



Quelles HTAP adresser à la génétique?



**Delphine Horeau-Langlard, pneumologue,
centre de compétences HTAP des Pays de
Loire**

l'institut du thorax
Nantes, France

Classification des hypertensions pulmonaires (WSPH 2018)

TABLE 2 Updated clinical classification of pulmonary hypertension (PH)

1 PAH

- 1.1 Idiopathic PAH
- 1.2 Heritable PAH
- 1.3 Drug- and toxin-induced PAH (table 3)
- 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 (table 4)
- 1.6 PAH with overt features of venous/capillaries (PVOD/PCH) involvement (table 5)
- 1.7 Persistent PH of the newborn syndrome

2 PH due to left heart disease

- 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/acquired cardiovascular conditions leading to post-capillary PH

3 PH due to lung diseases and/or hypoxia

- 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

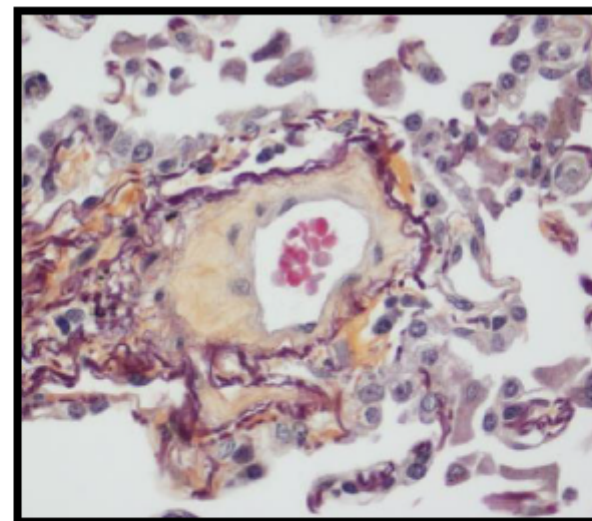
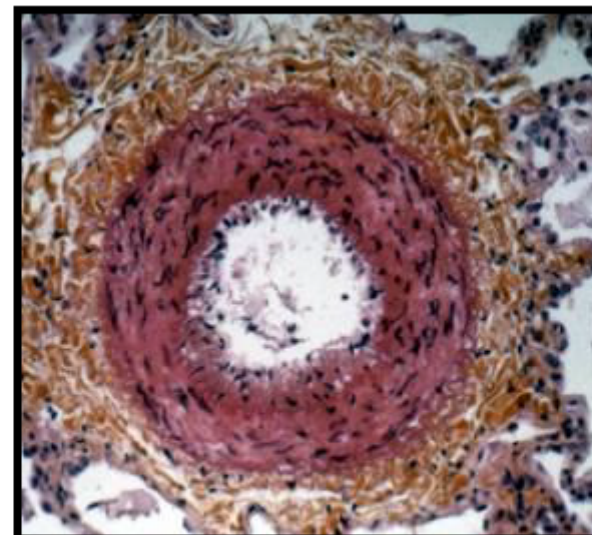
4 PH due to pulmonary artery obstructions (table 6)

- 4.1 Chronic thromboembolic PH
- 4.2 Other pulmonary artery obstructions

5 PH with unclear and/or multifactorial mechanisms (table 7)

- 5.1 Haematological disorders
- 5.2 Systemic and metabolic disorders
- 5.3 Others
- 5.4 Complex congenital heart disease

PAH: pulmonary arterial hypertension; PVOD: pulmonary veno-occlusive disease; PCH: pulmonary capillary haemangiomas; LVEF: left ventricular ejection fraction.



Classification des hypertensions pulmonaires (WSPH 2018)

TABLE 2 Updated clinical classification of pulmonary hypertension (PH)

1 PAH

- 1.1 Idiopathic PAH
- 1.2 Heritable PAH
- 1.3 Drug- and toxin-induced PAH (table 3)
- 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 (table 4)
- 1.6 PAH with overt features of venous/capillaries (PVOD/PCH) involvement (table 5)
- 1.7 Persistent PH of the newborn syndrome

2 PH due to left heart disease

- 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/acquired cardiovascular conditions leading to post-capillary PH

