

# Actualité thérapeutique de l'hypertension pulmonaire post-embolique (HTP PE)



Florence PARENT

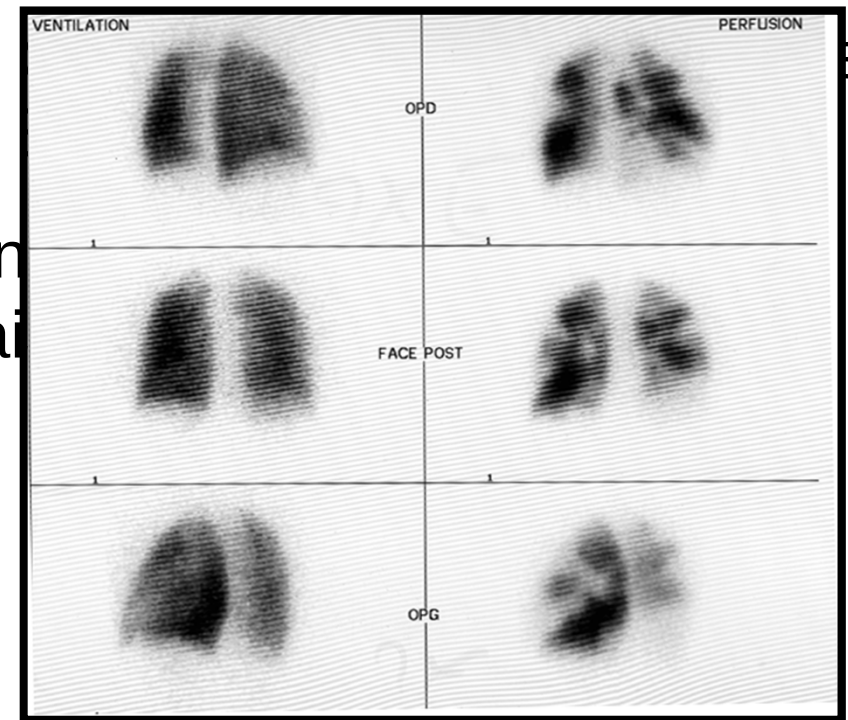
Centre de référence national de l'hypertension pulmonaire sévère

Hôpital Bicêtre AP-HP – INSERM U999

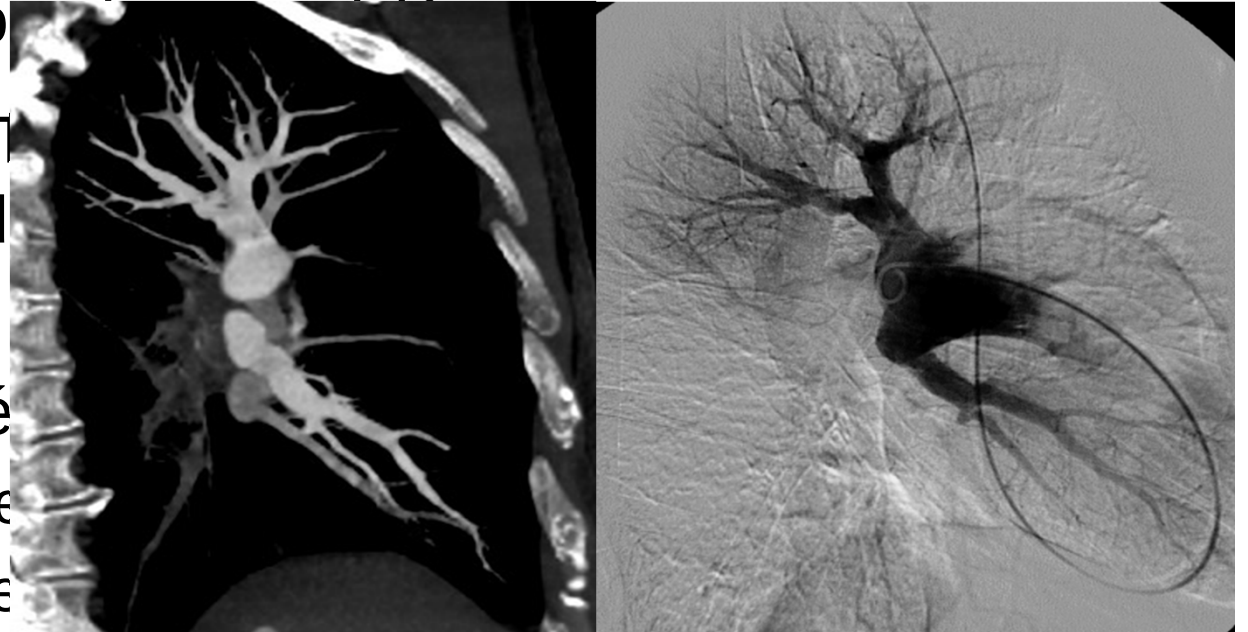
Université Paris-Sud 11, Le Kremlin-Bicêtre – France

- Persistance et organisation fibreuse de caillots au sein des artères pulmonaires après une ou plusieurs EP.
- Développement d'une HTP, après un temps de latence: artériopathie au niveau des petits vaisseaux pulmonaires
- L'HTP PE est caractérisée par:
  - Une PAPm  $\geq$  25 mmHg (cathétérisme cardiaque droit) et
  - Une PAPO  $\leq$  15 mmHg et
  - Une scintigraphie pulmonaire anormale avec présence d'un ou plusieurs défauts segmentaires de perfusion et
  - Une angiographie pulmonaire et/ou un angioscanner thoracique anormaux montrant des signes typiques d'HTPPE et
  - Persistant après 3 mois d'anticoagulation efficace

- Persistance et organisation fibreuse pulmonaires après une ou plusieurs embolies
- Développement d'une HTP, après une artériopathie au niveau des petits vaisseaux
- L'HTP PE est caractérisée par:
  - Une PAPm  $\geq 25$  mmHg et
  - Une PAPO  $\leq 15$  mmHg et
  - Une scintigraphie pulmonaire anormale avec présence d'un ou plusieurs défauts segmentaires de perfusion et
  - Une angiographie pulmonaire et/ou un angioscanner thoracique anormaux montrant des signes typiques d'HTPPE et
  - Persistant après 3 mois d'anticoagulation efficace

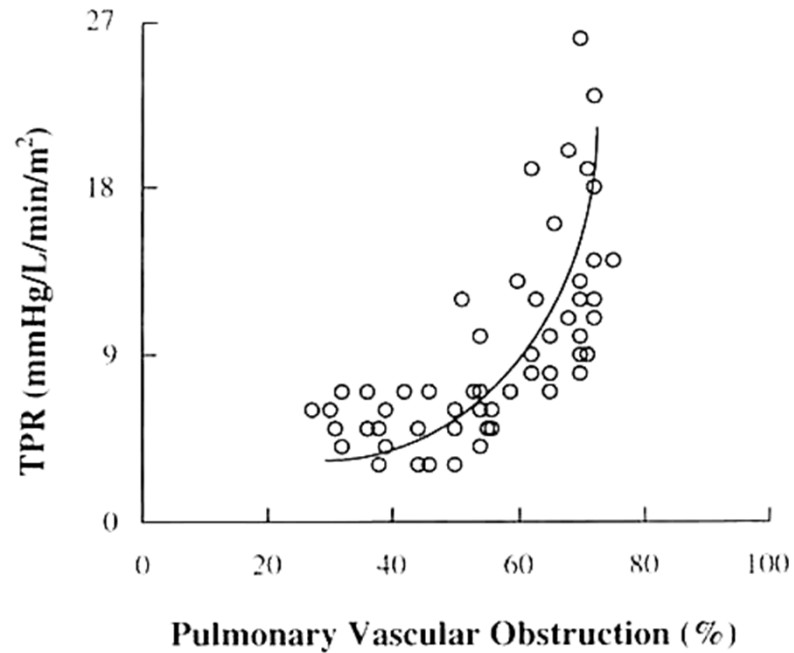


- Persistance et organisation fibreuse de caillots au sein des artères pulmonaires après une embolie pulmonaire
- Développement d'une HTAP artériopathie au niveau des artères pulmonaires
- L'HTP PE est caractérisé par :
  - Une PAPm  $\geq 25$  mmHg et
  - Une PAPO  $\leq 15$  mmHg et
  - Une scintigraphie pulmonaire anormale avec présence d'un ou plusieurs défauts segmentaires de perfusion et
  - Une angiographie pulmonaire et/ou un angioscanner thoracique anormaux montrant des signes typiques d'HTPPE et
  - Persistant après 3 mois d'anticoagulation efficace



