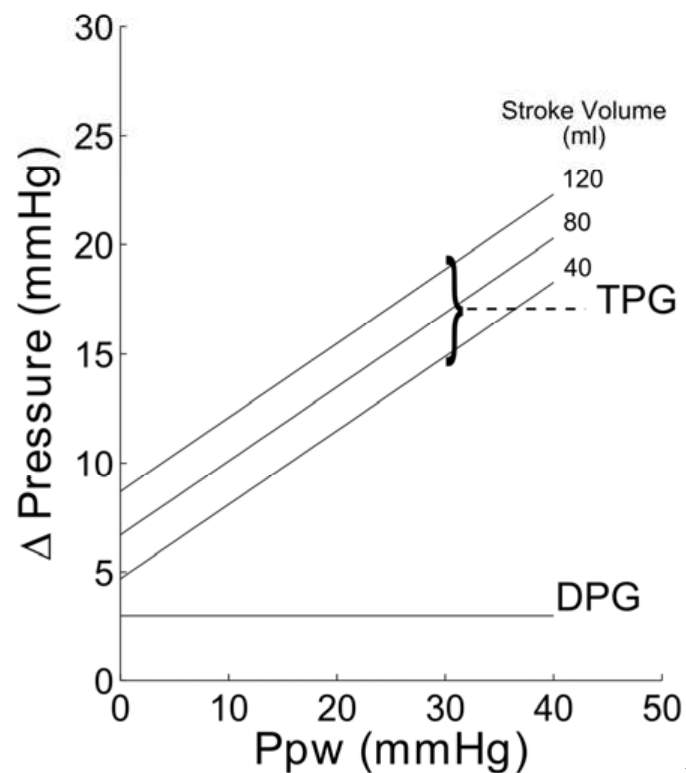
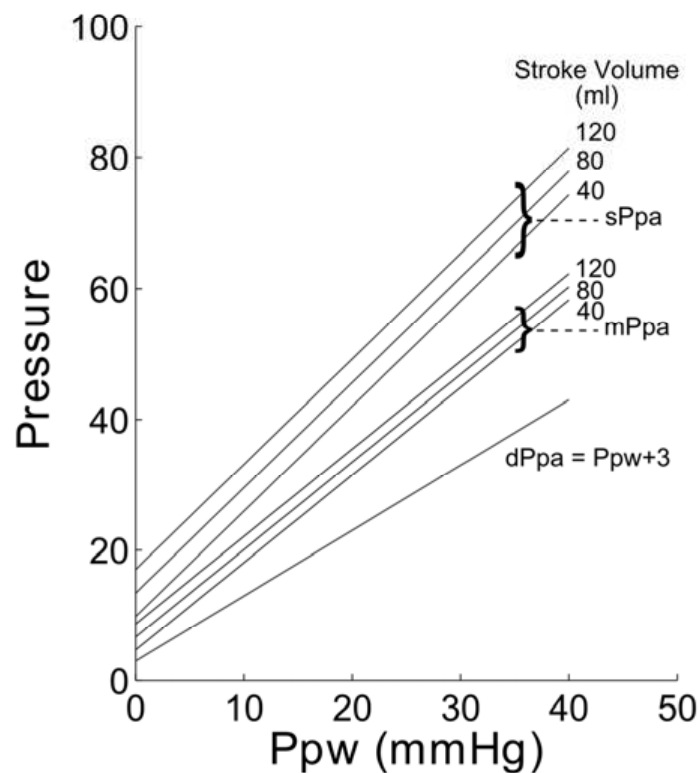


* GPD : gradient de pression diastolique = PAP diastolique – PAPO moyenne

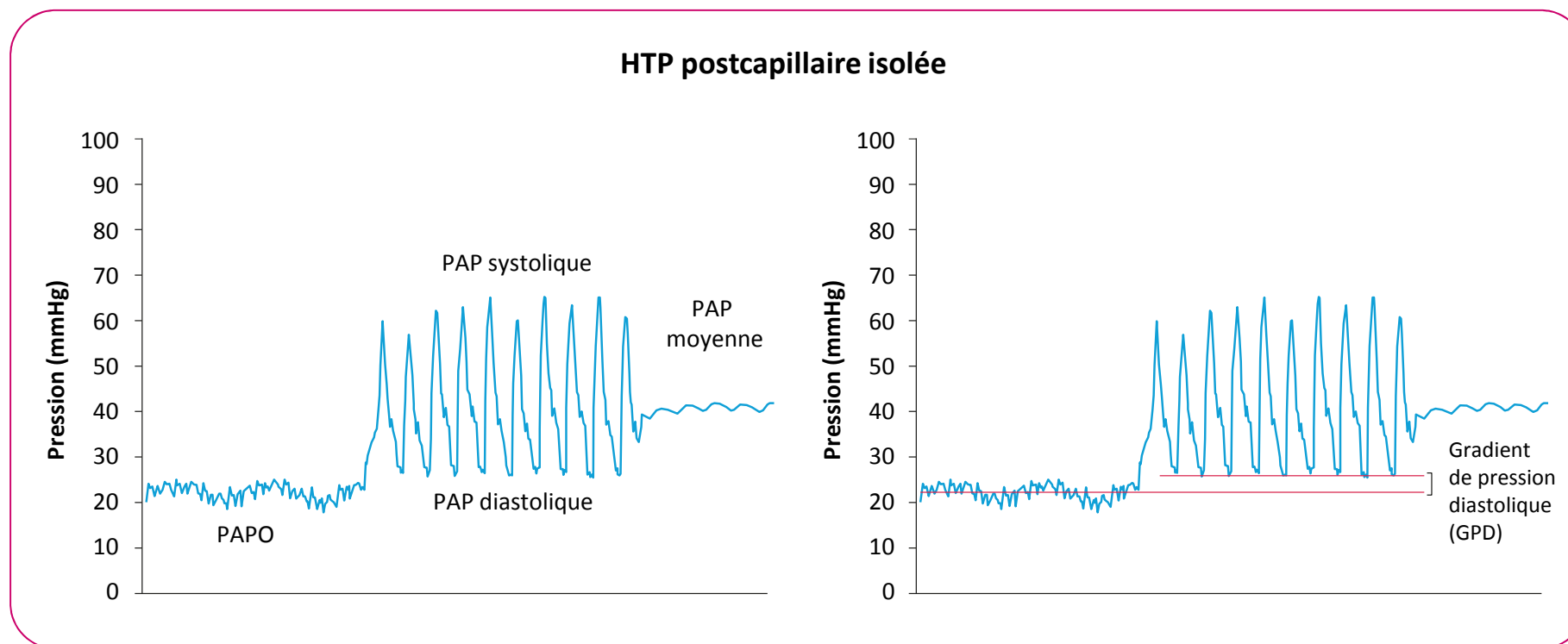
Intérêt du gradient diastolique

- **Gradient diastolique :**

- beaucoup moins dépendant de la valeur de la PAPO (ne varie pas quel que soit le niveau PAPO) et du VES que le GTP
- Semble mieux pouvoir refléter **existence atteinte vasculaire pulmonaire**