3 PH due to lung diseases and/or hypoxia

- 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

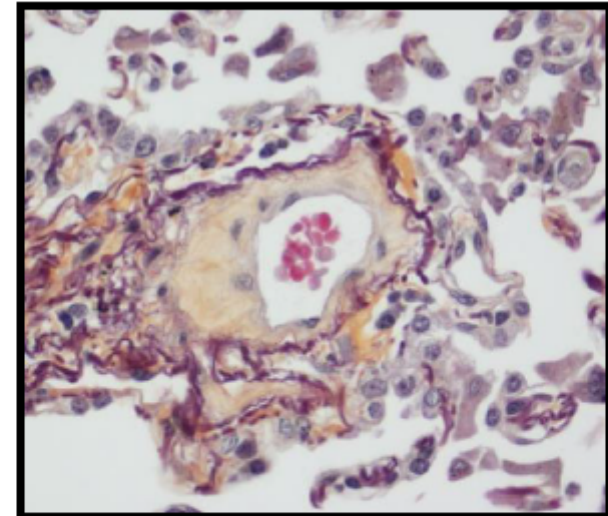
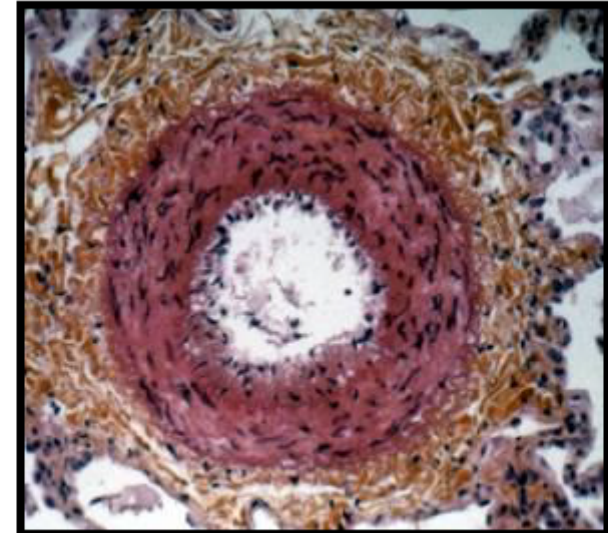
4 PH due to pulmonary artery obstructions (table 6)

- 4.1 Chronic thromboembolic PH
- 4.2 Other pulmonary artery obstructions

5 PH with unclear and/or multifactorial mechanisms (table 7)

- 5.1 Haematological disorders
- 5.2 Systemic and metabolic disorders
- 5.3 Others
- 5.4 Complex congenital heart disease

PAH: pulmonary arterial hypertension; PVOD: pulmonary veno-occlusive disease; PCH: pulmonary capillary haemangiomas; LVEF: left ventricular ejection fraction.



Classification des hypertensions pulmonaires (WSPH 2018)

TABLE 2 Updated clinical classification of pulmonary hypertension (PH)

1 PAH

- 1.1 Idiopathic PAH
- 1.2 Heritable PAH
- 1.3 Drug- and toxin-induced PAH (table 3)
- 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 (table 4)
- 1.6 PAH with overt features of venous/capillaries (PVOD/PCH) involvement (table 5)
- 1.7 Persistent PH of the newborn syndrome

2 PH due to left heart disease

- 2.1 PH due to heart failure
- 2.2 PH due to heart failure
- 2.3 Valvular heart disease
- 2.4 Congenital/acquired ca

3 PH due to lung diseases and hypoxia

- 3.1 Obstructive lung disease
- 3.2 Restrictive lung disease
- 3.3 Other lung disease with
- 3.4 Hypoxia without lung disease
- 3.5 Developmental lung disease

