

# *Nouveautés dans le traitement de l'hypertension pulmonaire post-embolique (HTPPE): traitement médical, angioplastie*

**Xavier Jaïs**

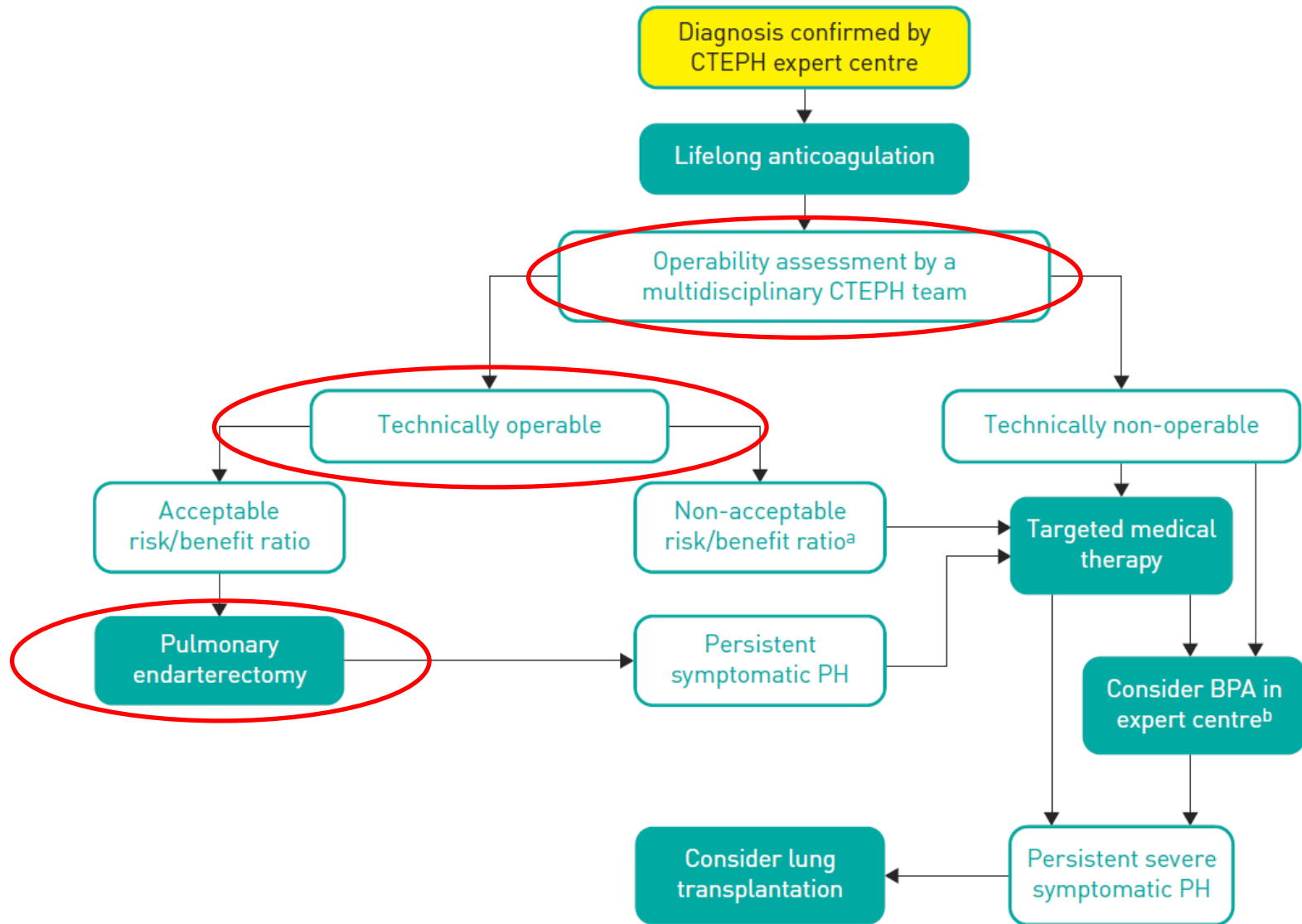
Service de pneumologie et soins intensifs respiratoires  
Centre de référence de l'hypertension pulmonaire sévère  
Hôpital Bicêtre AP-HP – INSERM U999  
Université Paris-Sud 11, Le Kremlin-Bicêtre

# Liens d'intérêt

<b>1 – Titulaire de brevets/Porteur de parts sociales ou membre d'une structure de gouvernance ou salarié</b>	➤ non
<b>2 – Consultant ou membre d'un Conseil scientifique</b>	➤ Actelion, Pfizer
<b>3 – Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents</b>	➤ Actelion, GlaxoSmithKline, Pfizer, Bayer
<b>4 – Prise en charge de frais de voyages, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations</b>	➤ Actelion, GlaxoSmithKline, Pfizer, Chiesi, Bayer
<b>5 – Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique</b>	➤ Actelion
<b>6 – Co-Investigateur d'une étude clinique</b>	➤ GlaxoSmithKline, Bayer, Actelion

- Persistance et organisation fibreuse de caillots au sein des artères pulmonaires après une ou plusieurs embolies pulmonaires
- L'HTPPE 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

