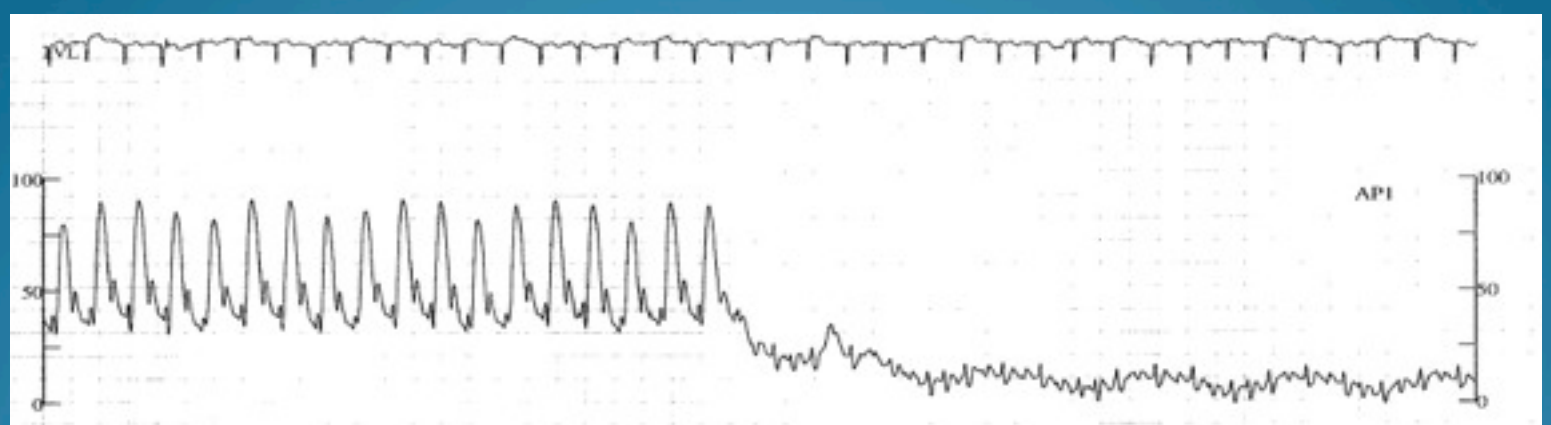
HTAP et transplantation

M Canuet
Service Pneumologie NHC



HTAP et transplantation

- Définition et classification des hypertensions pulmonaires
- Pourquoi greffer?
- Qui greffer?
- Quand greffer une HTAP?
- Comment greffer?

Définition de l'HTAP (groupe 1)

- Définition hémodynamique :
  - PAPm > 25 mm Hg au repos
  - PAPO < 15 mm Hg
  - DC normal ou abaissé.
- Abandon de l'hypertension pulmonaire d'effort (PAPm > 30 mm Hg)
- Maladie rare
- Pronostic grave

Classification des Hypertensions Pulmonaires

(4th PH World Symposium – Dana Point, CA – Feb 2008)

1. Hypertension Artérielle Pulmonaire

- 1.1. Idiopathique
- 1.2. Héréditaire
  - 1.2.1. Mutations BMPR2
  - 1.2.2. Mutations ALK1, endogline (avec ou sans maladie de Rendu-Osler)
  - 1.2.3. Mutations inconnues.
- 1.3. Induite par médicaments ou toxiques
- 1.4. Associée à :
  - 1.4.1. Connectivites
  - 1.4.2. Infection par le VIH
  - 1.4.3. Hypertension portale
  - 1.4.4. Cardiopathies congénitales
  - 1.4.5. Schistosomiases
  - 1.4.6. Anémies hémolytiques chroniques
- 1.5. HTP persistante du nouveau-né

1'. MVOP et HCP

2. HTP des cardiopathies gauches

- 2.1. Dysfonction systolique
- 2.2. Dysfonction diastolique
- 2.3. Valvulopathies

3. HTP des maladies respiratoires et/ou hypoxémies chroniques

- 3.1. BPCO
- 3.2. Pneumopathies interstitielles
- 3.3. Autres maladies respiratoires restrictives et/ou obstructives
- 3.4. Syndromes d'apnées du sommeil
- 3.5. Syndromes d'hypoventilation alvéolaire
- 3.6. Exposition chronique à l'altitude élevée
- 3.7. Anomalies du développement

4. HTP post-embolique chronique

5. HTP de mécanisme multifactoriel ou incertain

- 5.1. Maladies hématologiques : syndromes myéloprolifératifs, splénectomie.
- 5.2. Maladies systémiques : sarcoïdose, HX, LAM, neurofibromatose, vascularites.
- 5.3. Maladies métaboliques : glycogénoses, maladie de Gaucher, dysthyroïdies.
- 5.4. Autres : obstructions vasc. pulm. tumorales, médiastinites fibreuses, IRC en dialyse.