4 PH due to pulmonary artery disease

- 4.1 Chronic thromboembolic disease
- 4.2 Other pulmonary artery disease

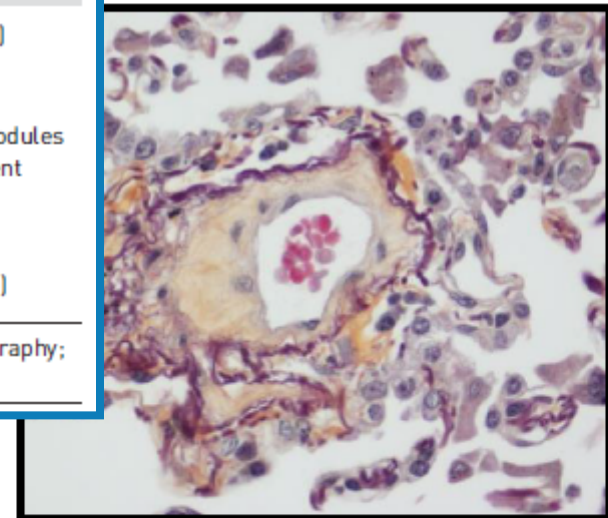
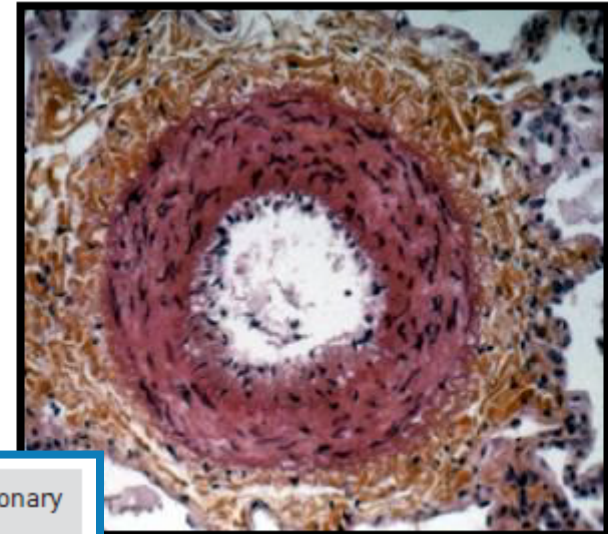
5 PH with unclear and/or multiple aetiology

- 5.1 Haematological disorders
- 5.2 Systemic and metabolic disorders
- 5.3 Others
- 5.4 Complex congenital heart disease

TABLE 5 Signs evocative of venous and capillary (pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary haemangiomas) involvement

Pulmonary function tests	Decreased <i>DLco</i> (frequently <50%) Severe hypoxaemia
Chest HRCT	Septal lines Centrilobular ground-glass opacities/nodules Mediastinal lymph node enlargement
Response to PAH therapy	Possible pulmonary oedema
Genetic background	Biallelic <i>EIF2AK4</i> mutations
Occupational exposure	Organic solvent (trichloroethylene)

DLco: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; HRCT: high-resolution computed tomography; PAH: pulmonary arterial hypertension.



PAH: pulmonary arterial hypertension; PVOD: pulmonary veno-occlusive disease; PCH: pulmonary capillary haemangiomas; LVEF: left ventricular ejection fraction.

Différentes mutations (PAH, PVOD/PCH)

