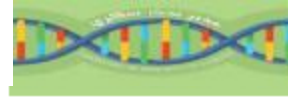




UNIVERSITY  
ABOUBEKR  
BELKAID



LABORATORY OF RESEARCH ON DIABETES

مختبر بحن سكري

« LAREDIAB »

Code ATRSS/DGRST N° W0417700



ACADEMIC HOSPITAL  
TIDJANI DAMERDJI

4<sup>th</sup> SÉMINAIRE OF LAREDIAB

10<sup>th</sup> CONGRESS OF AMIWT

# Actualités sur l'hypertension artérielle pulmonaire

Dr Bensefia Amel - Pr A.Lounici

Friday 10 & Saturday 11 June 2022

FACULTY OF SNV/STU - UNIVERSITY OF TLEMCEM

REVIEW ARTICLE

Darren B. Taichman, M.D., Ph.D., *Editor*

# Pulmonary Arterial Hypertension

Paul M. Hassoun, M.D.

N ENGL J MED 385;25 NEJM.ORG DECEMBER 16, 2021

The New England Journal of Medicine

# Definitions : Pulmonary Hypertension (HTP)

- L'hypertension pulmonaire (HTP) est caractérisée par une augmentation de la pression artérielle pulmonaire, définie actuellement hémodynamiquement par :  
→ **PAPm > 20 mmHg** par cathétérisme cardiaque droit au repos.

New definition of pulmonary hypertension according to  
World Symposium of Pulmonary Hypertension 2018

# Definitions : Arterial Pulmonary Hypertension (HTAP)

Syndrome caractérisé par un remodelage marqué de la paroi vasculaire pulmonaire, et une augmentation progressive des résistances à l'écoulement sanguin .

→ Remodelage et hypertrophie du VD.

→ Le décès résulte de l'ICD si l'HTAP demeure non traitée.

# Hemodynamic Definition : precapillary Vs Post capillary Arterial Pulmonary Hypertension

- **HTP** : PAP m > 20mmHg : cathétérisme cardiaque droit.
- **Precapillary HTP** : PAPO <15mmHg, ↑résistances vasculaires pulmonaires  $\geq 3$ WU (Wood Units).
- **Post capillary HTP** : PAPO >15mmHg , R <3WU.

Definitions	Characteristics	Clinical groups <sup>#</sup>
<b>Pre-capillary PH</b>	mPAP >20 mmHg PAWP ≤15 mmHg PVR ≥3 WU	1, 3, 4 and 5
<b>Isolated post-capillary PH (IpcPH)</b>	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR <3 WU	2 and 5
<b>Combined pre- and post-capillary PH (CpcPH)</b>	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR ≥3 WU	2 and 5

mPAP: mean pulmonary arterial pressure; PAWP: pulmonary arterial wedge pressure; PVR: pulmonary vascular resistance; WU: Wood Units. <sup>#</sup>: group 1: PAH; group 2: PH due to left heart disease; group 3: PH due to lung diseases and/or hypoxia; group 4: PH due to pulmonary artery obstructions; group 5: PH with unclear and/or multifactorial mechanisms.

# Historique

- 1ere description anatomique de l'hypertension pulmonaire: Von Romberg.
- 1929: premier cathétérisme cardiaque droit humain par Forsmann sur lui-même.
- Années 1940 une vague d'observations physiologiques sur le cœur et la circulation pulmonaire par :Cournand et Richards.
- 1965: Prix Noble de médecine : *Forsmann, Cournand, Richards* .

## The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1956

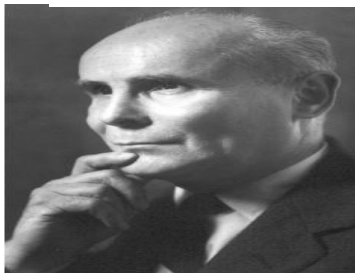


Photo from the Nobel Foundation archive.  
André Frédéric Cournand



Photo from the Nobel Foundation archive.  
Werner Forssmann



Photo from the Nobel Foundation archive.  
Dickinson W. Richards

- *Richards: « de nombreuses formes et degrés d'atteinte ont été définis et leurs réponses au traitement ont été mesurées. »*

# Historique

- 1951: Dresdale: première série de patients atteints d'hypertension pulmonaire de cause inconnue , définie comme « hypertension pulmonaire primaire ».
- 1960: épidémie d'hypertension pulmonaire primaire associée à l'utilisation de l'aminorex.
- 1973 : 1<sup>er</sup> Symposium Mondial sur l'HTP (WSPH): HTP primitive / HTP secondaire à une affection.
- 1998 : 2<sup>ème</sup> symposium sur l'HTP: individualisation des groupes.
- 2008 : classification en 5 groupes (Dana point).
- 2013: quelques modifications.
- 2018-2019: classification actuelle .



# Classification

- ❑ Basée sur les données du symposium mondial de l'hypertension pulmonaire (WSHP) en 2018 , prenant en compte les caractéristiques cliniques et hémodynamiques de chaque groupe.
- ❑ 5 groupes++