Simonneau G, et al. J Am Coll Cardiol 2009

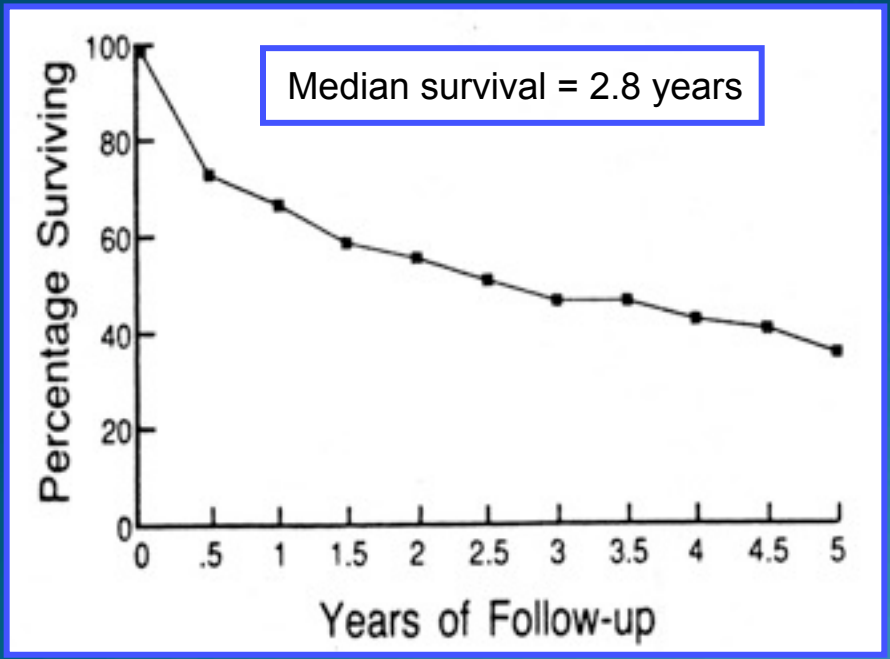
Pertinence thérapeutique de la classification des hypertensions pulmonaires

Catégorie		Traitement
• HTAP	→	prostaglandines, ARE, IPDE5
• Hypertension des cardiopathies gauches	→	IEC, BB…
• HTP des affections respiratoires	→	O2
• Maladie thromboembolique chronique	→	Thrombendartériectomie

HTAP et transplantation

- Classification des hypertensions pulmonaires
- Pourquoi greffer?
- Qui greffer?
- Quand greffer une HTAP?
- Comment greffer?

Pourquoi greffer ?

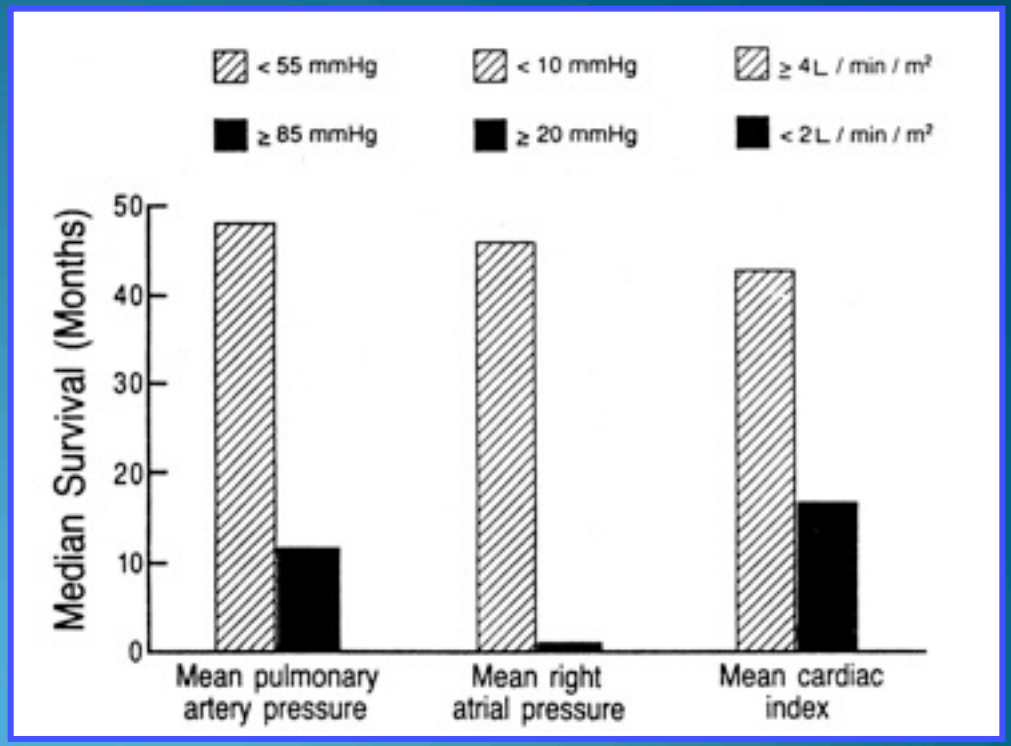


Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension

Results from a National Prospective Registry

Annals of Internal Medicine. 1991;115:343-349.