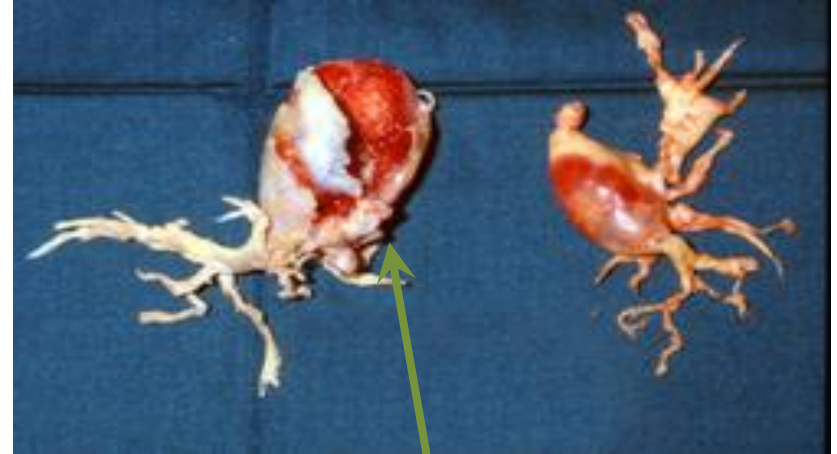
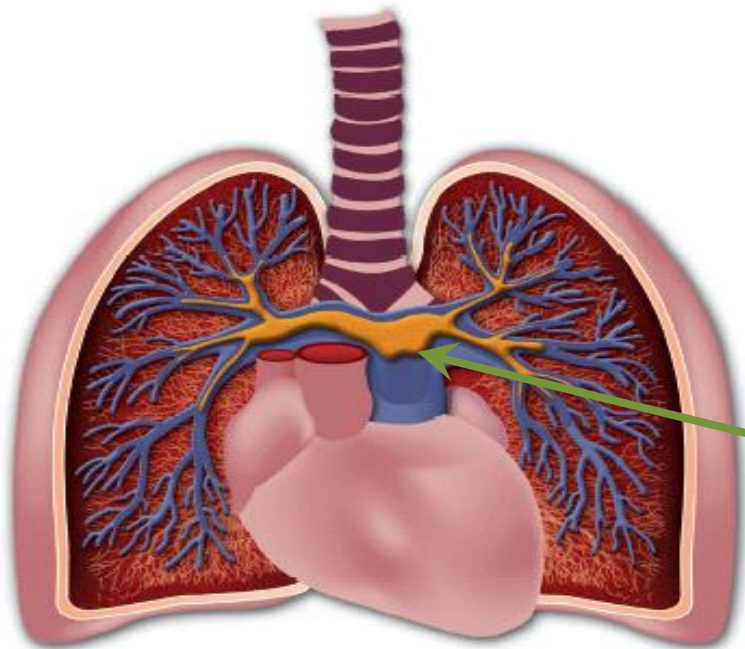
# Algorithme de traitement de l'HTPPE



