



L'hypertension artérielle Pulmonaire



Pierre Pacaud



Prérequis à la physiopathologie de l'HTAP

-Expliquez l'organisation de la circulation Pulmonaire et sa régulation hémodynamique.

Physiopathologie de l'hypertension Artérielle Pulmonaire et apport de la Recherche à l'amélioration des traitements

-Comment se définit l'HTAP sur le plan clinique ?

-Quelles sont les causes du développement de l'HTAP?

-Quelle est la classification des HTAP?

-Quelles sont les bases moléculaires de l'HTAP?

-Quelles sont les stratégies thérapeutiques pour traiter l'HTAP?

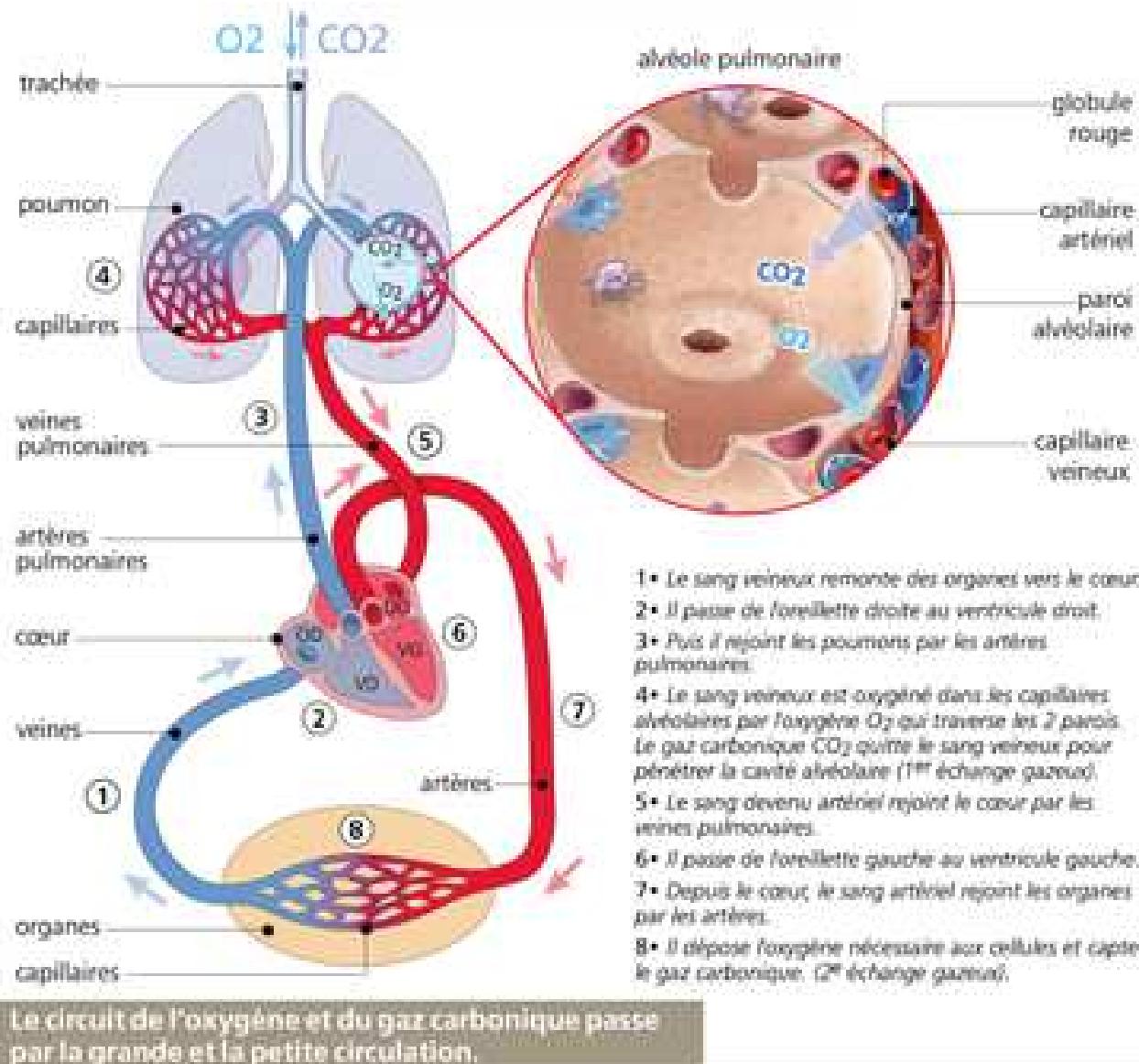
-Quels sont les perspectives de recherche en HTAP?

Research Paper :Protective role of the antidiabetic drug metformin against chronic experimental pulmonary Hypertension bph_445 1285..1294

C Agard^{1,2,3,*}, M Rolli-Derkinderen^{1,2,*}, E Dumas-de-Lapeyrière^{4,5}, M Ria^{1,2}, C Sagan⁶, JP Savineau^{4,5}, G Loirand^{1,2,3} and P Pacaud^{1,2}

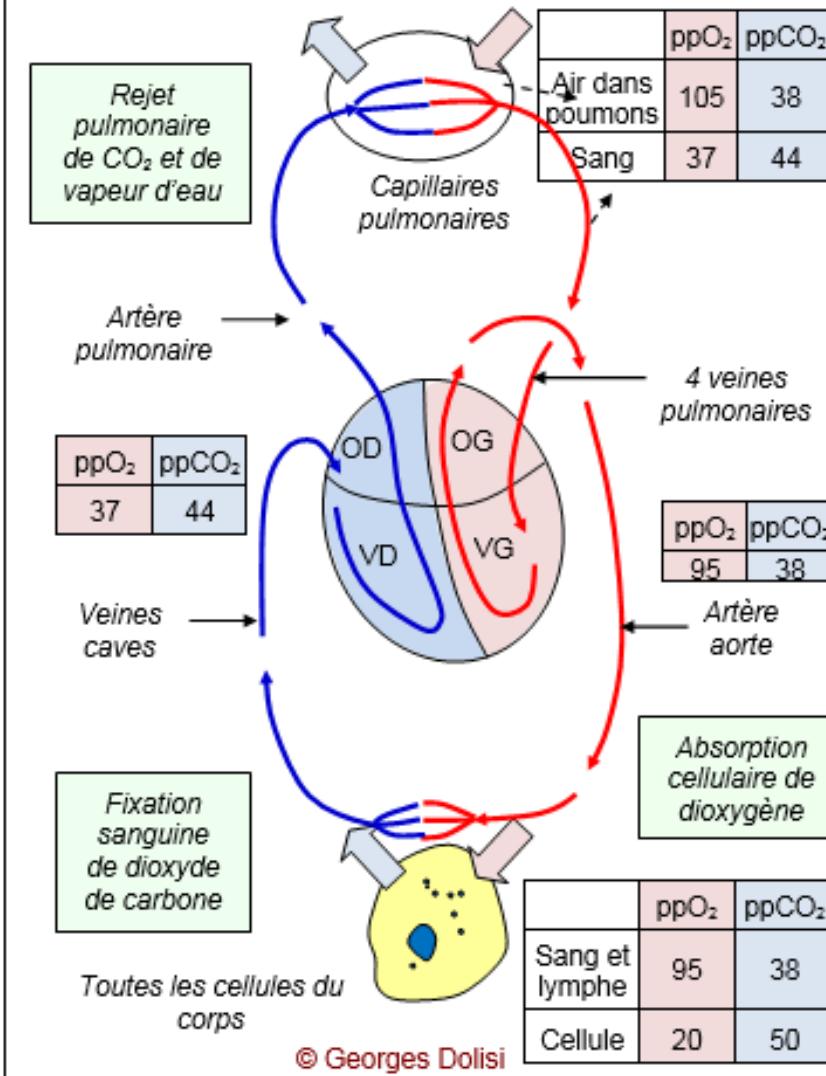


Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP)



Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP)

Schéma général de la circulation et pressions partielles des gaz



pp : pression partielle en mm de mercure ; O_2 : dioxygène ; O : oreillette ; V : ventricule ; D : droit(e) ; G : gauche ; CO_2 : dioxyde de carbone ; les gaz diffusent du milieu de plus forte pression vers le milieu de plus faible pression.

-Les fonctions de la circulation pulmonaire.

- Fonction essentielle: circulation **fonctionnelle**, assure les échanges gazeux alvéolo-capillaires
- **Equilibre acido-basique**
- Fonctions accessoires
 - métabolique
 - hémodynamique
 - filtre circulatoire
 - apport nutritif aux cellules du *parenchyme pulmonaire*

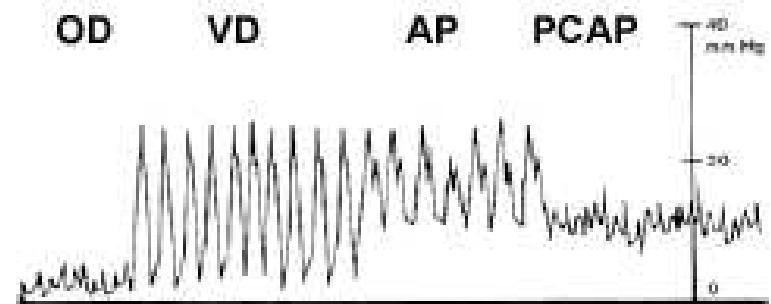
La circulation pulmonaire reçoit 100 % du débit cardiaque.

Hémodynamique pulmonaire: **débit**

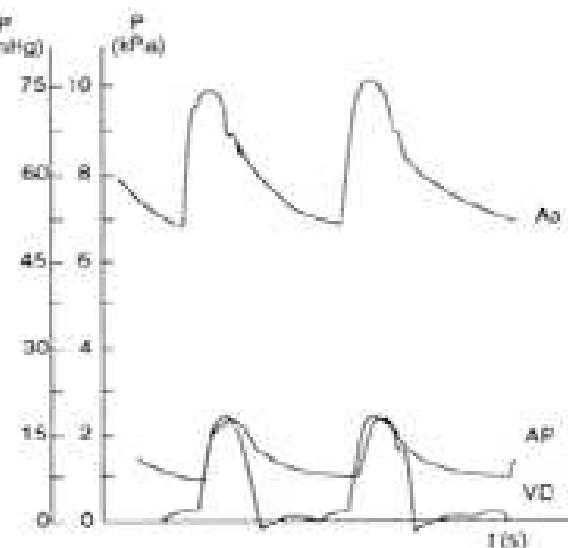
- Débit sanguin pulmonaire = débit cardiaque droit
- 5 à 6 l/min au repos
- Varie en fonction de
 - âge, sexe, taille
 - posture
 - exercice

Hémodynamique pulmonaire: **pressions**

Mesure des pressions dans la circulation pulmonaire



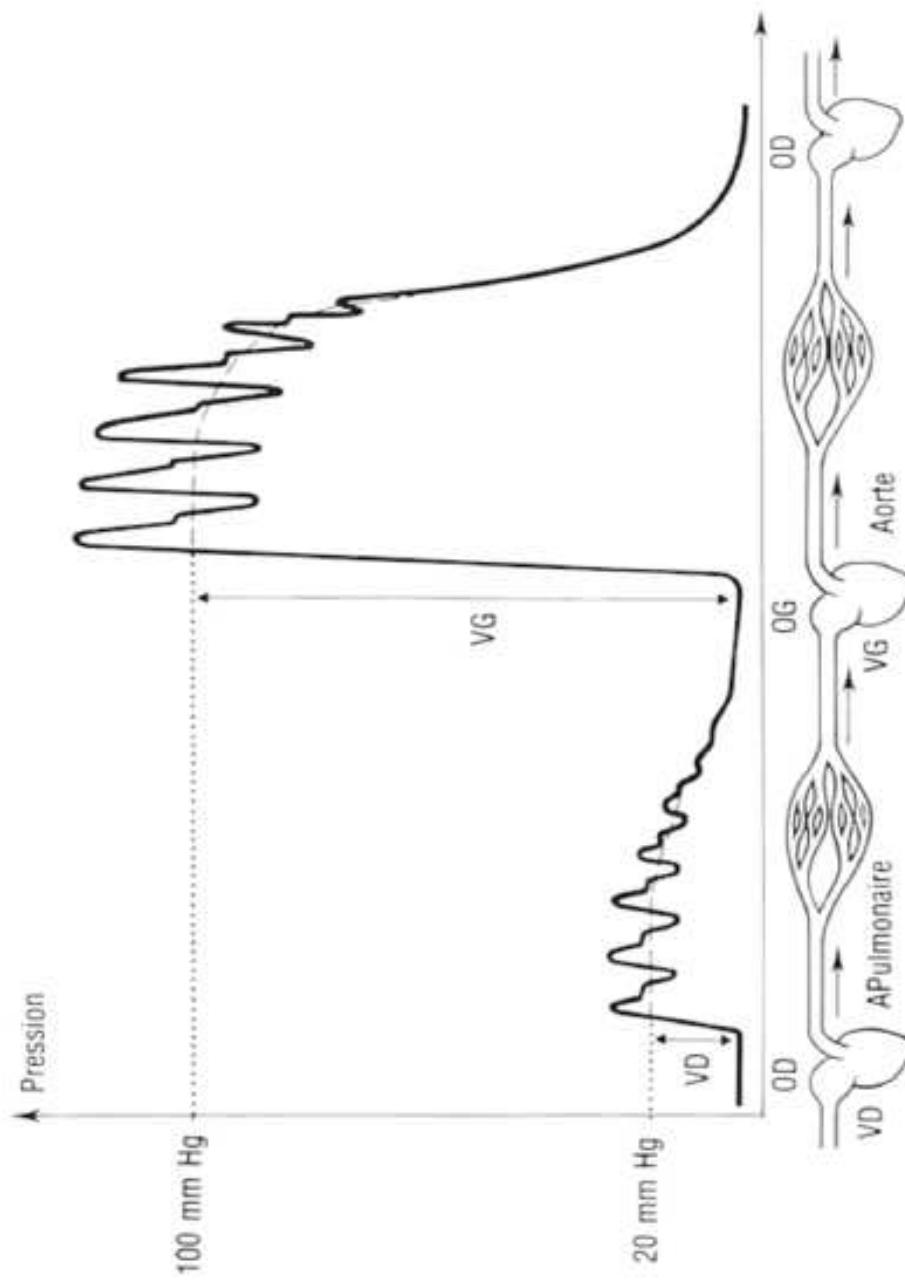
Onde de pression
pendant un cathétérisme droit



Réseau à basse pression de vaisseaux à parois minces et extensibles

Hémodynamique : Généralités

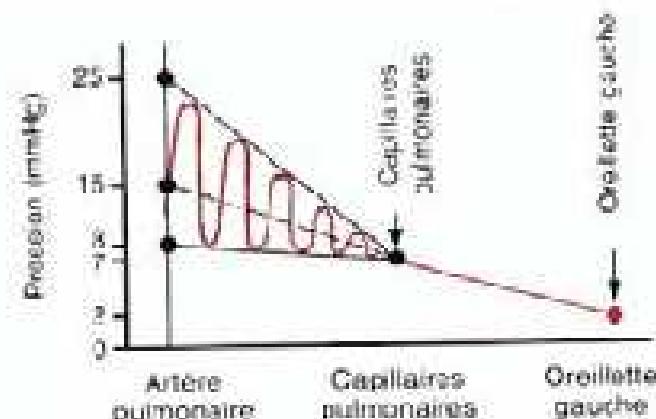
- Circulation pulmonaire = système à basse pression



Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP)

Hémodynamique pulmonaire: résistances

- Chute de pression similaire entre
 - AP et capillaire
 - capillaire et OG
- Les artères et les veines pulmonaires participent également aux résistances vasculaires pulmonaires
- ≠ circulation systémique



L'AP et les veines pulmonaires participent de façon équivalente aux résistances vasculaires pulmonaires

Hémodynamique : Généralités

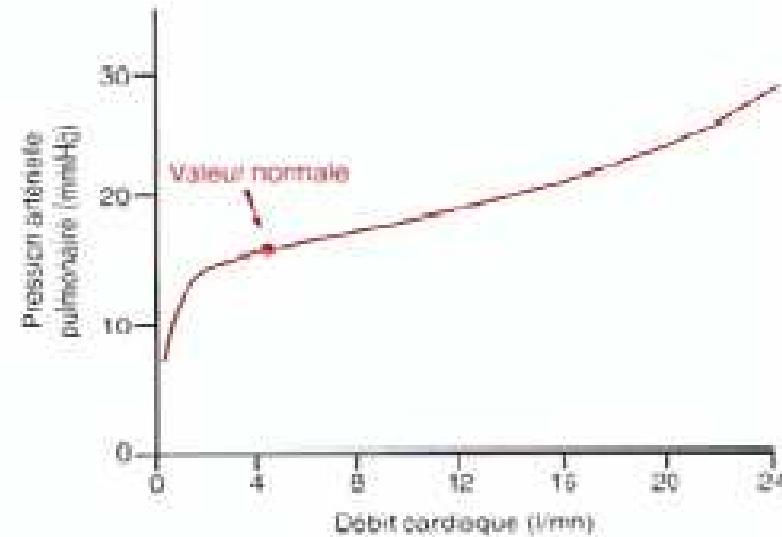
$$\bullet \quad \Delta P = R \cdot \dot{Q}$$

- A tout moment :
 - Débit pulmonaire = débit cardiaque
 - $\Delta P_{\text{pulm}} (P_{AP} - P_{OG}) \ll \Delta P_{\text{syst}} (P_{AM} - P_{OD})$
- $\rightarrow R_{\text{vasculaires pulmonaires}} \ll R_{\text{vasculaires systémiques}}$
- $R_{\text{pulm}} \approx 1/10 R_{\text{syst}}$

Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP)

Hémodynamique: résistances

- Lorsque le débit pulmonaire/cardiaque augmente (exercice), ΔP_{pulm} ($P_{\text{OG}} - P_{\text{AP}}$) varie peu



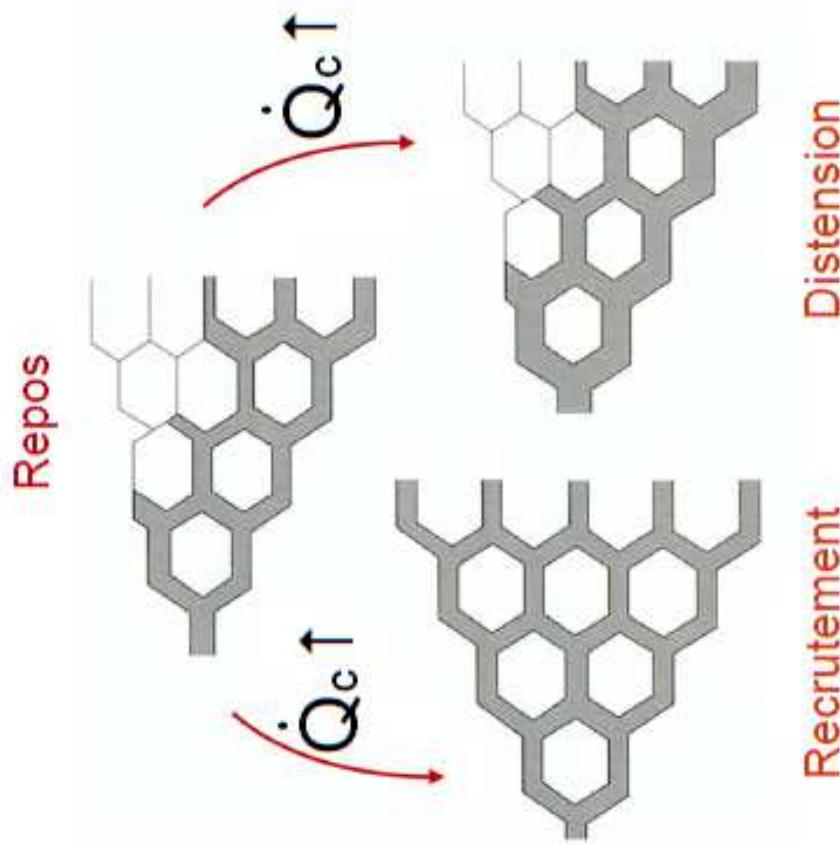
Adaptation différente de la circulation pulmonaire lors de l'augmentation du débit cardiaque.