	Median survival time (months)
NYHA class I and II	58.6
NYHA class III	31.5
NYHA class IV	6.0



Historique du traitement de l'HTAP

- ➔ Années 80 — Traitement "Conventionnel" (symptomatique)
- 1981 — Transplantation cardio-pulmonaire
- 1992 — Inhibiteurs calciques à forte dose
- 1996 — Epoprosténol i.v. (Flolan®)
- 2000-2010 — Analogues stables de la prostacycline
  - Tréprostinil (sc) (Remodulin®)
  - Iloprost (inhalé) (Ventavis®)

  Antagonistes des Récepteurs de l'ET-1 (oral)
  - Bosentan (Tracleer®)

  ambrisentan (VOLIBRIS)
  - sitaxsentan

  Inhibiteurs des phosphodiesterases (oral)
  - Sildénafil (Revatio®), tadalafil

Survival in Patients With Idiopathic, Familial, and Anorexigen-Associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Management Era

Marc Humbert, MD, PhD; Olivier Sitbon, MD, PhD; Ari Chaouat, MD, PhD; Michèle Bertocchi, MD; Gilbert Habib, MD; Virginie Gressin, MD; Azzedine Yaïci, MD; Emmanuel Weitzenblum, MD; Jean-François Cordier, MD; François Chabot, MD, PhD; Claire Dromer, MD; Christophe Pison, MD, PhD; Martine Reynaud-Gaubert, MD, PhD; Alain Haloun, MD; Marcel Laurent, MD; Eric Hachulla, MD, PhD; Vincent Cottin, MD, PhD; Bruno Degano, MD, PhD; Xavier Jaïs, MD; David Montani, MD, PhD; Rogério Souza, MD, PhD; Gérald Simonneau, MD

(*Circulation*. 2010;122:156-163.)

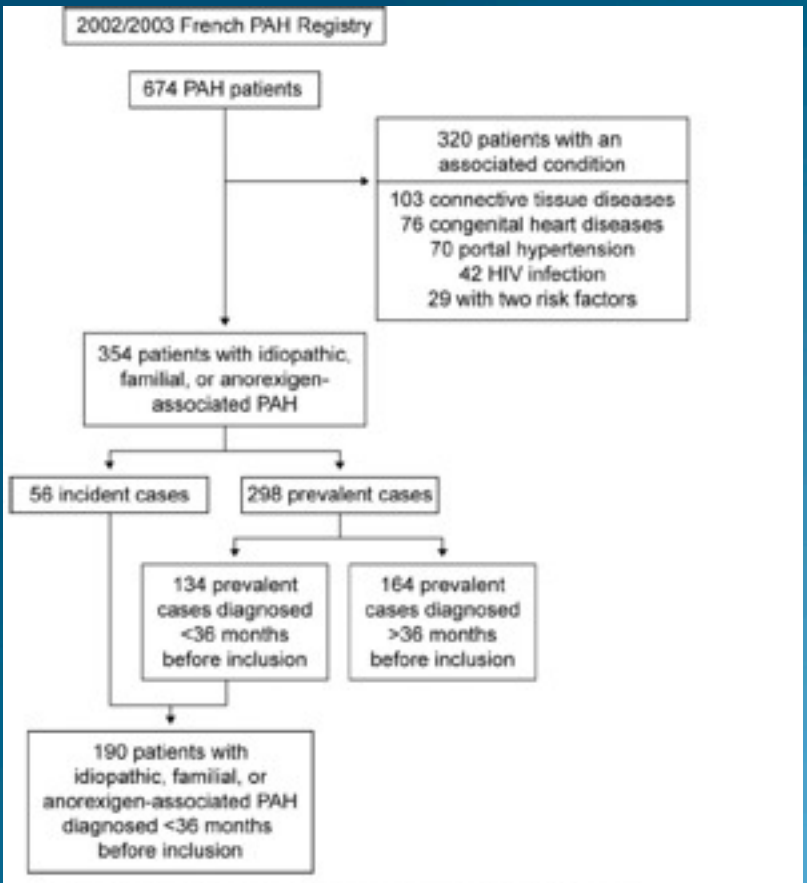


Figure 1. Study sample selected for combined analysis.