## 1 PAH

### Subcategory

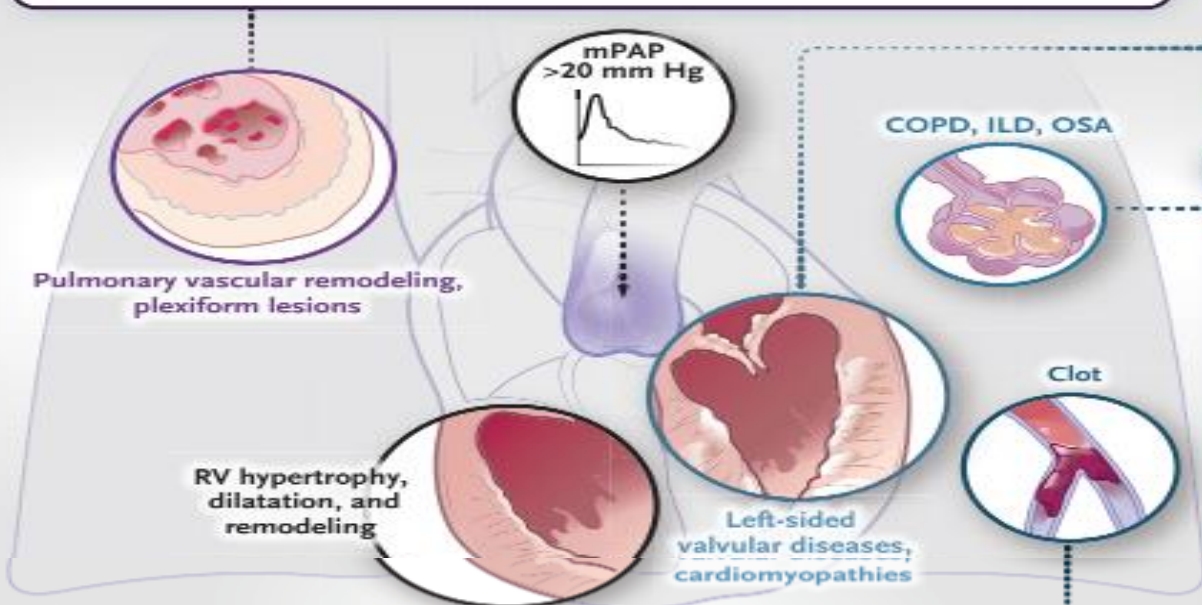
- 1.1 Idiopathic PAH
- 1.2 Heritable PAH
- 1.3 Drug- and toxin-induced PAH
- 1.4 PAH associated with:
  - 1.4.1 Connective-tissue disease
  - 1.4.2 HIV infection
  - 1.4.3 Portal hypertension
  - 1.4.4 Congenital heart disease
  - 1.4.5 Schistosomiasis
- 1.5 PAH long-term responders to calcium-channel blockers
- 1.6 PAH with overt features of venous or capillary involvement (PVOD or PCH)
- 1.7 Persistent PH of the newborn

### Clinical characteristics

- Symptoms and signs of PAH (exertional dyspnea, syncope, elevated jugular-vein pressure, pedal edema)
- Signs of connective tissue disease, HIV infection, or liver disease
- Echocardiographic signs limited to right heart chambers
- Other features (history of substance abuse [e.g., methamphetamines], exposure to drugs or toxins [e.g., fenfluramine, dexfenfluramine, dasatinib], family history)

### Hemodynamic profile

- Precapillary PH (mPAP >20 mm Hg, PAWP ≤15 mm Hg, PVR ≥3 WU)



## 2 PH due to left-sided heart disease

### Subcategory

- 2.1 PH due to heart failure with preserved LVEF
- 2.2 PH due to heart failure with reduced LVEF
- 2.3 Valvular heart disease
- 2.4 Congenital or acquired cardiovascular conditions leading to postcapillary PH

### Clinical characteristics

- Symptoms and signs of left-sided or valvular heart disease
- Echocardiographic signs of left-sided or valvular heart disease in addition to right-sided heart signs

### Hemodynamic profile

- Isolated postcapillary PH (mPAP >20 mm Hg, PAWP >15 mm Hg, PVR <3 WU)
- Combined precapillary and postcapillary PH (mPAP >20 mm Hg, PAWP >15 mm Hg, PVR ≥3 WU)

## 3 PH due to lung disease, hypoxia, or both

### Subcategory

- 3.1 Obstructive lung disease
- 3.2 Restrictive lung disease
- 3.3 Other lung disease with mixed restrictive-obstructive pattern
- 3.4 Hypoxia without lung disease
- 3.5 Developmental lung disorders

### Clinical characteristics

- Predominant clinical feature: chronic hypoxia at rest or with exercise
- Abnormal pulmonary-function tests and chest imaging
- Abnormal polysomnogram

### Hemodynamic profile

- Precapillary PH unless associated with coexisting condition (e.g., left-sided heart disease)

## 5 PH with multifactorial or unclear mechanisms

### Subcategory

- 5.1 Hematologic disorders
- 5.2 Systemic and metabolic disorders (e.g., pulmonary Langerhans-cell histiocytosis, Gaucher's disease, glycogen storage disease, neurofibromatosis, and sarcoidosis)
- 5.3 Others (e.g., chronic renal failure with or without hemodialysis and fibrosing mediastinitis)
- 5.4 Complex congenital heart disease

### Clinical characteristics

- Symptoms and signs of underlying disease (e.g., anemia, metabolic disorders)

### Hemodynamic profile

- Precapillary PH (e.g., hemoglobinopathies or myeloproliferative disease)
- Isolated postcapillary PH or combined precapillary and postcapillary PH

## 4 PH due to pulmonary-artery obstructions

### Subcategory

- 4.1 Chronic thromboembolic PH
- 4.2 Other pulmonary-artery obstructions

### Clinical characteristics

- Symptoms and signs of PH
- Abnormal ventilation-perfusion scan, computed tomographic angiography, or both
- Cancer

### Hemodynamic profile

- Precapillary PH unless associated with coexisting condition (e.g., left-sided heart disease)

# 1 PAH

## Subcategory

- 1.1 Idiopathic PAH
- 1.2 Heritable PAH
- 1.3 Drug- and toxin-induced PAH
- 1.4 PAH associated with:
  - 1.4.1 Connective-tissue disease
  - 1.4.2 HIV infection
  - 1.4.3 Portal hypertension
  - 1.4.4 Congenital heart disease
  - 1.4.5 Schistosomiasis
- 1.5 PAH long-term responders to calcium-channel blockers
- 1.6 PAH with overt features of venous or capillary involvement (PVOD or PCH)
- 1.7 Persistent PH of the newborn