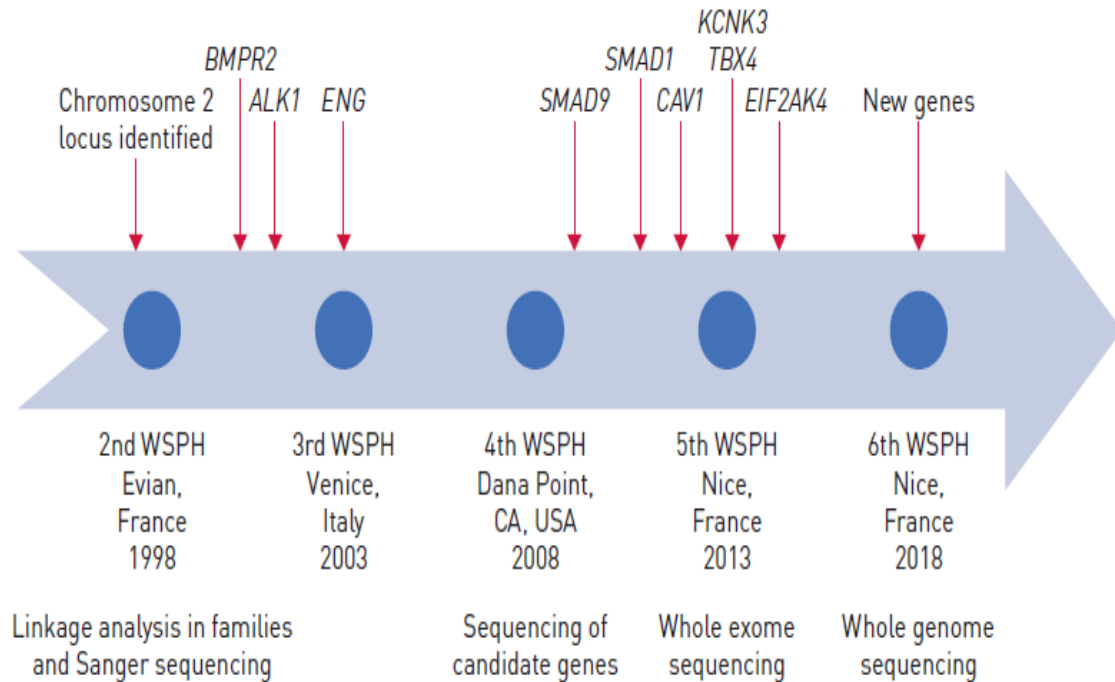


FIGURE 1 The history of genetic discovery in pulmonary arterial hypertension. WSPH: World Symposium on Pulmonary Hypertension.

TABLE 1 Classification of pulmonary arterial hypertension genes according to level of evidence that they play a causal role in the disease

Higher level of evidence

Lower level of evidence

BMPR2; *EIF2AK4*; *TBX4*; *ATP13A3*; *GDF2*; *SOX17*;
AQP1; *ACVRL1*; *SMAD9*; *ENG*; *KCNK3*; *CAV1*

SMAD4; *SMAD1*; *KLF2*; *BMPR1B*; *KCNA5*

Evidence includes *de novo* mutation, cosegregation studies, association with replication and functional studies.

Morell et al, Eur Respir J 2019; 53: 1801899

Transmission génétique

- PAH (*BMPR2, TBX4, KCNK3, ALK1, ENG, Smad, BMP9...*):

Transmission autosomique dominante

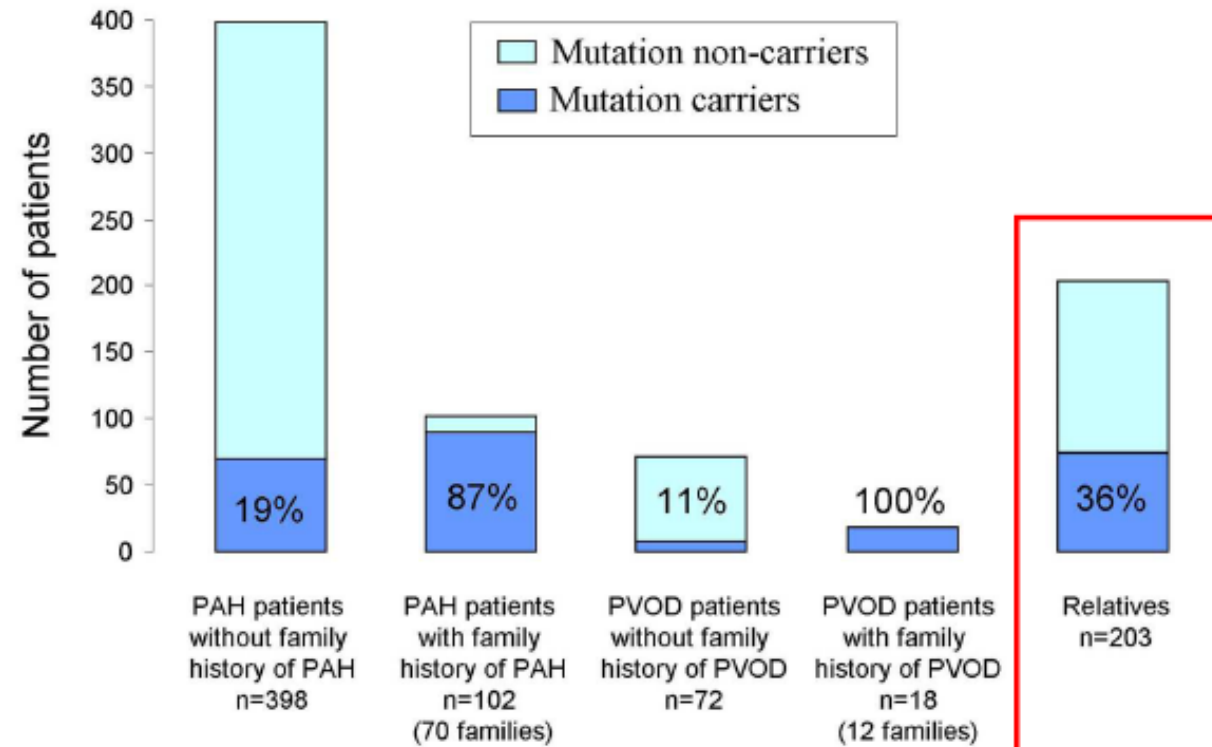
Pénétrance incomplète (14 % hommes, 42 % femmes)