Hémodynamique : Généralités

- Contrôle des résistances par
 - Mécanismes **passifs**
 - Débit cardiaque → ————— Facteur principal
 - Volume pulmonaire
 - Gravité
 - Mécanismes **actifs**
 - Hypoxie
 - Contrôle nerveux
 - Substances vasoactives

Contrôle des résistances pulmonaires

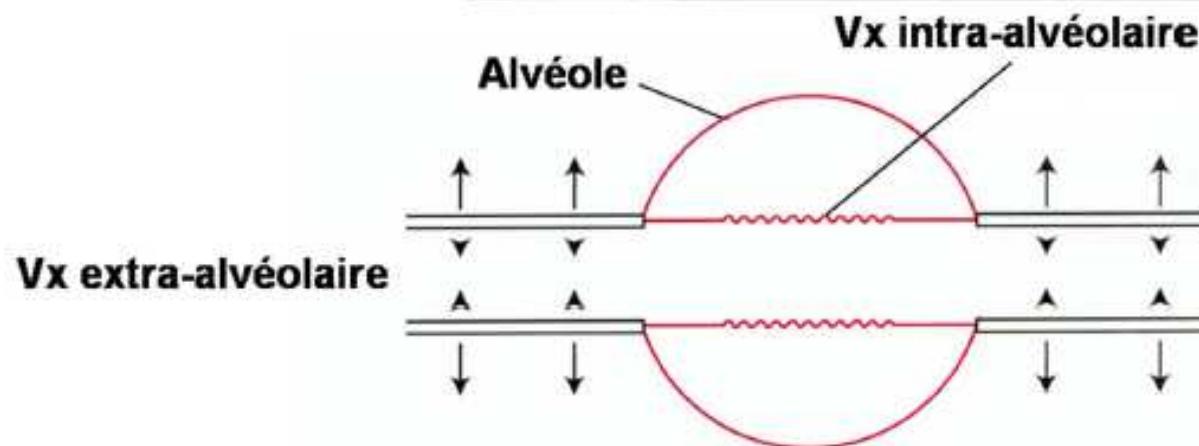
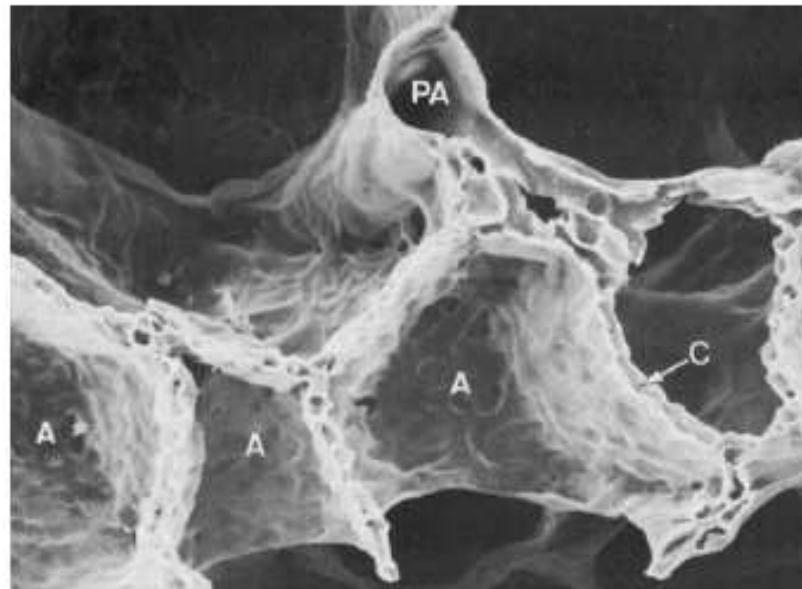
- Lorsque le **débit cardiaque** augmente, les pressions dans la circulation pulmonaire variant peu
- $\Delta P = \dot{Q}_c \cdot R_{pulm}$
- 2 mécanismes:
 - **recrutement** de capillaires fermés
 - **distension** de capillaires déjà ouverts



Contrôle des résistances pulmonaires

Volume Pulmonaire

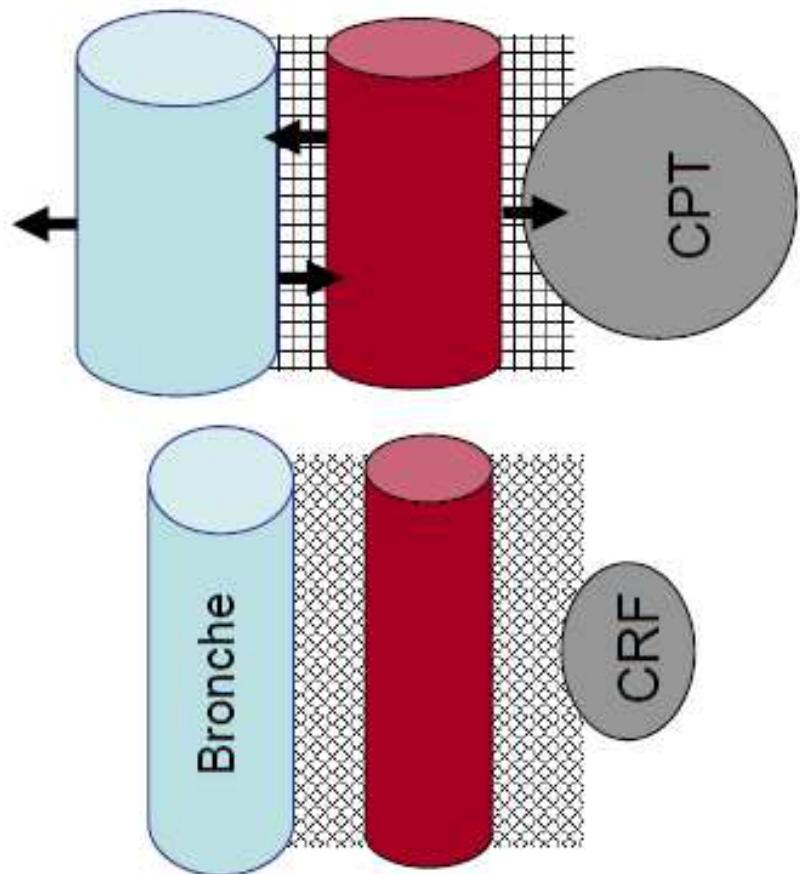
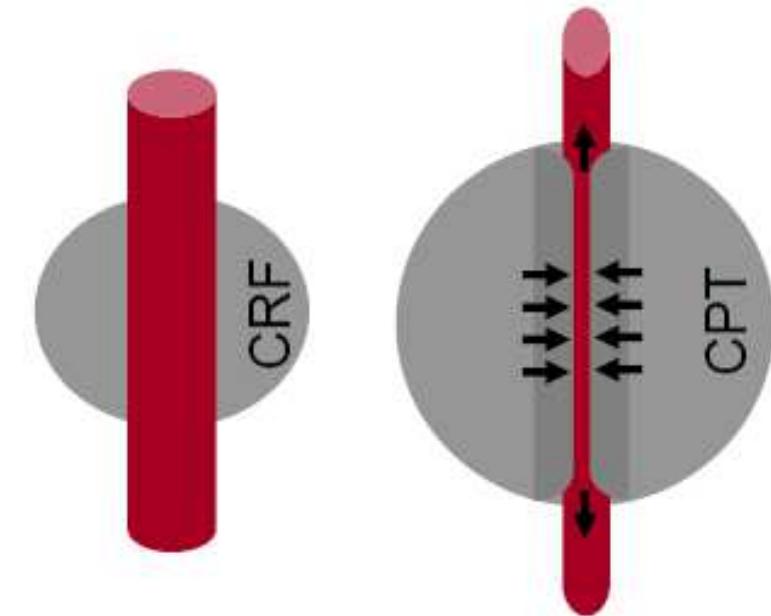
- 2 types de vaisseaux pulmonaires
 - intra-alvéolaires
 - extra-alvéolaires



D'après référence 6

Contrôle des résistances pulmonaires

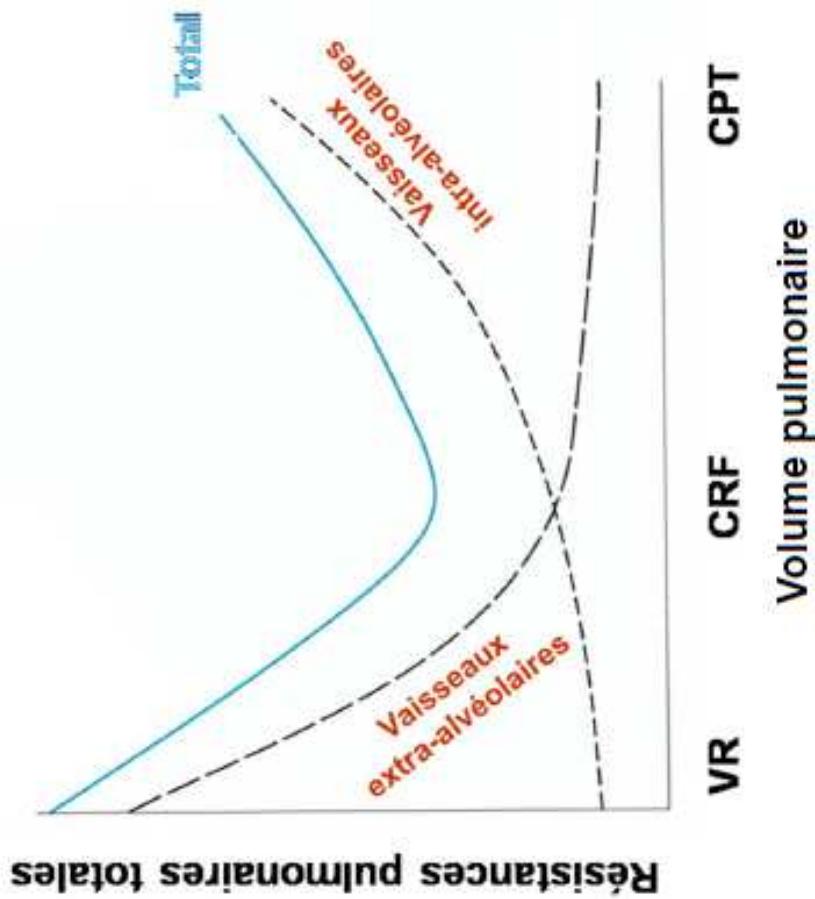
- Vaisseaux intra-alvéolaires
- Vaisseaux extra-alvéolaires



Contrôle des résistances pulmonaires

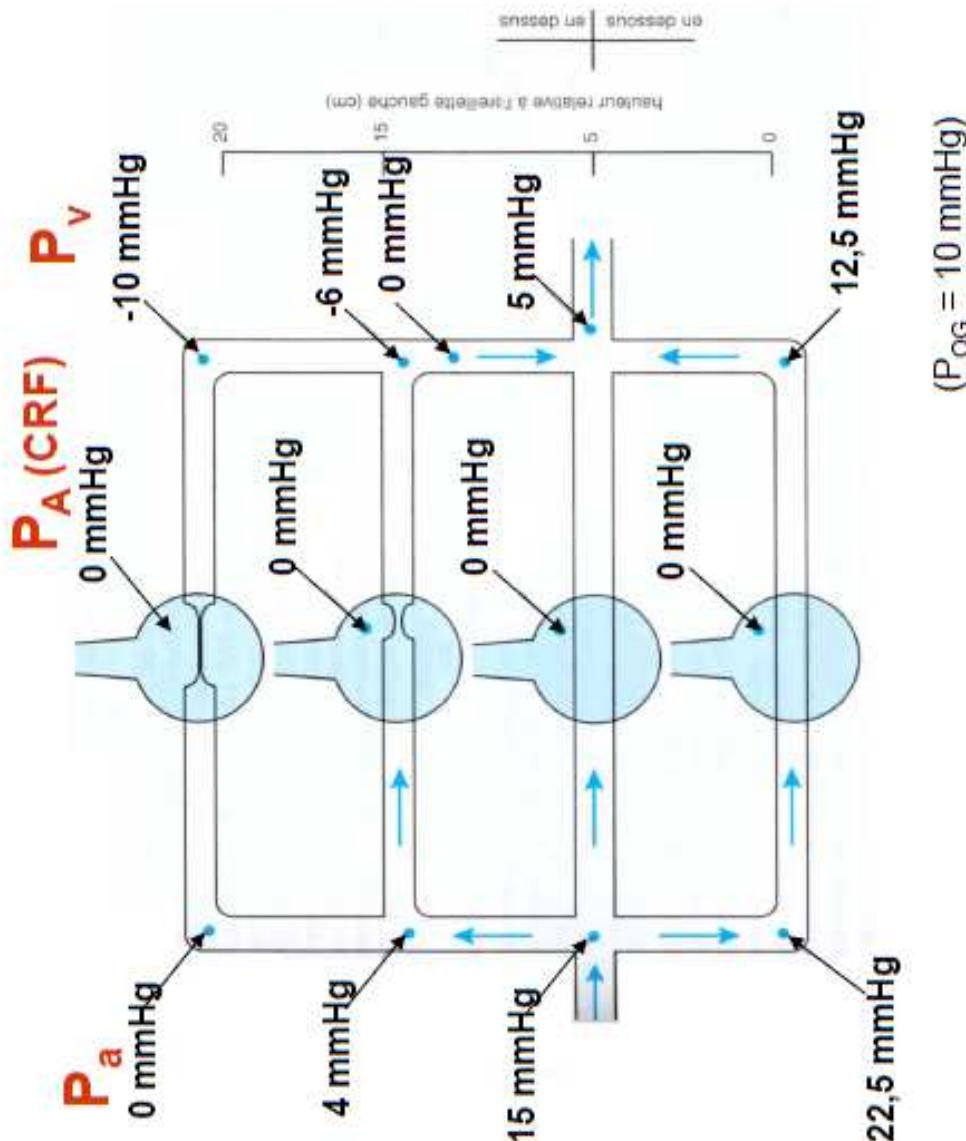
- Effet global du **volume pulmonaire** sur les résistances

- Du VR à la CRF: $R_{PULM} \downarrow$ par traction radiale des vx extra-alvéolaires
- De la CRF à la CPT:
 $R_{PULM} \uparrow$ par compression des vx alvéolaires
- R_{PULM} minimum: CRF



Contrôle des résistances pulmonaires

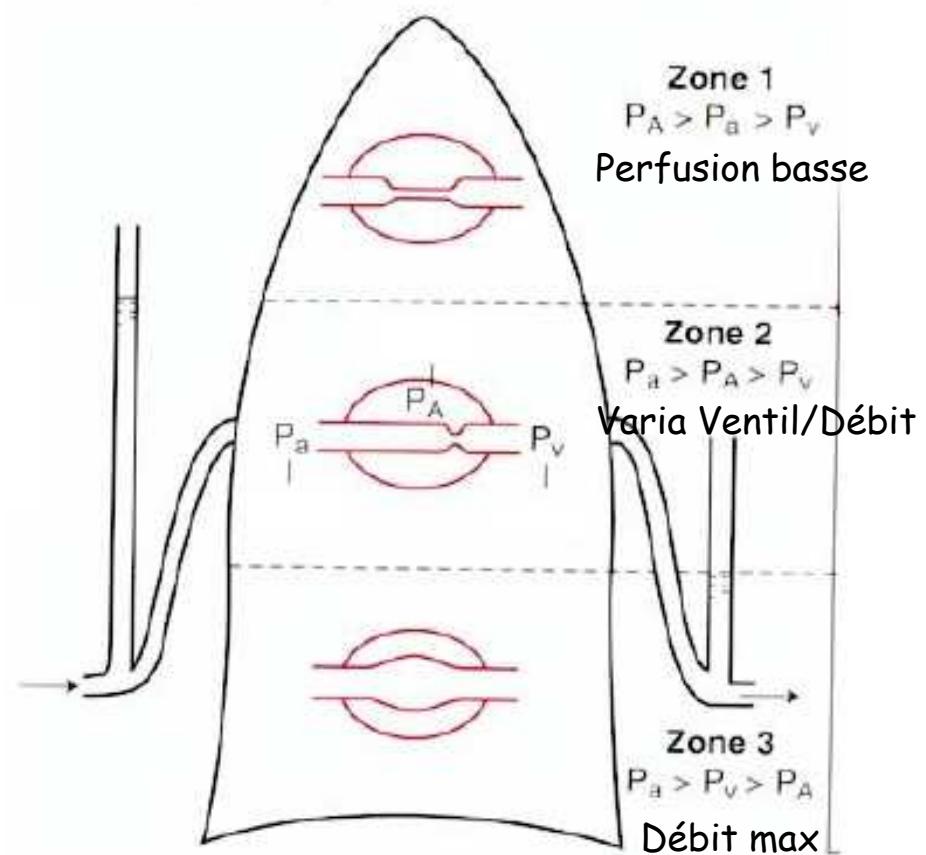
- Effet de la gravité sur les résistances
 - ↑ Pressions vasculaires entre sommets et bases du poumon
 - $P_{\text{vasculaire}} \approx +1 \text{ mmHg/15 mm}$
 - Pression alvéolaire stable (faible densité de l'air) $22,5 \text{ mmHg}$ ($P_{\text{OG}} = 10 \text{ mmHg}$)