# Relation entre l'obstruction anatomique et les RVP

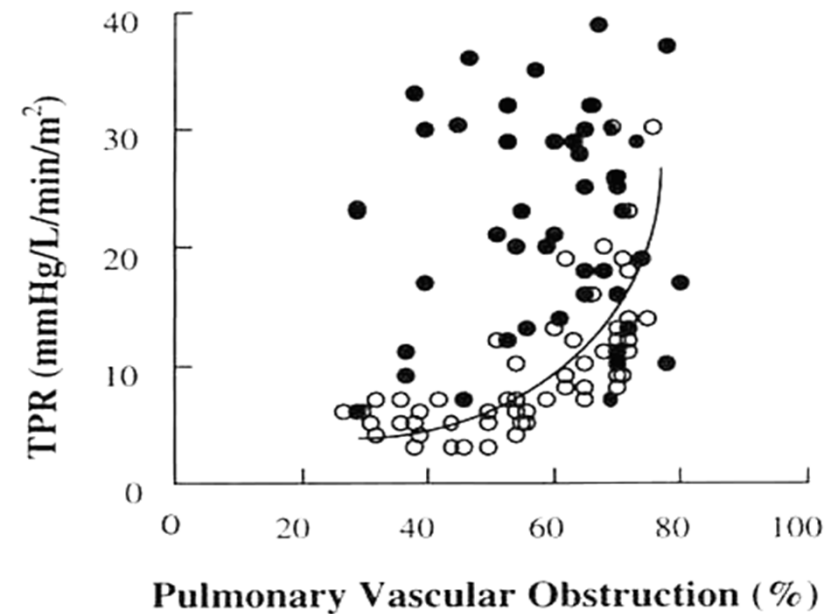
**Acute PE (n=31)**



Hyperbolic relationship

Obstruction

**CTEPH (n=45)**



No relationship between level of obstruction and TPR

Obstruction

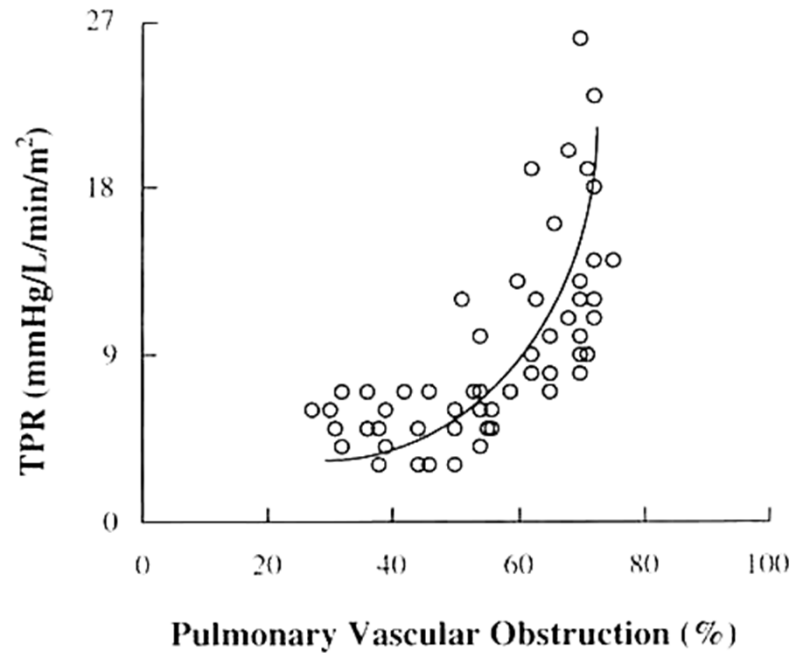
+

Vascular remodeling

*Azarian R et al. J Nucl Med 1997*

# Relation entre l'obstruction anatomique et les RVP

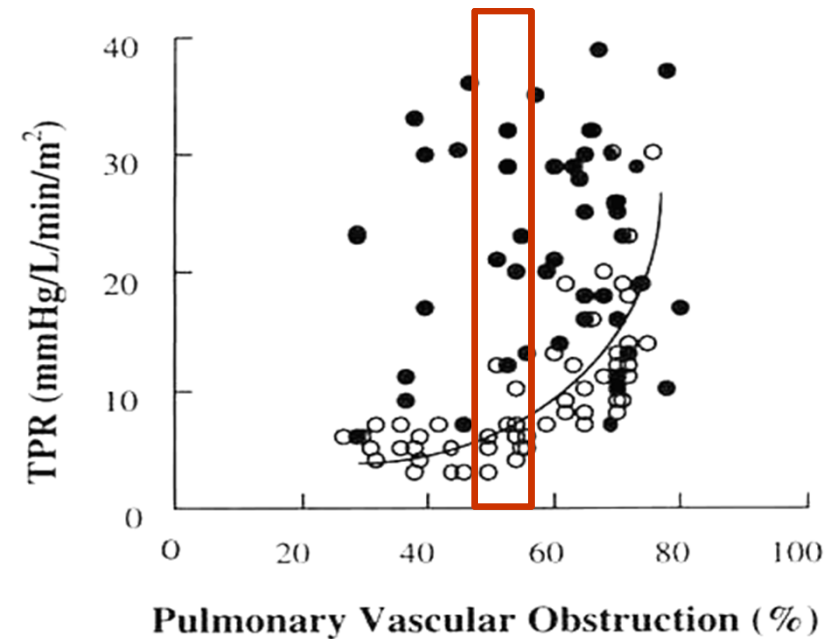
**Acute PE (n=31)**



Hyperbolic relationship

Obstruction

**CTEPH (n=45)**



No relationship between level of obstruction and TPR

Obstruction

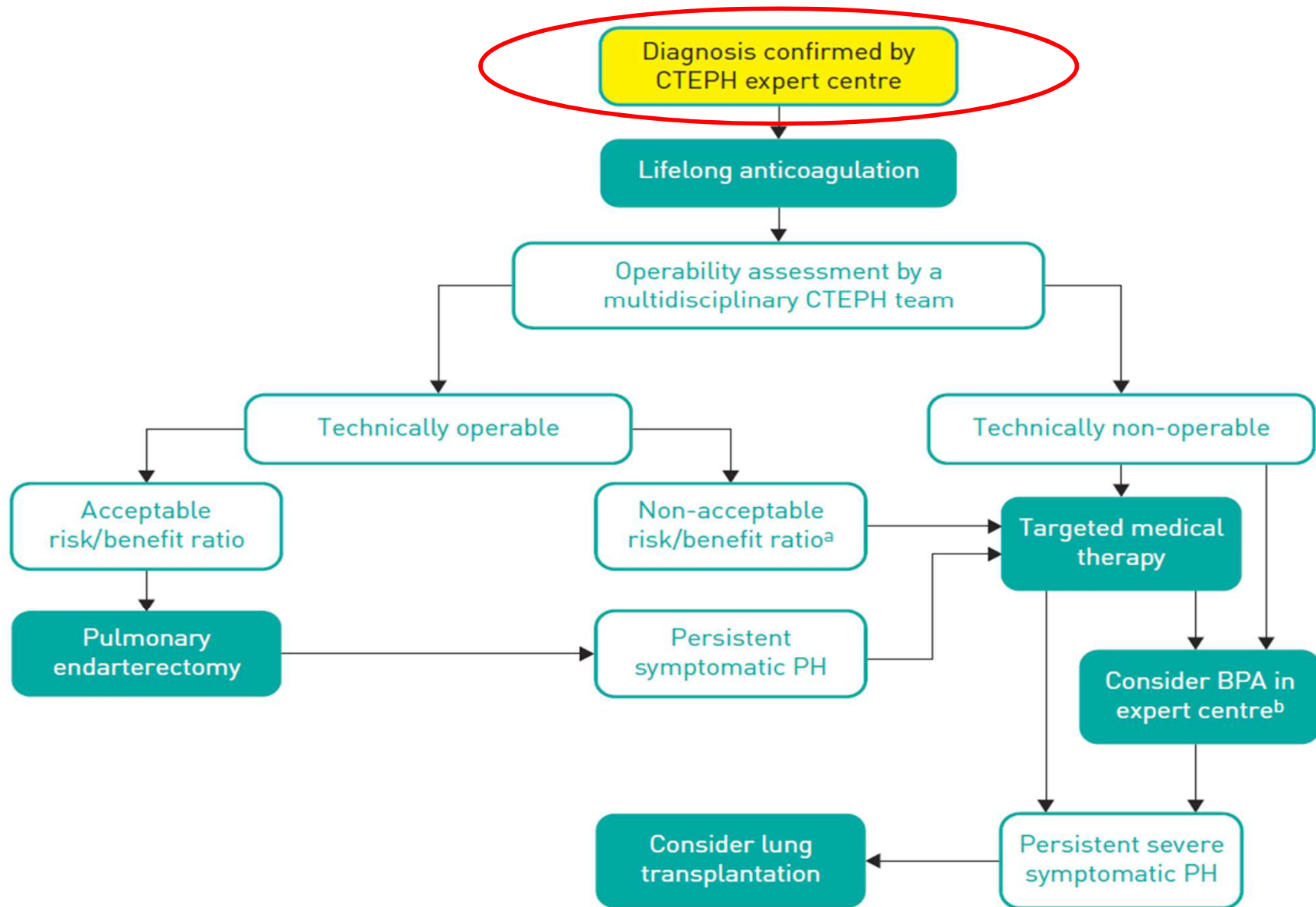
+

Vascular remodeling

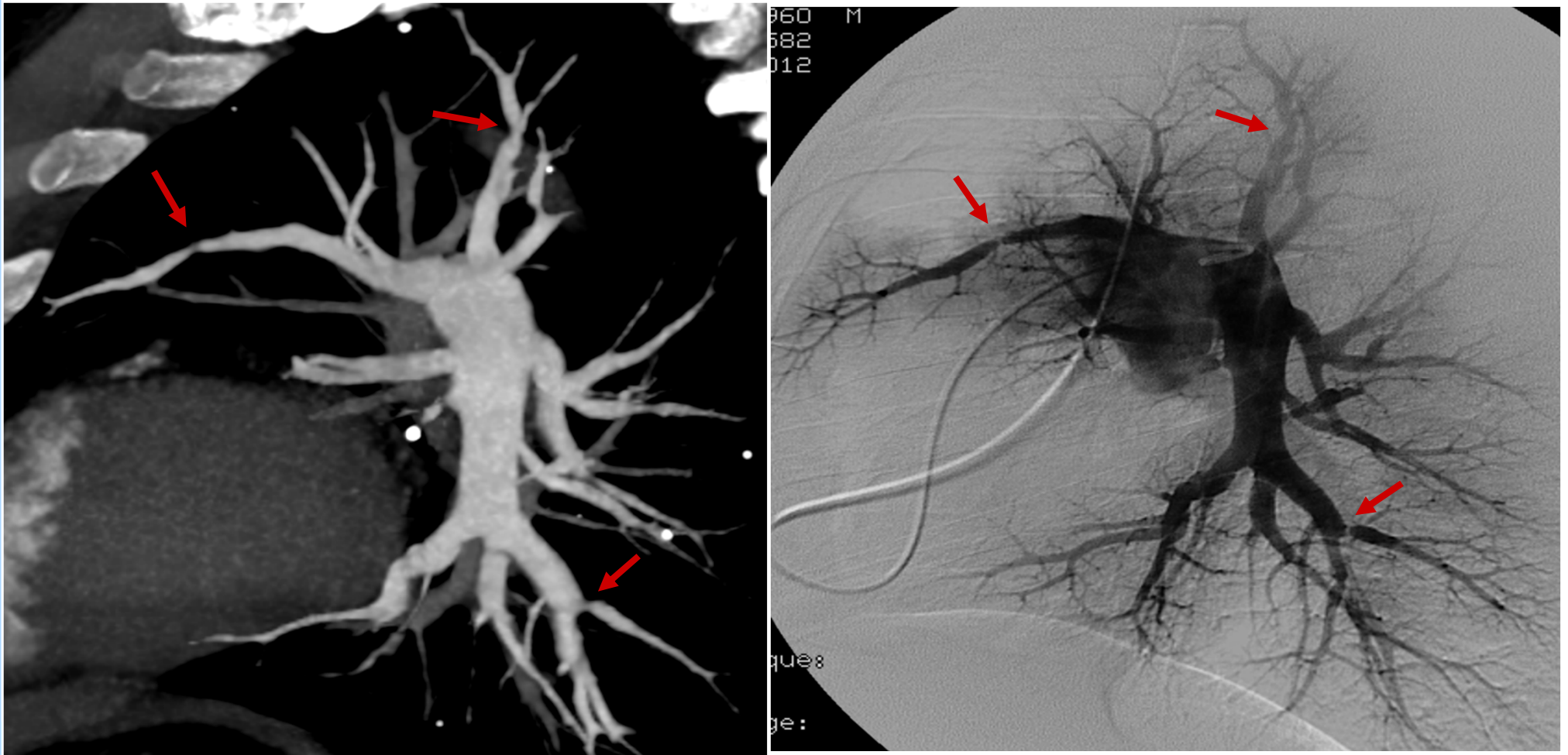
*Azarian R et al. J Nucl Med 1997*

- Endartériectomie pulmonaire
  - Traitement de référence de l'HTP PE avec des lésions accessibles
  - Données du registre international
- Traitement médical
  - Traitement anticoagulant à vie (AVK)
  - Place des traitements de l'HTP
- Angioplastie pulmonaire
  - Principaux résultats
  - Place de l'angioplastie dans la prise en charge de l'HTPPE

# Algorithme de traitement de l'HTPPE



# Les signes d'HTP PE



- “Webs” vasculaires = brides, bandes ...