BPA= balloon pulmonary angioplasty

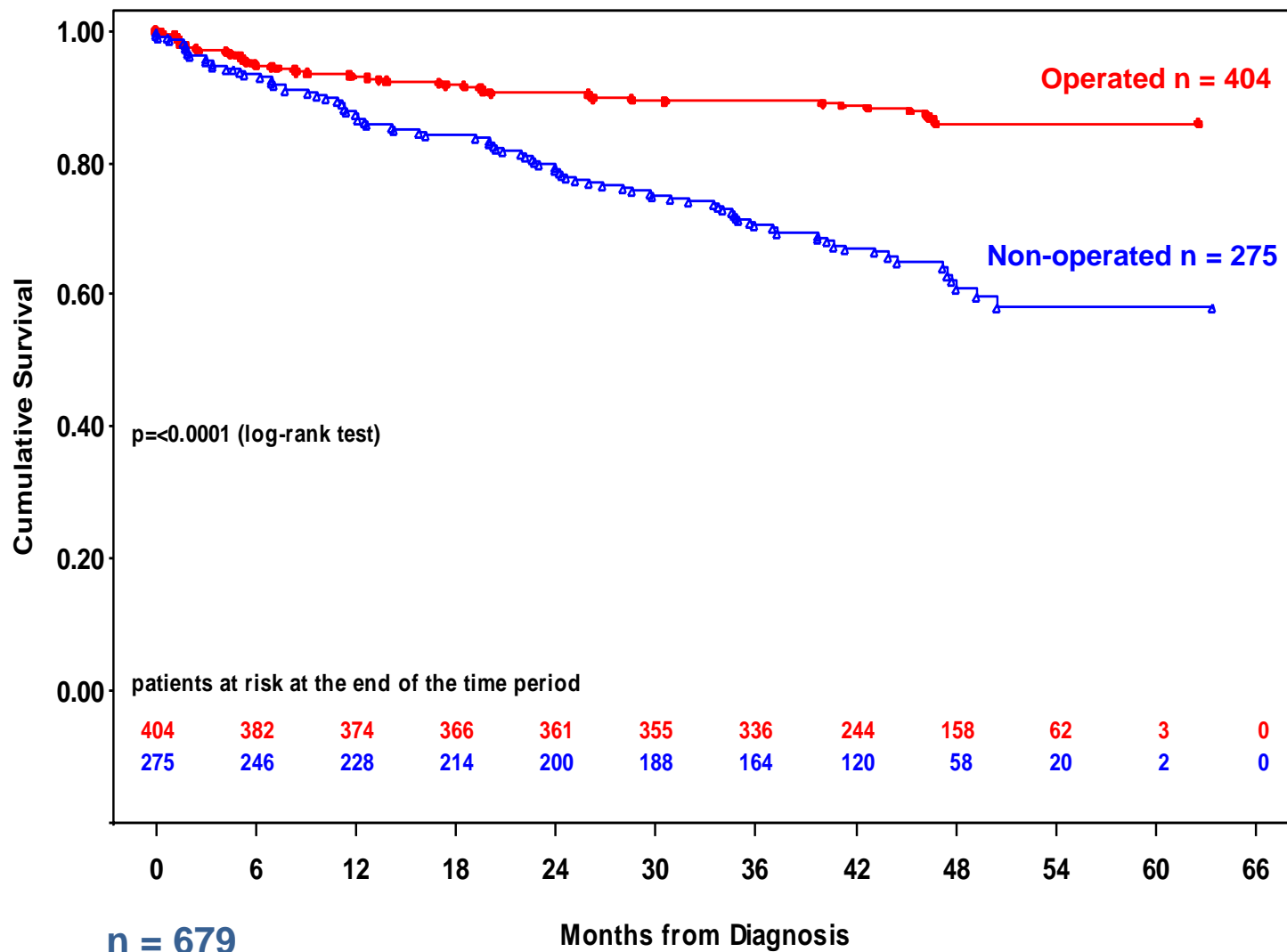
Galiè N et al. Eur Respir J 2015

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

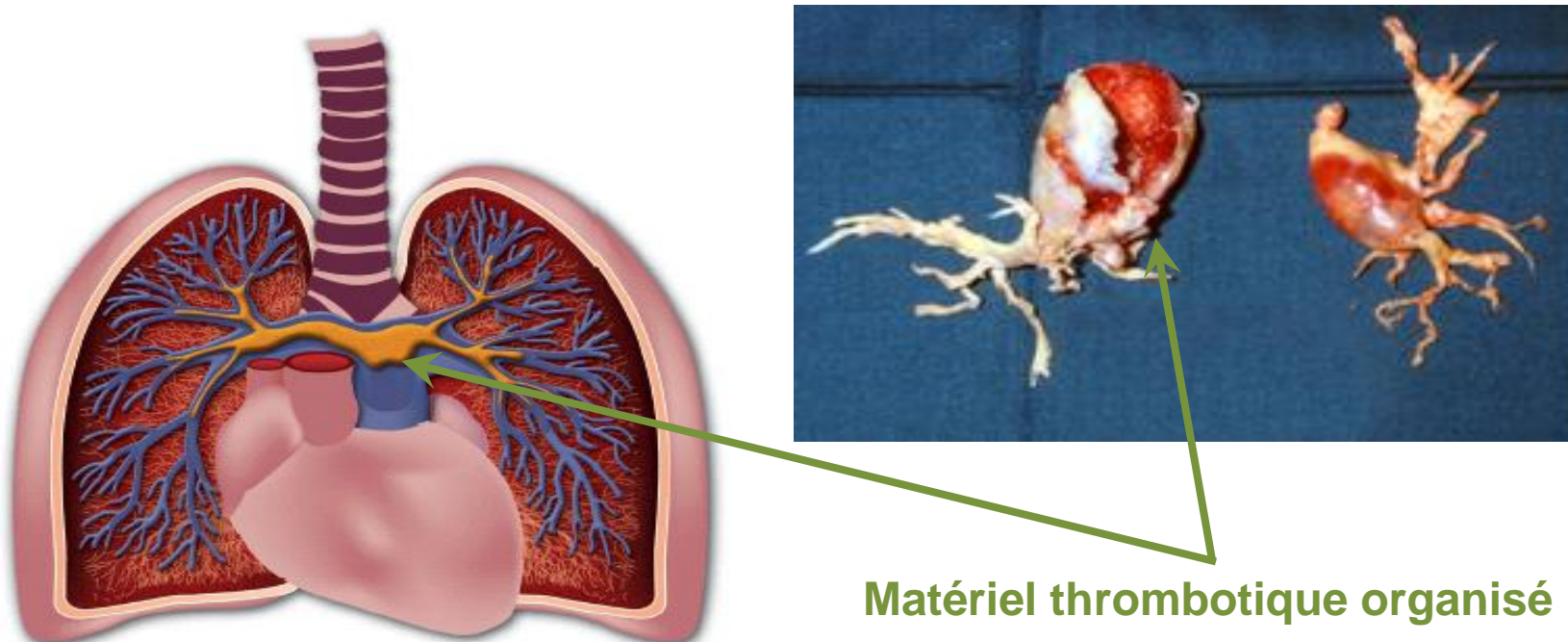


**Matériel thrombotique organisé**

# Impact du type de traitement sur le pronostic



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



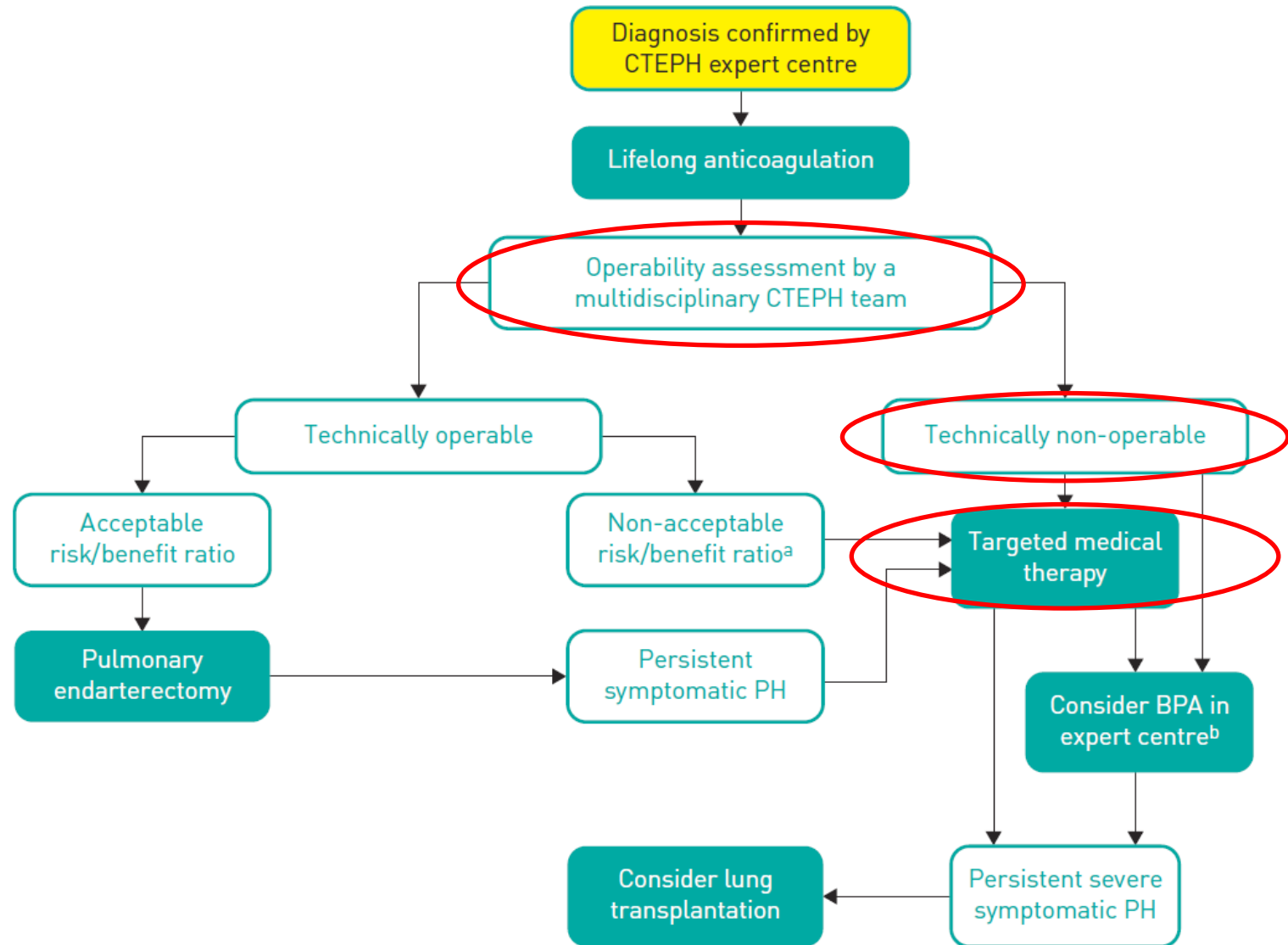
Matériel thrombotique organisé

- 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





**Obstruction  
vasculaire distale  
inopérable**

**HTP persistante  
après chirurgie**

**Obstruction vasculaire “ intermédiaire ”  
avec RVP très élevées  