- PVOD (*EIF2AK4*):

Transmission autosomique récessive

Pénétrance reste à déterminer (100 %?)

Répartition des principales mutations



<i>BMPR2</i> mutation	61	83 (57 families)	1	0	72
<i>ACVRL1</i> mutation	8	3 (2 families)	-	0	2
<i>ENG</i> mutation	1	0	-	0	-
<i>KCNK3</i> mutation	-	3 (2 families)	-	-	1
<i>EIF1AK4</i> mutation	-	0	6	18 (12 families)	-
Total mutations	70	89	7	18	74

A qui proposer une consultation de génétique?

- Tous les patients porteurs d'une HTAP:
considérée comme idiopathique
d'allure héritable
associée aux anorexigènes
- Tous les patients porteurs d'une MVOP:
considérée comme idiopathique
d'allure héritable
- Les membres de la famille d'un patient chez lequel la mutation d'un gène a été identifiée

=> Consultation médicale et proposition test génétique

Bonnes pratiques du conseil génétique

Décret n° 2008-321 du 4 avril 2008 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou à son identification par empreintes génétiques à des fins médicales

- La personne est informée des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, du degré de fiabilité des analyses ainsi que des possibilités de prévention et de traitement. En outre, elle est informée des modalités de transmission génétique de la maladie recherchée et de leurs possibles conséquences chez d'autres membres de sa famille.

- Recueil de l'expression écrite de son consentement

- Lorsque la personne intéressée est un mineur ou un majeur sous tutelle, le consentement est donné par les titulaires de l'autorité parentale ou le représentant légal. Le consentement du mineur ou du majeur sous tutelle est systématiquement recherché s'il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision.

- La prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle.

- Chez une personne asymptomatique mais présentant des antécédents familiaux, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle. Cette consultation est effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques. Cette équipe se dote d'un protocole type de prise en charge et se déclare auprès de l'Agence de la biomédecine.

- Les examens ne peuvent être prescrits chez un mineur ou chez un majeur sous tutelle que si celui-ci ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates.

- Les analyses sont réalisées sous la responsabilité d'un praticien agréé à cet effet et exerçant dans un des établissements ou organismes agréés.

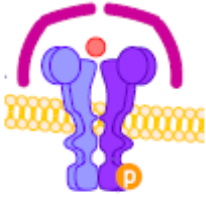
- Les analyses ne peuvent être pratiquées que dans les laboratoires de biologie médicale des établissements publics de santé, les laboratoires des centres de lutte contre le cancer, les laboratoires d'analyses de biologie médicale agréés et les laboratoires d'analyses de biologie médicale de l'Etablissement français du sang autorisés.

- Le médecin prescripteur communique les résultats de l'examen des caractéristiques génétiques à la personne concernée.

- La personne concernée peut refuser que les résultats de l'examen lui soient communiqués.