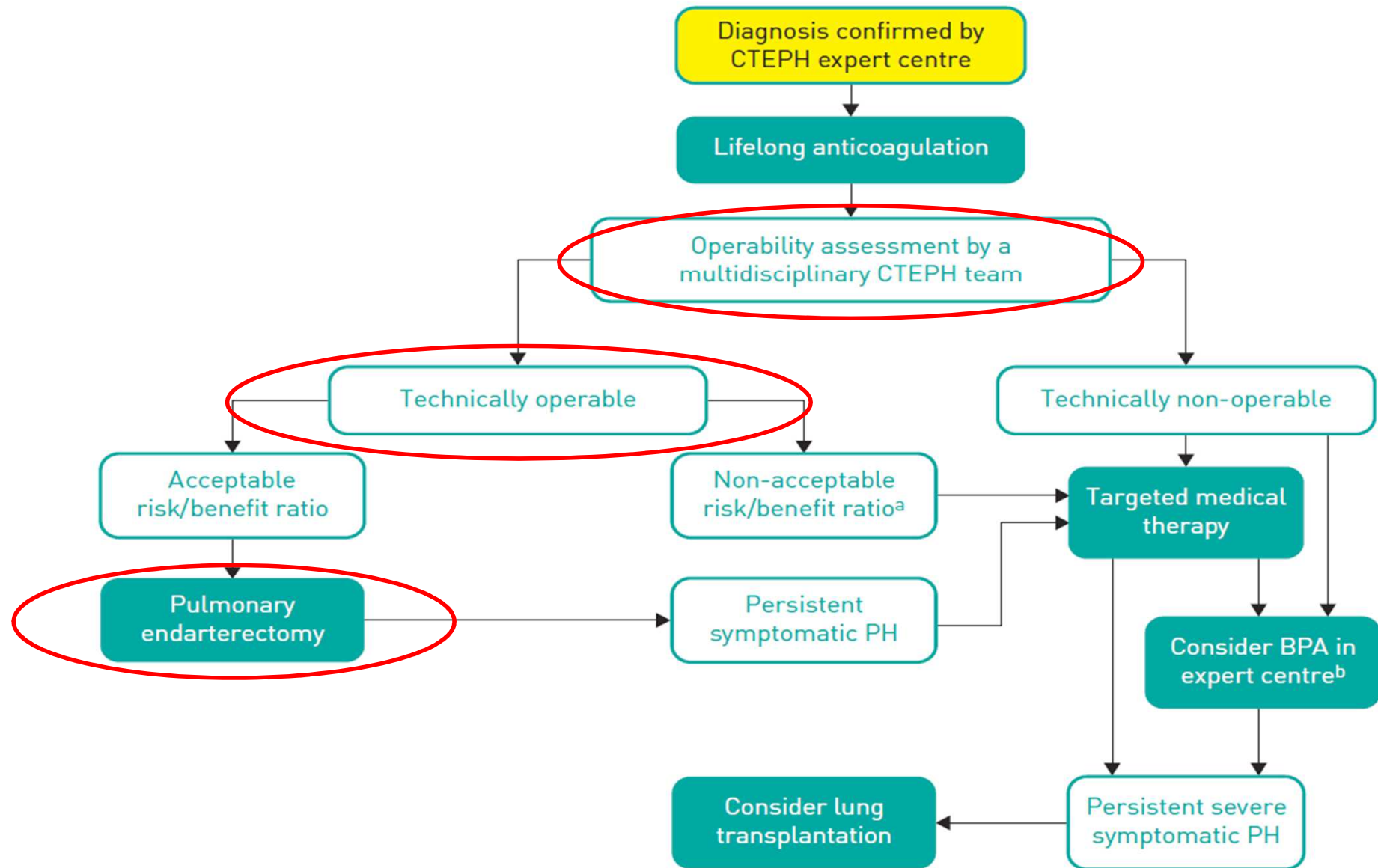
*Sténoses après recanalisation incomplète, aspect parfois tortueux des artères en aval*

# Les signes d'HTP PE



- Obstructions vasculaires  $\leftrightarrow$  “pouch defect”  
*Arrêt brutal et précoce des artères en “cupule”*

# Algorithme de traitement de l'HTPPE



BPA= balloon pulmonary angioplasty

Galiè N et al. Eur Respir J 2015

# Evaluation de l'HTP PE

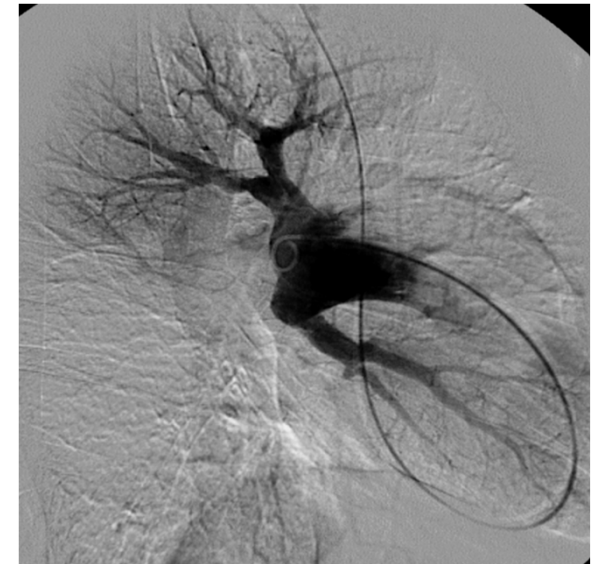
## Diagnostic et évaluation

**Obstruction vasculaire proximale**

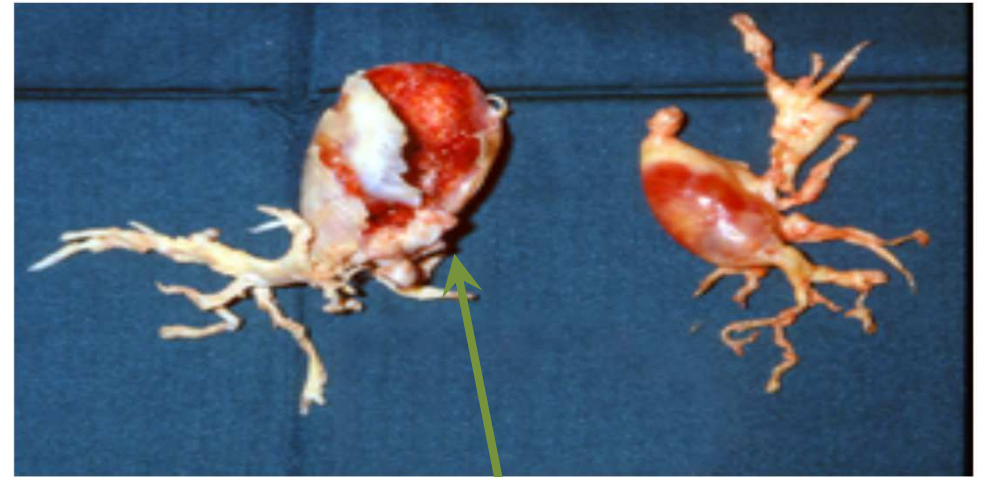
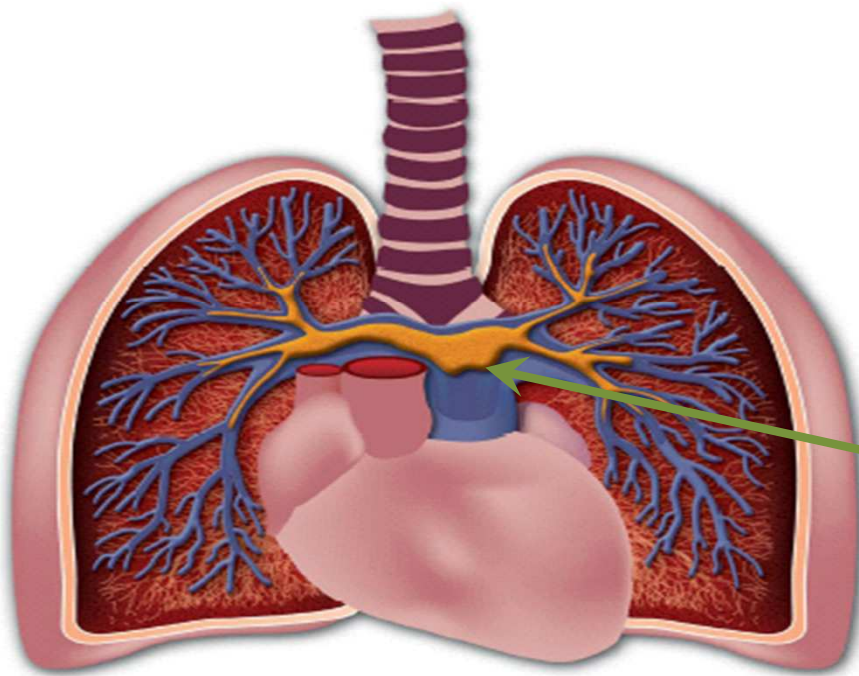
**Obstruction distale**

± artériopathie  
Inaccessible à la chirurgie

- ➔ Angiographie et angioscanner:
  - Localisation de l'obstruction TEC
  - Atteinte proximale: lésions au niveau des artères principales, lobaires, ou segmentaires proximales
- ➔ Absence de comorbidités majeures
- ➔ +/- Relation entre l'obstruction et les RVP