“Bridge therapy avant TBE”**

# 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' RVP	Non <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> (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

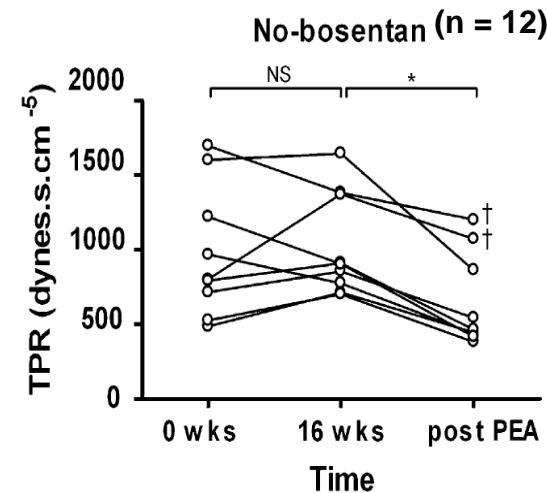
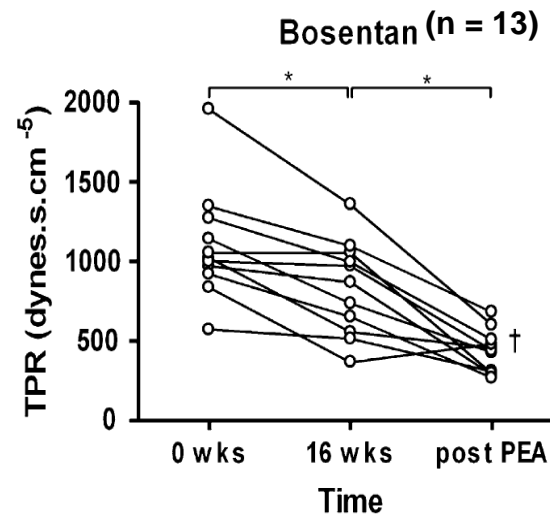
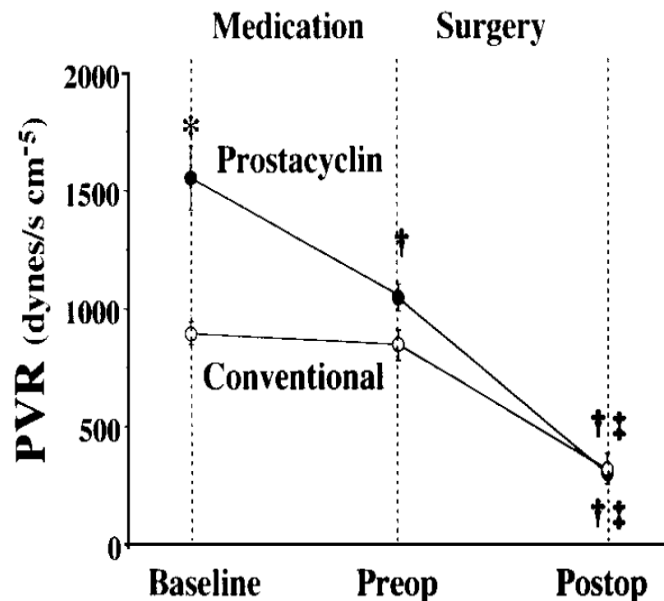
	N	RVP à l'état de base (dyn.s.cm <sup>-5</sup> )	Baisse des RVP à 12-16 semaines (dyn.s.cm <sup>-5</sup> )	Diminution des RVP en pourcentage
Jais 2008	66	778±323	-146	-19%
Suntharalingam 2008	9	814±385	-179±245	-22%
Ghofrani 2013	151	791±432	-226±248	-29%