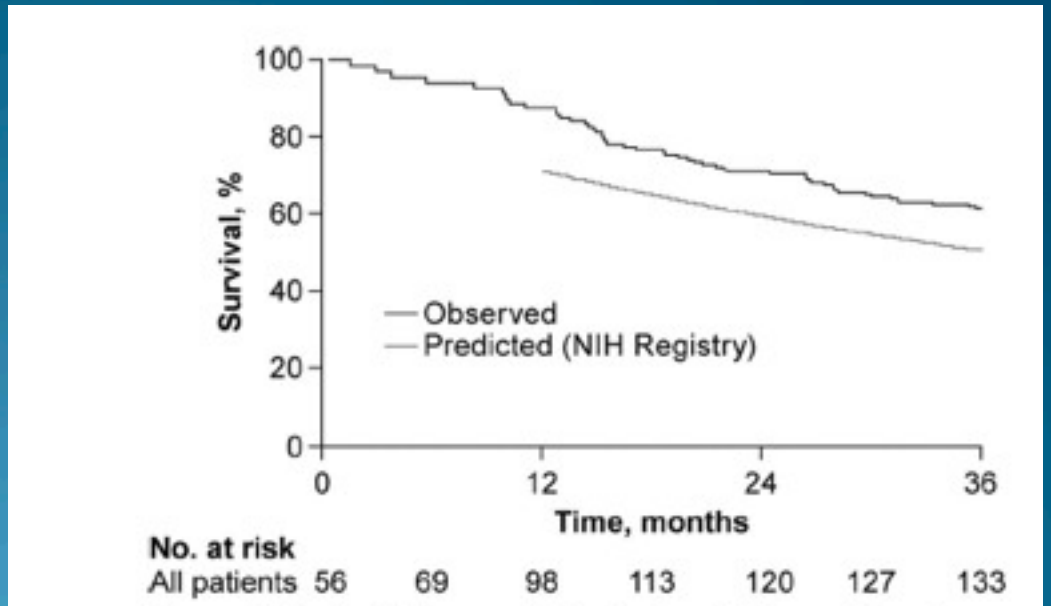


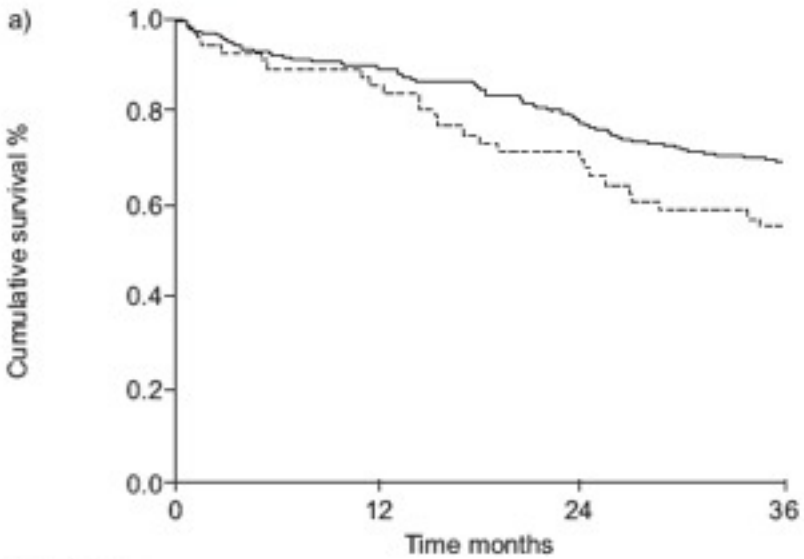
Figure 2. Kaplan-Meier survival estimates in the combined population of patients with PAH (black line). When the predictive modeling approach of the NIH registry was used, the estimated survival (gray line) was ≈10% lower than what was actually observed.

Survie à 1an : 82.7%, 2 ans 67.1 % , 3 ans : 58.2 %

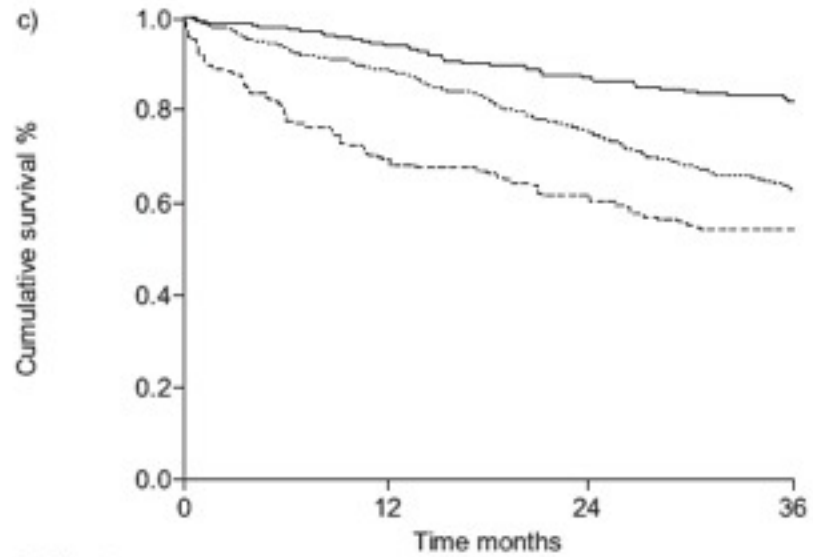
Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension