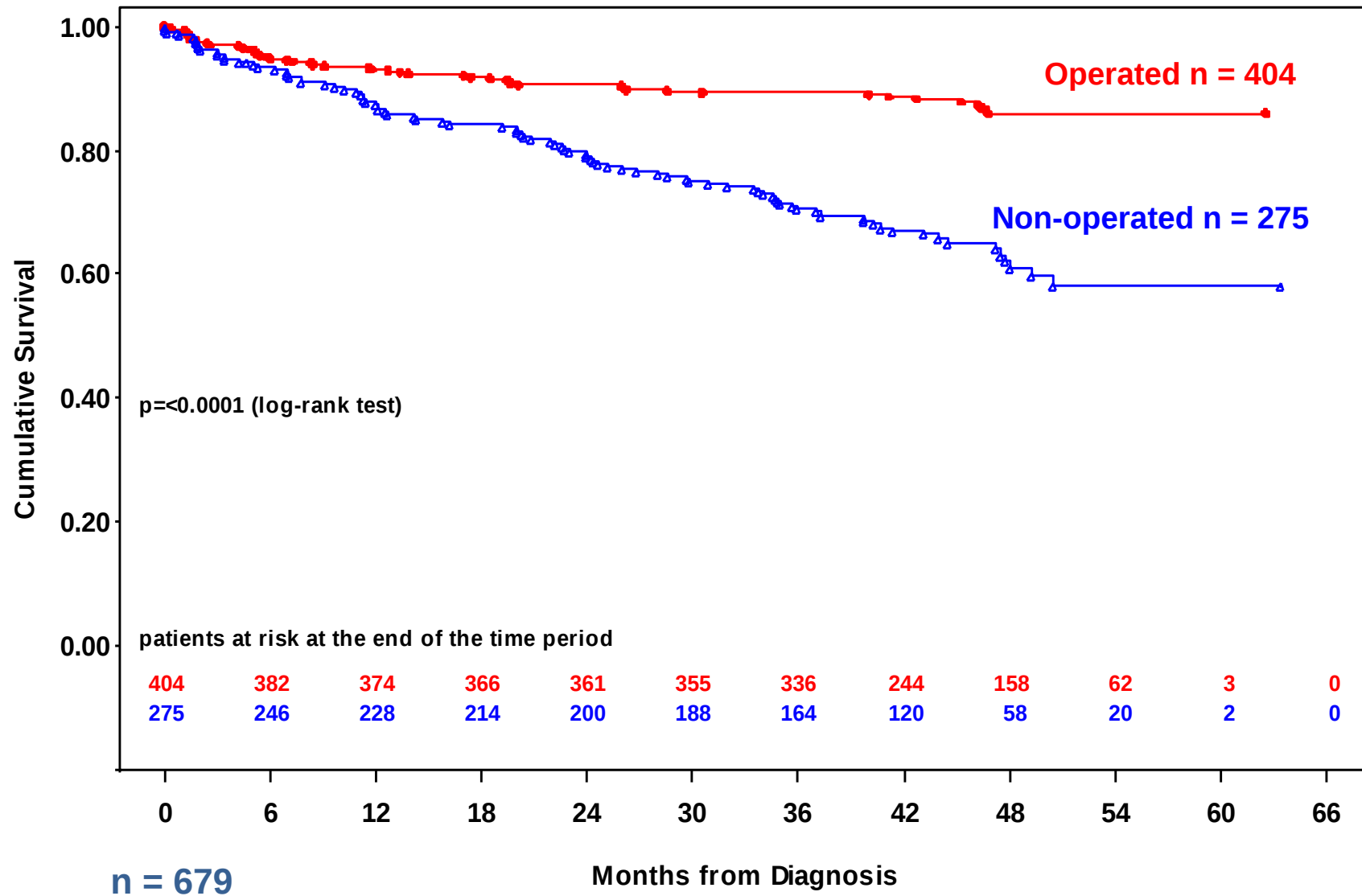


# L'endartériectomie pulmonaire (TBE) est le seul traitement curatif de l'HTPPE



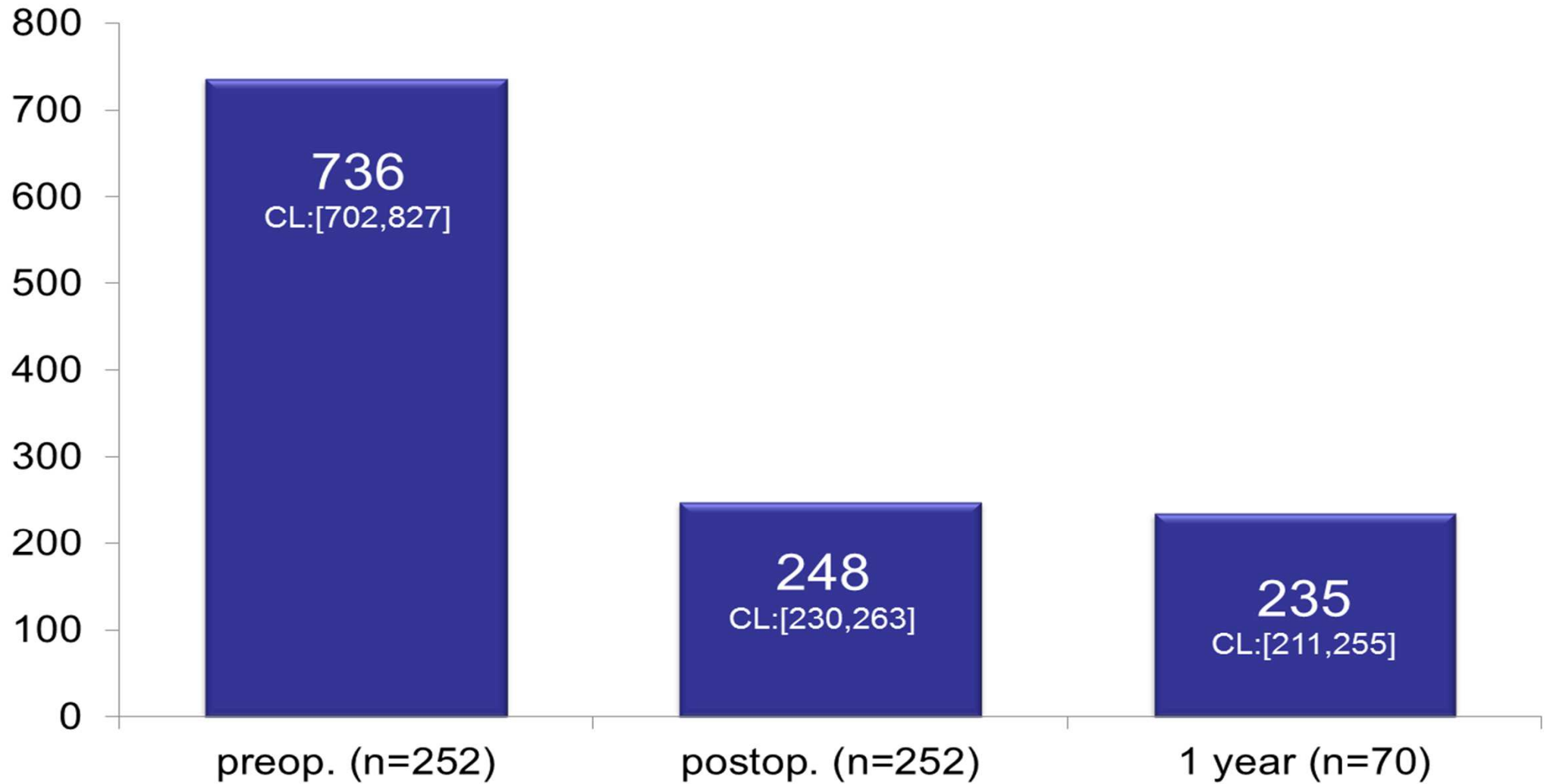
Matériel thrombotique organisé

# Impact du type de traitement sur le pronostic

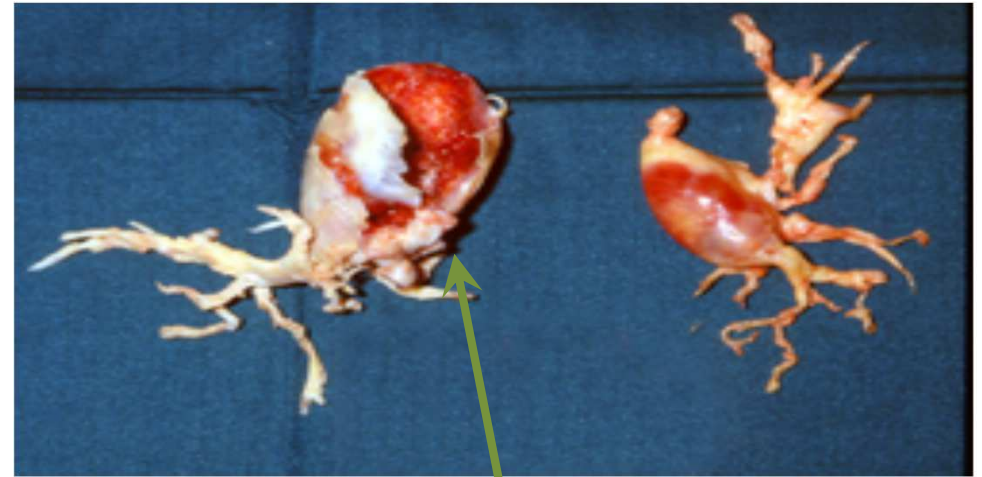
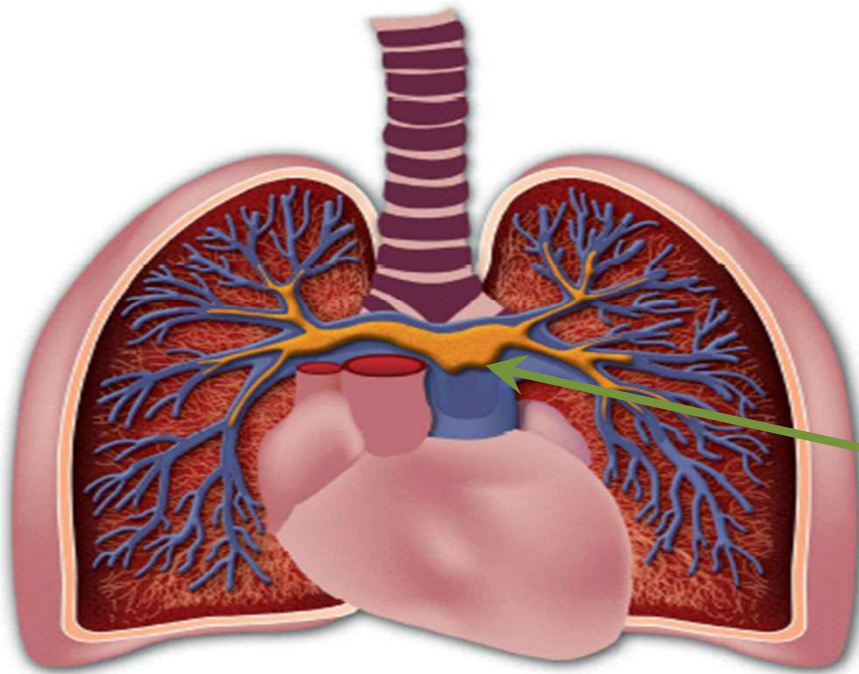


Delcroix M *et al.* Circulation 2016;133:859-871 International CTEPH registry.