D'après A. Haif, *Physiologie Humaine*, H. Guérard, éditeur, 2001

Contrôle des résistances pulmonaires

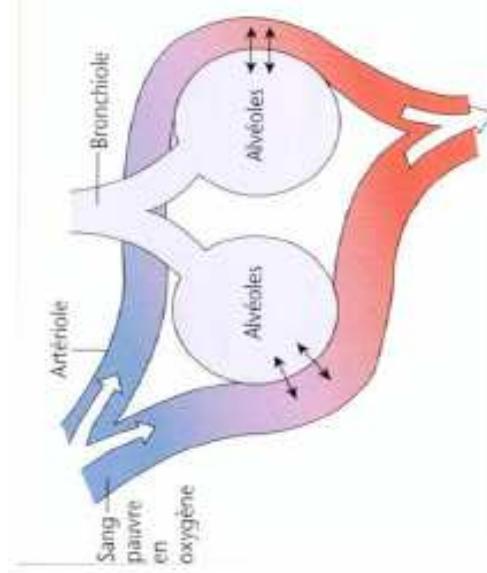
- On divise le poumon en zones en fonction de la relation entre P_a , P_A , P_v
- Pas de limites anatomiques fixes:
 - P_A varie pendant le cycle respiratoire
 - P_a varie pendant le cycle cardiaque (débit pulsatile)
 - P_a varie en fonction du débit cardiaque
 - Position corporelle



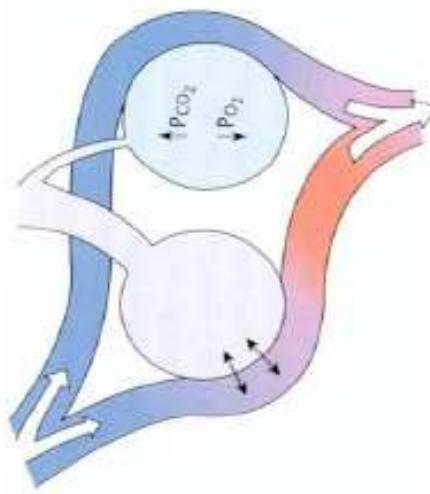
D'après référence 6

Contrôle des résistances pulmonaires

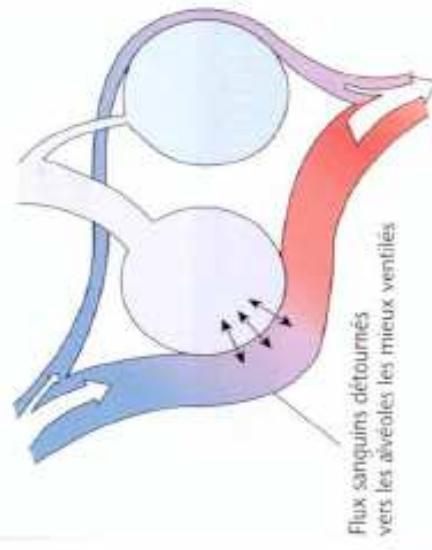
• Vasocostriction hypoxique



Perfusion et ventilation normales, échanges gazeux optimaux



Perfusion normale, ventilation diminuée dans un groupe d'alvéoles, $P_{A O_2} \downarrow$

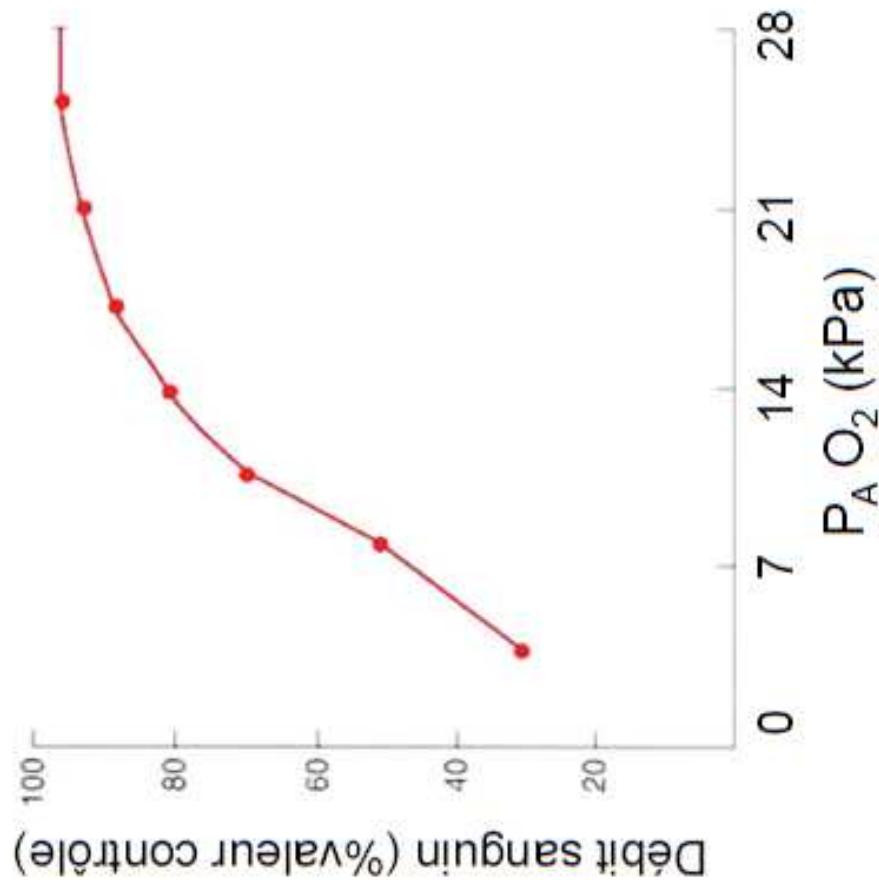


Flux sanguins détournés vers les alvéoles les mieux ventilés

L'hypoxie alvéolaire détourne la perfusion vers les alvéoles bien ventilés, amélioration des échanges gazeux

Contrôle des résistances pulmonaires

- Vasoconstriction hypoxique
 - Hypoxie **alvéolaire** → vasoconstriction des artéries pulmonaires correspondantes
 - Seuil $\approx 9,4$ kPa (70 mmHg)
 - Si $P_{O_2} \downarrow \downarrow$, la perfusion peut s'interrompre



D'après référence 6

Contrôle des résistances pulmonaires

- Vasoconstriction hypoxique
 - Mécanisme:
 - contraction des fibres musculaires lisses
 - persiste sur poumon isolé ou transplanté
 - médiateur(s)????
 - Réaction de défense
 - Redistribution la perfusion vers les zones bien ventilées
 - Bénéfique
 - en cas d'hypoxie alvéolaire localisée
 - pendant la vie fœtale
 - **Délétère** en cas d'hypoxie généralisée (altitude)

Contrôle des résistances pulmonaires

- Autres mécanismes actifs:
 - Innervation autonome négligeable en physiologie normale
 - Substances vasoactives (endothéliales, circulantes)
 - Vasodilatation:
 - Ach, NO, prostacyclines, etc...
 - Vasoconstriction
 - Thromboxanes, angiotensine, endothéline, etc...

Différences entre la circulation générale et Pulmonaire

- La circulation pulmonaire reçoit 100 % du débit cardiaque.
- Réseau à basse pression de vaisseaux à parois minces et distensibles
- résistances vasculaires pulmonaires << résistances vasc systémiques
- L'AP et les veines pulmonaires participent également aux résistances vasculaires pulmonaires
- Adaptation différente de la circulation pulmonaire lors de l'augmentation du débit cardiaque.
- Contrôles de la circulation pulmonaire est différente

Plan

Prérequis à la physiopathologie de l'HTAP

-Expliquez l'organisation de la circulation Pulmonaire et sa régulation hémodynamique.

Physiopathologie de l'hypertension Artérielle Pulmonaire et apport de la Recherche à l'amélioration des traitements

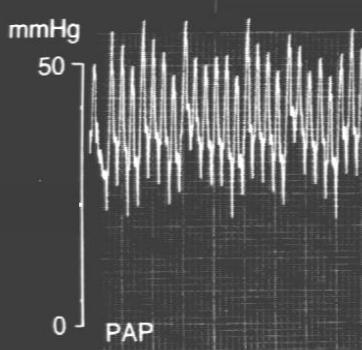
- Comment se définit l'HTAP sur le plan clinique ?
- Quelles sont les causes du développement de l'HTAP?
- Quelle est la classification des HTAP?
- Quelles sont les bases moléculaires de l'HTAP?
- Quelles sont les stratégies thérapeutiques pour traiter l'HTAP?
- Quels sont les perspectives de recherche en HTAP?



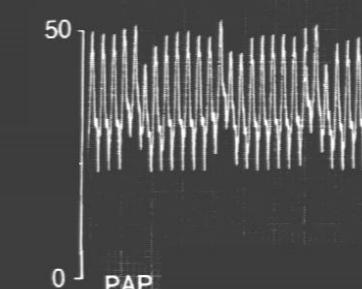
Hypertension pulmonaire, HTAP : définitions

Pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) > 25 mmHg

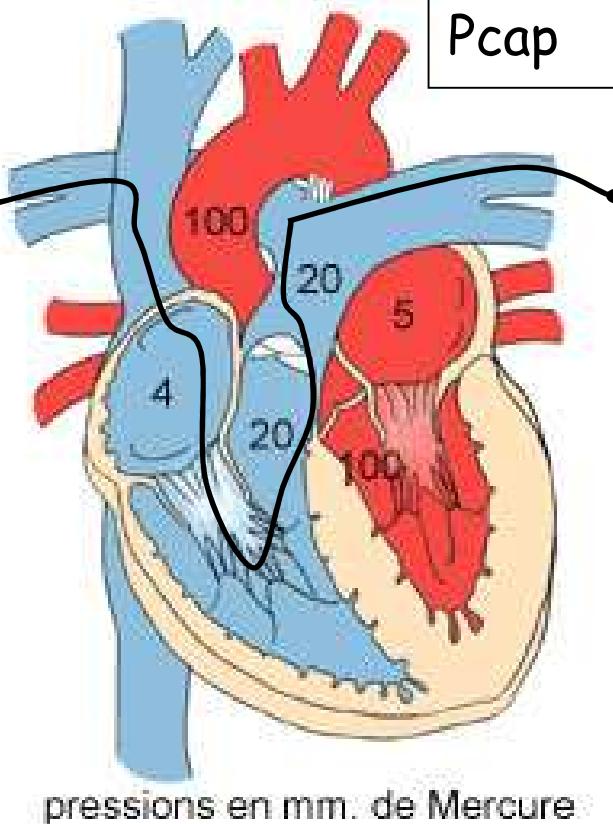
Capteur de pression



Post-capillaire
PAPO > 15 mmHg



Pré-capillaire
PAPO < 15 mmHg



- Mesurées par cathétérisme droit (Swan-Ganz)

- Est ce une maladie fréquente?
- Quelles sont les causes du développement de l'HTAP?

HTAP
PAP moyenne > 25 mmHg

primaire

(sporadique, génétique)

secondaire

(pathologies pulmonaires
ou cardiaques, infections...)

Maladie rare dans sa forme primaire et beaucoup plus
répandue dans sa forme secondaire



Hypertension pulmonaire : classification

European Society of Cardiology (ESC) and of the European Respiratory Society (ERS)

Tableau 1. Classification des hypertensions pulmonaires (HTP) : recommandations ERS/ESC 2015.

1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

- Idiopathique
- Héritable :
 - mutation *BMPR2*
 - autres mutations
- Induite par des médicaments ou des toxiques
- Associée à :
 - une connectivité
 - une infection par le VIH
 - une hypertension portale
 - une cardiopathie congénitale
 - des schistosomiases

1'. Maladie veino-occlusive pulmonaire (MVO) et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire (HCP)

- Idiopathique
- Héritable :
 - mutations *EIF2AK4*
 - autres mutations
- Induite par des médicaments, des toxiques ou les radiations
- Associée à :
 - une connectivité
 - une infection par le VIH

1''. Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né

2. HTP des cardiopathies gauches

- Dysfonction ventriculaire gauche systolique
- Dysfonction ventriculaire gauche diastolique
- Valvulopathies
- Cardiomyopathies obstructives congénitales ou acquises
- Sténoses des veines pulmonaires, congénitales ou acquises



Hypertension pulmonaire : classification

3. HTP des maladies respiratoires et/ou associées à une hypoxie chronique

- Broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO)
- Pneumopathies interstitielles
- Autres maladies respiratoires restrictives et/ou obstructives
- Syndromes d'apnées du sommeil
- Syndromes d'hypoventilation alvéolaire
- Exposition chronique à l'altitude
- Anomalies du développement pulmonaire

4. HTP thromboembolique chronique et autres obstructions artérielles pulmonaires

- HTP thromboembolique chronique
- Autres obstructions artérielles pulmonaires :
 - angiosarcome
 - autres tumeurs intravasculaires
 - artérites
 - sténoses congénitales des artères pulmonaires
 - parasites (hydatidose)

5. HTP de mécanismes multifactoriels ou incertains

- Maladies hématologiques : anémie hémolytique chronique, syndromes myéloprolifératifs, splénectomie
- Maladies systémiques : sarcoïdose, histiocytose X, lymphangioleiomyomatose, neurofibromatose
- Maladies métaboliques : glycogénoses, maladie de Gaucher, dysthyroïdies
- Autres : microangiopathies thrombotiques pulmonaires tumorales, médiastinites fibreuses, insuffisance rénale chronique (avec ou sans dialyse), HTP segmentaire

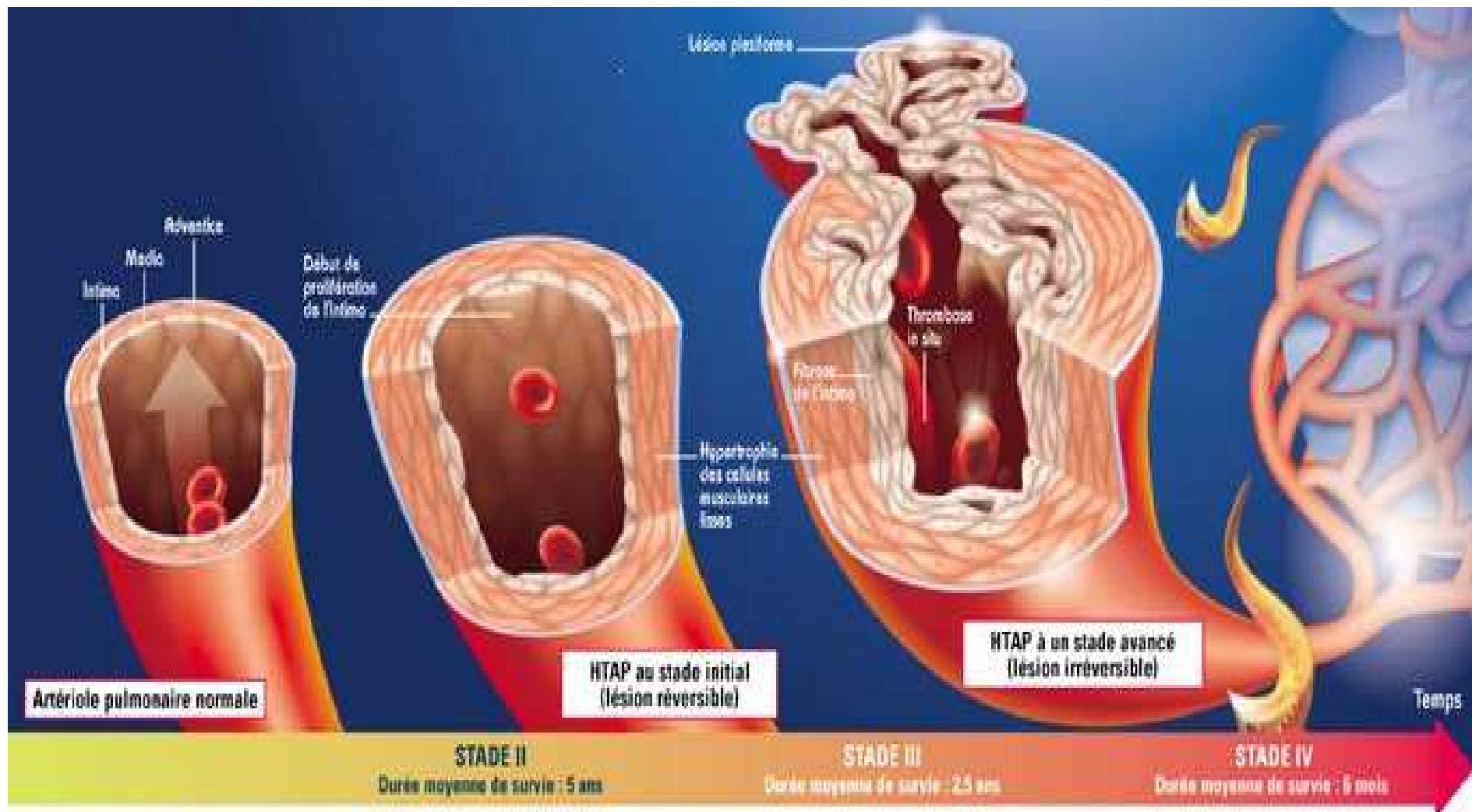


-Quels sont les examens cliniques réalisés pour diagnostiquer une HTAP?