## Clinical characteristics

- Symptoms and signs of PAH (exertional dyspnea, syncope, elevated jugular-vein pressure, pedal edema)
- Signs of connective tissue disease, HIV infection, or liver disease
- Echocardiographic signs limited to right heart chambers
- Other features (history of substance abuse [e.g., methamphetamines], exposure to drugs or toxins [e.g., fenfluramine, dexfenfluramine, dasatinib], family history)

## Hemodynamic profile

- Precapillary PH (mPAP >20 mm Hg, PAWP ≤15 mm Hg, PVR ≥3 WU)

## 2 PH due to left-sided heart disease

### Subcategory

- 2.1 PH due to heart failure with preserved LVEF
- 2.2 PH due to heart failure with reduced LVEF
- 2.3 Valvular heart disease
- 2.4 Congenital or acquired cardiovascular conditions leading to postcapillary PH

### Clinical characteristics

- Symptoms and signs of left-sided or valvular heart disease
- Echocardiographic signs of left-sided or valvular heart disease in addition to right-sided heart signs

### Hemodynamic profile

- Isolated postcapillary PH (mPAP >20 mm Hg, PAWP >15 mm Hg, PVR <3 WU)
- Combined precapillary and postcapillary PH (mPAP >20 mm Hg, PAWP >15 mm Hg, PVR  $\geq$ 3 WU)

### 3 PH due to lung disease, hypoxia, or both

#### Subcategory

- 3.1 Obstructive lung disease
- 3.2 Restrictive lung disease
- 3.3 Other lung disease with mixed restrictive–obstructive pattern
- 3.4 Hypoxia without lung disease
- 3.5 Developmental lung disorders

#### Clinical characteristics

- Predominant clinical feature: chronic hypoxia at rest or with exercise
- Abnormal pulmonary-function tests and chest imaging
- Abnormal polysomnogram

#### Hemodynamic profile

- Precapillary PH unless associated with coexisting condition (e.g., left-sided heart disease)

## 4 PH due to pulmonary-artery obstructions

### Subcategory

4.1 Chronic thromboembolic PH

4.2 Other pulmonary-artery obstructions

### Clinical characteristics

- Symptoms and signs of PH
- Abnormal ventilation–perfusion scan, computed tomographic angiography, or both
- Cancer

### Hemodynamic profile

- Precapillary PH unless associated with coexisting condition (e.g., left-sided heart disease)

## 5 PH with multifactorial or unclear mechanisms

### Subcategory

- 5.1 Hematologic disorders
- 5.2 Systemic and metabolic disorders (e.g., pulmonary Langerhans-cell histiocytosis, Gaucher's disease, glycogen storage disease, neurofibromatosis, and sarcoidosis)
- 5.3 Others (e.g., chronic renal failure with or without hemodialysis and fibrosing mediastinitis)
- 5.4 Complex congenital heart disease

### Clinical characteristics

- Symptoms and signs of underlying disease (e.g., anemia, metabolic disorders)

### Hemodynamic profile

- Precapillary PH (e.g., hemoglobinopathies or myeloproliferative disease)
- Isolated postcapillary PH or combined precapillary and postcapillary PH

# Un problème de santé mondial

- ❑ Prévalence variable selon la classification du groupe WSPH.
  
- ❑ HTAP (groupe 1) :
  - **Prévalence:** 25 personnes/1million d'habitants (femmes++) dans les pays occidentaux
  - **Incidence annuelle:** de 2 à 5 cas par million.
  
- ❑ La maladie est plus grave chez les hommes âgés , (groupe 2).
  
- ❑ Autres groupes: prévalence variable selon la cause:  
prévalence plus forte des HTP des cardiopathies congénitales et gauches ,maladies pulmonaires et infections virales (VIH+)



# Histopathologie

- Les anomalies histologiques sont complexes et variables (causes sous jacentes++)
- Les lésions communes : **Remodelage des trois couches** des parois vasculaires distales (50 à 500  $\mu\text{m}$ ).
- ✓ **une prolifération incontrôlée** de cellules endothéliales ,cellules musculaires lisses et fibroblastes.
- ✓ **Infiltration de cellules inflammatoires** .
- ✓ **Thrombose in situ**: activation plaquettaire , perte d'intégrité endothéliale.
- ✓ Extension de la couche musculaire lisse aux **capillaires distaux non musculaires**.
- ✓ Les lésions **plexiformes**: anastomoses des artères bronchiques ou les vasa vasorum pénétrant la structure de la paroi des vaisseaux pulmonaires.