## PEA: haemodynamic results (PVR)



# L'endartériectomie pulmonaire (TBE) est le seul traitement curatif de l'HTPPE



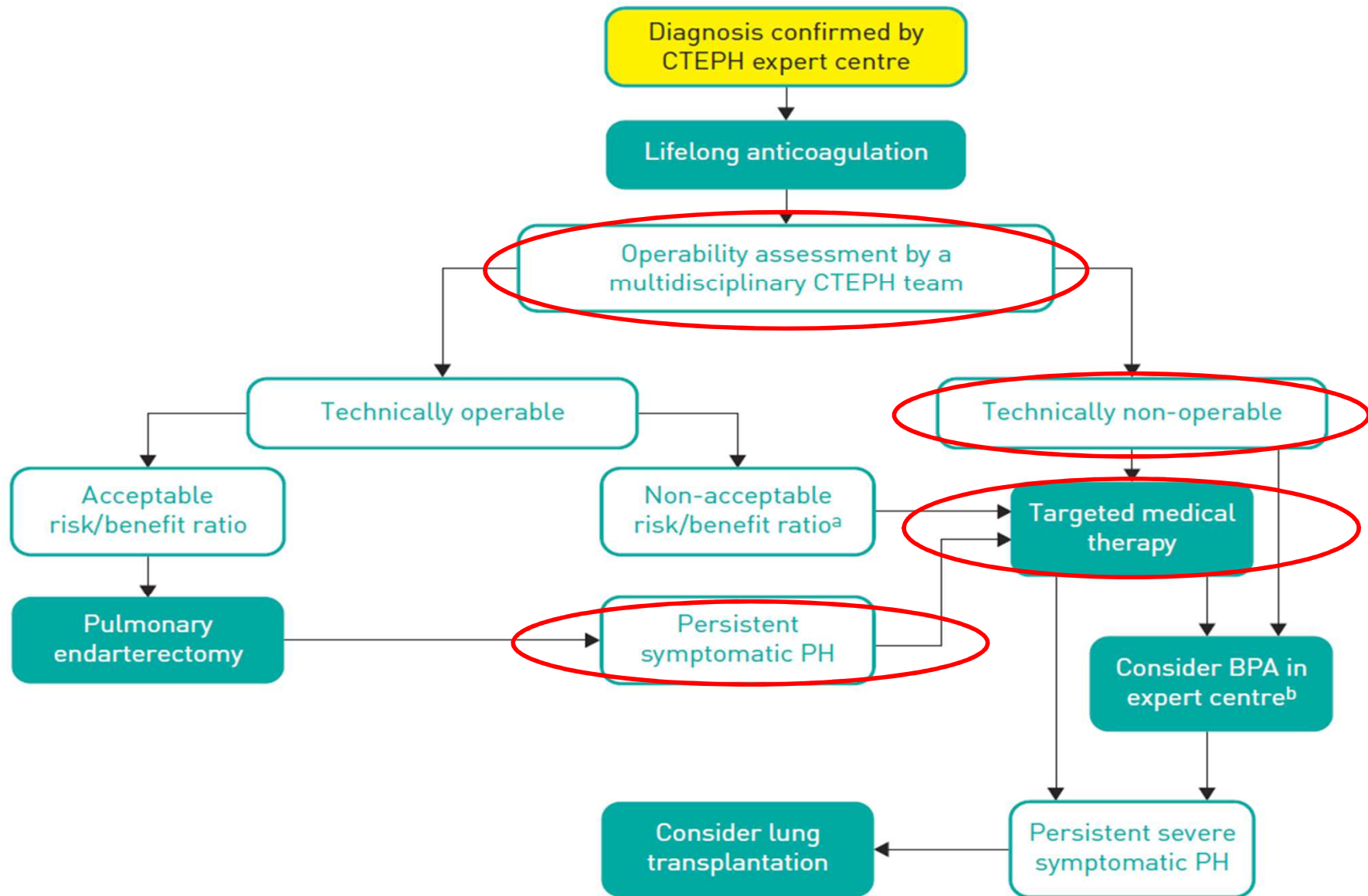
Matériel thrombotique organisé

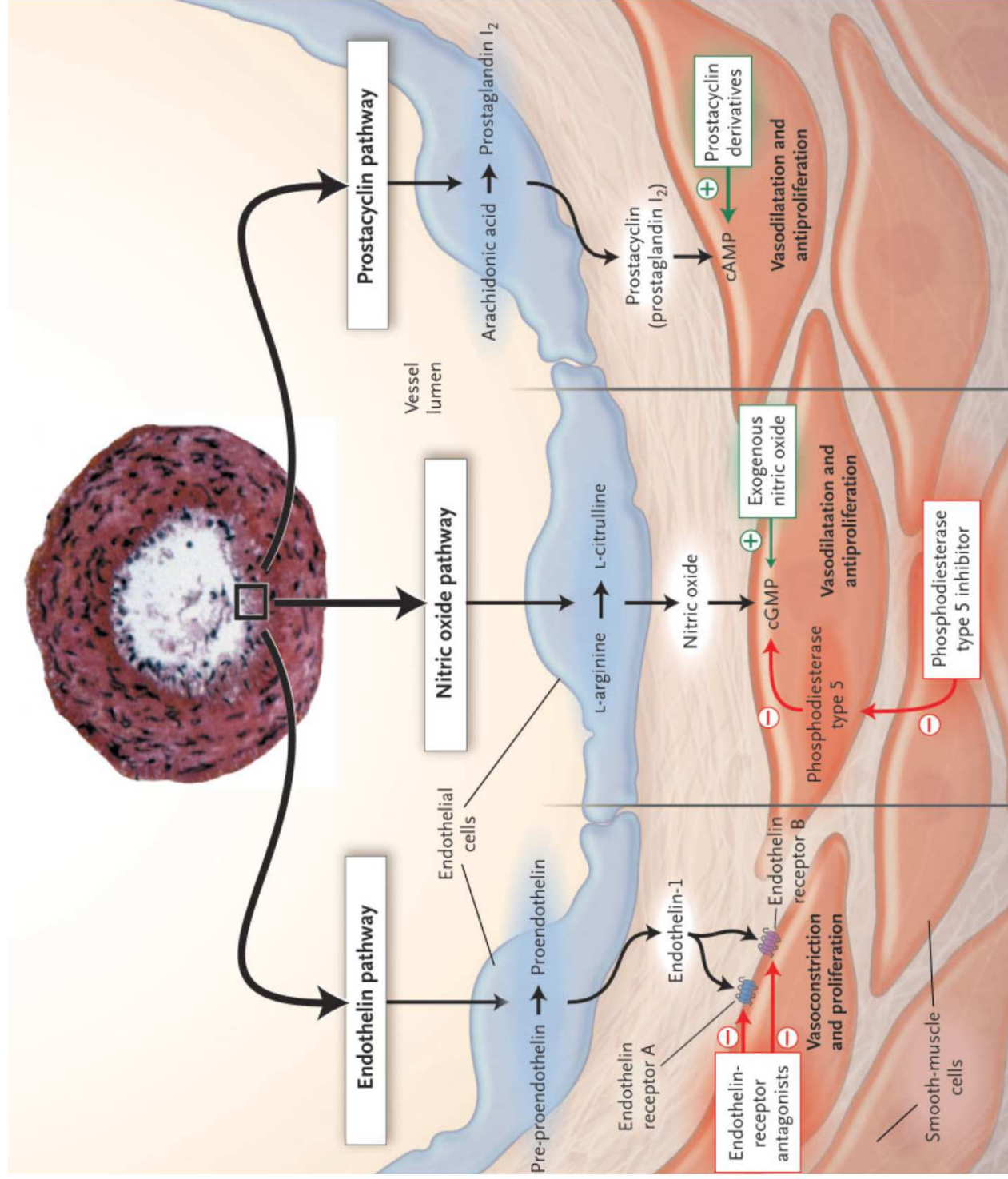
- ~ 150 – 350 nouveaux cas d'HTPPE chaque année en France
- Environ 35 à 40 % des patients sont récusés pour l'endartériectomie pulmonaire (lésions distales, comorbidités) <sup>1</sup>
- 5 - 35 % des patients opérés ont une HTP persistante après endartériectomie pulmonaire. <sup>2</sup>

(1) Pepke-Zaba J *et al.* Circulation 2011

(2) Fedullo P *et al.* Am J Respir Crit Care Med 2011

# Algorithme de traitement de l'HTPPE





**Figure 1.** Targets for Current or Emerging Therapies in Pulmonary Arterial Hypertension.

# Traitements médicaux dans l'HTPPE: essais randomisés

|                            | Traitement              | Patients (n) | Durée de l'étude | Critère de jugement (CJ) | Positivité du CJ principal | Positivité du CJ secondaire   |
|----------------------------|-------------------------|--------------|------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| <b>BENEFIT<sup>1</sup></b> | Bosentan                | 157          | 16 semaines      | TM6'<br>RVP              | Non<br><b>Oui</b>          | (DAC) Non                     |
| -                          | Sildénafil <sup>2</sup> | 19           | 12 semaines      | TM6'                     | Non                        | (RVP) <b>Oui</b>              |
| <b>CHEST<sup>3</sup></b>   | Riociguat               | 261          | 16 semaines      | TM6'                     | <b>Oui</b>                 | (RVP) <b>Oui</b><br>(DAC) Non |

- 3 essais randomisés ont montré un effet bénéfique des traitements médicaux sur l'hémodynamique pulmonaire mais un seul (CHEST) a montré un effet sur la capacité à l'effort
- **1 seule molécule (riociguat) a l'AMM pour le traitement de l'HTPPE**
- Aucun essai n'a démontré d'effet sur le délai d'aggravation clinique (DAC)