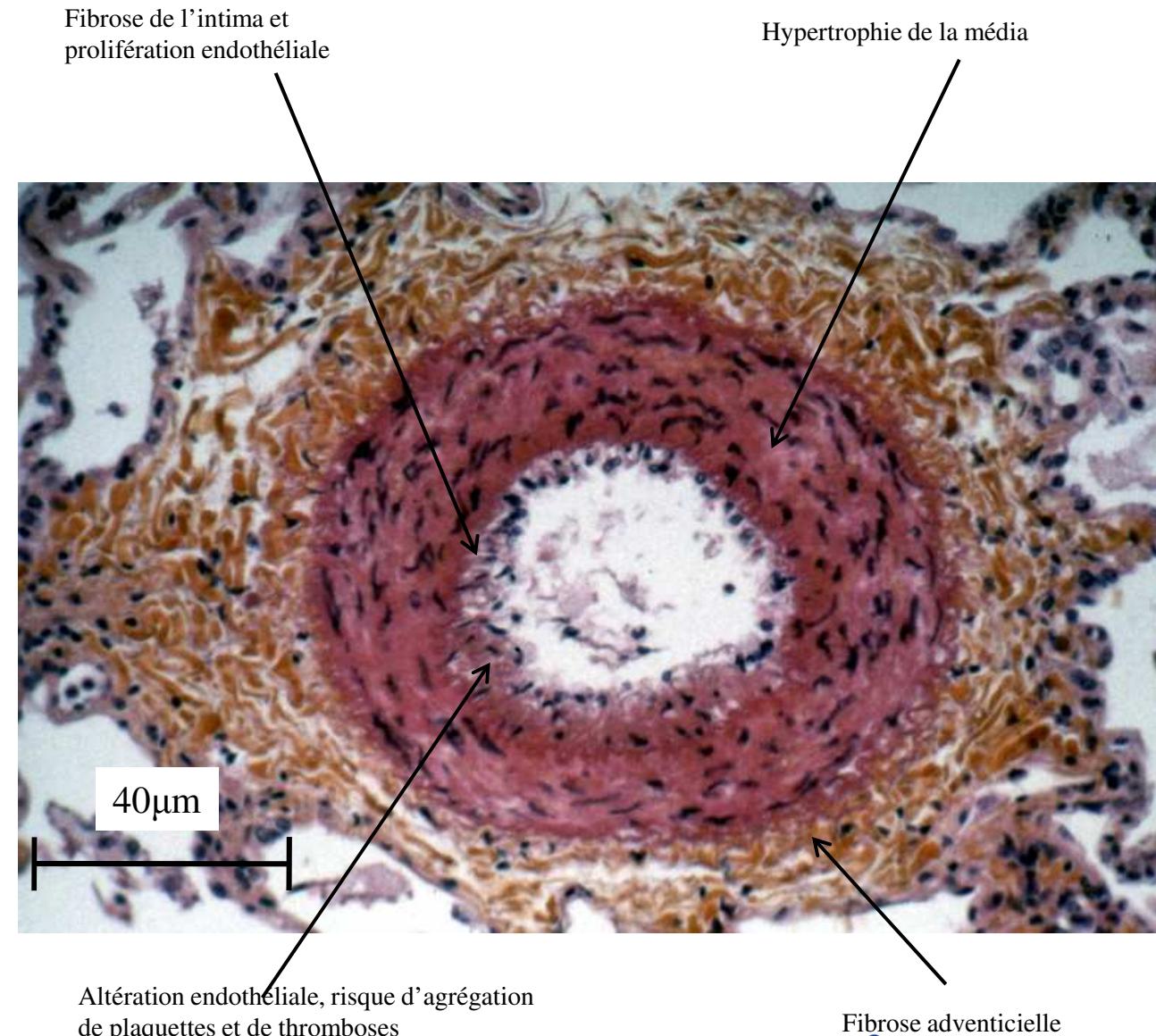
- Electrocardiogramme
- Radiographie pulmonaire
- Echographie cardiaque
- Scintigraphie pulmonaire de perfusion
- Angiographie pulmonaire
- Examens fonctionnels respiratoires
- Tests d'exercice
- Recherche d'une maladie auto-immune
- Cathétérisme droit
- Biopsie pulmonaire



HTAP : principaux stades d'évolution



HTAP : atteinte artériolaire pulmonaire

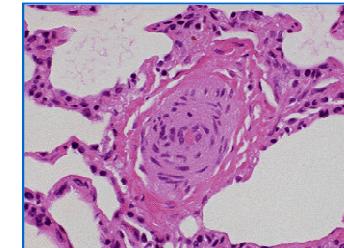


Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP)

-Quelles sont les conséquences histologiques et fonctionnelles de l'HTAP?

Vaisseaux pulmonaires :

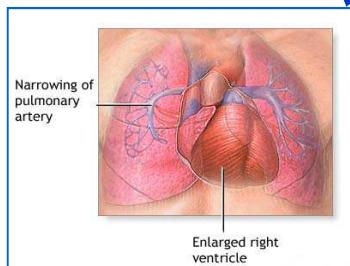
- ✓ Muscularisation des artéries
- ✓ Vasoconstriction artériolaire
- ✓ Remodelages des gros troncs pulmonaires :



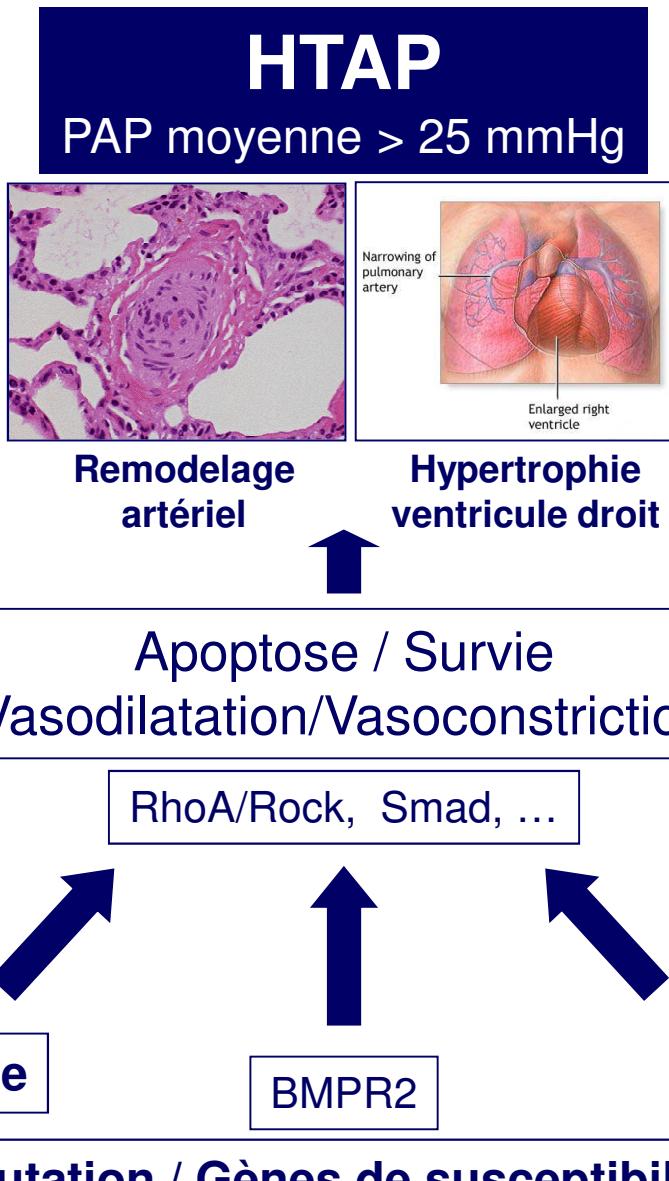
- prolifération des cellules musculaires lisses
- augmentation de la production d'élastine et de collagène (baisse Elastine/Collagène)

Cœur :

- ✓ Hypertrophie du ventricule droit

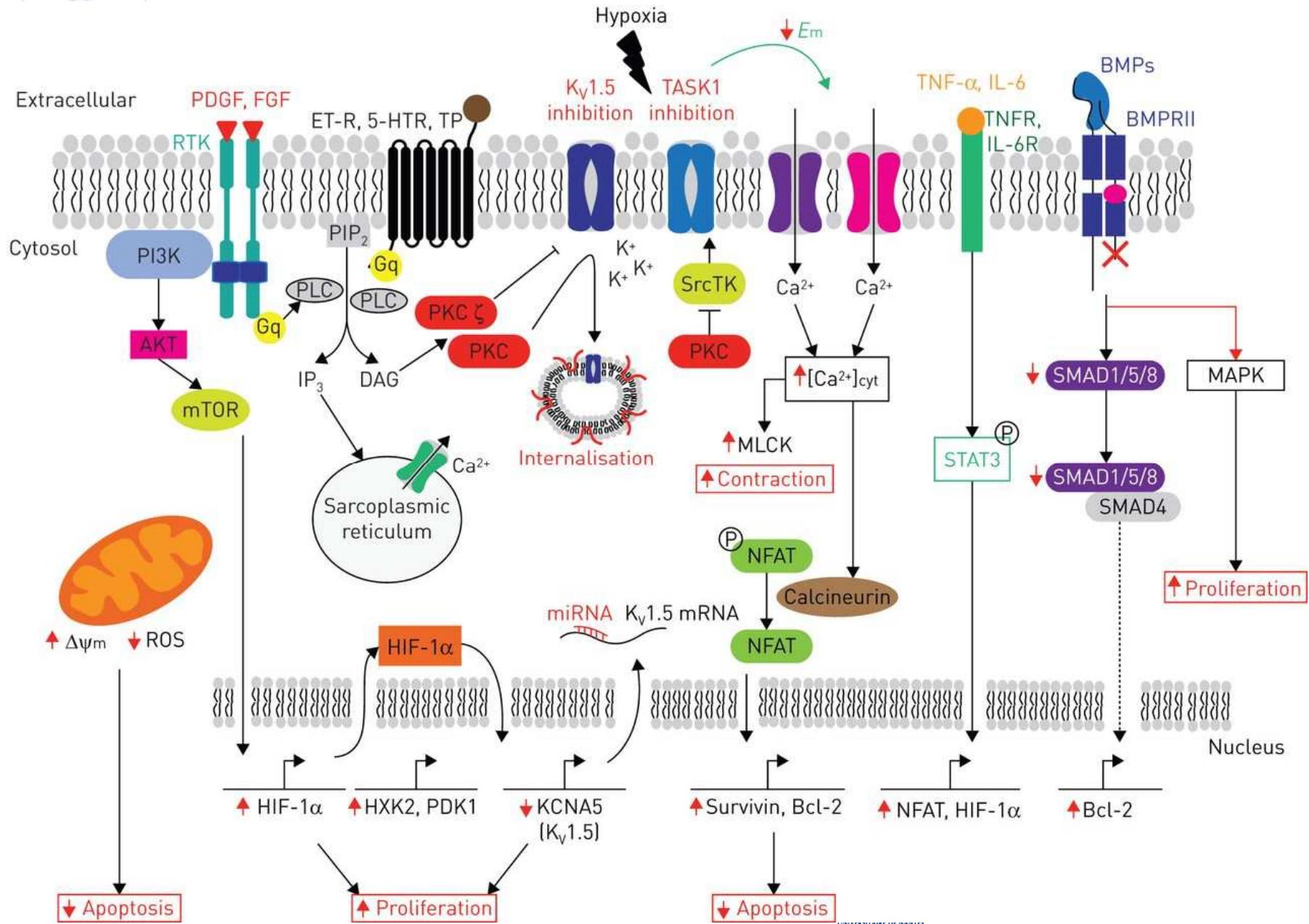


Bases moléculaires de l'HTAP





Bases moléculaires de l'HTAP





Bases moléculaires de l'HTAP

BMPRII

Collagen and matrix deposition

Activation of proteolytic enzymes

Inhibition of apoptosis

Modulation of immune cell function?

TGF- β s
Activins
BMPs
GDFs

Chemotaxis

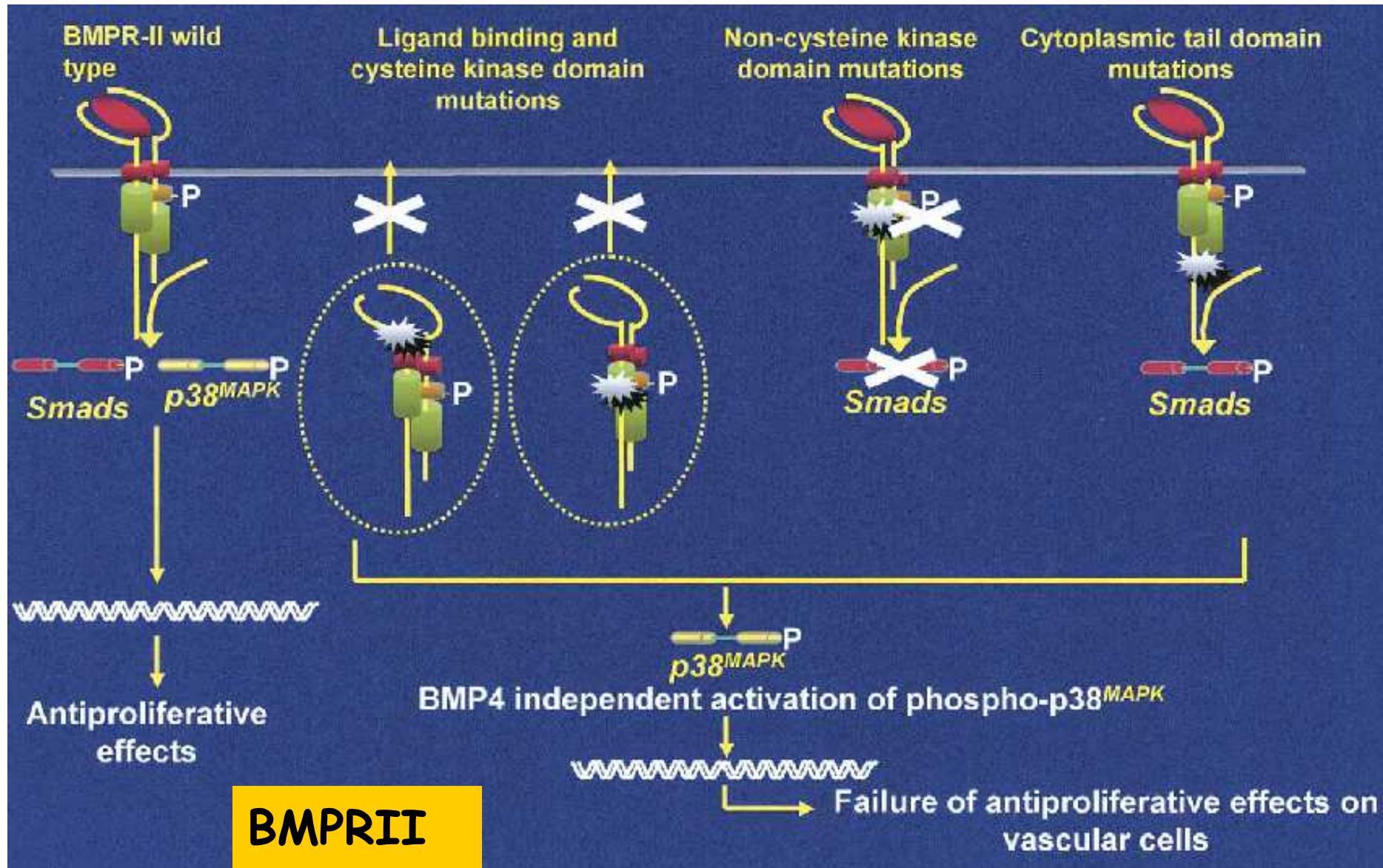
Inhibition/stimulation of proliferation

Regulation of vasoactive peptides and growth factors

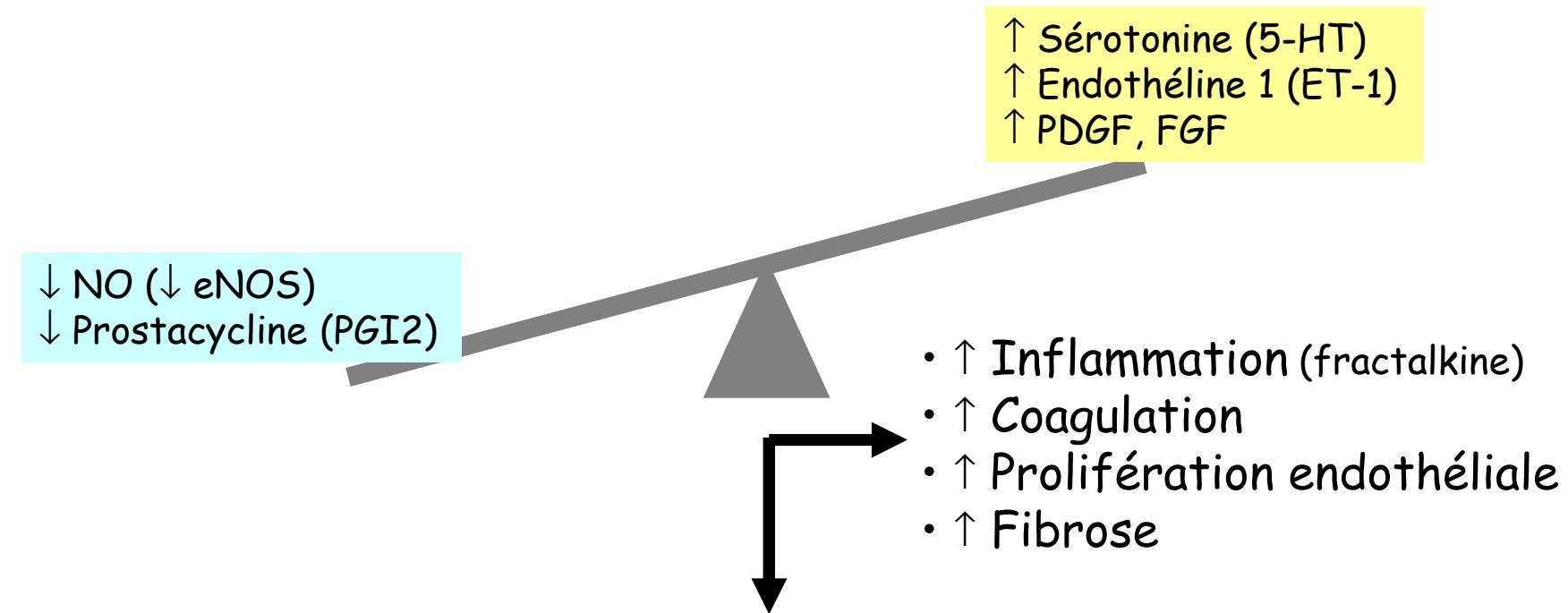
Cell differentiation



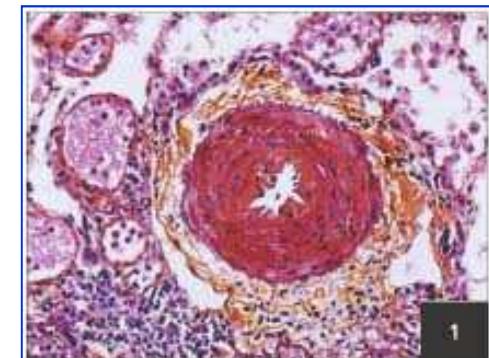
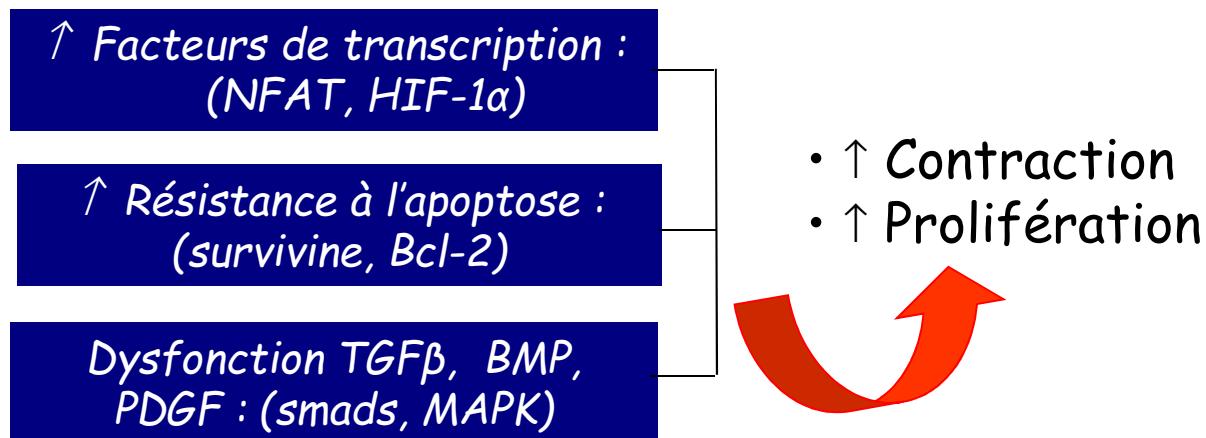
Bases moléculaires de l'HTAP