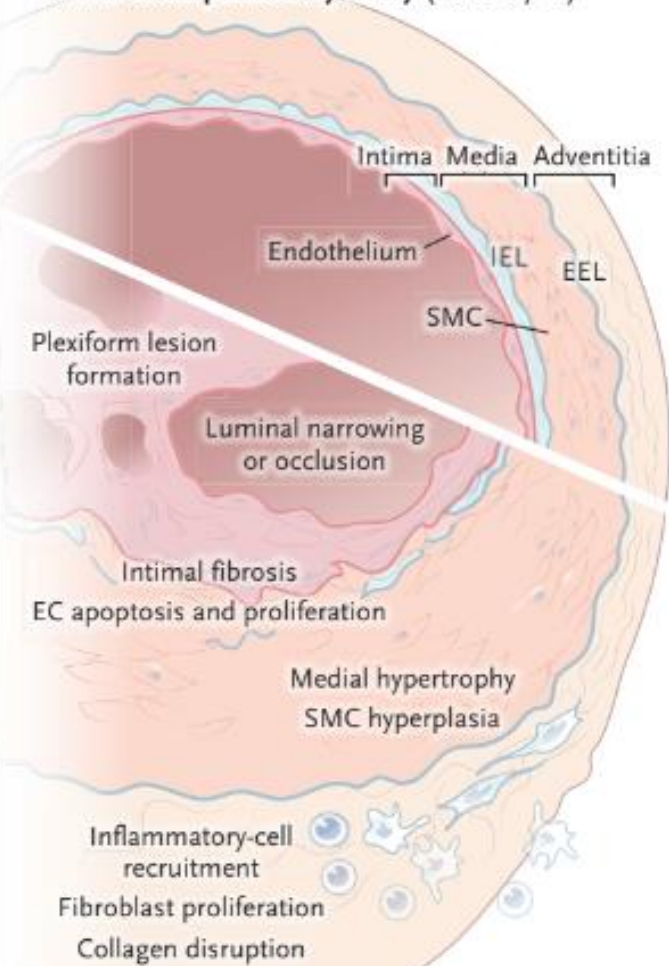


**Rétrécissement de la lumière ou oblitération complète des petits vaisseaux**

# Histopathologie

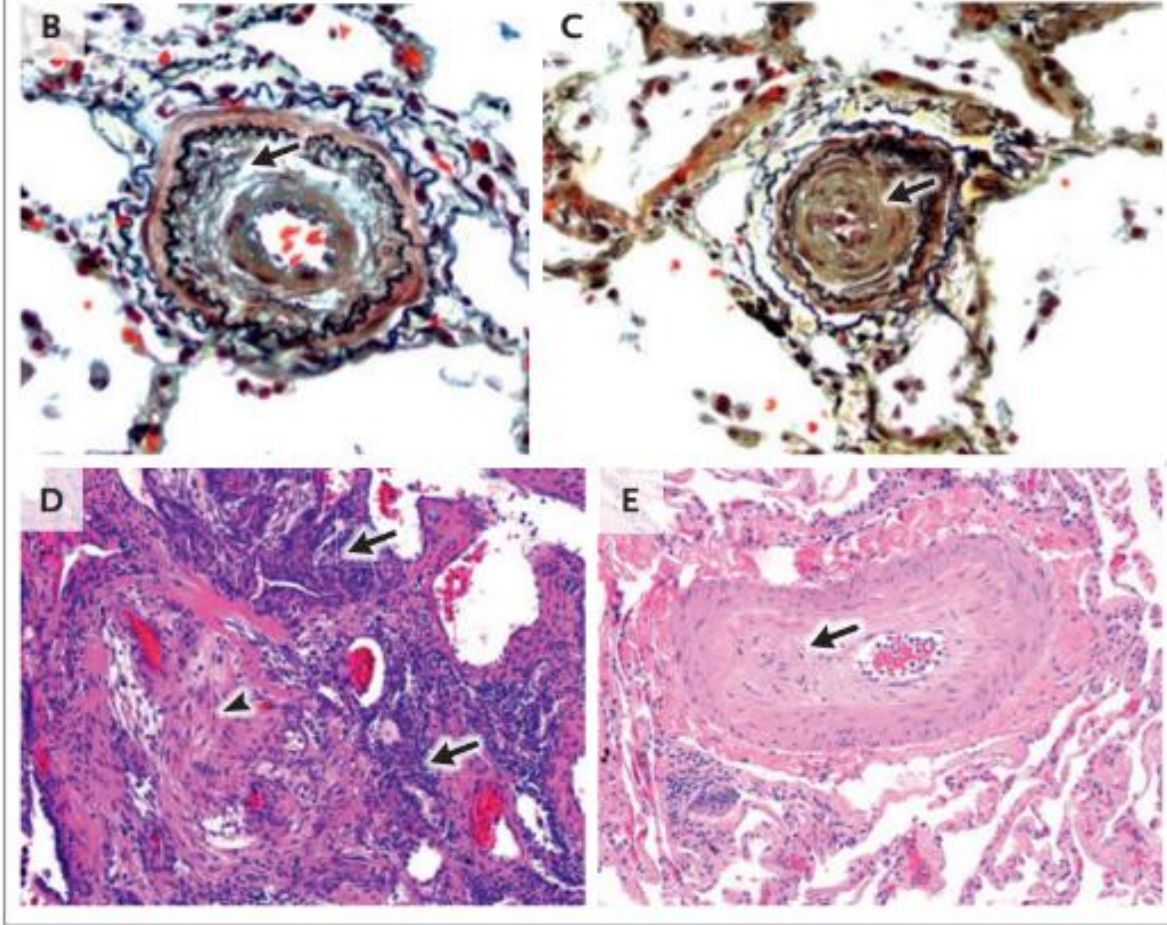
## A Shared Features of Vascular Remodeling in PAH

Normal distal pulmonary artery (50-500  $\mu\text{m}$ )