# Traitements médicaux dans l'HTPPE: effet du traitement actif sur l'hémodynamique pulmonaire

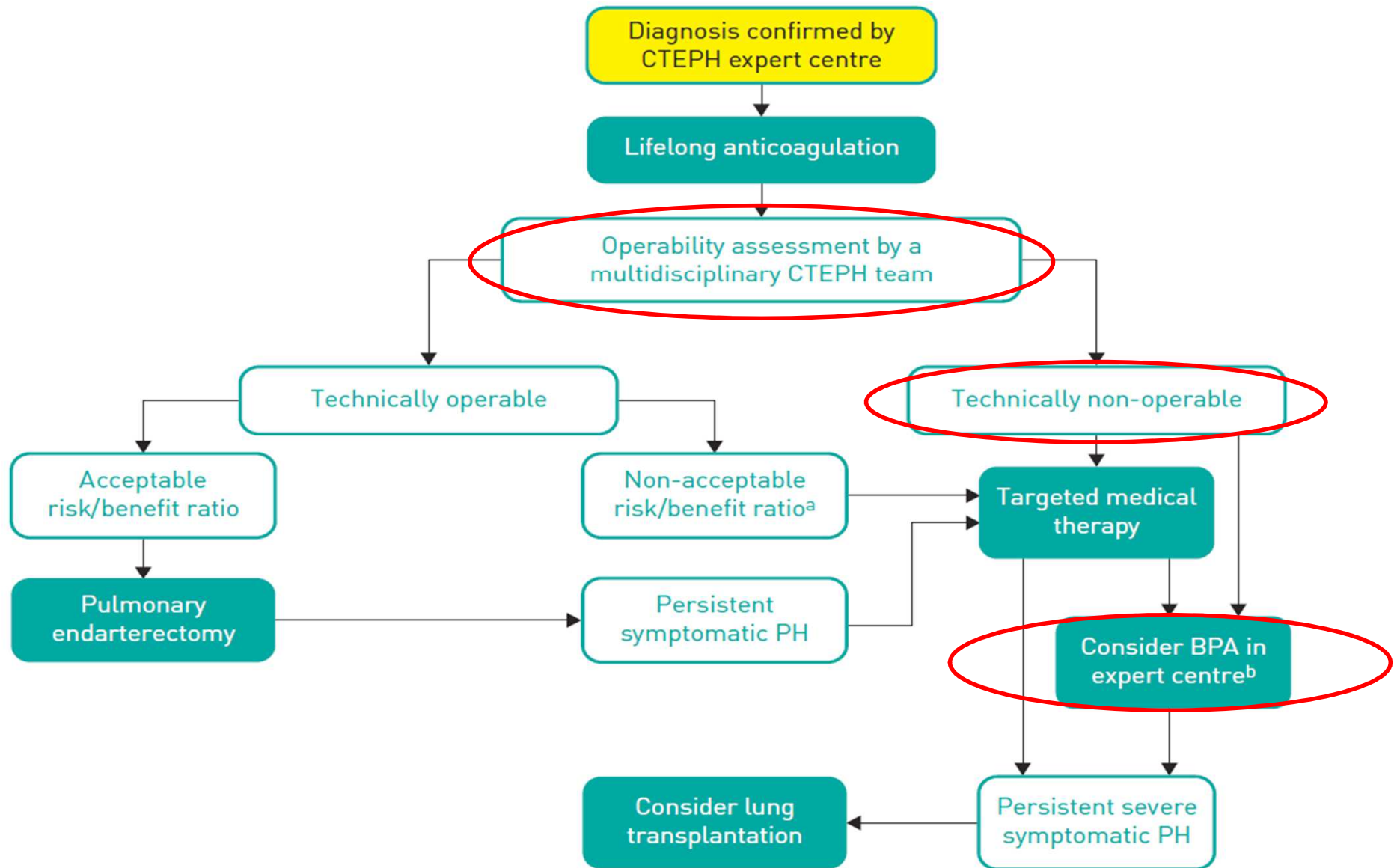
|                     | N   | RVP à l'état de base (dyn.s.cm <sup>-5</sup> ) | Baisse des RVP à 12-16 semaines (dyn.s.cm <sup>-5</sup> ) | Diminution des RVP en pourcentage |
|---------------------|-----|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Jaïs 2008           | 66  | 778±323                                        | -146                                                      | -19%                              |
| Suntharalingam 2008 | 9   | 814±385                                        | -179±245                                                  | -22%                              |
| Ghofrani 2013       | 151 | 791±432                                        | -226±248                                                  | -29%                              |

Jaïs X et al, JACC 2008; Suntharalingam J et al, Chest 2008; Ghofrani HA et al, NEJM 2013

# Recommandations actuelles pour les patients inopérables

|                                                                                                                                                                                                                            |     |   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|
| Riociguat is recommended in symptomatic patients who have been classified as having persistent/recurrent CTEPH after surgical treatment or inoperable CTEPH by a CTEPH team including at least one experienced PEA surgeon | I   | B |
| Off-label use of drugs approved for PAH may be considered in symptomatic patients who have been classified as having inoperable CTEPH by a CTEPH team including at least one experienced PEA surgeon                       | IIb | B |
| Interventional BPA may be considered in patients who are technically non-operable or carry an unfavourable risk:benefit ratio for PEA                                                                                      | IIb | C |

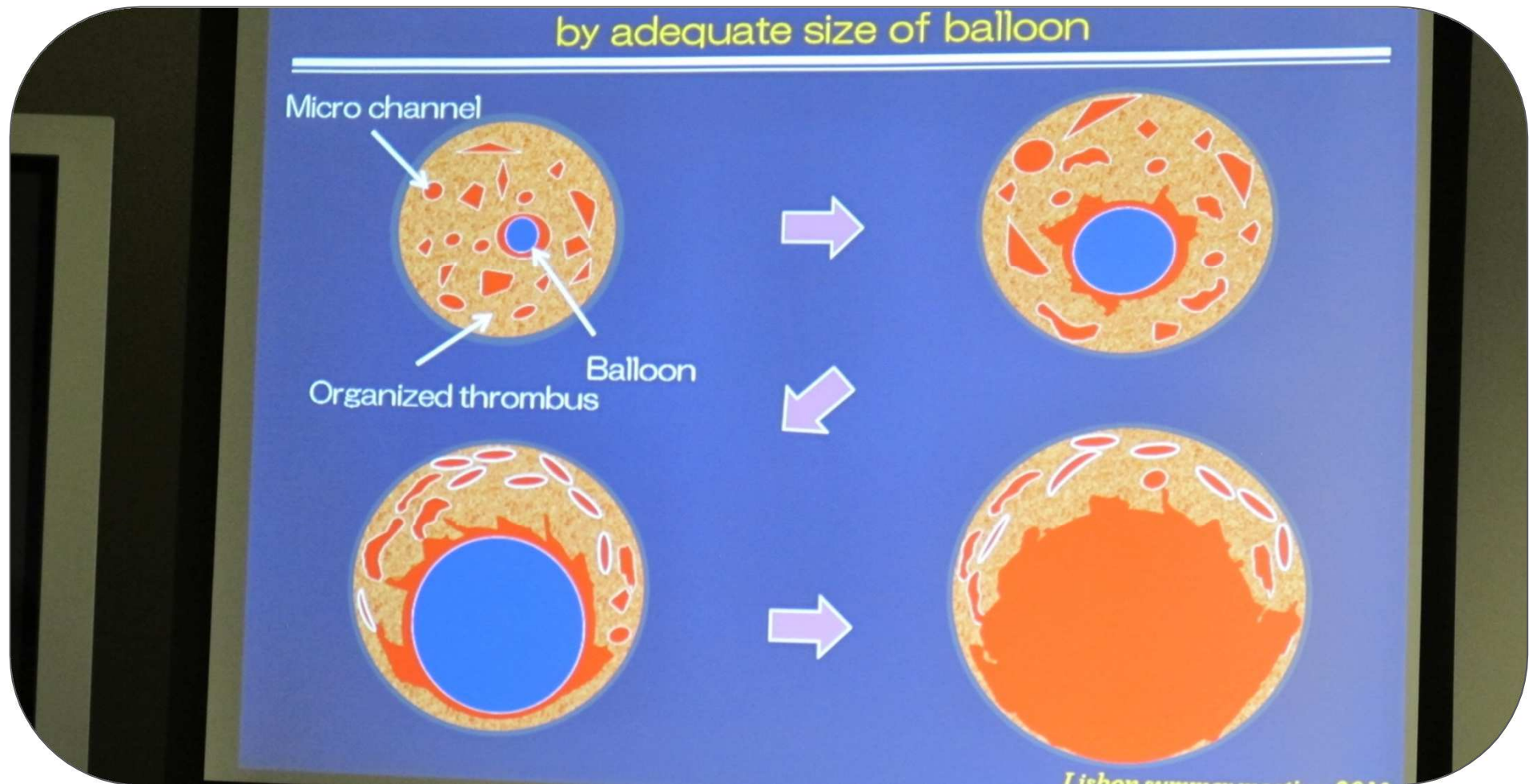
# Algorithme de traitement de l'HTPTEC



BPA= balloon pulmonary angioplasty

Galiè N et al. Eur Respir J 2015

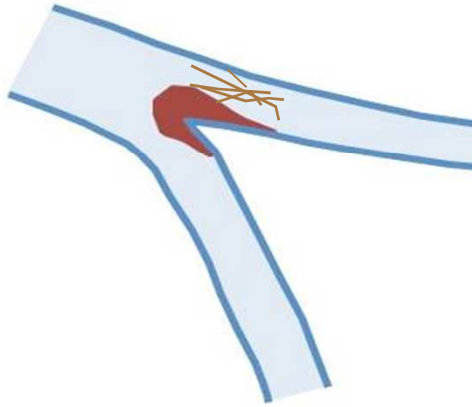
# Principes de l'angioplastie pulmonaire



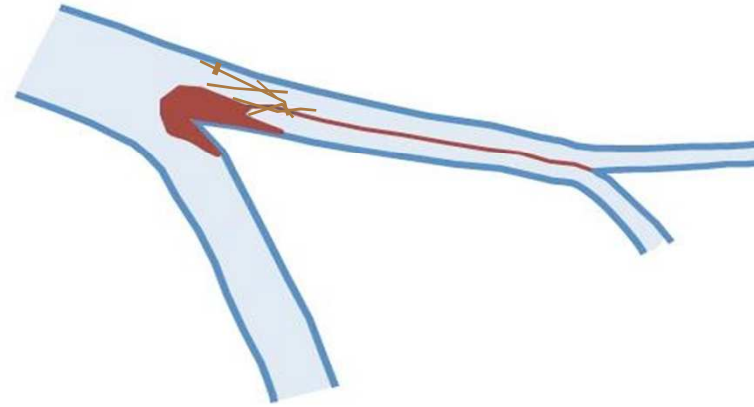
Courtesy of Dr Matsubara, Okayama, Japan