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

# Traitements spécifiques en bridge therapy avant TBE

- Epoprosténol (n = 12)
- HTP TEC avec RVP > 1 200 dynes

- Bosentan (n = 25)
- HTP TEC avec RPT > 1 000 dynes



▪ **Mortalité : 8,3 % (1 / 12)**

▪ **Mortalité : 7,6 % (1 / 13)**

**25 % (3 / 12)**

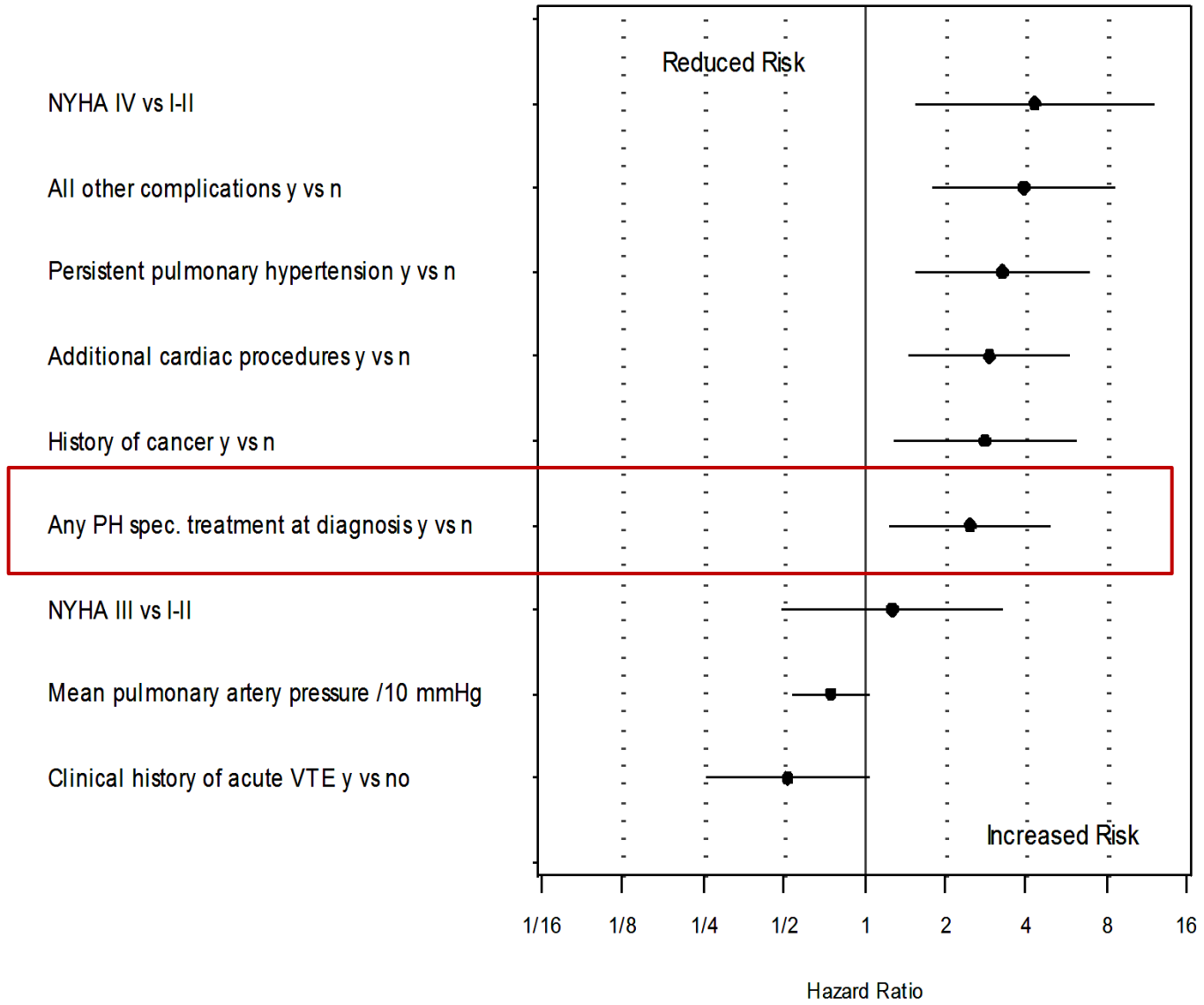
# Prévalence et impact des traitements spécifiques avant TBE dans l'HTP TEC opérable