Remodeled pulmonary vessel in PAH

## Histologic Appearance of Vascular Remodeling



# Histopathologie

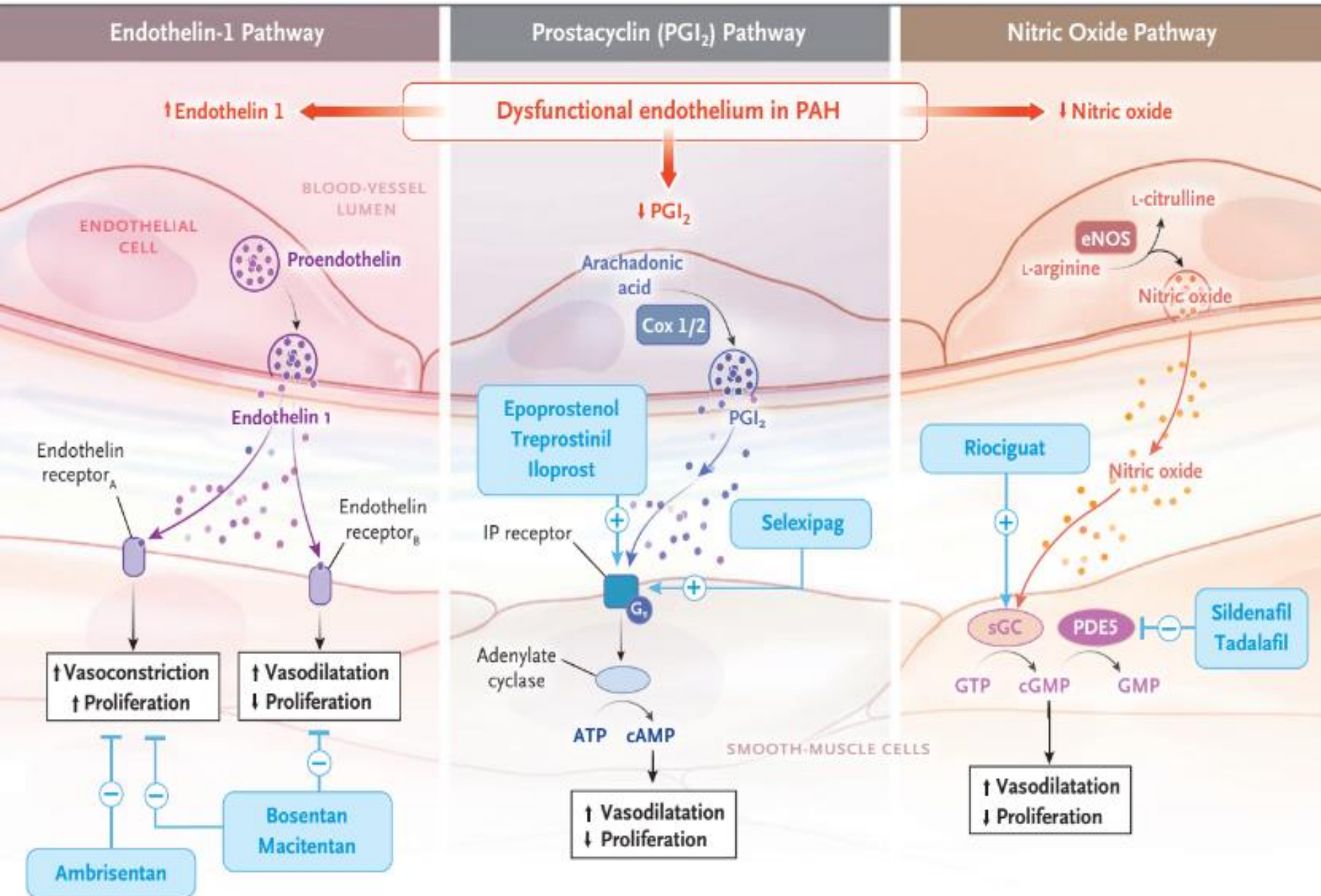
- Remodelage du VD:
- ✓ En réponse à une  $\nearrow$  des résistances vasculaires pulmonaires.
- ✓ Principal déterminant dans l'évolution et la survie .

→ Hypertrophie, dilatation cavitaire, dépôt de graisse,  
Fibrose , changements métaboliques.

# Physiopathologie

- Le dysfonctionnement endothélial est au premier plan: un déséquilibre entre une production insuffisante de molécules vasodilatatrices : **monoxyde d'azote (NO)** ,**prostacycline** , une production excessive de vasoconstricteurs tels que **l'endothéline** .
- **au cœur du processus de vasoconstriction, inflammation et croissance cellulaire incontrôlée.**
- les voies de ses médiateurs représentent aujourd'hui les principales cibles pharmacologiques des traitements spécifiques de l'HTAP.

# PHYSIOPATHOLOGIE



# Avancées génétiques

- Avancée majeure années 2000: découverte du rôle de certains gènes dans la physiopathologie de l'HTAP.
- **La mutations de BMPR-II: « Bone morphogenic protein »** un récepteur de type II de la superfamille du facteur de croissance transformant  $\beta$  (TGF- $\beta$ ).
- identifiées chez environ **80 %** des formes d'HTAP familiales et **20%** des formes sporadiques.
- La perte fonctionnelle de BMPR-II :
  - Dysfonction endothéliale
  - Altération de l'équilibre prolifération / apoptose.
- Transmission **autosomique dominante**.

# Avancées génétiques

- Identification d'autres mutations dans :
- **ACVRL1** :codant pour le récepteur de l'activine A de type II-like 1 [également connu sous le nom de kinase de type récepteur de l'activine 1]).
- **ENG** (codant pour l'endoglin).

**ACVRL1** et l'**endogline** participent à la signalisation BMPR-II par dimérisation.

# Avancées génétiques

Plus récemment : Identification d'autres mutations :

- **ATP13A3** (codant pour l'ATPase 13A3) ; **SOX17**, qui code pour la SRY-box 17 et est un facteur de risque majeur de maladie cardiaque congénitale.
- **AQP1** (codant pour l'aquaporine 1); et **GDF2** (codant pour le facteur de différenciation de croissance 2, également connu sous le nom de BMP9).
- **EIF2AK4**, qui code pour le facteur d'initiation de la traduction **eucaryote 2 alphakinase 4**, dans **l'hémangiomatose pulmonaire capillaire** et la **maladie veino-occlusive pulmonaire**.
- Plus récemment, **TET2**, codant pour la translocation dix-onze (tet) de la méthylcytosine dioxygénase 2, une enzyme clé dans la déméthylation de l'ADN.