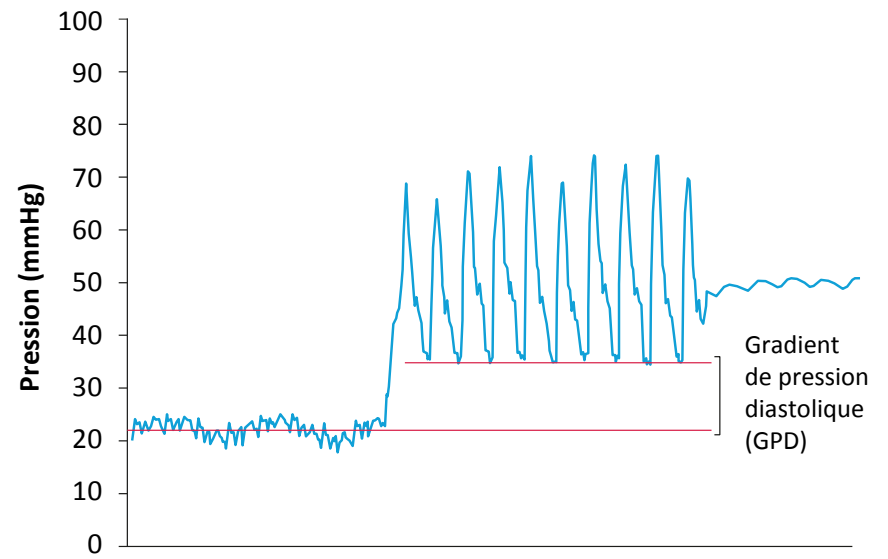
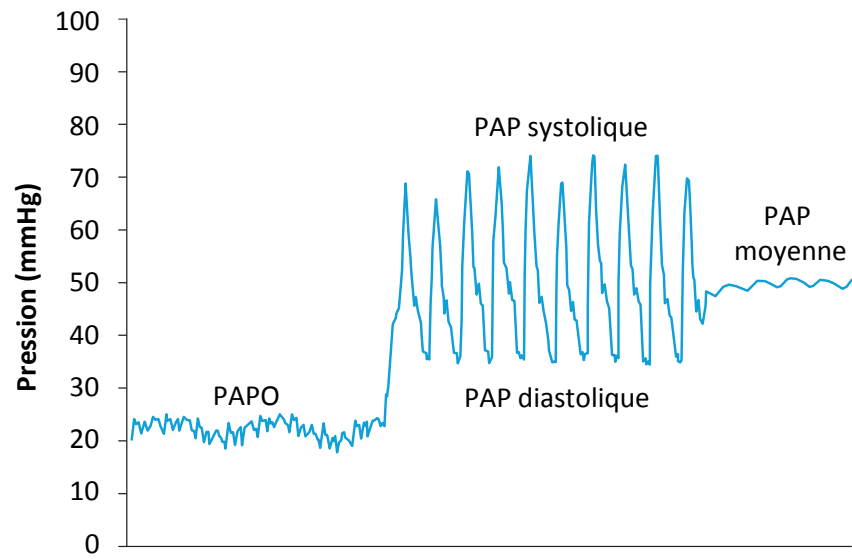


Définition hémodynamique (adapté du tableau 3)



* GPD : gradient de pression diastolique = PAP diastolique – PAPO moyenne

HTP postcapillaire et précapillaire combinée



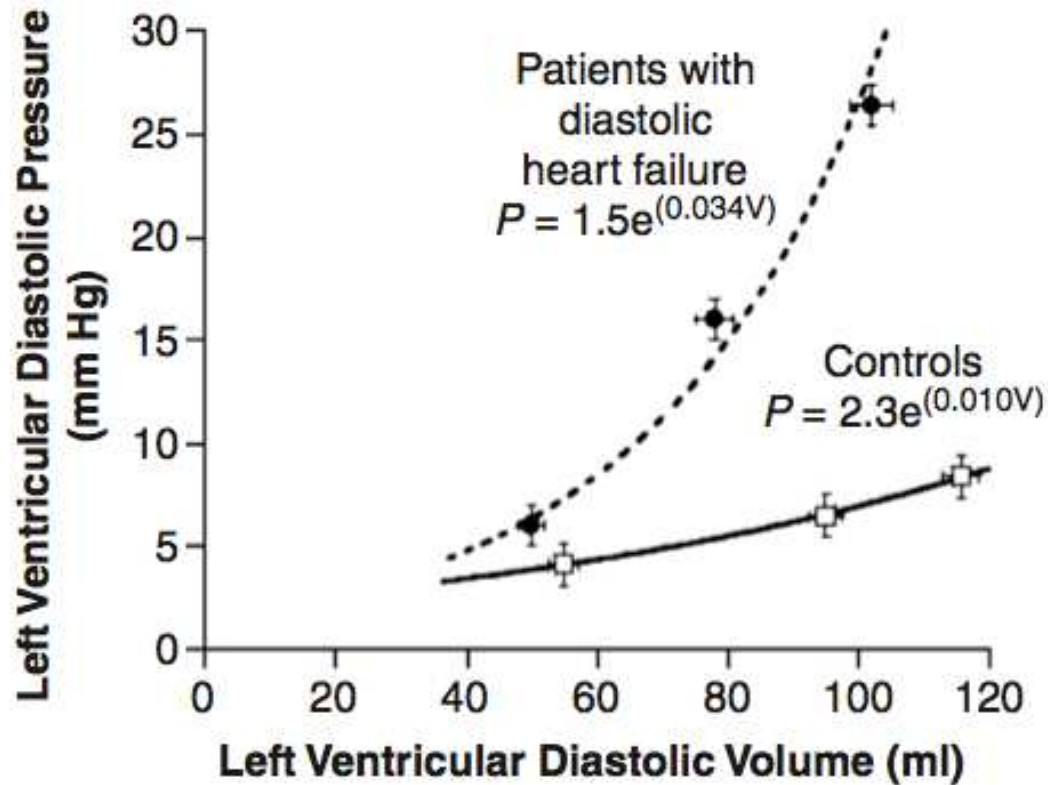
HTP du groupe 2

Traitement

- Optimisation du traitement de la cardiopathie gauche (I-C) et des maladies associées (ex : BPCO, syndrome d'apnée du sommeil, etc.) (I-C)
- L'utilisation des médicaments de l'HTAP n'est pas recommandée (III-C)
- Adresser à un centre de référence ou de compétences de l'HTP en cas de GPD et/ou de RVP élevés (IIa-C) études cliniques →