Therapy	% operable	% non operable
<b>PGI2</b>	<b>1.6</b>	<b>4.5</b>
<b>ERA</b>	<b>12.2</b>	<b>37.7</b>
<b>PDE5i</b>	<b>16.2</b>	<b>19.4</b>
Any therapy	<b>28.3</b>	<b>53.8</b>
Monotherapy	<b>26.7</b>	<b>46.2</b>
ERA + PDE5i	<b>1.4</b>	<b>5.7</b>
ERA + PGI2	<b>-</b>	<b>1.6</b>
PDE5i + PGI2	<b>0.2</b>	<b>0.4</b>
ERA + PDE5i + PGI2	<b>-</b>	<b>-</b>

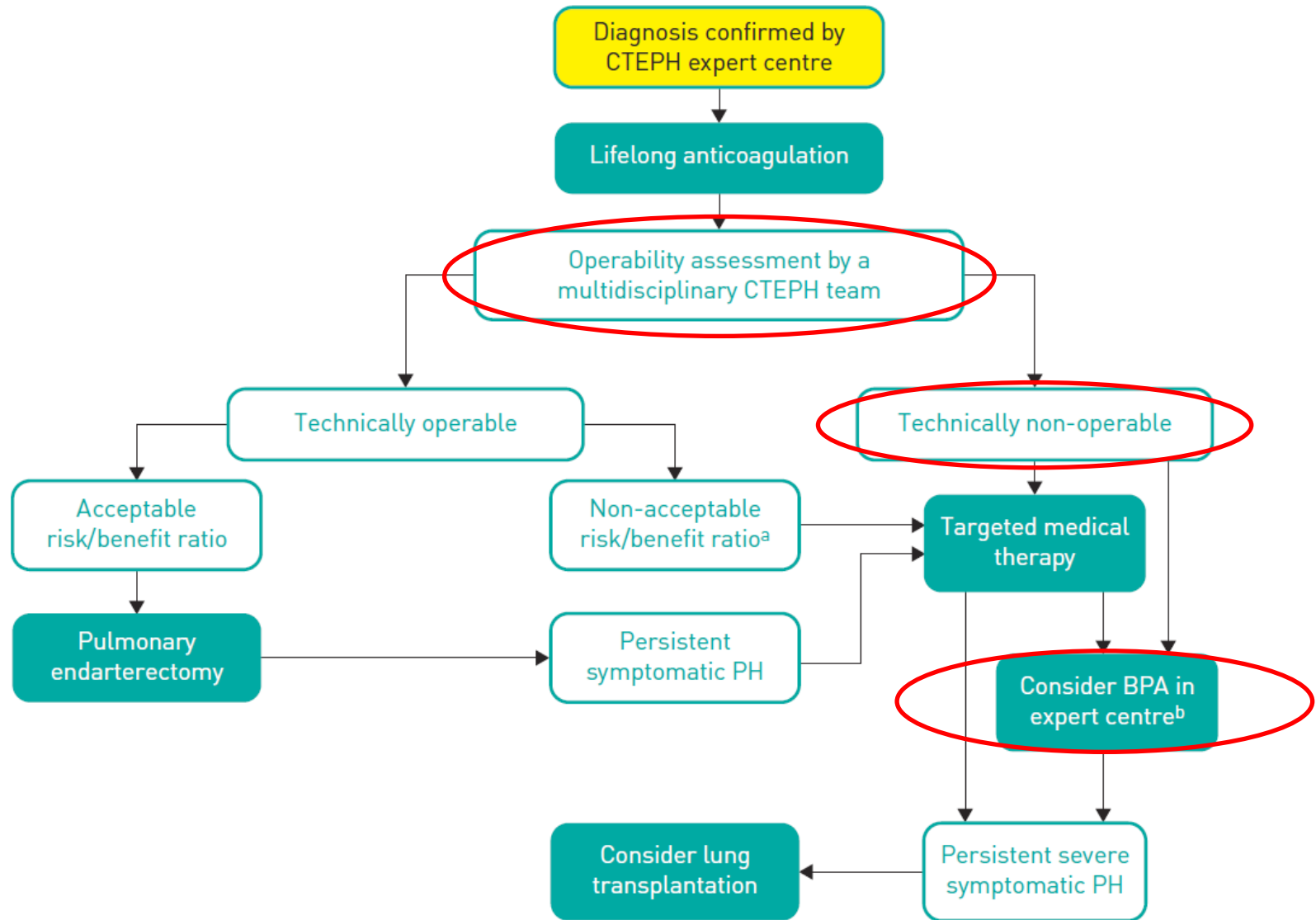
**Plus de 25 % des patients opérables ont reçu un traitement spécifique de l'HTAP avant d'être opérés**