# Génétique

## F Genes and Proteins Implicated in PAH

### Heritable PAH

BMP9, BMP10  
(*GDF2*, *BMP10*)

Endoglin  
(*ENG*)

BMPR-II  
(*BMPR2*)

ACVRL1  
(*ACVRL1*)

SMAD8<sup>P</sup>  
(*SMAD9*)

SMAD4  
(*SMAD4*)

TBX4  
(*TBX4*)

SOX17  
(*SOX17*)

Caveolin 1  
(*CAV1*)

K<sub>2p</sub>3.1  
(*KCNK3*)

K<sup>+</sup>

Aquaporin 1  
(*AQP1*)

H<sub>2</sub>O

K<sub>ATP</sub>  
(*ABCC8*)

K<sup>+</sup>

H<sup>+</sup> ATP13A3  
(*ATP13A3*)

ATP ADP

Endosome

Nucleus

Transcription factors

SMAD8<sup>P</sup>

SMAD4

SOX17

TBX4

BRE

Gene expression

PVOD and PCH

GCN2  
(*EIF2AK4*)

Integrated stress response

Mutation in:  
80% of inherited cases  
20% of sporadic cases

# Stratification du risque

- Les patients atteints d'HTP doivent être classés dès le Dg en groupes à risque faible, intermédiaire et élevé.
- Ce risque est évalué sur la base d'une combinaison de données cliniques, fonctionnelles et hémodynamiques.

# Stratification du risque

Determinants of prognosis <sup>a</sup> (estimated 1-year mortality)	Low risk <5%	Intermediate risk 5–10%	High risk >10%
Clinical signs of right heart failure	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope <sup>b</sup>	Repeated syncope <sup>c</sup>
WHO functional class	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165–440 m	<165 m
Cardiopulmonary exercise testing	Peak VO <sub>2</sub> >15ml/min/kg (>65% pred.) VE/VCO <sub>2</sub> slope <36	Peak VO <sub>2</sub> 11–15 ml/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO <sub>2</sub> slope 36–44.9	Peak VO <sub>2</sub> <11 ml/min/kg (<35% pred.) VE/VCO <sub>2</sub> slope ≥45
NT-proBNP plasma levels	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Imaging (echocardiography, CMR imaging)	RA area <18 cm <sup>2</sup> No pericardial effusion	RA area 18–26 cm <sup>2</sup> No or minimal, pericardial effusion	RA area >26 cm <sup>2</sup> pericardial effusion
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> <60%

Risk assesment in pulmonary hypertension

# Traitement

## Buts:

- Améliorer la survie
- Améliorer la qualité de vie
- Améliorer les symptômes et les capacités à l'effort
- Améliorer l'hémodynamique.

# Traitement

## Moyens :

- Mesures générales
- Traitement « conventionnel »
  - anticoagulants
  - diurétiques
  - Oxygène
- Traitement « spécifique »
  - inhibiteurs calciques
  - analogues de la prostacycline
  - antagonistes de l'endothéline
  - Stimulateur de la guanylyl –cyclase
  - inhibiteurs des PDE5
  - chirurgie (Thromboendartériectomie, atrio-septostomie, transplantation)

# Traitement

## Mesures générales:

- Grossesse est à éviter (I C)
- Efforts soutenus sont à éviter (III C)
- Vaccination : antigrippale et antipneumococcique (I C)
- Soutien psychosocial : (I C)
- En chirurgie : anesthésie péridurale doit être préférée par rapport à l'anesthésie générale (IIa C)
- Rehabilitation à l'effort : (IIa B)

# Traitement

## TRT conventionnel :

### – Diurétiques (I C)

- HTAP + signes cliniques d'**insuffisance cardiaque droite**
- Furosémide (20 a 400 mg/jour ) / spironolactone (Aldactone)

### – Oxygénothérapie (I C) : si $\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$

### – Anticoagulants oraux :

- HTAP idiopathique
- HTP post thromboembolique chronique

### – Digoxine :

- Si Tacchyarythmie atriale (IIa C)

# TRT spécifique : thérapie ciblée

Measure/treatment			Class <sup>a</sup> -Level <sup>b</sup>					
			WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV	
Calcium channel blockers			I	C <sup>d</sup>	I	C <sup>d</sup>	-	-
Endothelin receptor antagonists	Ambrisentan		I	A	I	A	IIb	C
	Bosentan		I	A	I	A	IIb	C
	Macitentan <sup>e</sup>		I	B	I	B	IIb	C
Phosphodiesterase type 5 inhibitors	Sildenafil		I	A	I	A	IIb	C
	Tadalafil		I	B	I	B	IIb	C
	Vardenafil <sup>g</sup>		IIb	B	IIb	B	IIb	C
Guanylate cyclase stimulators	Riociguat		I	B	I	B	IIb	C
Prostacyclin analogues	Epoprostenol	Intravenous <sup>e</sup>	-	-	I	A	I	A
	Iloprost	Inhaled	-	-	I	B	IIb	C
		Intravenous <sup>g</sup>	-	-	IIa	C	IIb	C
	Treprostinil	Subcutaneous	-	-	I	B	IIb	C
		Inhaled <sup>g</sup>	-	-	I	B	IIb	C
		Intravenous <sup>f</sup>	-	-	IIa	C	IIb	C
		Oral <sup>g</sup>	-	-	IIb	B	-	-
	Beraprost <sup>g</sup>		-	-	IIb	B	-	-
IP receptor agonists	Selexipag (oral) <sup>g</sup>		I	B	I	B	-	-

**Table 19** Recommendations for efficacy of drug monotherapy for pulmonary arterial hypertension (group 1) according to World Health Organization functional class. The sequence is by pharmacological group, by rating and by alphabetical order