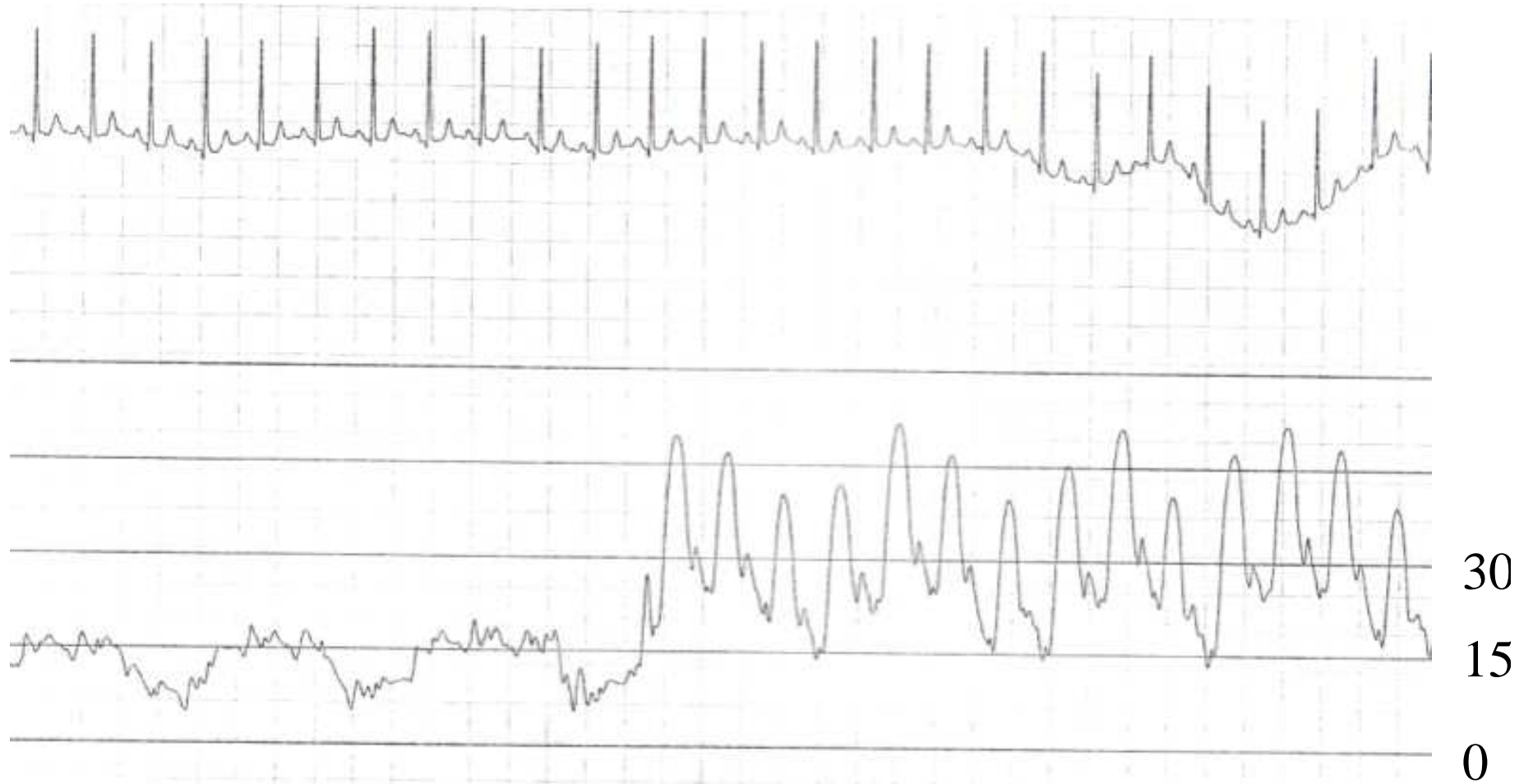
Epreuve de remplissage pour différencier HTP groupe 1/groupe 2 ?

- Augmentation de la rigidité VG
- Elévation anormale de PTDVG avec l'augmentation du volume télédiastolique