# Target lesions for BPA

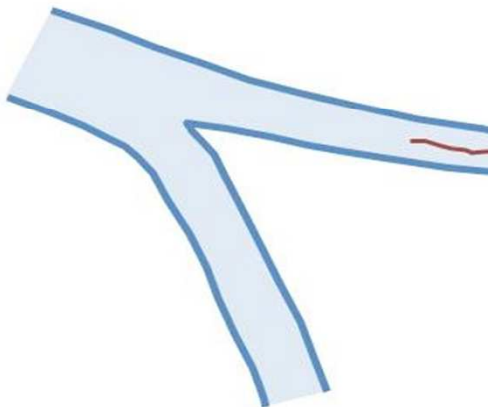
Type 1: Webs



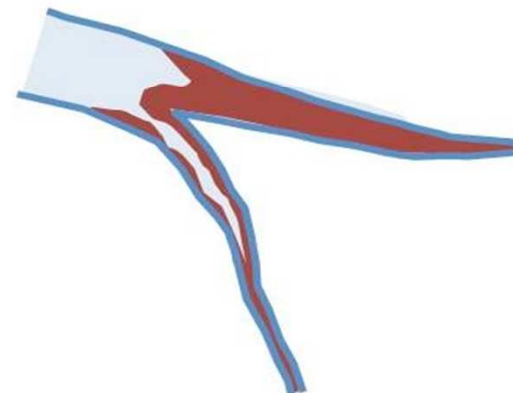
Type 2: Web + slits



Type 3: Slits

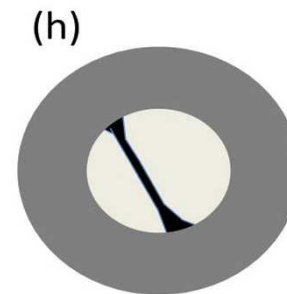
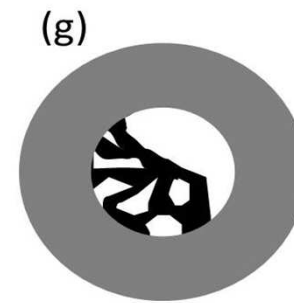
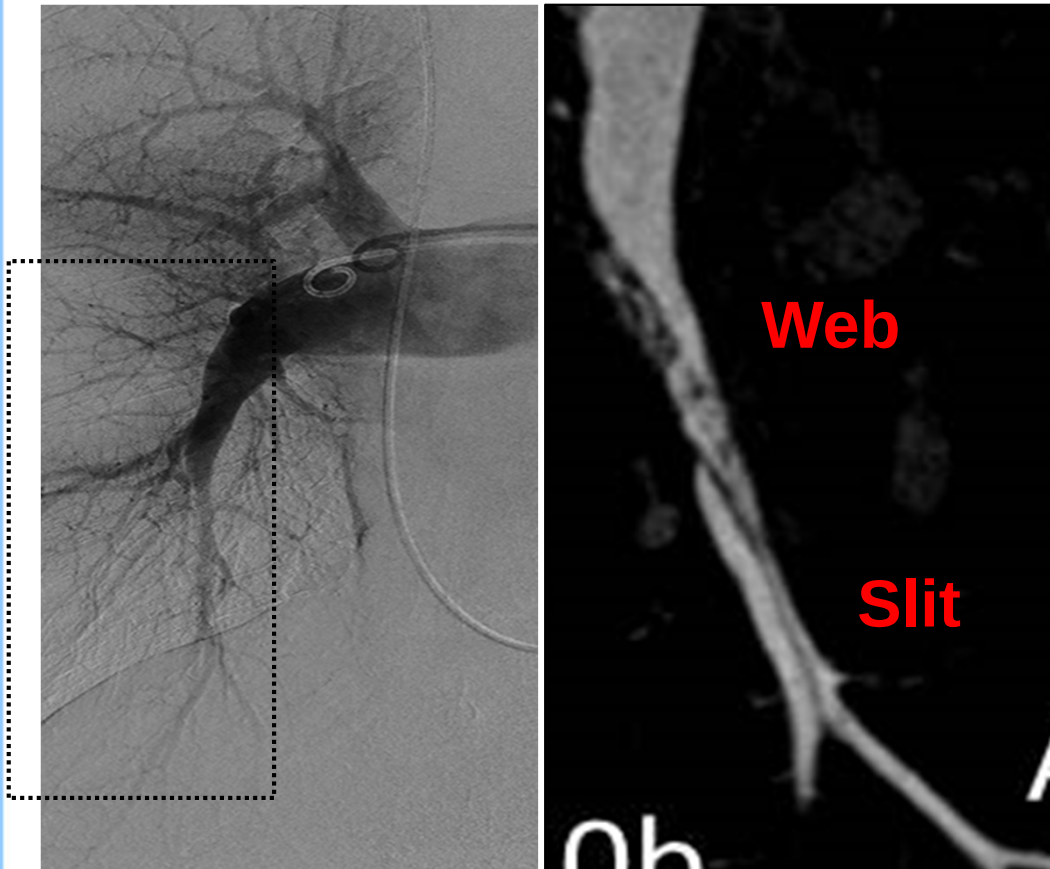


4: Narrowing or complete occlusion

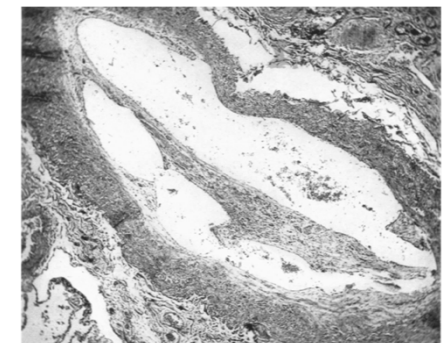


# Angioplastie: quelles lésions cibles?

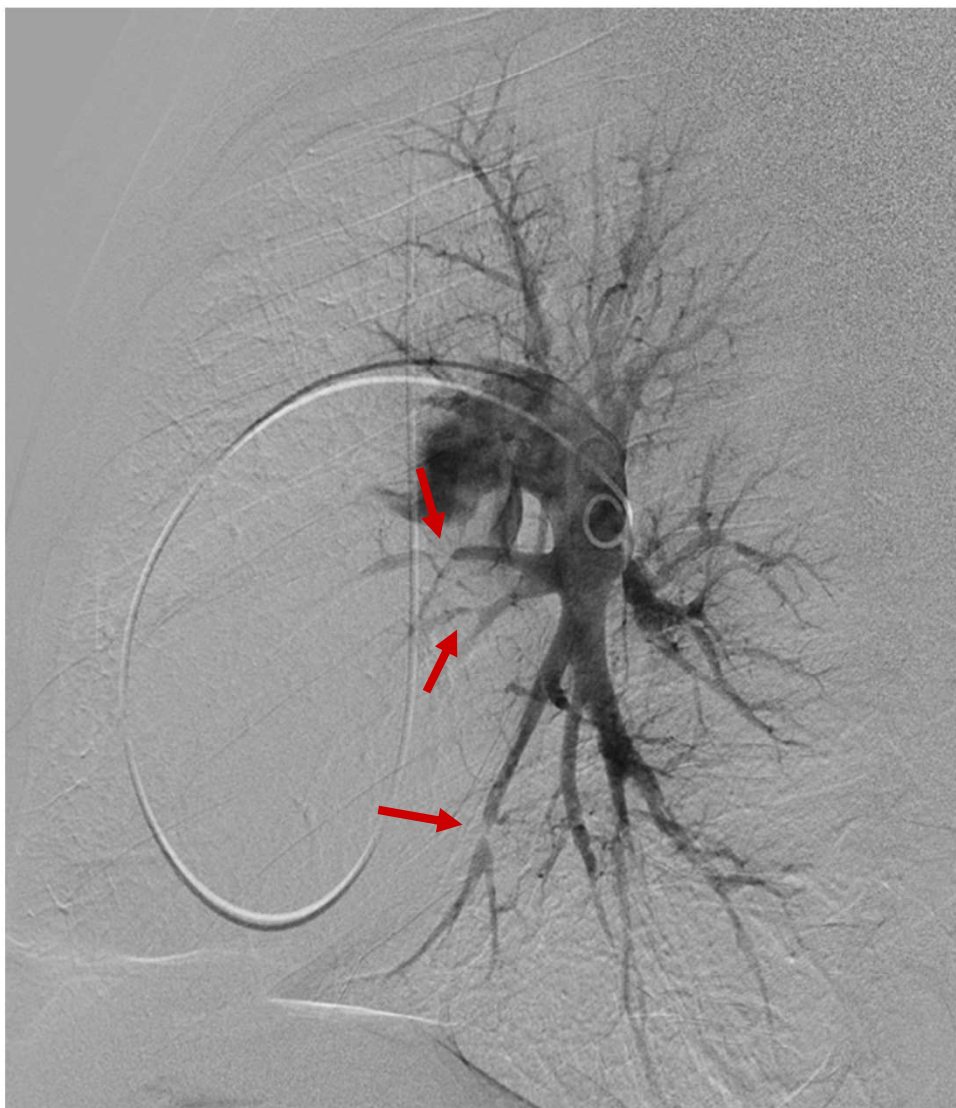
- Repérage des lésions par angiographie pulmonaire et angioscanner



Histopathologie



# Exemples de lésions cibles pour l'angioplastie



# Angioplastie pulmonaire: pour quels patients?

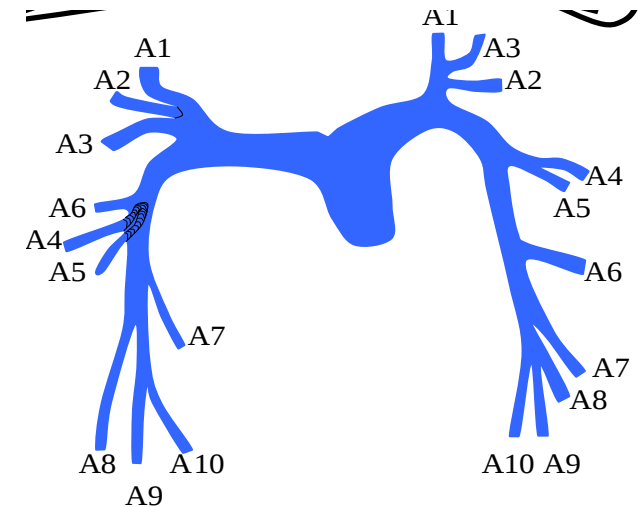
- HTPPE jugée inopérable en raison de lésions distales (ou de comorbidités) lors d'une RCP (chirurgien, radiologues conventionnels et interventionnels, spécialiste de l'HTAP)
  - Patients en classe fonctionnelle II à IV de la NYHA
  - Accessibilité des lésions à une angioplastie avec présence de lésions cibles
- Lésions cibles:
  - Webs, sténoses, cloisons intravasculaires (slits) à l'étage segmentaire et/ou sous-segmentaire à l'angiographie pulmonaire et au scanner
- Absence de contre-indications
  - CI à un cathétérisme interventionnel (insuffisance rénale...)
  - Obstructions artérielles complètes
  - Artères filiformes sur tout leur trajet

## Procédure en salle de radiologie interventionnelle

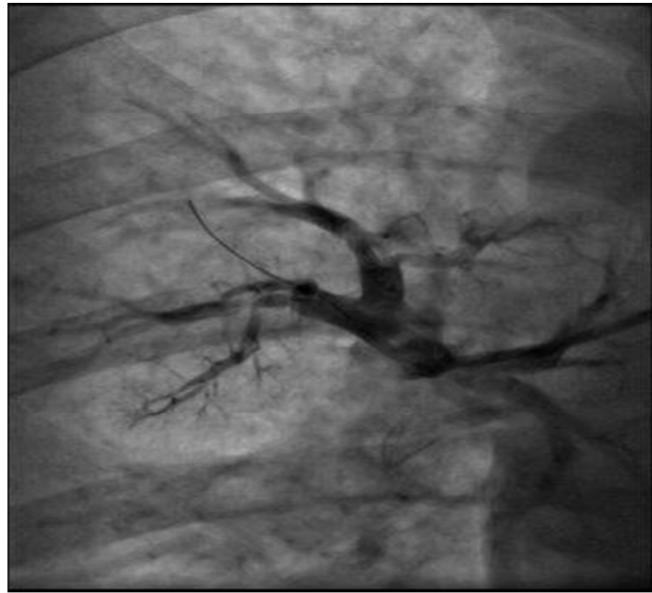
- sous AL, veine fémorale
- sous AVK : INR entre 2 et 3
- avec ou sans traitement spécifique de l'HTAP
- Ballons Ø 2 à 7 mm
- 2 sessions à 3 jours d'intervalle (1 à 4 branches/session)
- Sessions supplémentaires après intervalle de 2-3 semaines
- Arrêt quand obtention d'une PAPm < 30 mmHg et/ou quand il n'y a plus de lésions à dilater (10-12 branches au total)