HTAP et dysfonction endothéliale

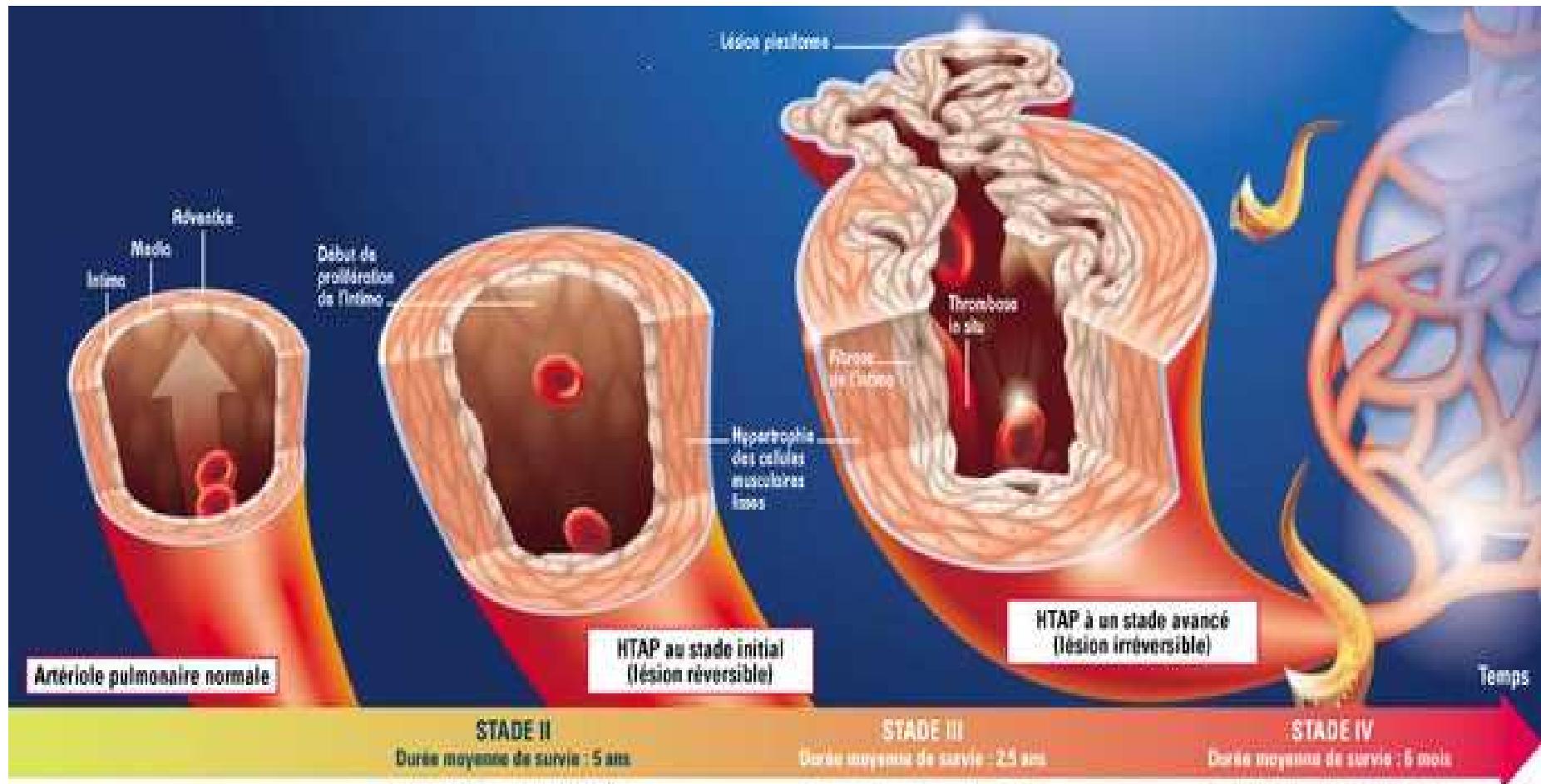


Cellules Musculaires lisses de la média des AP (CML d'AP)





HTAP : Résumé des principaux mécanismes



- Dysfonction endothéiale
- Vasoconstriction
- Prolifération
- Autres

Fibrose	Stress oxydatif
Thrombose	Angiogénèse
Inflammation	Dysfonction mitochondriale

Les bases moléculaires de l'HTAP: Résumé

- Des cibles et voies moléculaires différentes conduisent aux dysfonctions cellulaires qui rendent compte de l'HTAP.
- la dysfonction endothéliale est un déterminant commun aux HTAP.
- les mécanismes moléculaires responsables des HTAP fixées sont différentes des HTAP aigues

-Quelles sont les stratégies thérapeutiques du traitement de l'HTAP?

→ Les diurétiques

→ Les anticoagulants

→ L'oxygénothérapie

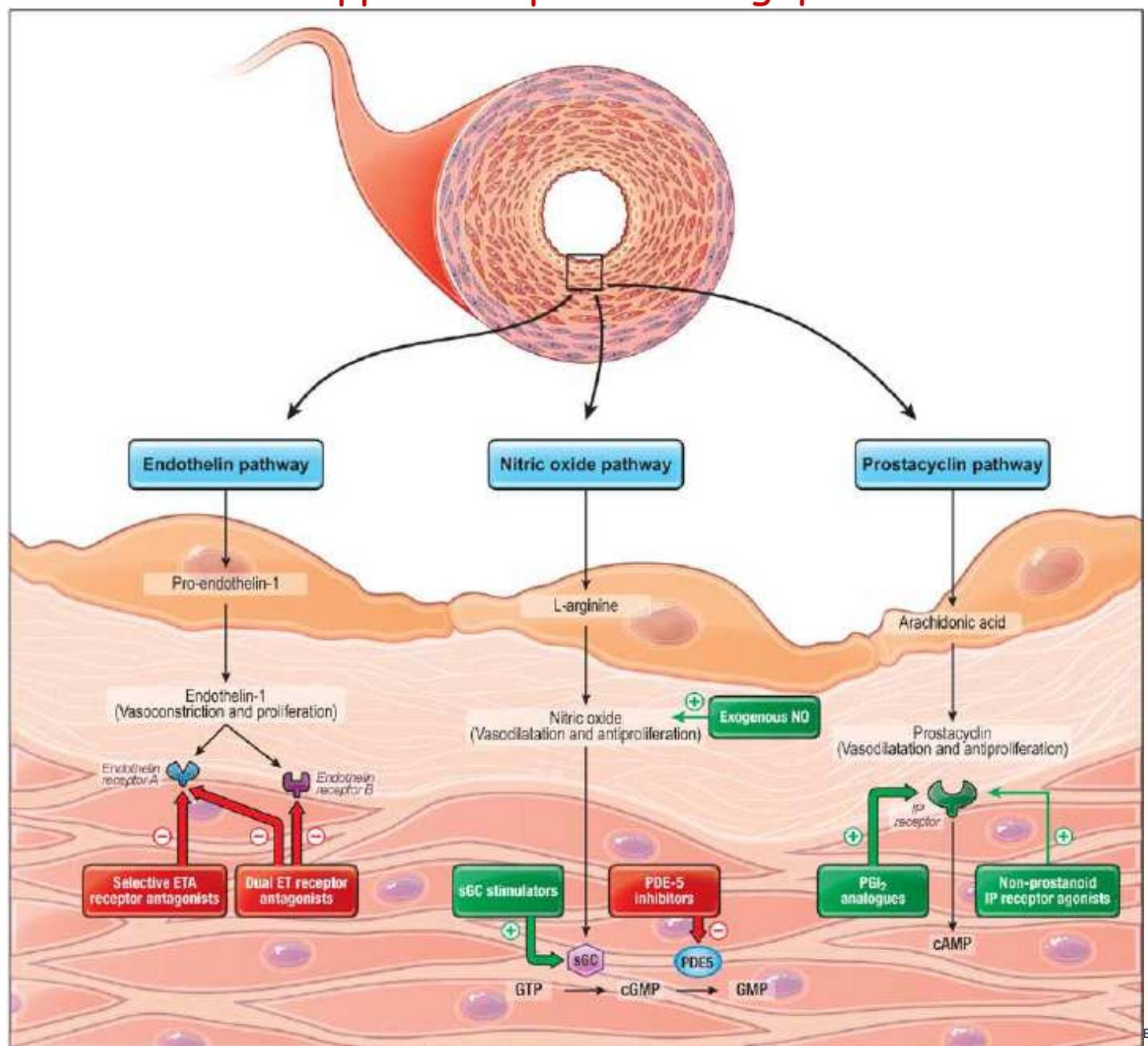
→ Les médicaments vasodilatateurs

→ La perfusion intraveineuse de prostacycline

→ La transplantation cardio-Pulmonaire

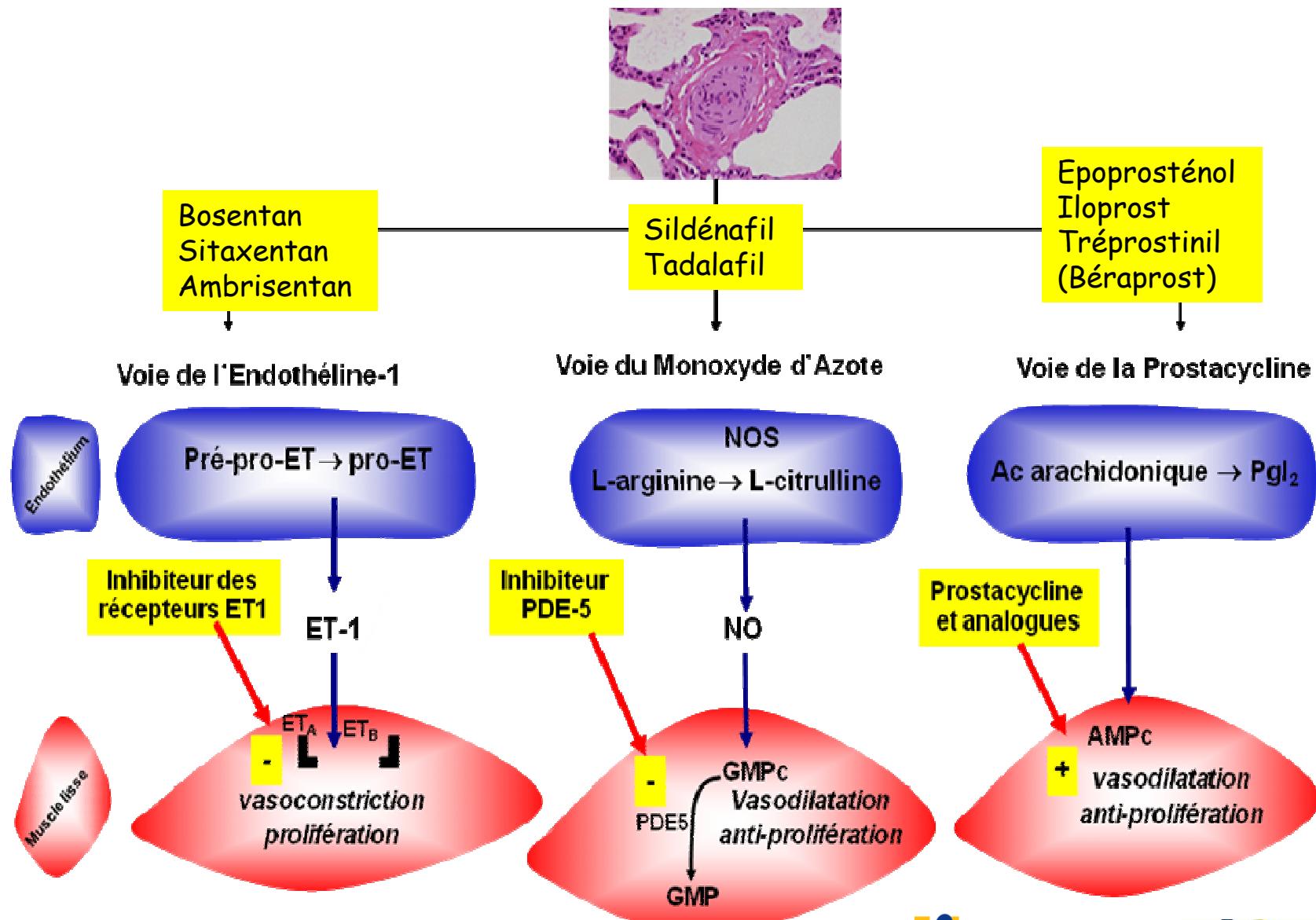


HTAP : Approches pharmacologiques actuelles





HTAP : Approches pharmacologiques actuelles



Quelle est l'apport de la recherche à l'amélioration des traitements contre l'Hypertension Artérielle Pulmonaire?

Recherche
Pré-clinique

Caractérisation de nouveaux mécanismes permettant d'identifier des nouvelles cibles d'intérêt thérapeutique

Recherche
Translationnelle

Proposer des solutions thérapeutiques
Mettre au point des tests diagnostics et pronostics

(stratégies de cette recherche : études gènes-fonction, analyse moléculaire globale, Pharmacovigilance et repositionnement pharmacologique)

HTAP : Recherche de nouveaux médicaments efficaces

l'objectif est de tester une molécule facilement et rapidement transférable vers la clinique

→ Repositionnement Pharmacologique de molécules ayant déjà une AMM → Research Paper

RESEARCH PAPER

Protective role of the antidiabetic drug metformin against chronic experimental pulmonary hypertension

C Agard^{1,2,3,*}, M Rolli-Derkinderen^{1,2,*}, E Dumas-de-La-Roque^{4,5}, M Rio^{1,2}, C Sagan⁶,
JP Savineau^{4,5}, G Loirand^{1,2,3} and P Pacaud^{1,2}

¹INSERM, U915, Nantes, France, ²Université de Nantes, Faculté des sciences, ³CHU de Nantes, Nantes, France, ⁴INSERM, U885 Bordeaux, France, ⁵Université de Bordeaux2, 146, Rue Léo Saignat, F-Bordeaux Cedex, France, and ⁶Service d'Anatomo-pathologie, Hôpital Laennec, CHU Nantes, France

Background and purpose: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is associated with increased contraction and proliferation of pulmonary vascular smooth muscle cells. The anti-diabetic drug metformin has been shown to have relaxant and anti-proliferation properties. We thus examined the effect of metformin in PAH.

Experimental approach: Metformin effects were analysed in hypoxia- and monocrotaline-induced PAH in rats. *Ex vivo* and *in vitro* analyses were performed in lungs, pulmonary artery rings and cells.

Key results: In hypoxia- and monocrotaline-induced PAH, the changes in mean pulmonary arterial pressure and right heart hypertrophy were nearly normalized by metformin treatment (100 mg·kg⁻¹·day⁻¹). Pulmonary arterial remodelling occurring in both experimental models of PAH was also inhibited by metformin treatment. In rats with monocrotaline-induced PAH, treatment with metformin significantly increased survival. Metformin increased endothelial nitric oxide synthase phosphorylation and decreased Rho kinase activity in pulmonary artery from rats with PAH. These effects are associated with an improvement of carbachol-induced relaxation and reduction of phenylephrine-induced contraction of pulmonary artery. In addition, metformin inhibited mitogen-activated protein kinase activation and strongly reduced pulmonary arterial cell proliferation during PAH. *In vitro*, metformin directly inhibited pulmonary artery smooth muscle cell growth.

Conclusions and implications: Metformin protected against PAH, regardless of the initiating stimulus. This protective effect may be related to its anti-remodelling property involving improvement of endothelial function, vasodilatory and anti-proliferative actions. As metformin is currently prescribed to treat diabetic patients, assessment of its use as a therapy against PAH in humans should be easier.