Haddad et al *progress in cardiovascular diseases* 2011

Pressions avant remplissage



PAP0 après Remplissage

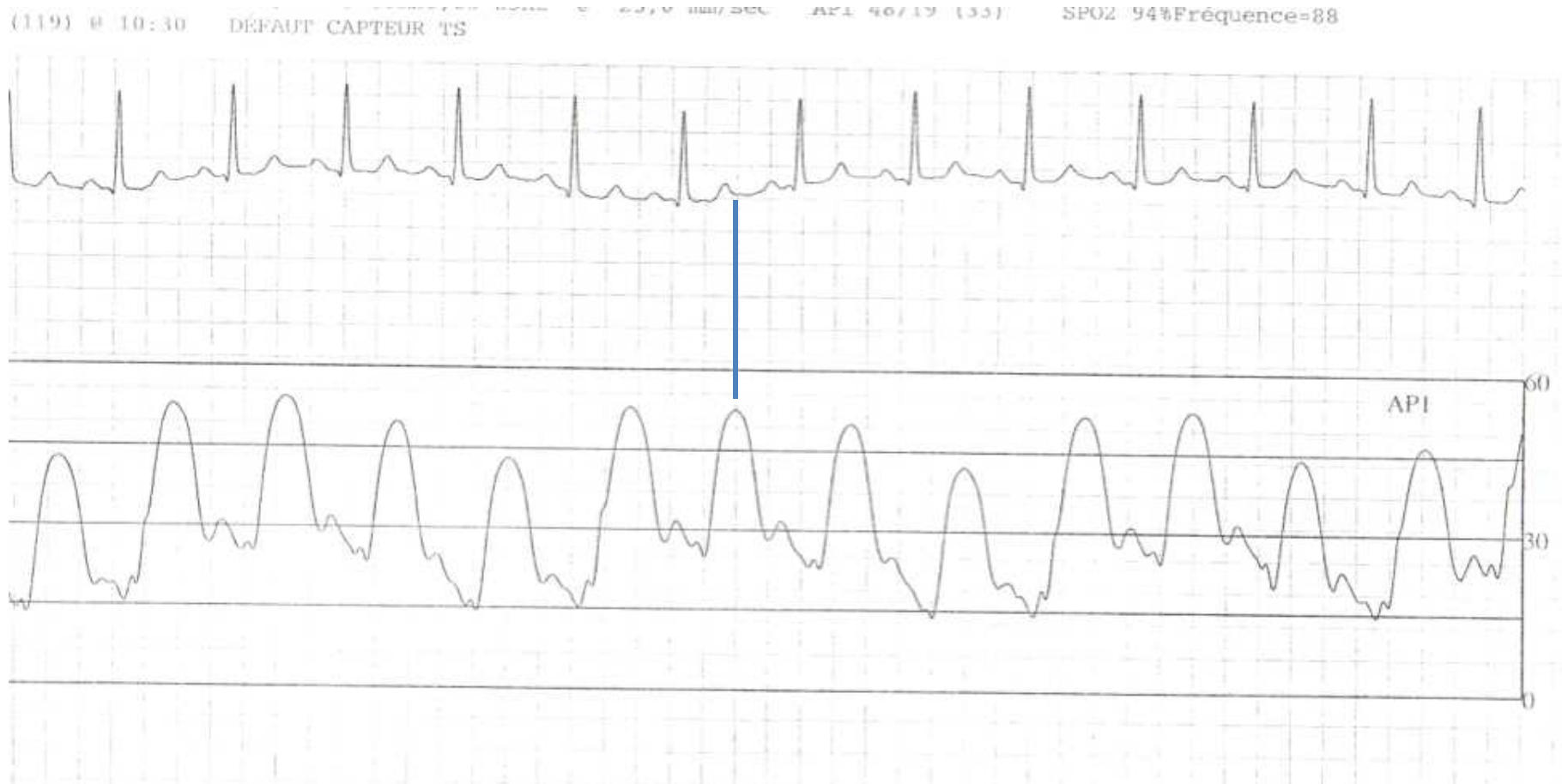
11/03/17

Alarme ARRÊT

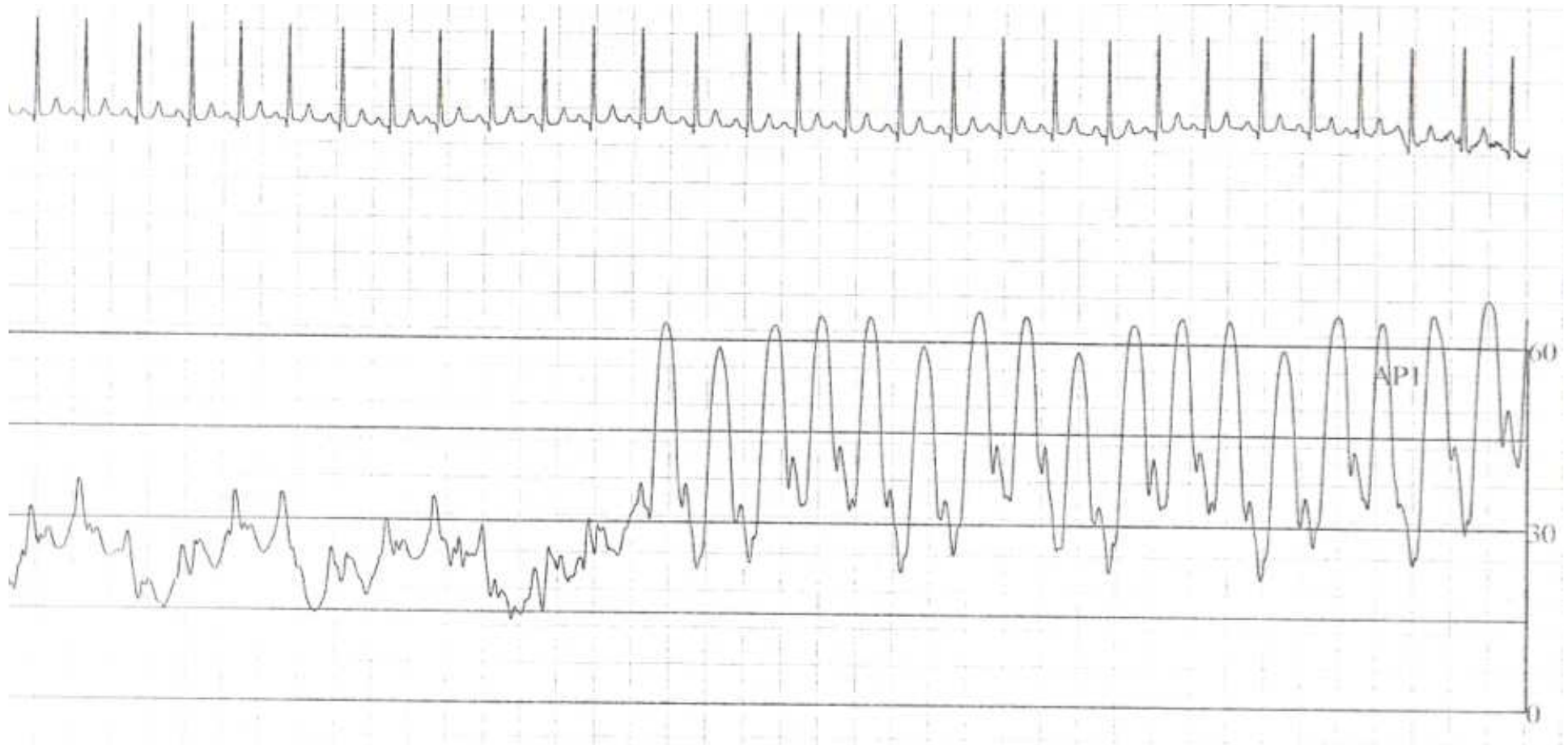
V 0,5mm J+60ms 0,05-25Hz @ 25,0 mm/sec AP1 23/15 (18) SPO2 91% Fréquence=86
Dernière MOY 5,43 @ 10:43



Ondes « v » à différencier d'une occlusion incomplète : cf ECG



Remplissage (500 cc) + EMI



HTP du groupe 3 (maladies pulmonaires et/ou hypoxie)

Classification

3. Hypertension pulmonaire due à des maladies respiratoires chroniques et/ou à une hypoxie

3.1 Bronchopneumopathie chronique obstructive

3.2 Pneumopathies interstitielles

3.3 Autres maladies respiratoires restrictives et/ou obstructives

3.4 Syndrome d'apnée du sommeil

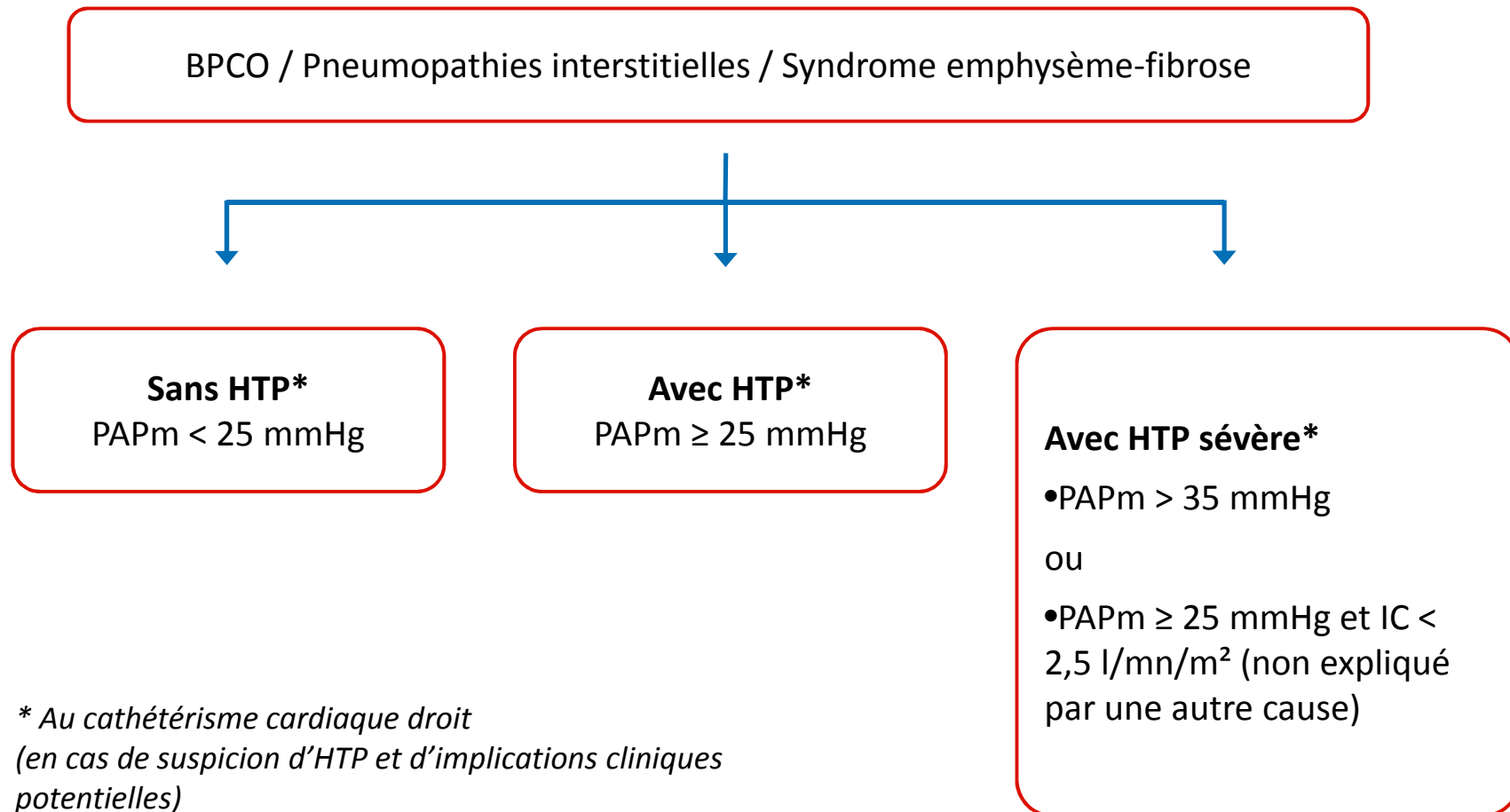
3.5 Syndromes d'hypoventilation alvéolaire