Suivi des porteurs sains apparentés au 1^{er} degré

BMPR2



**ESC/ERS GUIDELINES
2015**



Recommendations	Class ^a	Level ^b
Resting echocardiography is recommended as a screening test in asymptomatic patients with systemic sclerosis.	I	B
Resting echocardiography is recommended as a screening test in <i>BMPR2</i> mutation carriers or first-degree relatives of patients with HPAH and in patients with PoPH referred for liver transplantation.	I	C
A combined approach (including biomarkers, PFTs and echocardiography) should be considered to predict PH in systemic sclerosis.	IIa	B
Systemic sclerosis patients with a mean PAP ranging from 21 to 24 mmHg should be closely monitored, because of a higher risk of PAH.	IIa	B
Initial screening using the stepwise DETECT algorithm may be considered in adult systemic sclerosis patients with >3 years' disease duration and a DLCO <60% predicted.	IIb	B
Annual screening with echocardiography, PFTs and biomarkers may be considered in patients with systemic sclerosis.	IIb	B
In individuals who test positive for PAH-causing mutations and first-degree relatives of HPAH cases may be considered to have an annual screening echocardiogram.	IIb	C
Exercise echocardiography is not recommended to predict PH in high risk population.	III	C

Diagnostic génétique pré-implantatoire

=> FIV avec test génétique sur embryons avant leurs transferts: seuls les embryons non porteurs de la mutation *BMPR2* sont implantés dans l'utérus

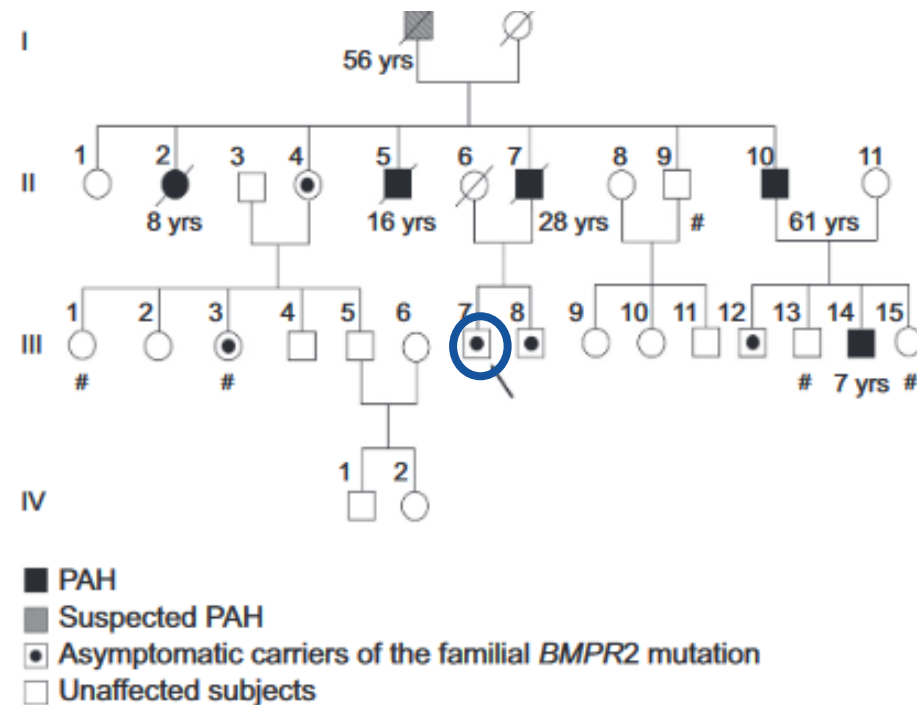


FIGURE 1. Family tree of the subject asking for pre-implantation genetic diagnosis (III.7; arrow). Ages in years correspond to age at pulmonary arterial hypertension (PAH) diagnosis. *BMPR2*: bone morphogenetic protein receptor 2. #: noncarriers of the familial *BMPR2* mutation.

Frydman, *Eur Resp J* 2012

Conclusion

- Toute hypertension artérielle pulmonaire d'allure idiopathique, héritable ou liée aux anorexigènes doit bénéficier d'une consultation de génétique
- objectifs du conseil génétique:
 - 1) améliorer la prise en charge de l'HTAP (traitement précoce)
 - 2) proposer une consultation de génétique pour les apparentés
 - 3) proposer un suivi des porteurs asymptomatiques
 - 4) diagnostic pré-implantatoire possible pour les personnes porteuses d'un gène prédisposant

Consultation de génétique au CHU de Nantes:

Dr Bertrand Isidor / Marie-Lise Bichon conseillère en génétique

l'institut du thorax
Nantes, France