M. Humbert, O. Sitbon, A. Yaïci, D. Montani, D.S. O'Callaghan, X. Jaïs, F. Parent, L. Savale, D. Natali, S. Günther, A. Chaouat, F. Chabot, J-F. Cordier, G. Habib, V. Gressin, Z-C. Jing, R. Souza and G. Simonneau on behalf of the French Pulmonary Arterial Hypertension Network

Eur Respir J 2010; 36: 549–555
DOI: 10.1183/09031936.00057010
Copyright©ERS 2010

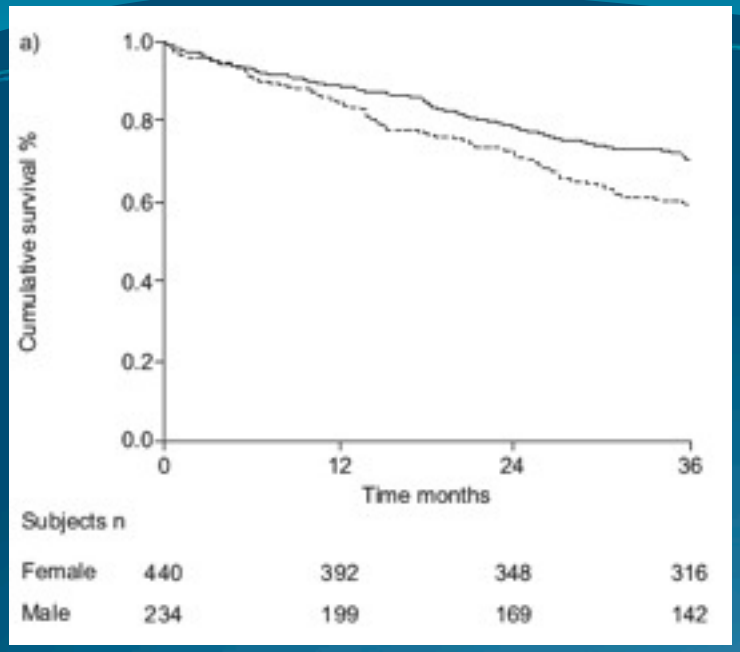


Subjects n				
Incident	56	48	39	29
Prevalent	298	263	222	192

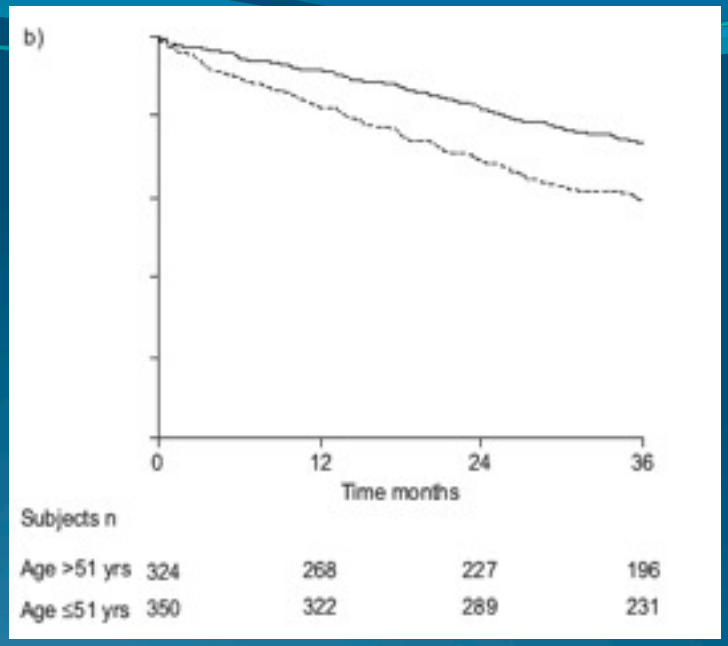


Subjects n				
NYHA FC I/II	172	163	152	144
NYHA FC III	421	374	317	271
NYHA FC IV	81	54	48	43