# Facteurs prédictifs de mortalité dans l'HTPTEC opérable

- Analyse multivariée



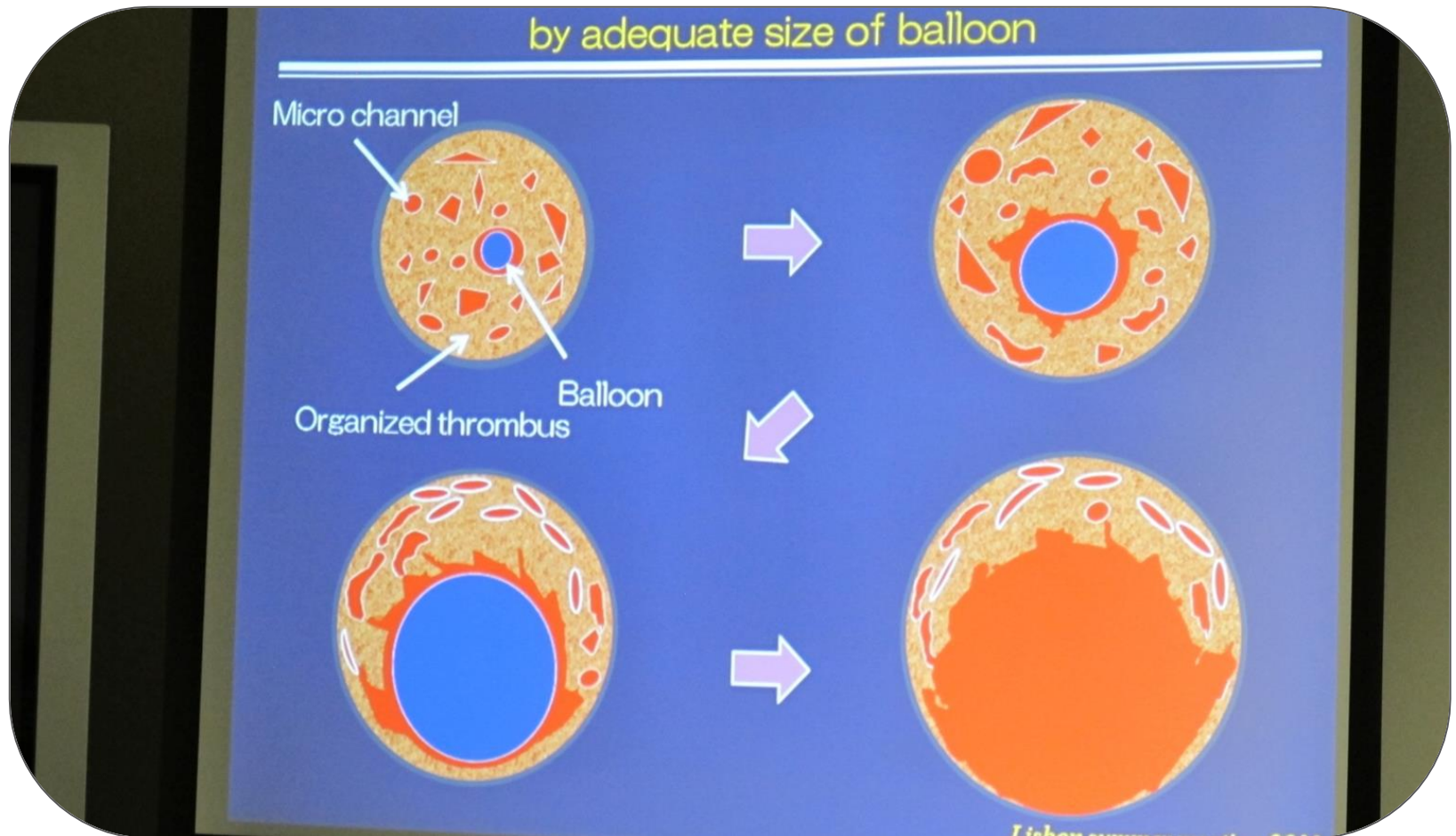
# Algorithme de traitement de l'HTPPE



BPA= balloon pulmonary angioplasty

Galiè N et al. Eur Respir J 2015

# Angioplastie pulmonaire: principe



Courtesy of Dr Matsubara, Okayama, Japan



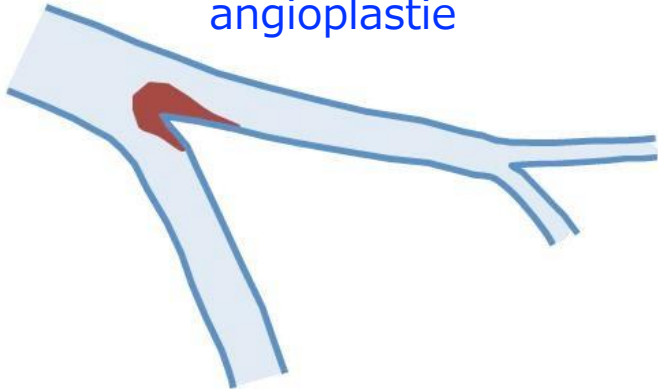
# Angioplastie pulmonaire: pour quels patients?