# Endothelin-1 Pathway

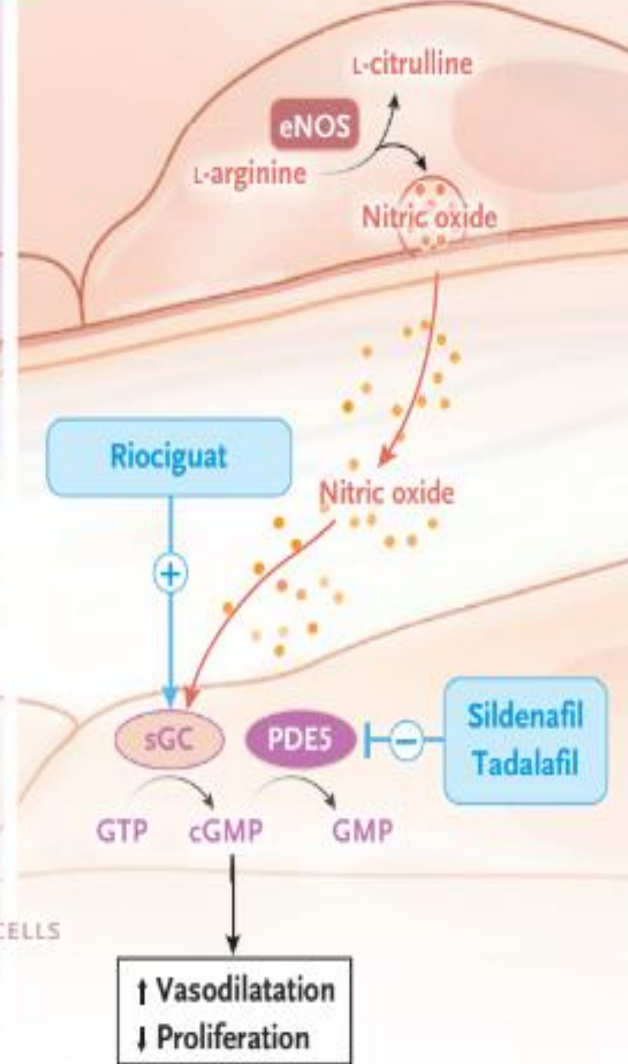
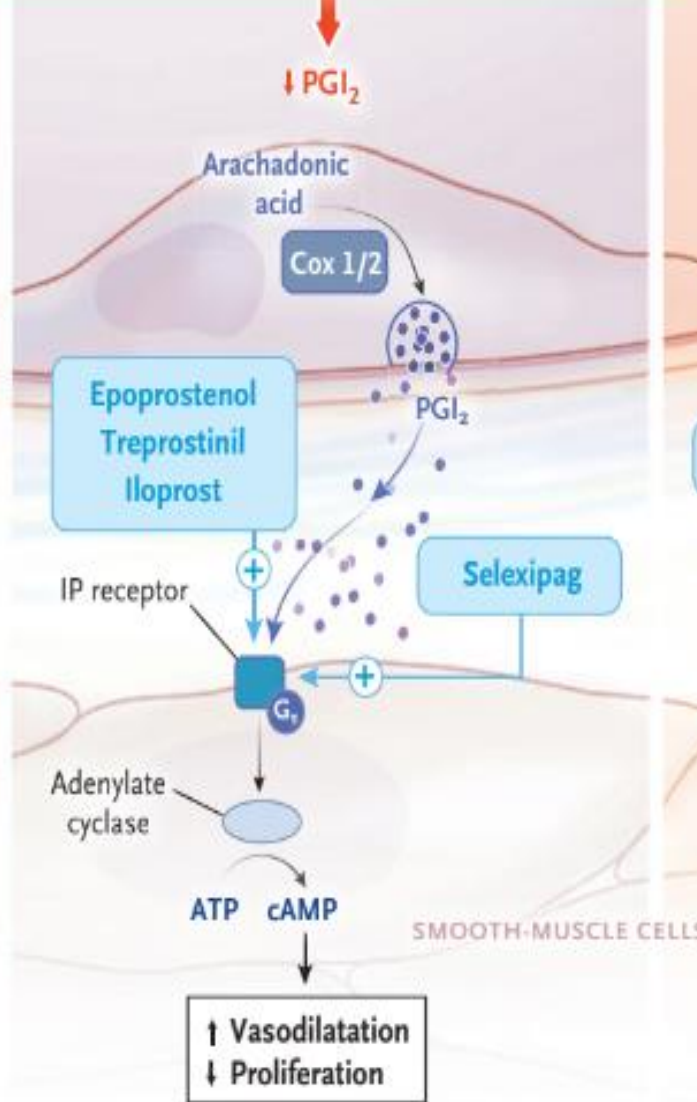
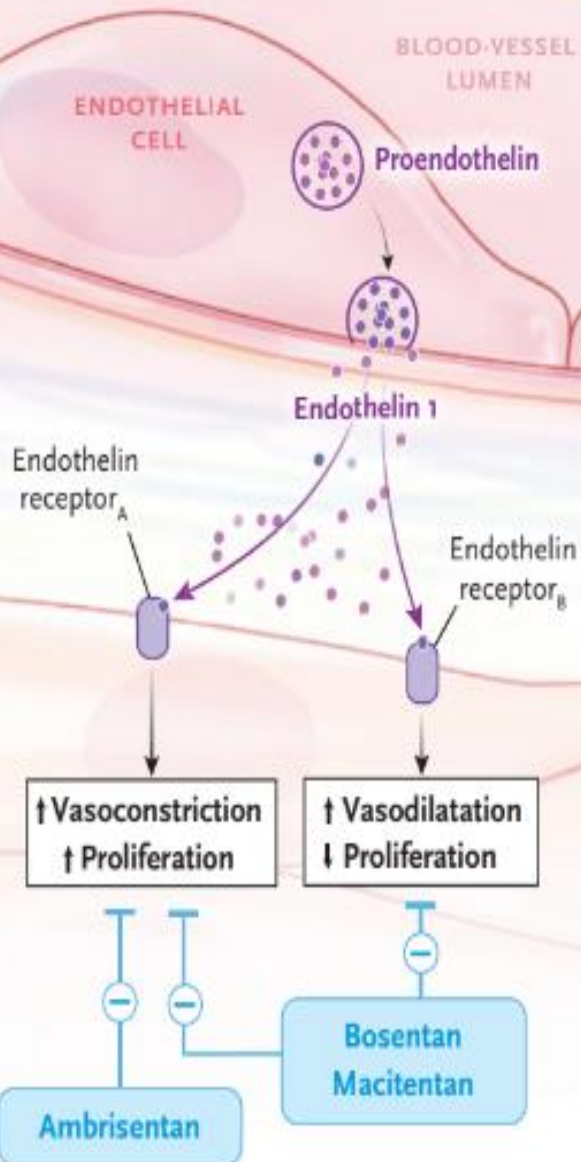
# Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) Pathway