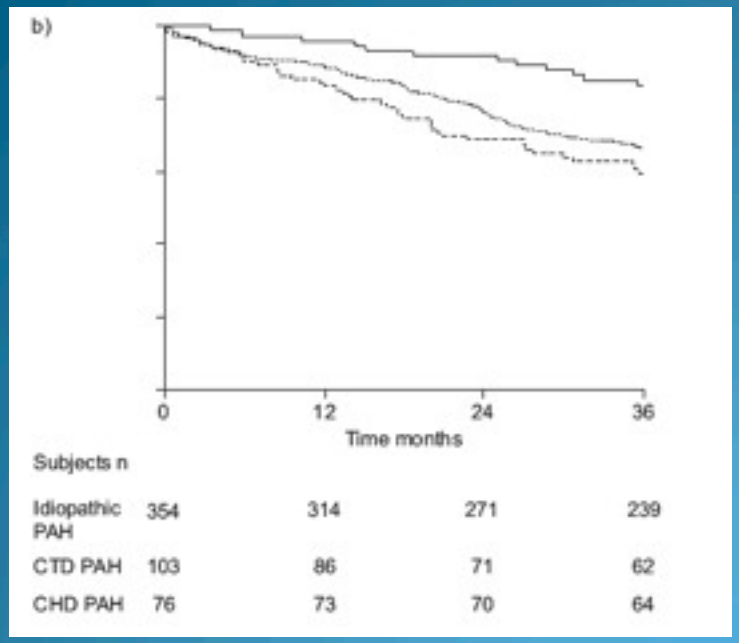
sexe



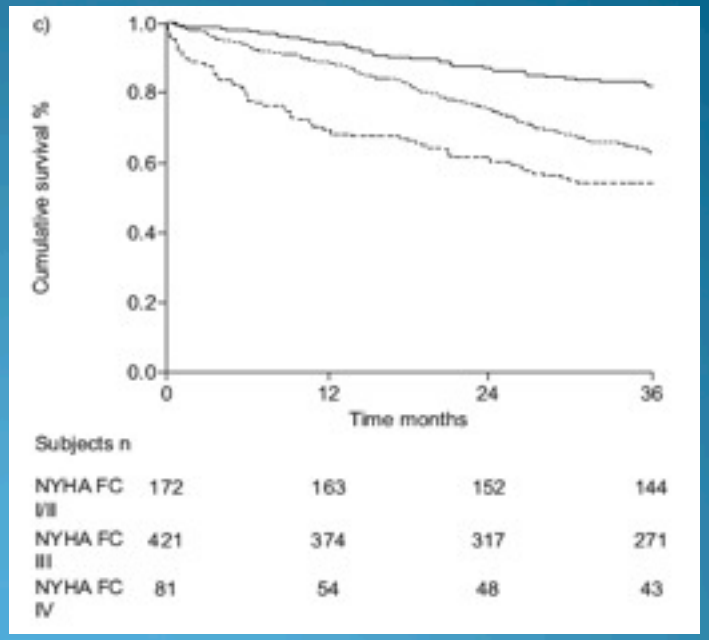
age



Type d'HTAP



NYHA



Eur Respir J 2010; 36: 549–555
DOI: 10.1183/09031936.00057010
Copyright©ERS 2010

HTAP et transplantation

- Classification des hypertensions pulmonaires
- Pourquoi greffer?
- Qui greffer?
- Quand greffer une HTAP?
- Comment greffer?

Classification des Hypertensions Pulmonaires

1. Hypertension Artérielle Pulmonaire

- 1.1. Idiopathique
- 1.2. Héréditaire
  - 1.2.1. Mutations BMPR2
  - 1.2.2. Mutations ALK1, endogline (avec ou sans maladie de Rendu-Osler)
  - 1.2.3. Mutations inconnues.
- 1.3. Induite par médicaments ou toxiques
- 1.4. Associée à :
  - 1.4.1. Connectivites
  - 1.4.2. Infection par le VIH
  - 1.4.3. Hypertension portale
  - 1.4.4. Cardiopathies congénitales
  - 1.4.5. Schistosomiases
  - 1.4.6. Anémies hémolytiques chroniques
- 1.5. HTP persistante du nouveau-né

1'. MVOP et HCP

2. HTP des cardiopathies gauches

- 2.1. Dysfonction systolique
- 2.2. Dysfonction diastolique
- 2.3. Valvulopathies

3. HTP des maladies respiratoires et/ou hypoxémies chroniques

- 3.1. BPCO
- 3.2. Pneumopathies interstitielles
- 3.3. Autres maladies respiratoires restrictives et/ou obstructives
- 3.4. Syndromes d'apnées du sommeil
- 3.5. Syndromes d'hypoventilation alvéolaire
- 3.6. Exposition chronique à l'altitude élevée
- 3.7. Anomalies du développement

4. HTP post-embolique chronique

5. HTP de mécanisme multifactoriel ou incertain

- 5.1. Maladies hématologiques : syndromes myéloprolifératifs, splénectomie.
- 5.2. Maladies systémiques : sarcoïdose, HX, LAM, neurofibromatose, vascularites.
- 5.3. Maladies métaboliques : glycogénoses, maladie de Gaucher, dysthyroïdies.
- 5.4. Autres : obstructions vasc. pulm. tumorales, médiastinites fibreuses, IRC en dialyse.