Surveillance USI pendant 24h

Sortie J3-5 post procédure

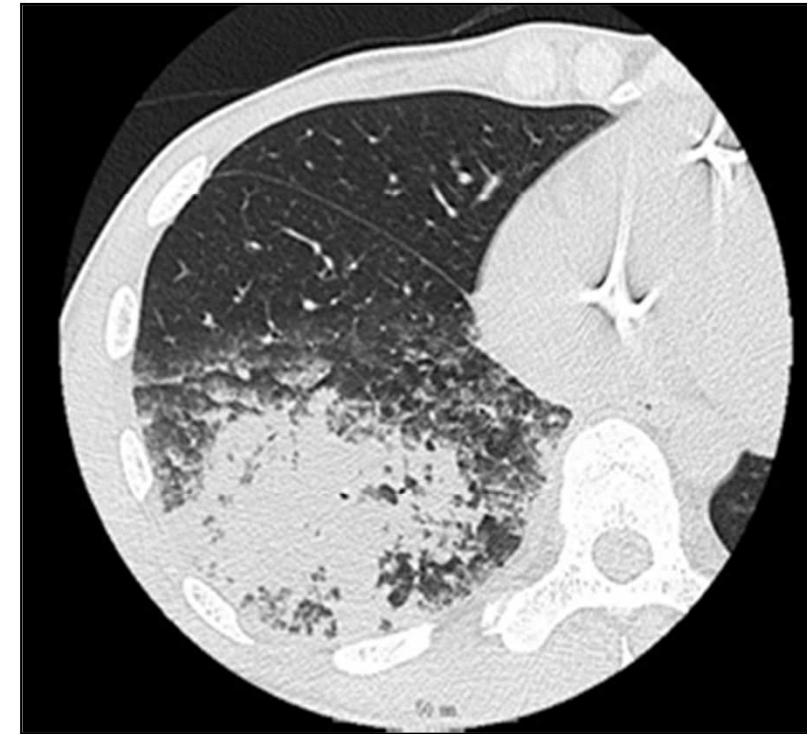


# Angioplastie pulmonaire en images



# Angioplastie pulmonaire: complications

- Lésions pulmonaires de “reperfusion” (saignement intrapulmonaire)
- Perforation ou rupture artérielles pulmonaires
- Risque de complications fortement corrélé à la sévérité hémodynamique et au nombre de segments dilatés
  - $PAPm \geq 50$  mmHg: dilatation d'une seule branche segmentaire
  - $35 \leq PAPm < 50$  mmHg: dilatation d'une à 3 branches dans un même lobe
  - $PAPm < 35$  mmHg: dilatation de plusieurs branches dans un même poumon



# Angioplastie pulmonaire: effet sur l'hémodynamique

|                      | N  | Avant<br>angioplastie<br>RVP<br>(dyn.s.cm <sup>-5</sup> ) | Après<br>angioplastie<br>RVP<br>(dyn.s.cm <sup>-5</sup> ) | Diminution des RVP<br>en pourcentage |
|----------------------|----|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Mizoguchi<br>2012    | 68 | 942±367                                                   | 327±151                                                   | -65%                                 |
| Sugimura<br>2012     | 12 | 672±236                                                   | 310±73                                                    | -54%                                 |
| Andreassen 2013      | 20 | 704±320                                                   | 472±288                                                   | -33%                                 |
| Fukui<br>2014        | 20 | 889±365                                                   | 490±201                                                   | -45%                                 |
| Taniguchi<br>2014    | 29 | 763±308                                                   | 284±128                                                   | -63%                                 |
| Bicêtre-CCML<br>2014 | 18 | 675                                                       | 370                                                       | -45%                                 |

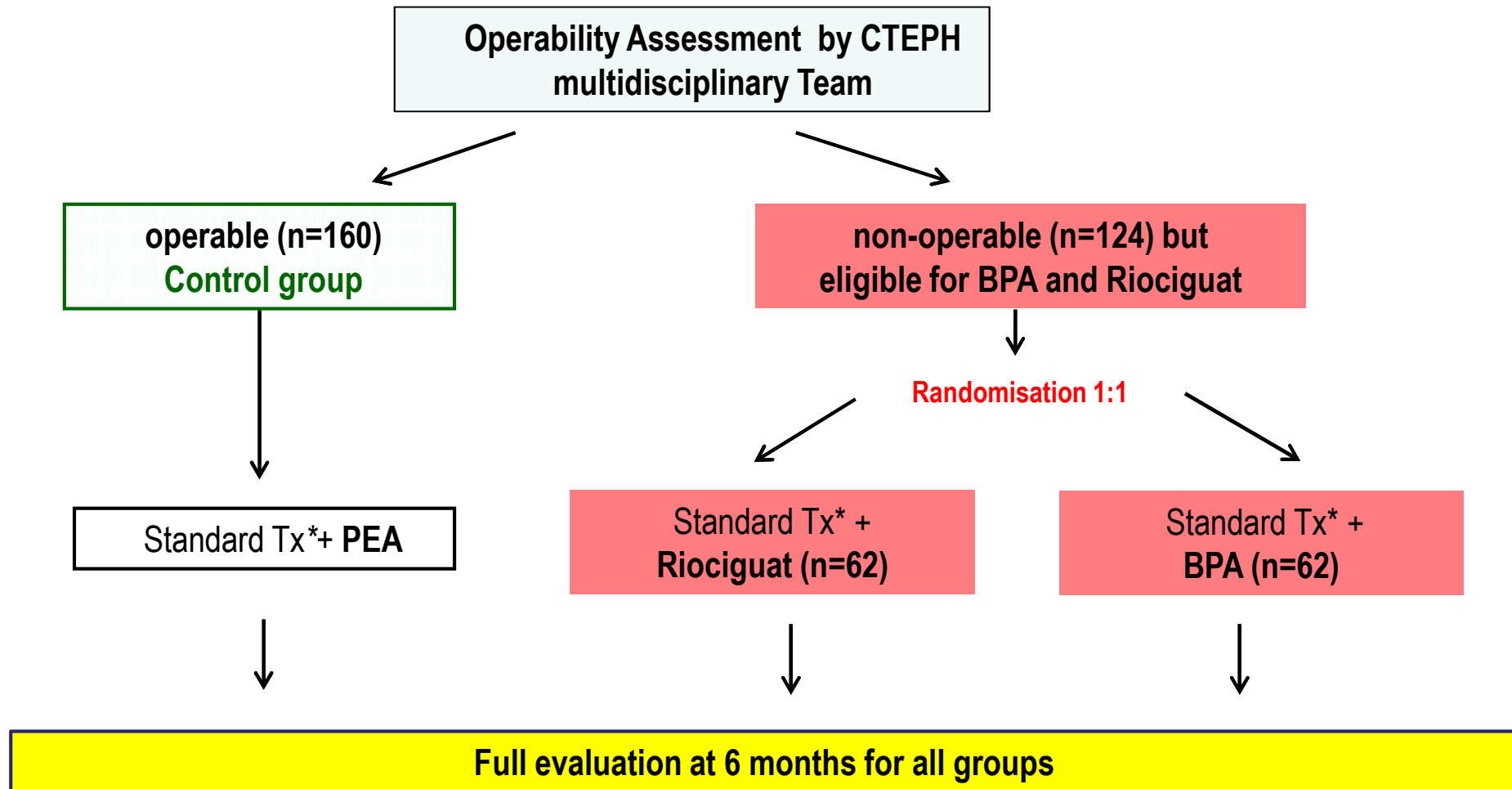
Mizoguchi H, Circ Cardiovasc Interv 2012; Sugimura K, Circ J 2012; Andreassen A, Heart 2013  
Fukui S, Eur Respir J 2014; Taniguchi Y et al, EuroIntervention 2014

# Comparaison des différents traitements de l'HTPPE

|                                         | Endartériectomie pulmonaire                                               | Angioplastie pulmonaire      | Traitement médical                |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Expérience                              | >7000 cas                                                                 | ~400 cas                     | ~1000 cas<br>3 études randomisées |
| Procédures (n)                          | 1                                                                         | Multiples (3-5)              | -                                 |
| Effet du traitement<br>(baisse des RVP) | -65% (San Diego et CTEPH registry) <sup>1,2</sup>                         | -33 à 65% <sup>4,5,6,7</sup> | -19 à 29% <sup>8,9,10</sup>       |
| Suivi                                   | - Meilleure survie à 3 ans que sous traitement médical<br>- Suivi > 5 ans | 2 ans                        | 5 ans                             |
| Coût                                    | ~50 000 €                                                                 | ~25 000 €                    | ~30 000 €/an                      |

1. Madani M, Ann Thorac Surg 2012; 2. Mayer E, J Thorac Cardiovasc Surg 2011;  
 3. Simonneau G, ATS2013; 4. Sugimura K, Circ J 2012; 5. Mizoguchi H, Circ Cardiovasc Interv 2012; 6. Andreassen A, Heart 2013; 7. Fukui S, Eur Respir J 2014; 8. Jais X, JACC 2008; 9. Suntharalingam J, Chest 2008; 10. Ghofrani A, New Engl J Med 2013

- Place respective du traitement médicamenteux et de l'angioplastie dans la stratégie thérapeutique?
- Aucune étude n'a comparé "angioplastie" versus "traitement médicamenteux" en première intention dans l'HTPPE inopérable
- Meilleure option de traitement pour l'HTPPE non opérable non définie



\*Standard Tx: standard treatment including VKA±diuretics±oxygen;  
PEA= pulmonary endarterectomy;  
BPA= balloon pulmonary angioplasty

- **L'endartériectomie pulmonaire (TBE) reste le seul traitement potentiellement curatif de l'HTPPE**
- **Le traitement médical reste le traitement recommandé dans l'HTPPE non opérable et l'HTP persistante après TBE**
- **Le traitement médicamenteux ne doit pas être instauré avant évaluation de l'opérabilité (potentiellement délétère)**
- **Impact sur la survie du traitement médicamenteux?**
- **L'angioplastie semble être une technique efficace et relativement sûre pour le traitement de l'HTPPE inopérable chez des patients sélectionnés**
- **Aucune étude n'a comparé "angioplastie" versus "traitement médicamenteux" en première intention dans l'HTPPE inopérable**
- **Place respective des traitements médicamenteux et de l'angioplastie pulmonaire dans l'HTPPE inopérable et l'HTP persistante après TBE reste à définir**