3.6 Séjour prolongé en altitude

3.7 Anomalies du développement

HTP du groupe 3 (maladies pulmonaires et/ou hypoxie) (1)

Définition hémodynamique (adapté du tableau 32)



HTP du groupe 3 (maladies pulmonaires et/ou hypoxie)

Traitement

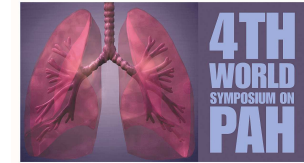
- Oxygénothérapie en cas d'hypoxémie (I-C)
- Optimiser le traitement de la maladie pulmonaire sous-jacente (I-C)
- Les traitements de l'HTAP ne sont pas recommandés (III-C)

Classification

4. Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique et autres obstructions artérielles pulmonaires

- 4.1** Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique
- 4.2** Autres obstructions artérielles pulmonaires
 - 4.2.1** Angiosarcome
 - 4.2.2** Autres tumeurs intravasculaires
 - 4.2.3** Artérite
 - 4.2.4** Sténoses artérielles pulmonaires congénitales
 - 4.2.5** Parasites (hydatidose)

Groupe 4 : Maladie thrombo-embolique chronique



Obstruction par des caillots fibrineux, organisés, puis apparition de lésion d'artériopathie secondaire des petits vaisseaux

Condition médicales favorisantes

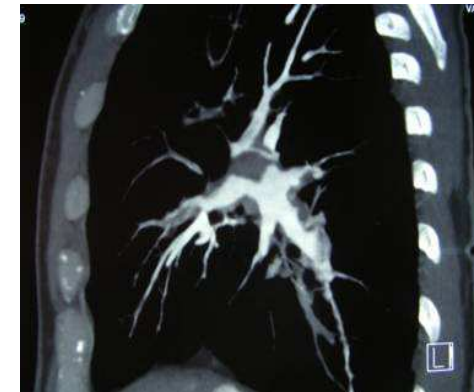
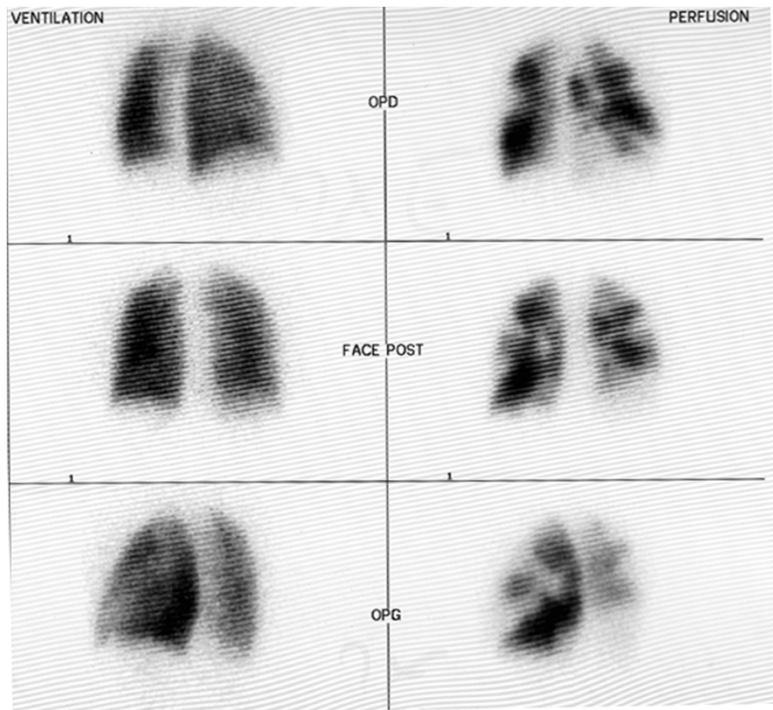
Splénectomie

APL

Maladie inflammatoire tube digestif

CIP

- **Scintigraphie +++**
- **angioscanner (angiographie**



HTP du groupe 4 (HTP thromboembolique chronique)

Traitement

- Traitement anticoagulant à vie (I-C)
- Évaluation de l'opérabilité
 - Chez tous les patients (I-C)
 - Par une équipe multidisciplinaire d'experts (I-C)
- La thromboendartériectomie (TEA) est le traitement de choix chez les patients opérables (I-C)
- Traitement médical (I-B / IIb-B) chez les patients
 - Techniquement inopérables
 - Ou présentant un risque chirurgical inacceptable
 - Ou avec HTP persistante ou récidivante après TEA
- Alternative au traitement médical :
l'angioplastie
pulmonaire est une nouvelle modalité
thérapeutique pratiquée dans des centres
hautement spécialisés (IIb-C)



HTP du groupe 4 (HTP thromboembolique chronique)

Diagnostic

- Pas de place pour un dépistage de routine de l'HTP-TEC après une embolie pulmonaire
- Algorithme diagnostique spécifique incluant la scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion : en cas de défauts de perfusion avec ventilation normale
 - Adresser au centre de référence de l'HTP (équipe multidisciplinaire avec service de chirurgie thoracique spécialisée)
 - Angioscanner thoracique et angiographie pulmonaire
 - Cathétérisme cardiaque droit



ESC/ERS GUIDELINES



En conclusion

- HTAP ≠ HTP
- Rôle essentiel Echographie (screening, suivi)
- KT droit reste indispensable (diagnostic, suivi, sévérité)
- Démarche diagnostique bien codifiée (Evaluation complète indispensable)
- Evaluation multifactorielle du risque guide la thérapeutique
- Efficacité des traitements combinés apparaît de plus en plus évidente
- Stratégies thérapeutiques et molécules restent des sujets de discussion et d'étude

BACK UP DIA

CENTRE DE RÉFÉRENCE

PARIS (AP-HP)

Hôpital Antoine Béclière

Gérald Simonneau

CENTRES DE COMPÉTENCES

BORDEAUX

Hôpital du Haut Levêque
Claire Dromer

BREST

Hôpital de la Cavale
Blanche
Irène Frachon

CAEN

Hôpital Côte de Nacre
Emmanuel Bergot

CLERMONT-FERRAND

Hôpital Gabriel Montpied
Claire Dauphin
HGM St-Jacques
Hôtel-Dieu

DIJON

Hôpital du Bocage
Claudio Rabec

LILLE

Hôpital Claude Huriez
Hôpital Calmette
Hôpital Cardiologique
Pascal de Groot

LIMOGES

Hôpital du Cluzeau
Hôpital de la mère
et de l'Enfant
Hôpital Dupuytren
François Vincent

LYON (HCL)/ GRENOBLE

Hôpital Louis Pradel
Jean-François Cordier
CHU de Grenoble

MARSEILLE (AP-HM)

Hôpital de la Timone
Gilbert Habib
Hôpital Sainte Marguerite
Martine Reynaud Gaubert