Simonneau G, et al. J Am Coll Cardiol 2009

Qui greffer ?

- **HTAP idiopathique, familiale, anorexigènes**
- **HTAP associée aux cardiopathies congénitales**
- **MVO** (groupe 1'): envisager Tx dès le diagnostique si patient éligible
- Parfois plus difficile a envisager en fonction des conditions médicales associées
  - Connectivites,
  - HTPoP,
  - VIH,…

HTAP et transplantation

- Classification des hypertensions pulmonaires
- Pourquoi greffer?
- Qui greffer?
- Quand greffer une HTAP?
- Comment greffer?

International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update—A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation

Jonathan B. Orens, MD,[a] Marc Estenne, MD,[b] Selim Arcasoy, MD,[c] John V. Conte, MD,[a] Paul Corris, MD,[d] Jim J. Egan, MD,[e] Thomas Egan, MD,[f] Shaf Keshavjee, MD,[g] Christiane Knoop, MD,[b] Robert Kotloff, MD,[h] Fernando J. Martinez, MD,[i] Steven Nathan, MD,[j] Scott Palmer, MD,[k] Alec Patterson, MD,[l] Lianne Singer, MD,[g] Gregory Snell, MD,[m] Sean Studer, MD,[n] J. L. Vachiery, MD,[b] and Allan R. Glanville, MD[o]

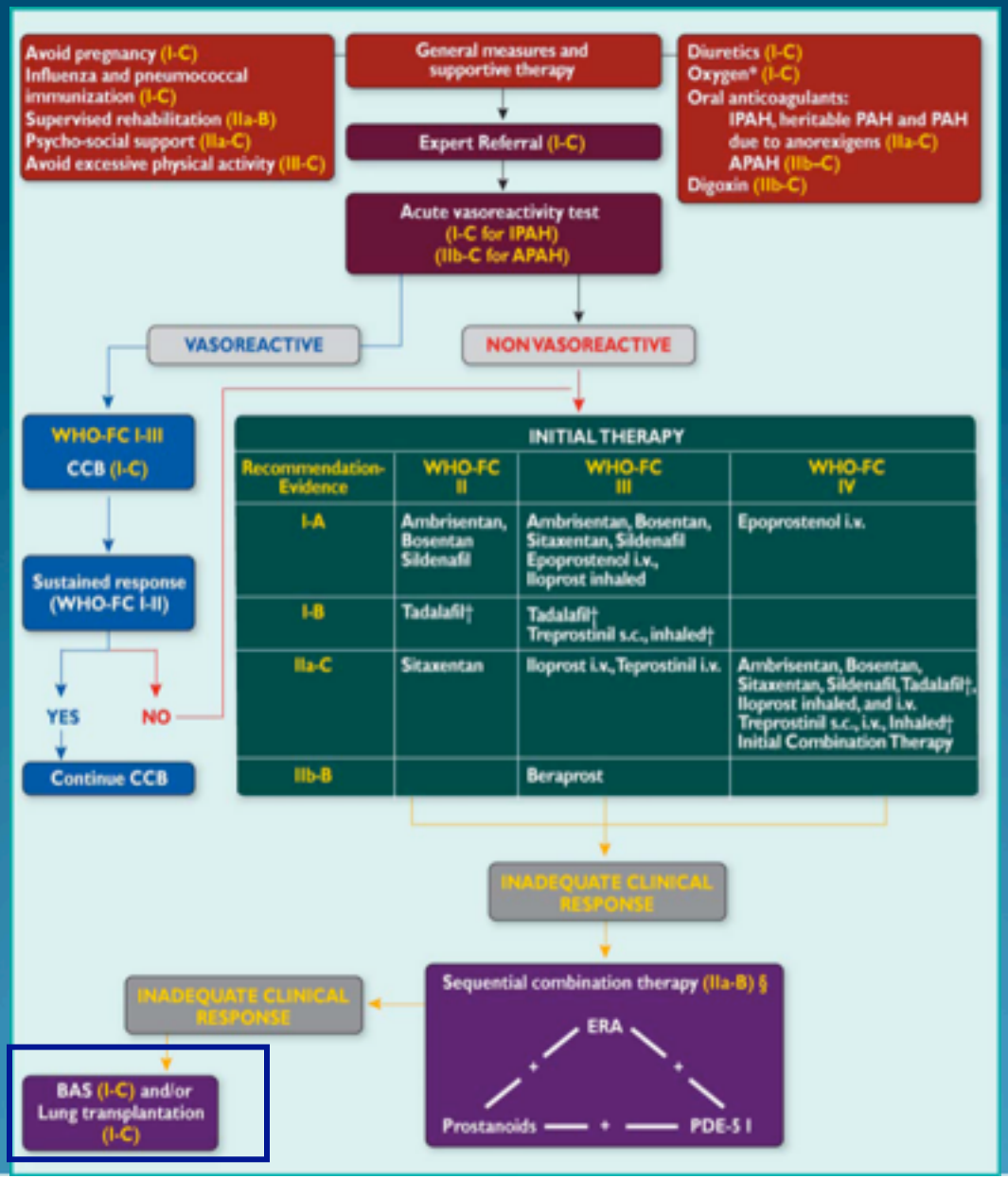
Quand faut-il référer les patients avec HTAP à un centre de transplantation ?