British Journal of Pharmacology (2009) 158, 1285–1294; doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00445.x; published online 8 October 2009

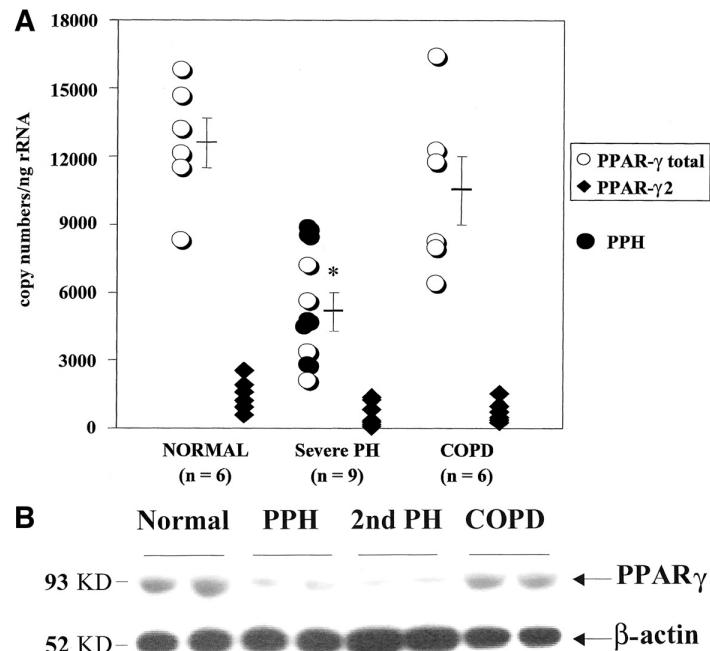
Insulinorésistance : facteur de risque de l'HTAP

- L'insulinorésistance semble plus fréquente au cours de l'HTAP

Zamanian RT, et al. Eur Respir J 2009

- Un déficit en PPAR γ est observé dans l'HTAP

Ameshima S, Circ Res 2003

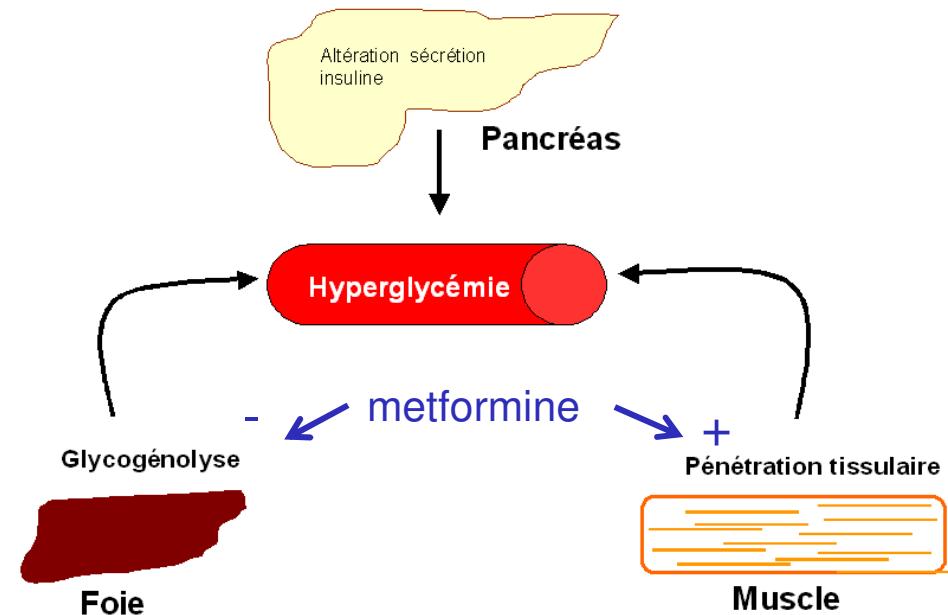


- Efficacité des agonistes de PPAR γ sur l'HTAP chez la souris insulino-résistante apoE $^{-/-}$

Hansmann G, et al. Circ 2007

La metformine : une molécule à évaluer dans l'HTAP

- Biguanide, anti-diabétique oral
(1,1-diméthylbiguanide hydrochloride)
- Disponible depuis 1959 en France



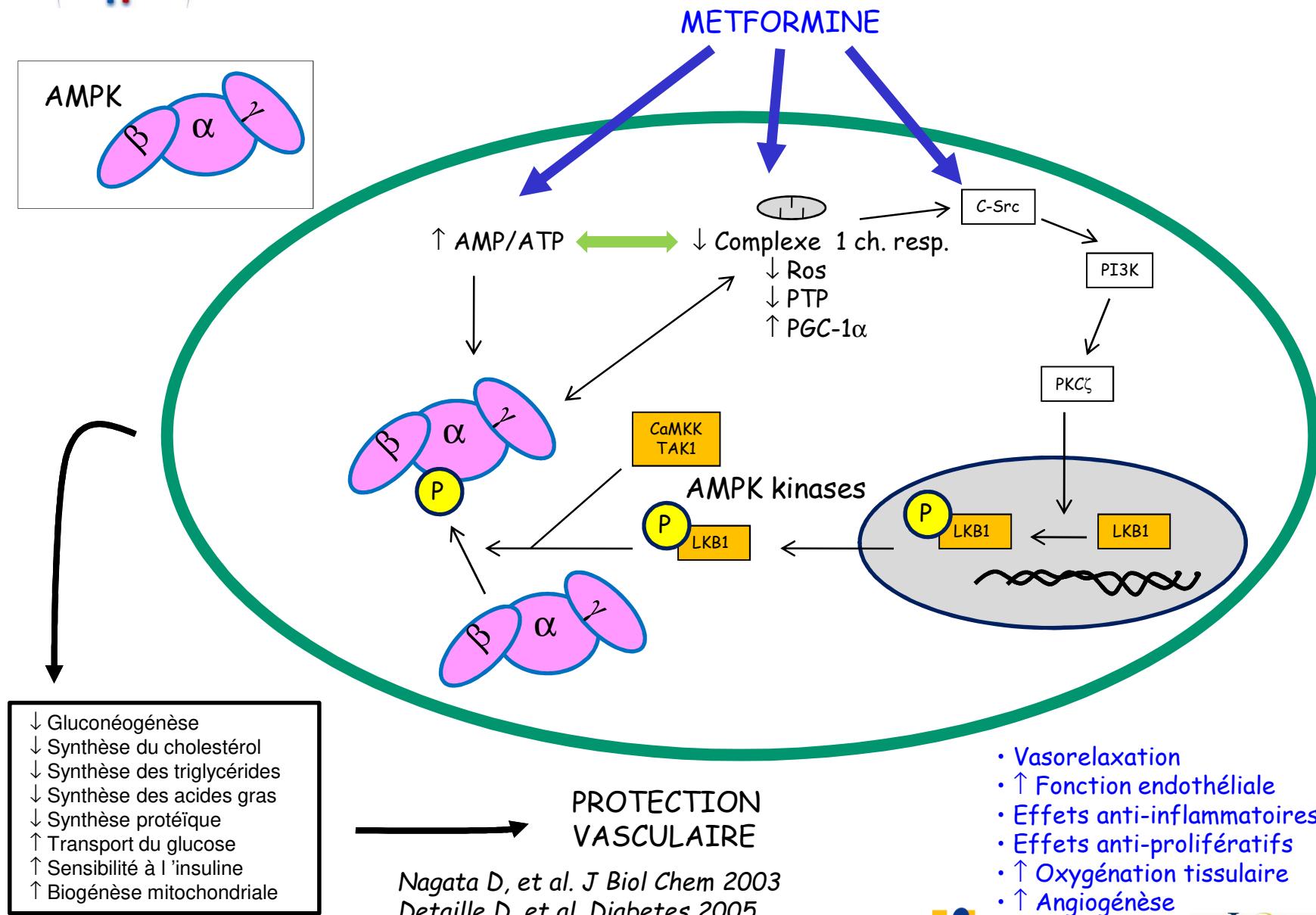
- Posologie = 500 mg à 3000 mg/j

- Efficacité démontrée :

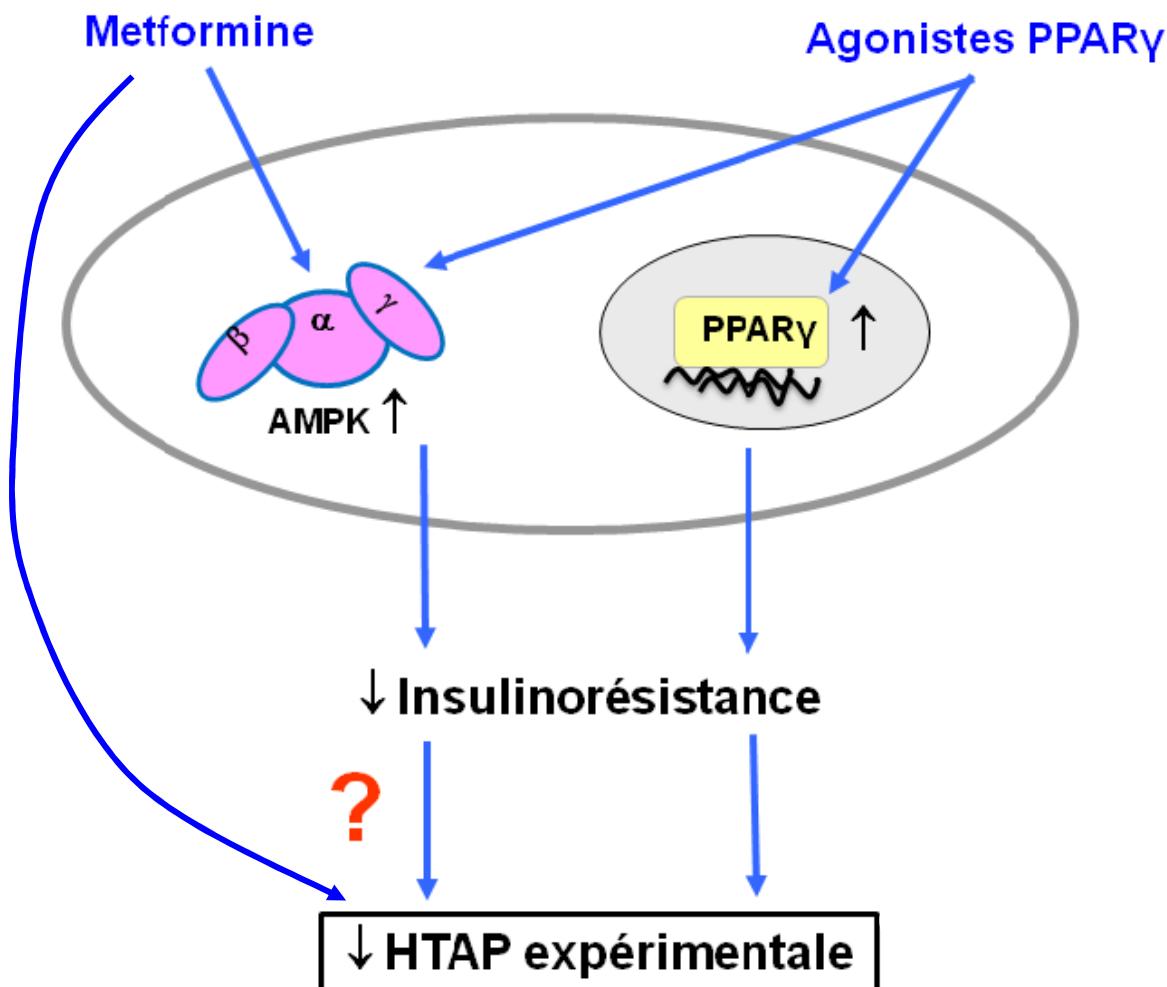
Diabète non insulino-dépendant (NID), insulinorésistance
Complications vasculaires du diabète NID

UKPDS, Lancet 1998

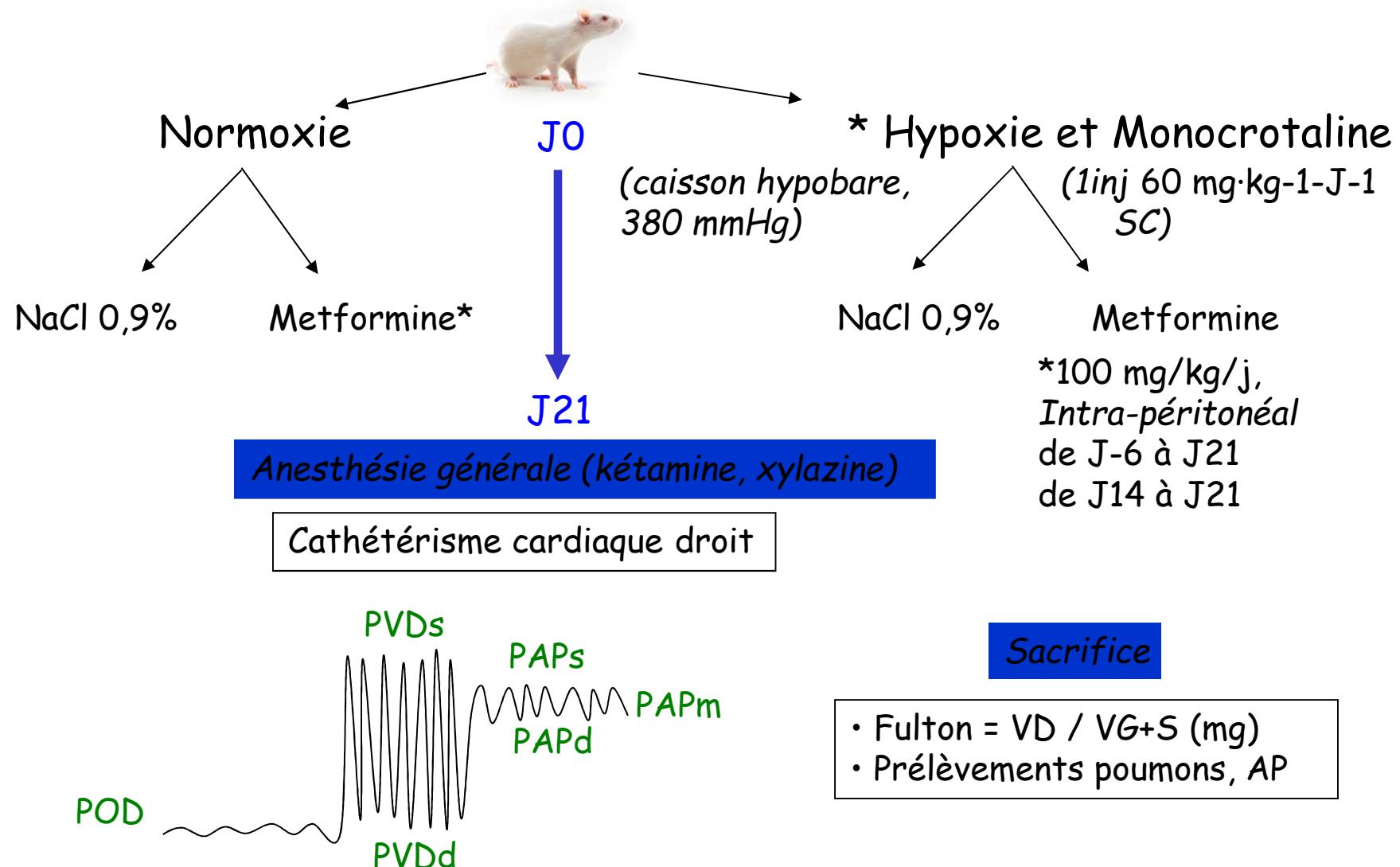
Effets cellulaires de la metformine



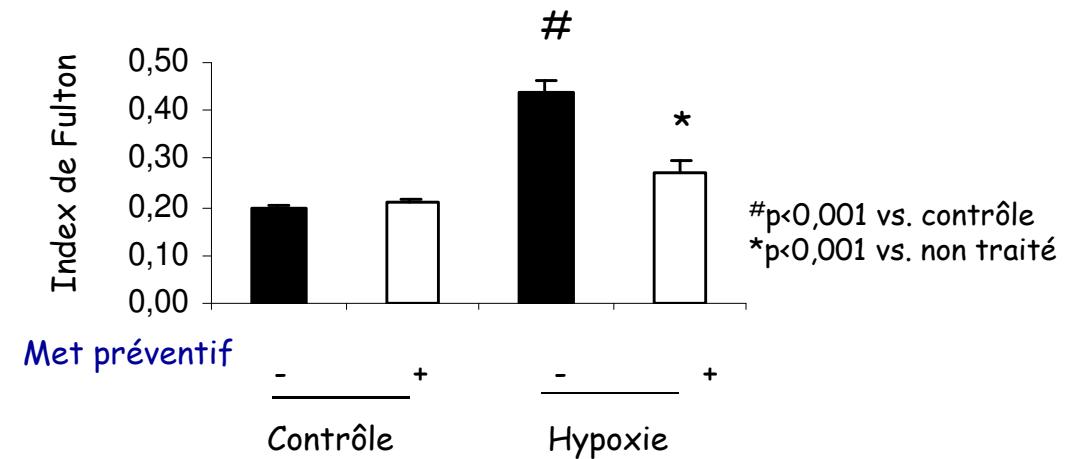
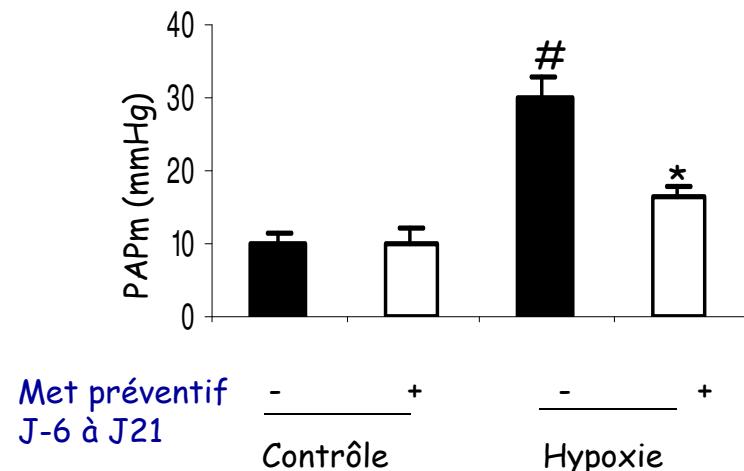
Hypothèse :