MONTPELLIER

Hôpital Arnaud
de Villeneuve
Arnaud Bourdin

NANCY

Hôpitaux de Brabois
CHU de Nancy
François Chabot

NANTES

Hôpital Laënnec
CHU de Nantes
Alain Haloun

NICE

Hôpital Pasteur
CHU de Nice
Franck Lemoigne

POITIERS

CHU - La Milétrie
Pascal Roblot

REIMS

Hôpital Robert Debré
CHU REIMS
Roland Jaussaud
American Memorial
Hospital

RENNES

CHU Pontchaillou
Céline Chabanne
Hôpital Sud

ROUEN

CHU Hôpitaux
de Rouen
Fabrice Bauer

STRASBOURG

CHU Hôpital Civil
Matthieu Canuet

TOULOUSE

Hôpital Larrey
Alain Didier
Hôpital des Enfants

TOURS

CHU de Tours,
Hopital Bretonneau
Patrice Diot
Centre Pédiatrique
Gatien de Clocheville

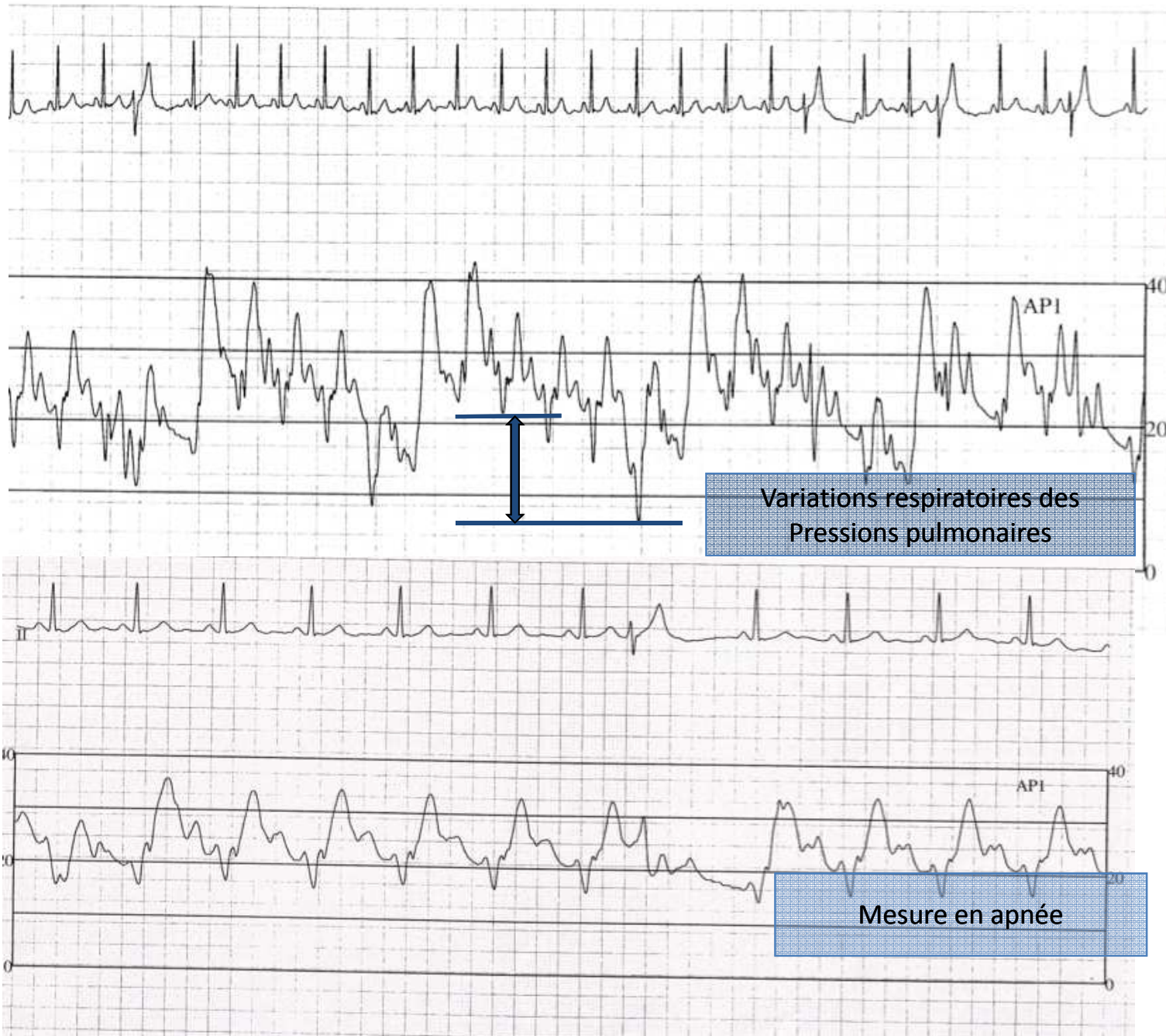
RÉUNION

Groupe Hospitalier
Sud Réunion
Patrice Poubeau

MARTINIQUE

Hôpital Pierre
Zobda-Quitman
Jocelyn Inamo

■ Coordonnateurs des Centres de compétences



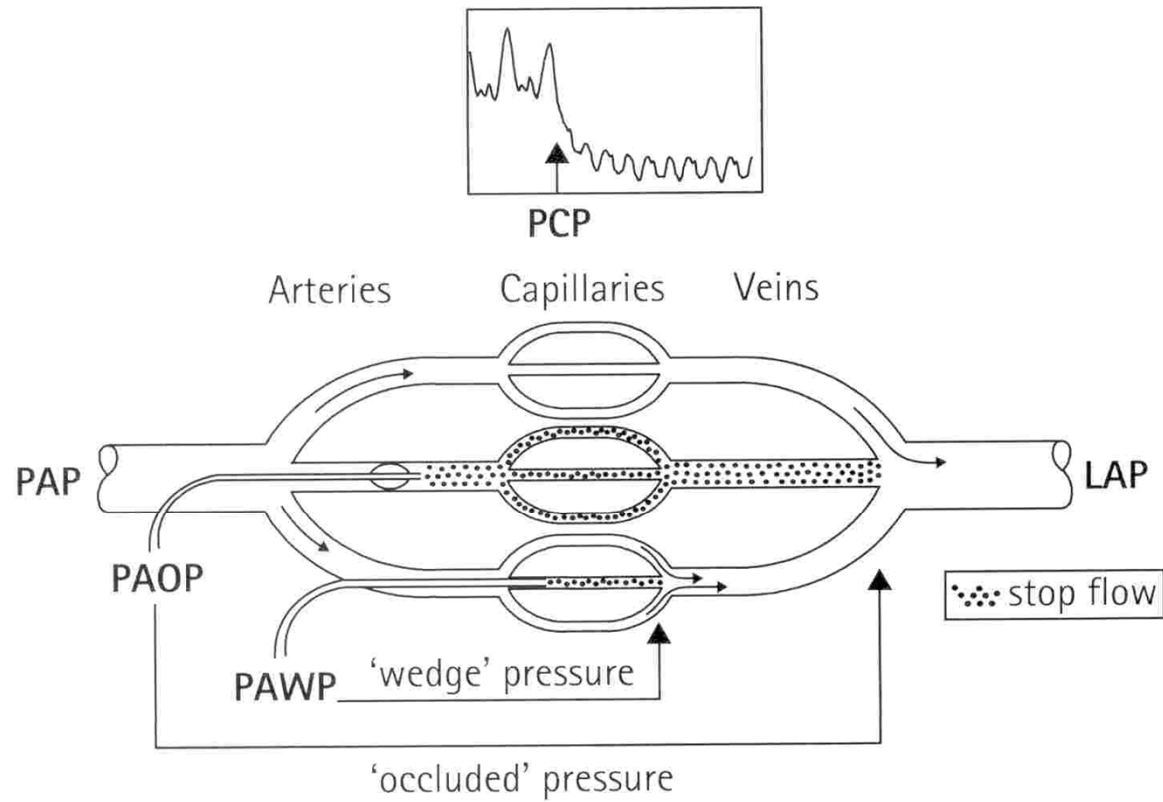
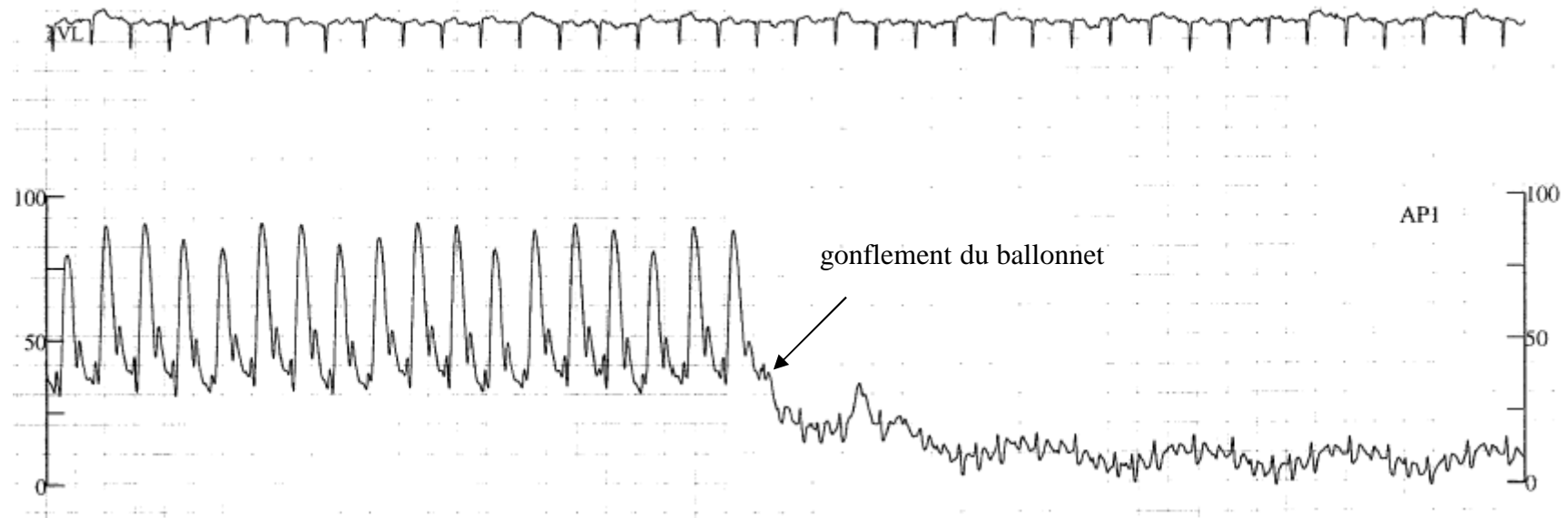
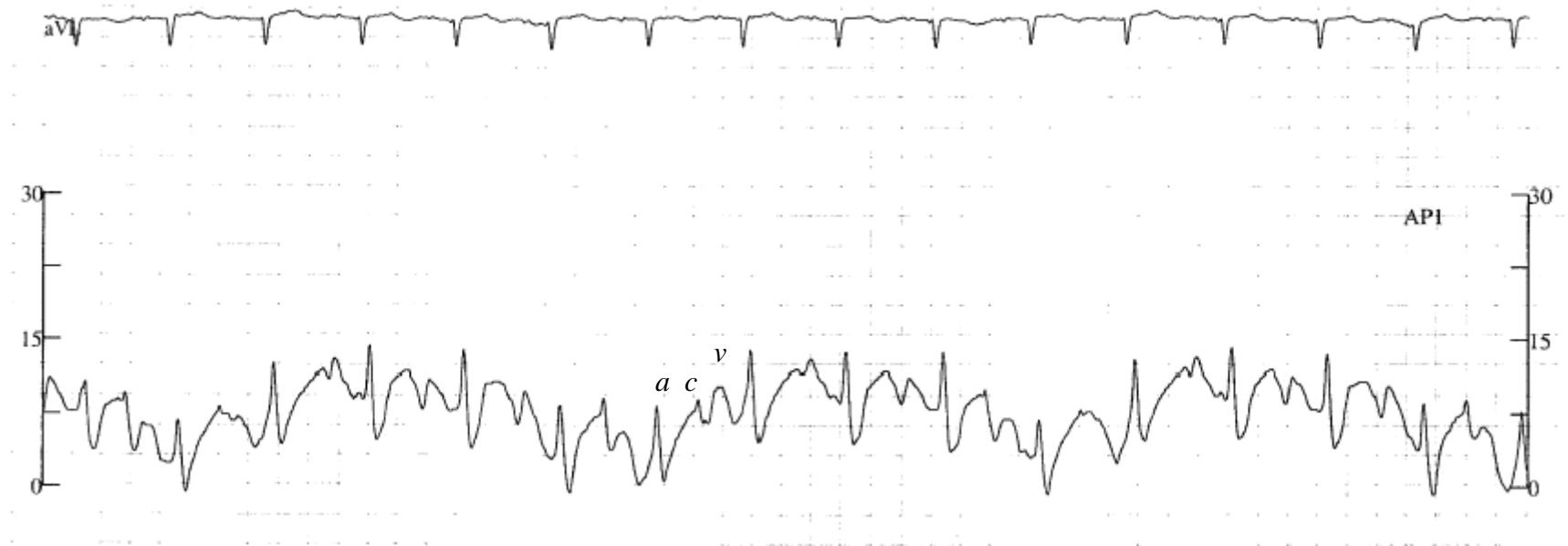


Figure 1.2 Occluded pulmonary artery pressure (PAOP) is not pulmonary artery wedge pressure (PAWP) or pulmonary capillary pressure (PCP). Stippled areas indicate stop flow.