# Nitric Oxide Pathway

↑ Endothelin 1

Dysfunctional endothelium in PAH

↓ Nitric oxide



# Traitement

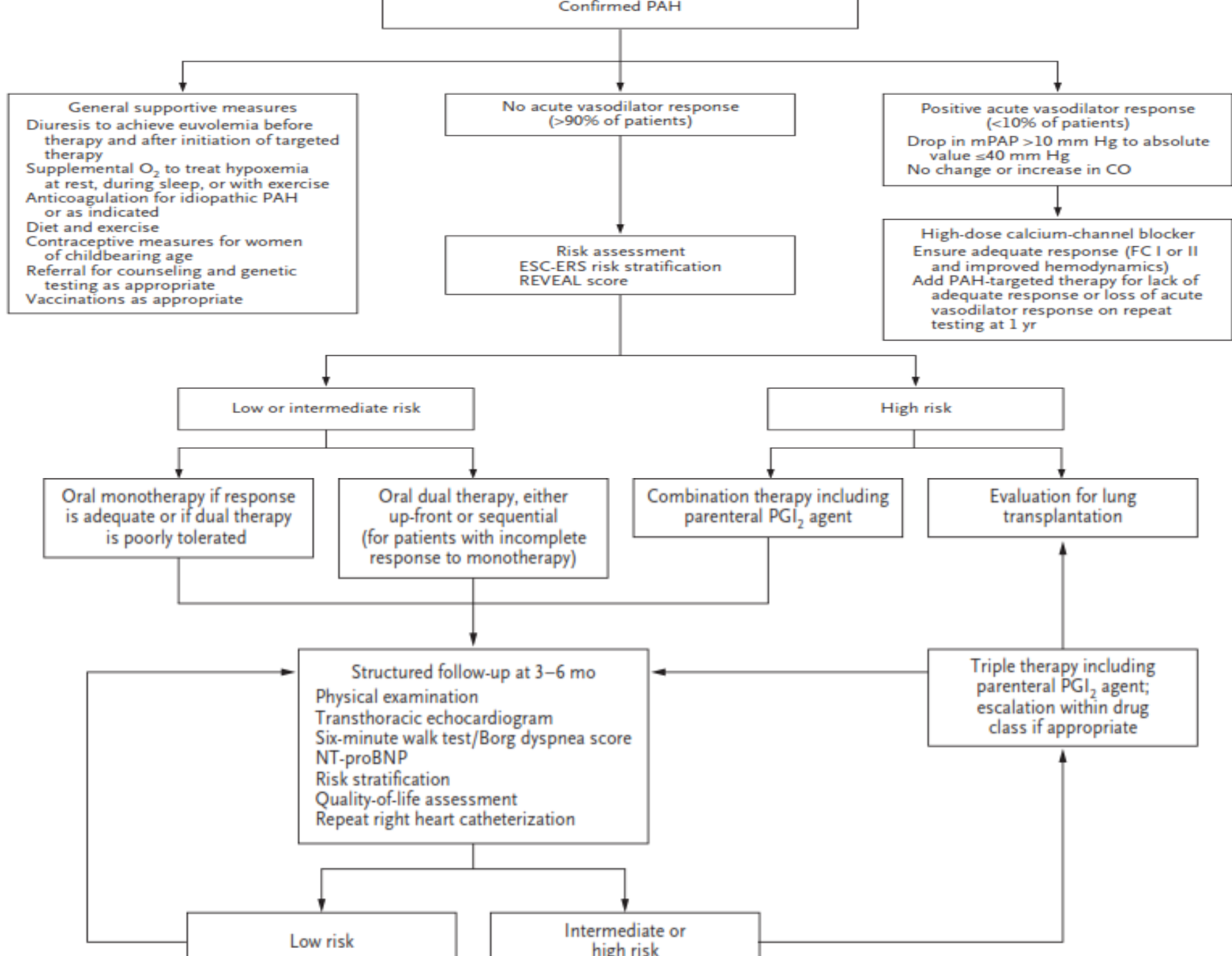
- **Chirurgie**

- **Trombo-endartériectomie**

- HTAP post-embolique
    - Envisagé au 1<sup>er</sup> plan
    - Patient inopérable ou HTP résiduelle après endartériectomie : TRT médical et/ou angioplastie par ballonnet.

- **Atrioseptostomie**

- **Transplantation pulmonaire**



# Perspectives

- Des essais cliniques ciblant des voies immunitaires spécifiques ont récemment été lancés.
- inhibiteur de la tyrosine kinase.
- un essai de l'inhibiteur de la calcineurine FK506,94 qui régule l'expression de BMPR-II.
- sotatercept : une protéine de fusion de classe conçue pour se lier à l'activine du ligand TGF- $\beta$ ) a réduit la résistance vasculaire pulmonaire .

# Take home messages

- L'HTAP est souvent silencieuse, la dyspnée d'effort est le symptôme le plus fréquent
- L'échocardiographie permet de la dépister, le cathétérisme cardiaque droit de la confirmer
- Les étiologies sont nombreuses cardiaques, pulmonaires, maladies systémiques, thromboemboliques...
- Les traitements actuels améliorent la qualité de vie des patients et le pronostic
- La PEC est multidisciplinaire

**Merci de votre attention**