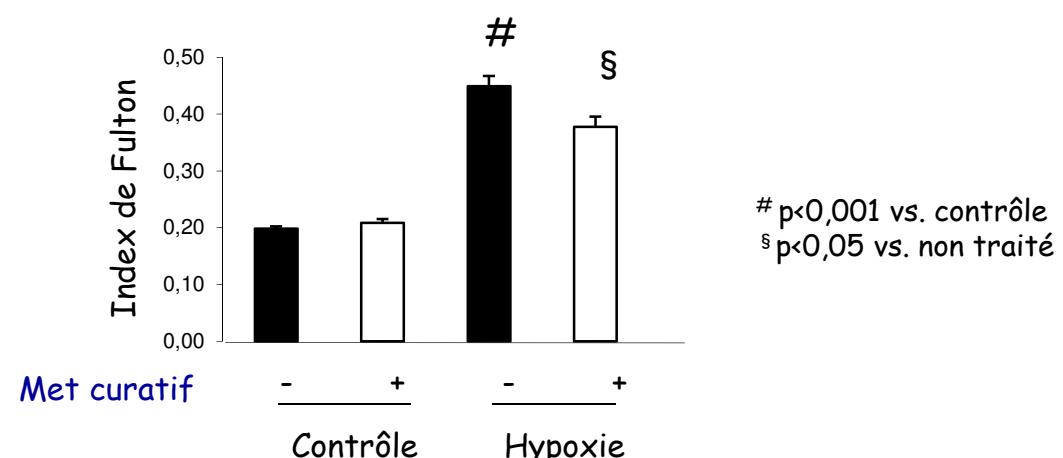
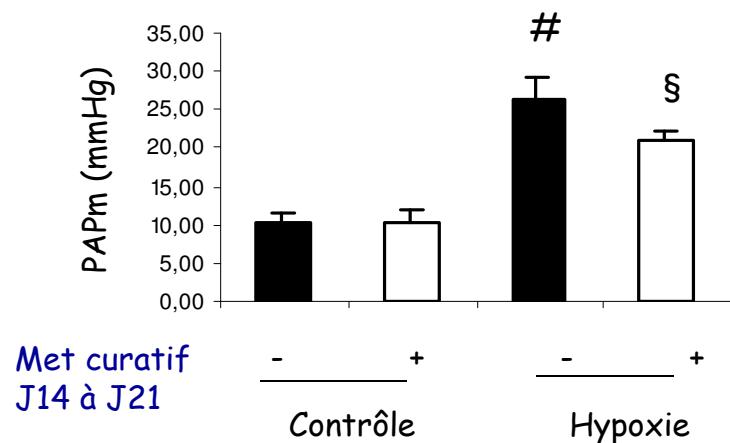
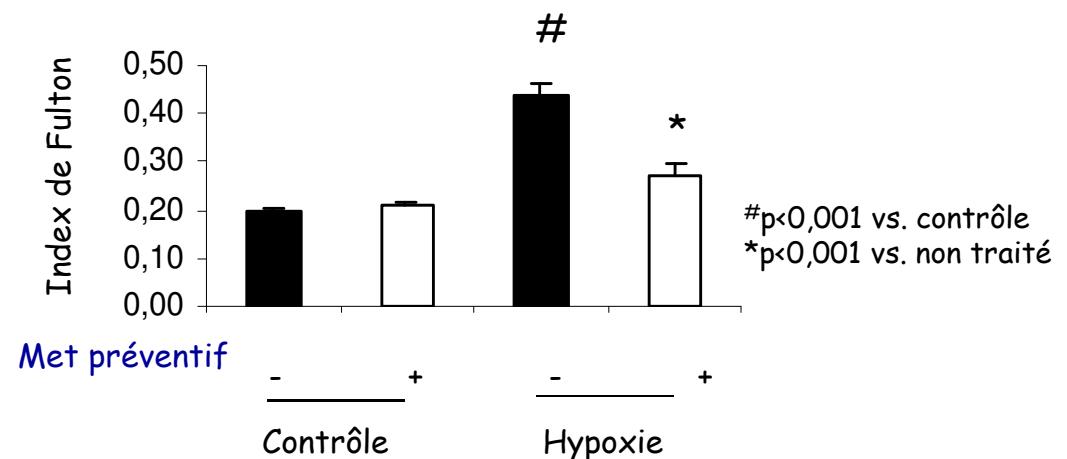
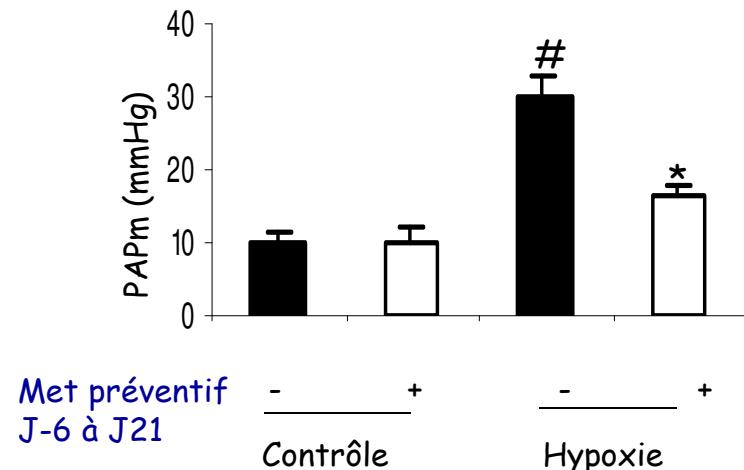
Matériels et méthodes : HTAP expérimentales



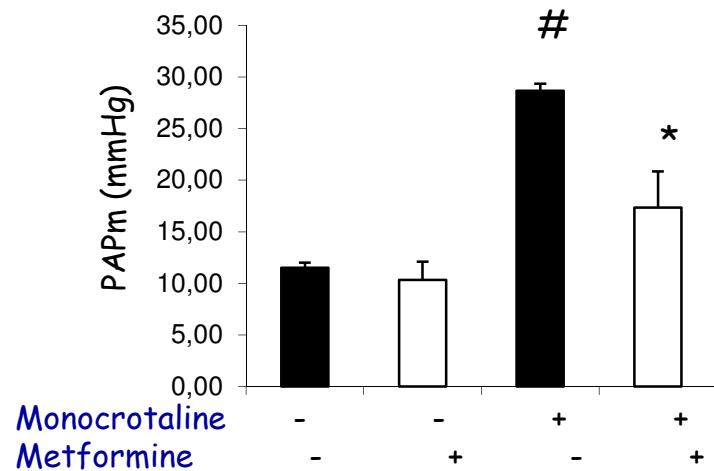
Effets thérapeutiques de la metformine sur l'hypertension pulmonaire hypoxique du rat Wistar



Effets thérapeutiques de la metformine sur l'hypertension pulmonaire hypoxique du rat Wistar

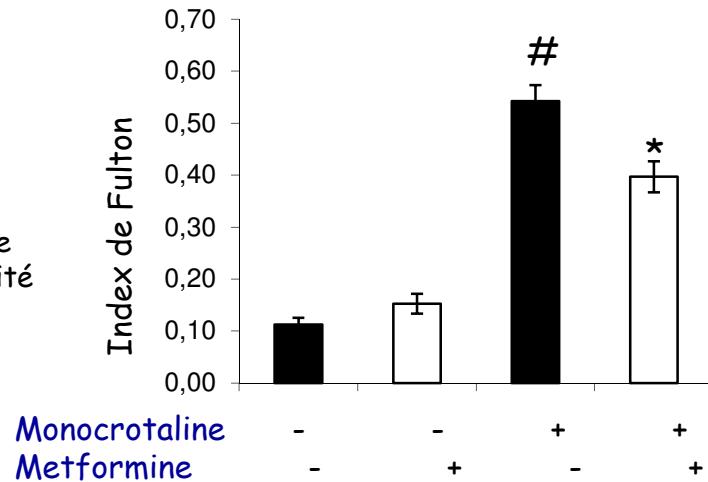


Effets de la metformine sur l'hypertension pulmonaire induite par la monocrotaline chez le rat Wistar

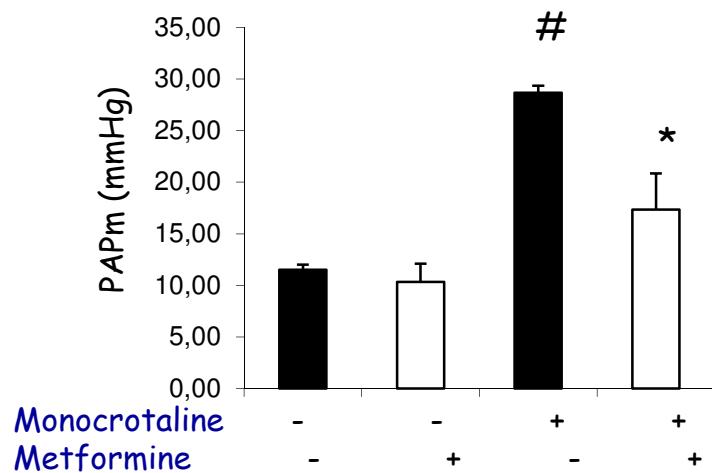


#p<0,001 vs. contrôle

*p<0,001 vs. non traité

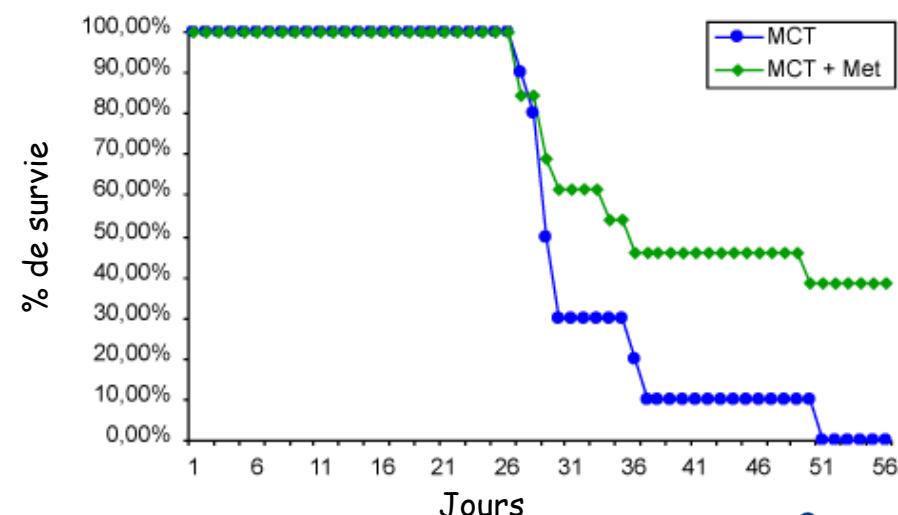
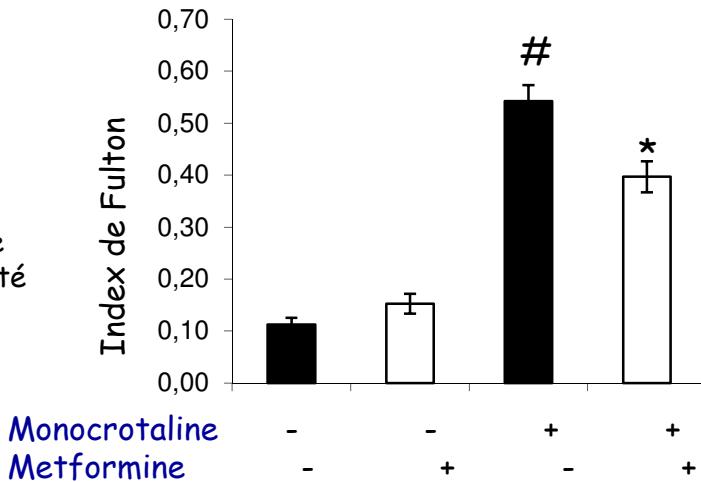


Effets de la metformine sur l'hypertension pulmonaire induite par la monocrotaline chez le rat Wistar

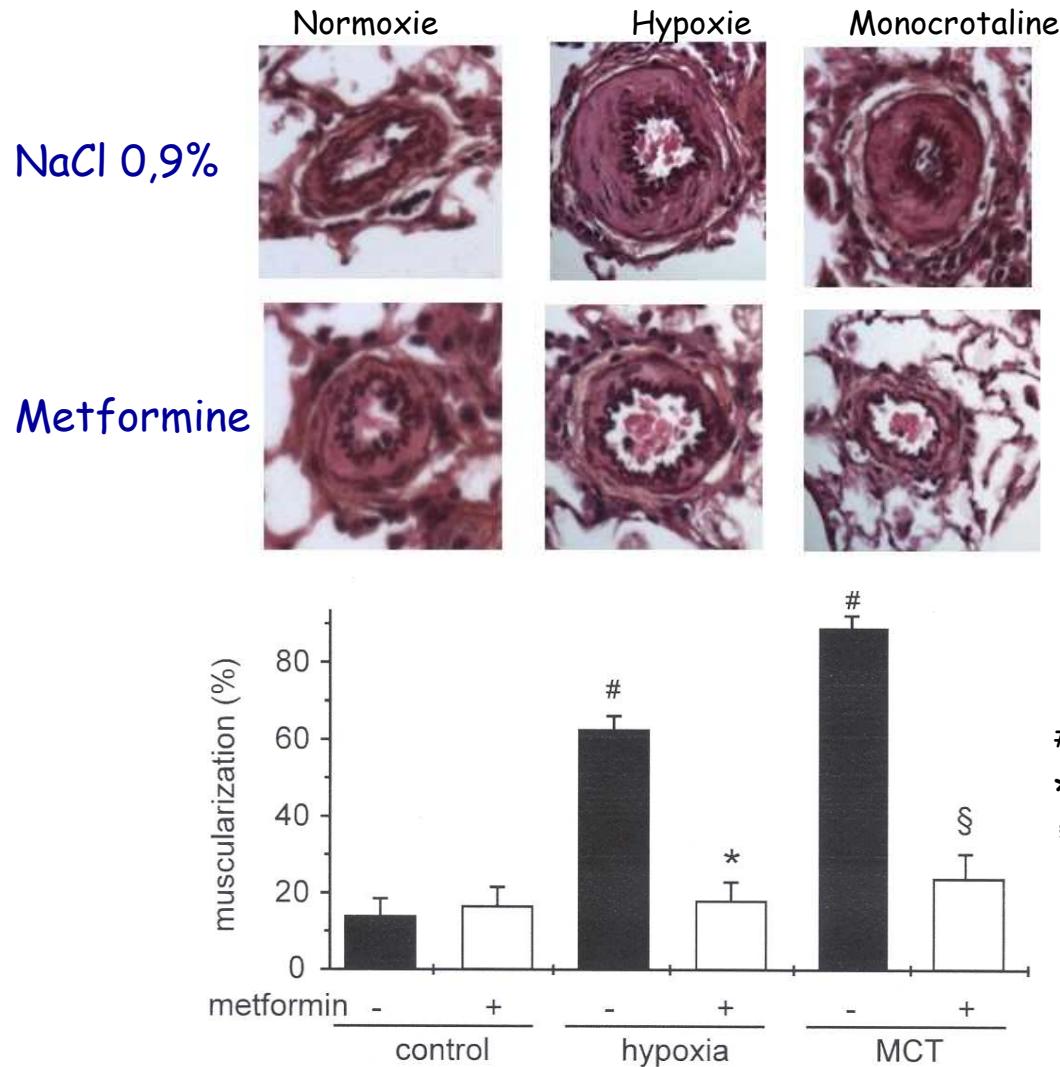


#p<0,001 vs. contrôle

*p<0,001 vs. non traité

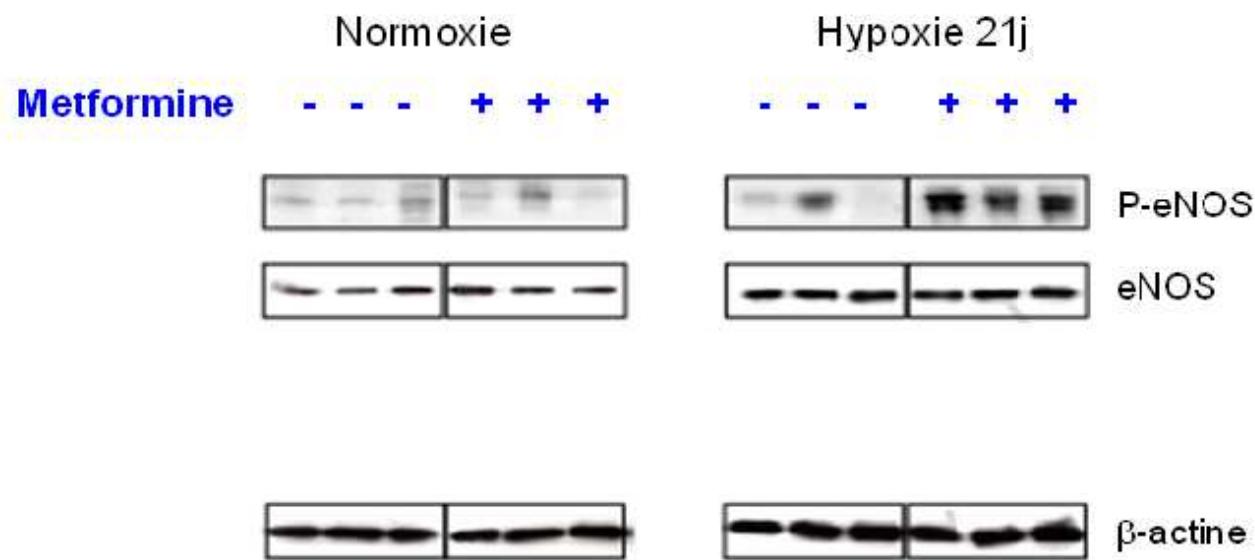


Effets de la metformine sur le remodelage vasculaire de l'hypertension pulmonaire du rat Wistar



La metformine a-t-elle un effet :

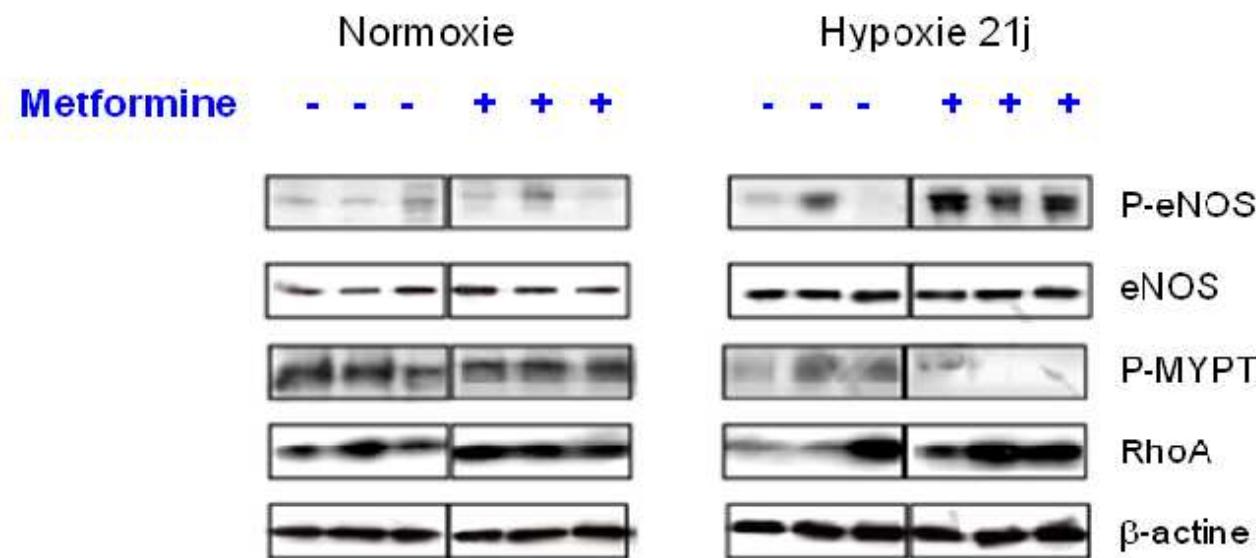
- sur la dysfonction endothéliale ?
- sur la vasoconstriction pulmonaire ?



En hypoxie chronique, la metformine : • ↑ fonction endothéliale.