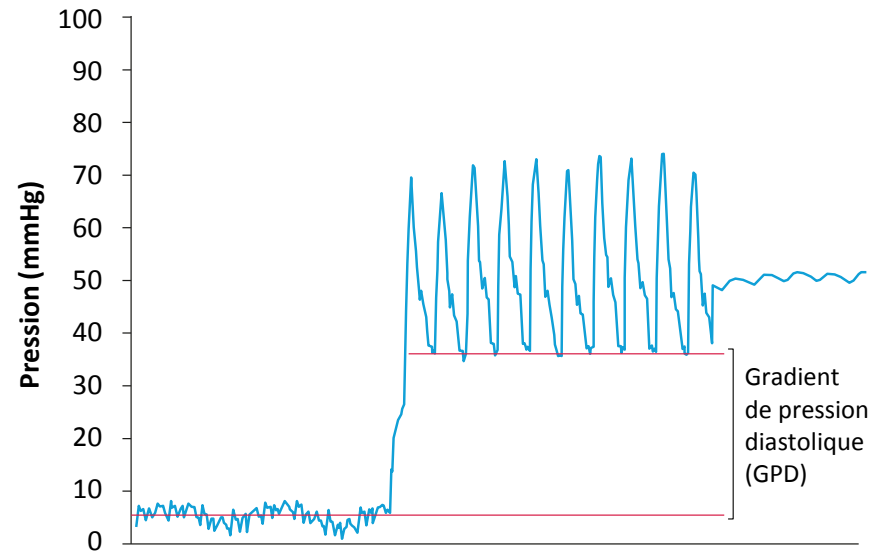
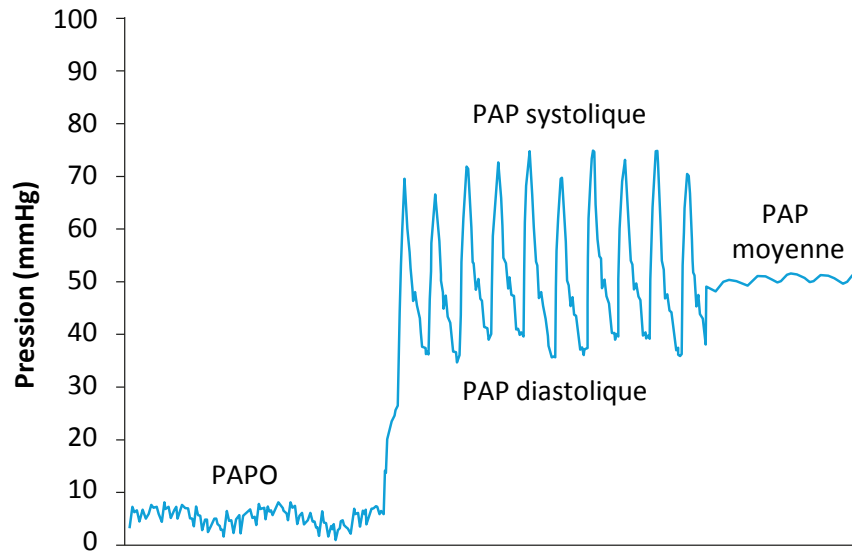


Tracé de pression artérielle pulmonaire puis pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO).

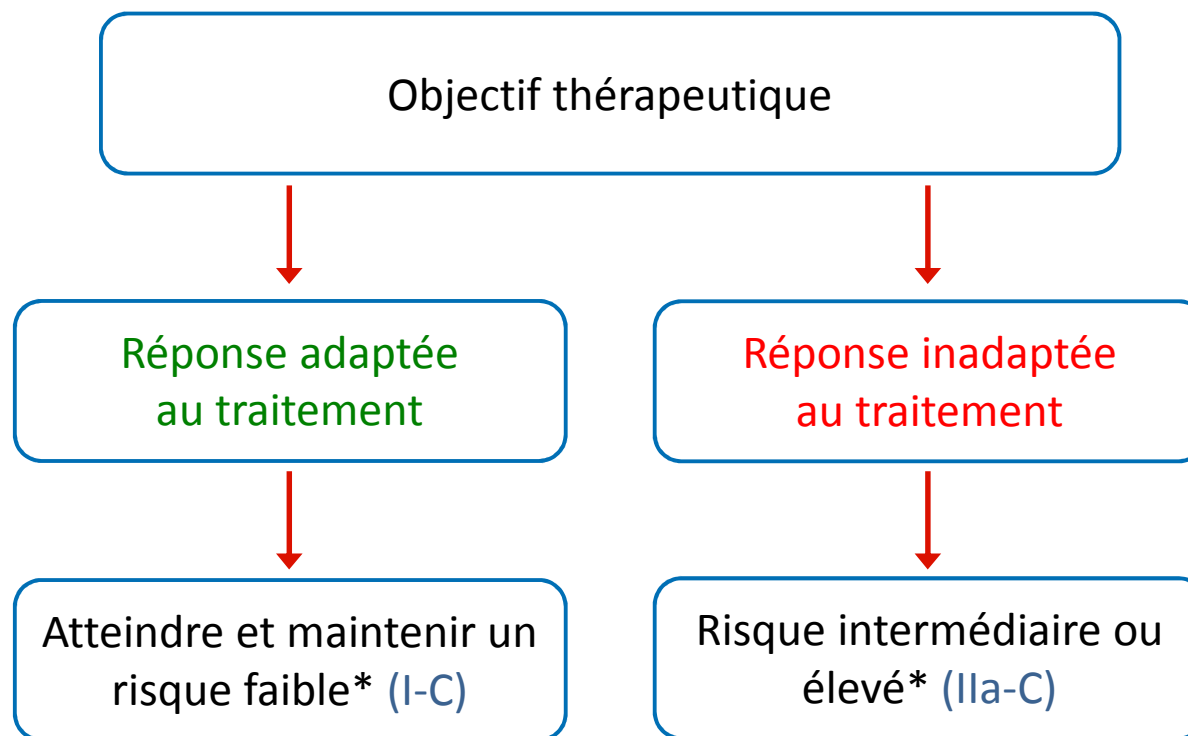


Pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO); on retrouve les ondes *a*, *c* et *v*.

HTP précapillaire



Objectif thérapeutique à individualiser pour chaque patient



** La plupart des valeurs utilisées pour l'évaluation du risque repose sur des avis d'experts.
Les facteurs individuels du patient sont à prendre en compte.*

Évaluation du risque dans l'HTAP

- À réaliser tous les 3 à 6 mois dans un centre de référence ou de compétences chez les patients stables (I-C)
- Sur la base d'un ensemble de paramètres (*adapté des tableaux 13 et 14*) (I-C)

Cliniques	Signes d'insuffisance ventriculaire droite, progression des symptômes, syncope	Évaluation de la fonction ventriculaire droite	Taux plasmatique de NT-proBNP
Mesure de la capacité à l'effort	Classe fonctionnelle NYHA : marqueur pronostique +++		Imagerie (échocardiographie, IRM)
	Distance parcourue au test de marche de 6 minutes et/ou épreuve d'effort		Hémodynamique

- **Information pronostique** (risque faible, intermédiaire, élevé) de décès à 1 an
- **À individualiser pour chaque patient** (étiologie de l'HTAP, rapidité de la progression de la maladie, symptômes, comorbidités, âge et traitements)

Modalités de suivi à individualiser pour chaque patient

	Évaluation initiale (avant traitement)	Tous les 3-6 mois	Tous les 6-12 mois	3-6 mois après tout changement de traitement	En cas d'aggravation clinique
Examen clinique, CF NYHA, ECG	✓	✓	✓	✓	✓
TM6 et score de Borg	✓	✓	✓	✓	✓
Épreuve d'effort	✓		✓		✓
Échographie cardiaque	✓		✓	✓	✓
Biologie courante incluant BNP/NT-proBNP	✓	✓	✓	✓	✓
Biologie autre	✓		✓		✓
GDS (ou SpO ₂)	✓		✓	✓	✓
Cathétérisme cardiaque droit	✓		✓	✓	✓

HTP du groupe 2 recommandations

- Recherche autre cause susceptible d'expliquer l'HTP (I C)
- En cas d'exploration hémodynamique :
 - la pratiquer en euvoémie (I C)
 - (*discuter remplissage et effort*)
- L'utilisation des traitements validés dans l'HTAP n'est pas indiquée dans l'HTP du groupe 2 (III C)
- Patient avec atteinte pré et post capillaire discutés au cas par cas