- Patient avec une dyspnée de classe III ou IV (NYHA), quel que soit le traitement en cours ou projeté
- Aggravation rapide

Quand faut-il inscrire un patient avec HTAP sur liste de transplantation ?

- Patient avec une dyspnée de classe III ou IV (NYHA), persistant malgré un traitement médical maximal (inefficacité du traitement par époprosténol ou équivalent)
- Test de marche < 350 m ou aggravation du test de marche
- Index cardiaque < 2 L/min/m2
- Pression OD > 15 mm Hg

Algoryhtme thérapeutique



Facteurs pronostiques au cours du suivi

Table 15 Parameters with established importance for assessing disease severity, stability and prognosis in PAH (adapted from McLaughlin and McGoon[94])

Better prognosis	Determinants of prognosis	Worse prognosis
No	Clinical evidence of RV failure	Yes
Slow	Rate of progression of symptoms	Rapid
No	Syncope	Yes
I, II	WHO-FC	IV
Longer (>500 m)[a]	6MWT	Shorter (<300 m)
Peak O_2 consumption >15 mL/min/kg	Cardio-pulmonary exercise testing	Peak O_2 consumption <12 mL/min/kg
Normal or near-normal	BNP/NT-proBNP plasma levels	Very elevated and rising
No pericardial effusion TAPSE[b] >2.0 cm	Echocardiographic findings[b]	Pericardial effusion TAPSE[b] <1.5 cm
RAP <8 mmHg and CI ≥2.5 L/min/m^2	Haemodynamics	RAP >15 mmHg or CI ≤2.0 L/min/m^2

[a]Depending on age.
[b]TAPSE and pericardial effusion have been selected because they can be measured in the majority of the patients.
BNP = brain natriuretic peptide; CI = cardiac index; 6MWT = 6-minute walking test; RAP = right atrial pressure; TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion; WHO-FC = WHO functional class.

Particularités évolutives a prendre en compte

- Eisenmenger
  - Évolution souvent prolongée
  - Déclin rapide possible en fin d'évolution
  - Date de mise sur liste très difficile a apprécier
- Sclérodermie
  - Réponse au TTT médical moins importante

HTAP et transplantation

- Classification des hypertensions pulmonaires
- Pourquoi greffer?
- Qui greffer?
- Quand greffer une HTAP?
- Comment greffer?

Quel type de greffe en cas d'HTAP ?

- Cardiopulmonaire
- Bi-pulmonaire
- Unipulmonaire

Type de greffe

- Tx unipulmonaire abandonnée en raison risque de défaillance primaire du greffon et évolution moins favorable
- Tx bipulmonaire le plus souvent envisageable sauf si défaillance terminale du VD (ou dilatation majeure des AP)
- Tx Cardiopulmonaire

En cas de cardiopathie congénitale

- Tx Cardiopulmonaire
- Tx bipulmonaire avec correction de l'anomalie cardiaque

7/12/90

Réanimation péri opératoire

- En cas de Tx bipulmonaire
  - Réanimation post opératoire « pointue » : augmentation importante du débit et de la précharge du VG conduisant a un oedeme pulmonaire
  - Dysfonction VD
- ECMO
  - Déjà utilisée comme « bridge to transplant »
  - Indiquée chez des patients déjà inscrits ou dans le cadre d' une SU?

Transplantation pour HTAP à Strasbourg

- 5 transplantations cœur-poumons pour HTAP
  - 1991, 1998†, 2005, 2007, 2008
- 1Tx bi-pulmonaire 2010

- Probable augmentation du nombre de candidats dans les années à venir

Conclusion

- HTAP reste une maladie grave
- Transplantation : seul traitement curatif
- Type Tx : bipulmonaire ou cardiopulmonaire
- Critères d'inscription repose sur de multiple critères
  - Type d'HTAP
  - Vitesse d'évolution, réponse au traitement (clinique, fonctionnelle, hémodynamique)
- Suivi rapproché nécessaire chez les patients