La metformine a-t-elle un effet :

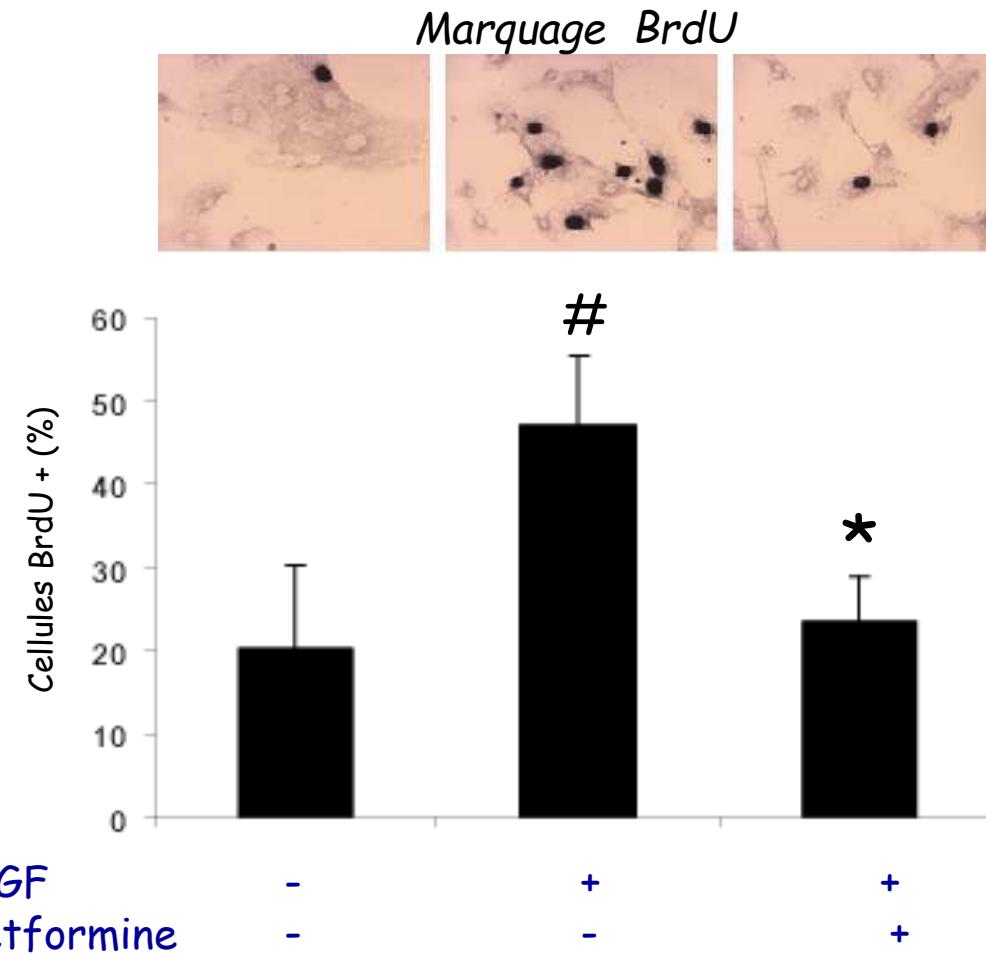
- sur la dysfonction endothéliale ?
- sur la vasoconstriction pulmonaire ?



En hypoxie chronique, la metformine :

- \uparrow fonction endothéliale.
- \downarrow activité RhoA/Rho kinase

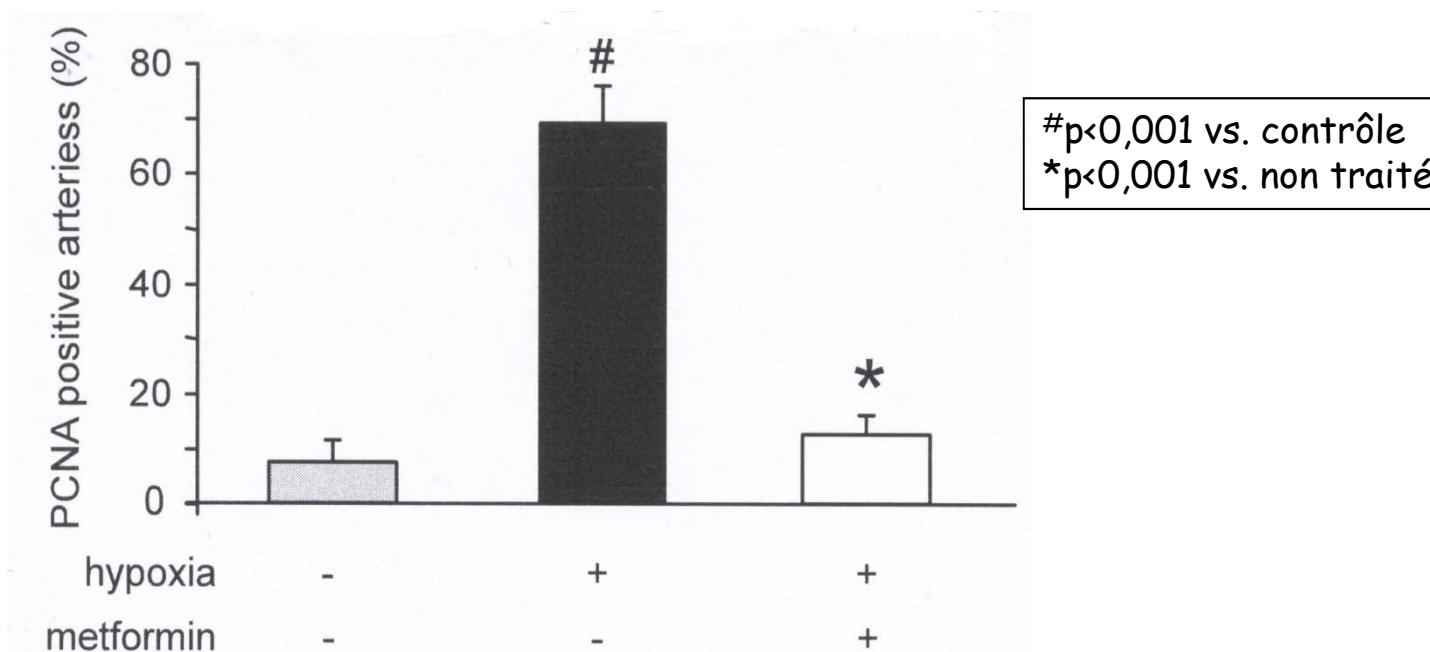
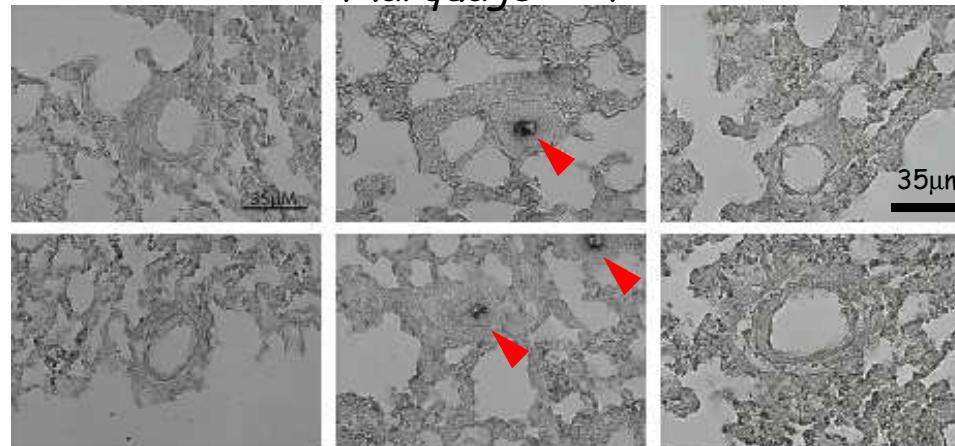
Effet anti-prolifératif de la metformine dans les CML d'AP *in vitro*



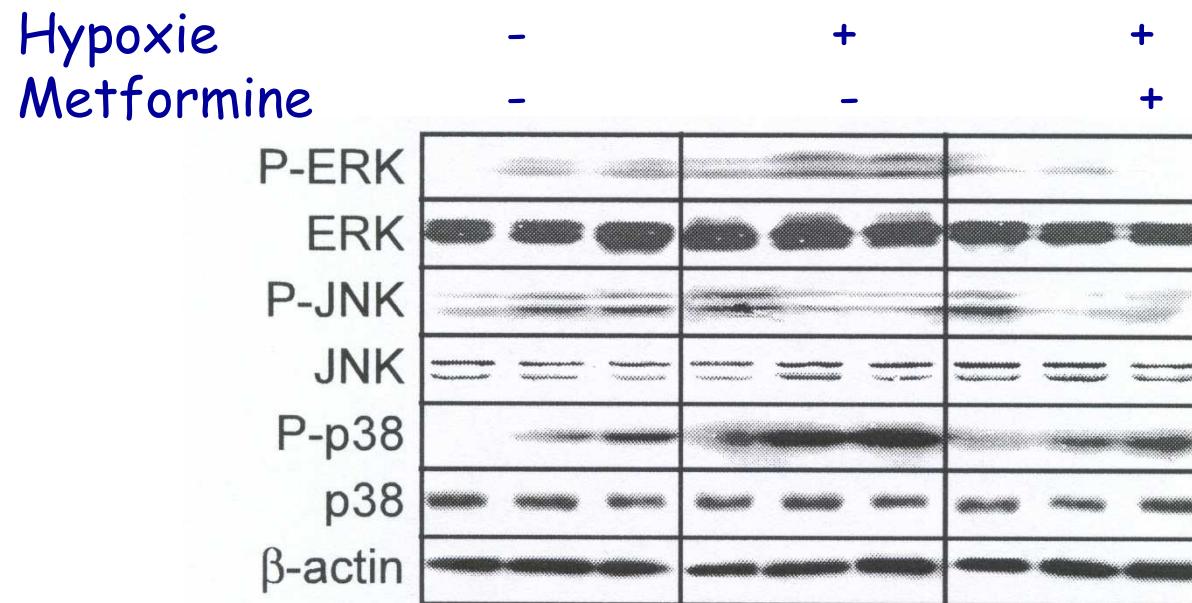


Effet anti-prolifératif de la metformine dans les AP *in vivo*

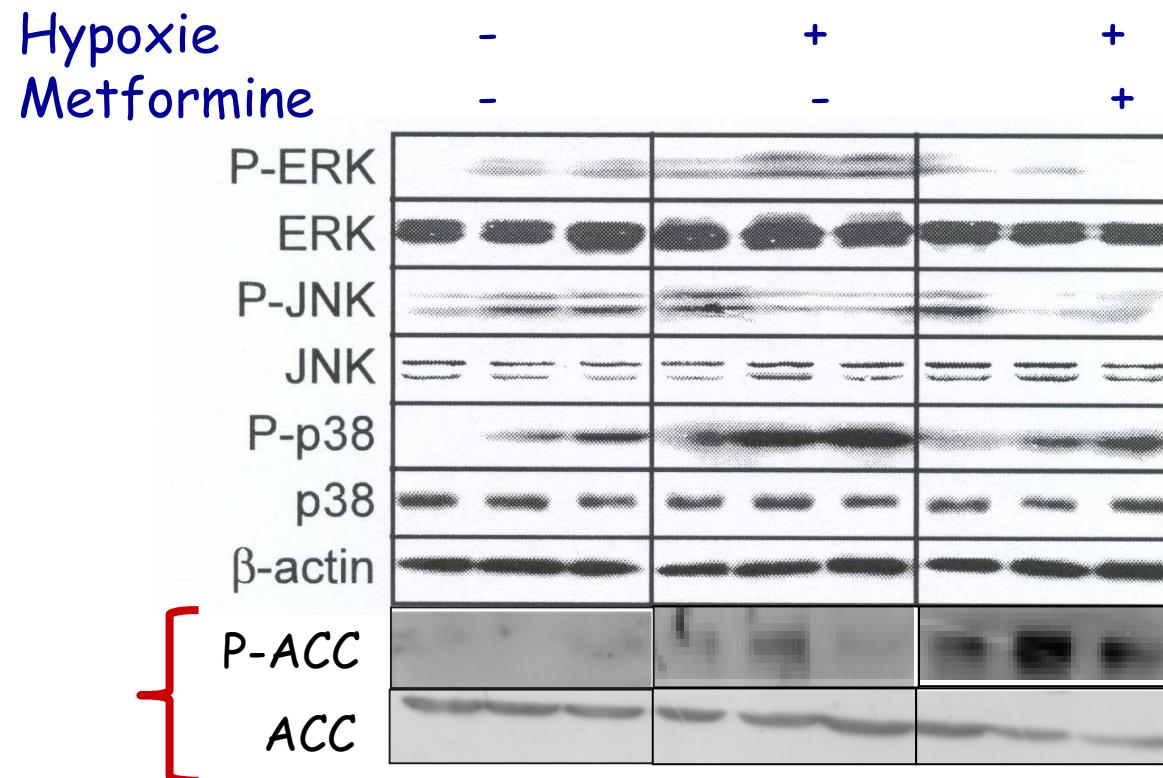
Marquage PCNA



Effet anti-prolifératif de la metformine sur les AP de rats



Effet anti-prolifératif de la metformine sur les AP de rats



{

P-ACC
ACC

Dans les AP de rats en hypoxie chronique, la metformine active l'AMPK

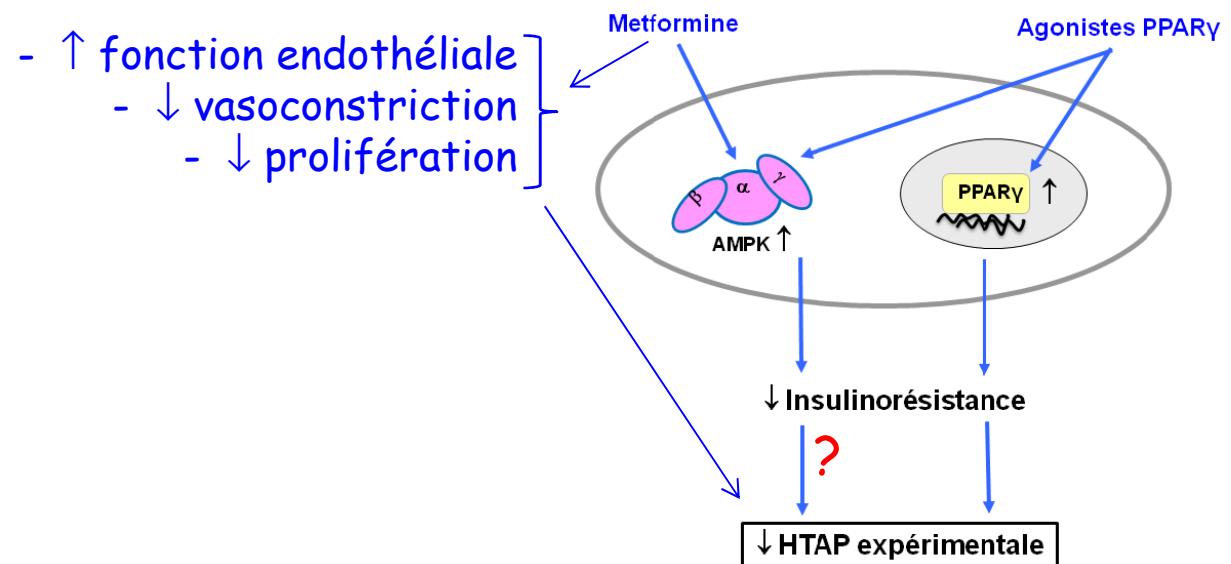


- Metformine et HTAP -

- La metformine est efficace dans 2 modèles d'HTAP chez le rat.

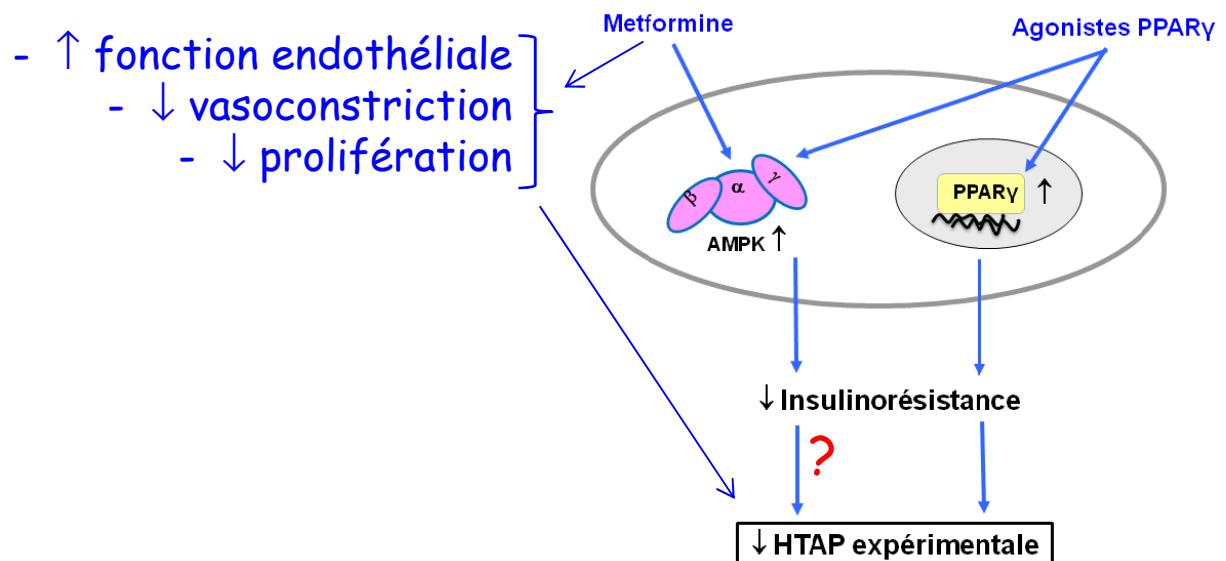
- Metformine et HTAP -

- La metformine est efficace dans 2 modèles d'HTAP chez le rat.
- L'effet bénéfique est pléiotrope et s'explique par :



- Metformine et HTAP -

- La metformine est efficace dans 2 modèles d'HTAP chez le rat.
- L'effet bénéfique est pléiotrope et s'explique par :



Protective role of the antidiabetic drug metformin against chronic experimental pulmonary hypertension.
 Agard C, Rolli-Derkinderen M, Dumas-de-La-Roque E, Rio M, Sagan C, Savineau JP, Loirand G, Pacaud P.
Br J Pharmacol 2009 ; 158 : 1285-94.

Biguanide for treating Pulmonary Hypertension Pacaud, P., al . 2010, Patent n° 09305220.7-2123