- 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

# Classification radiologique des lésions

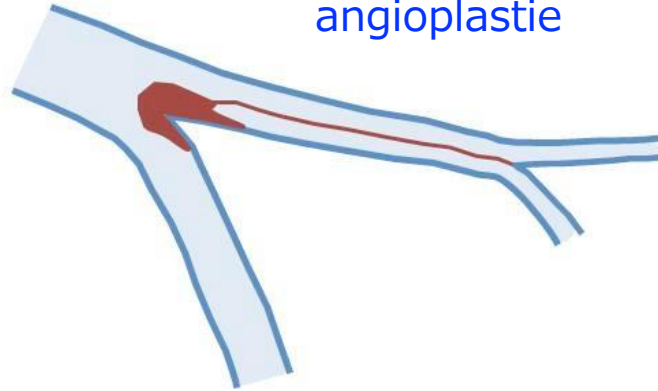
Type 1: Webs

→ accessibles à une angioplastie



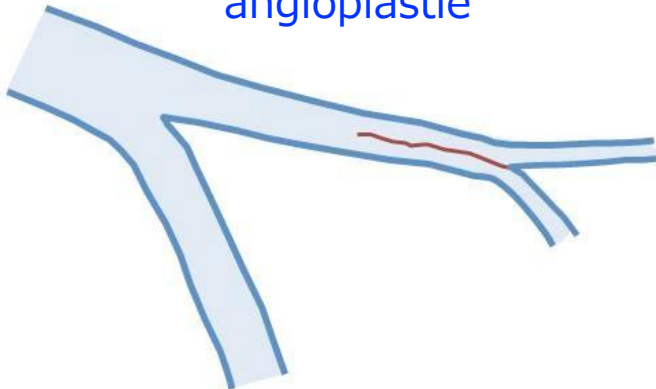
Type 2: Web + slits

→ accessibles à une angioplastie



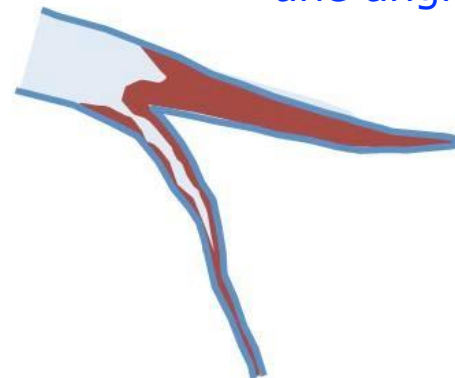
Type 3: Slits

→ accessibles à une angioplastie



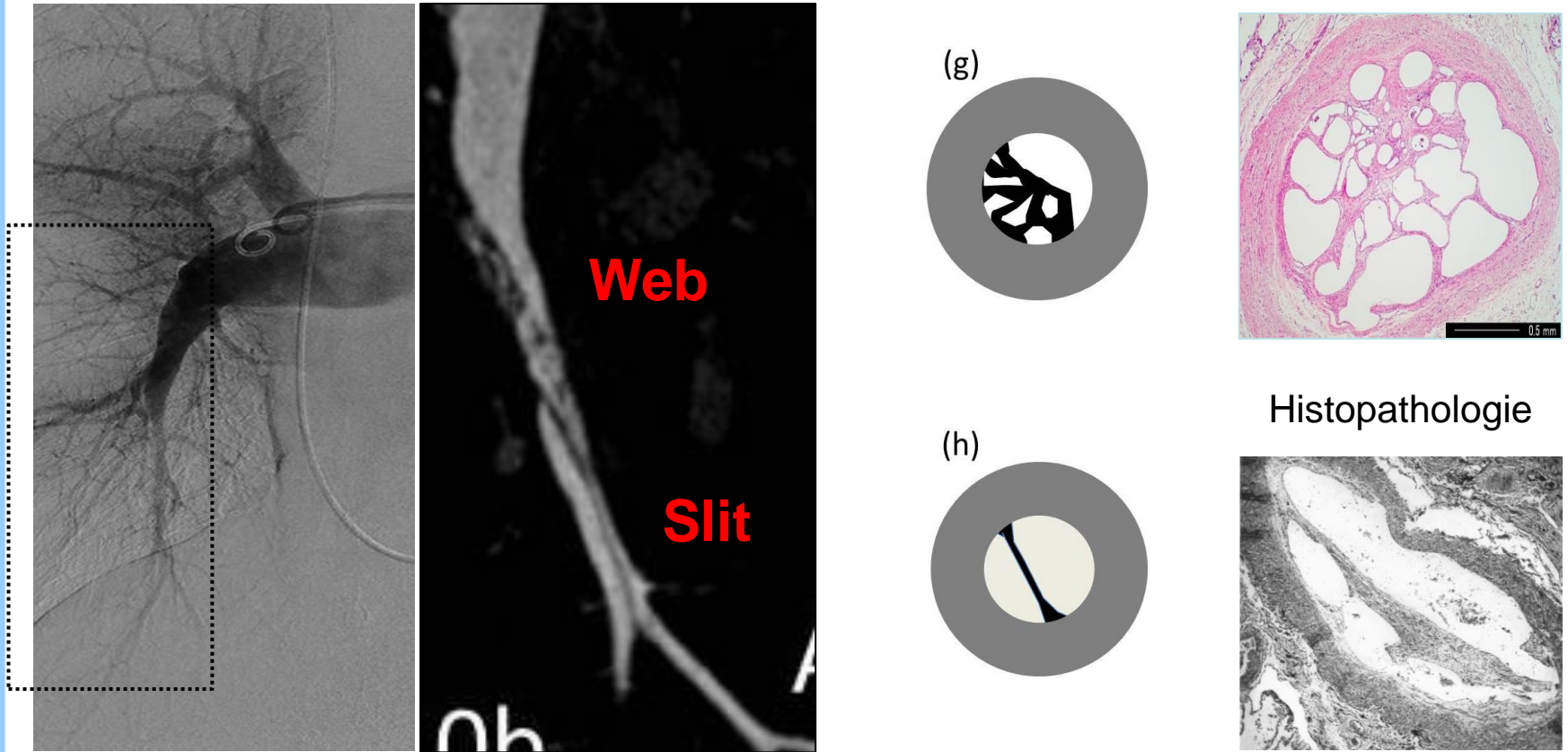
Type 4: Narrowing or complete occlusion

→ non accessibles à une angioplastie



# Angioplastie: quelles lésions cibles?

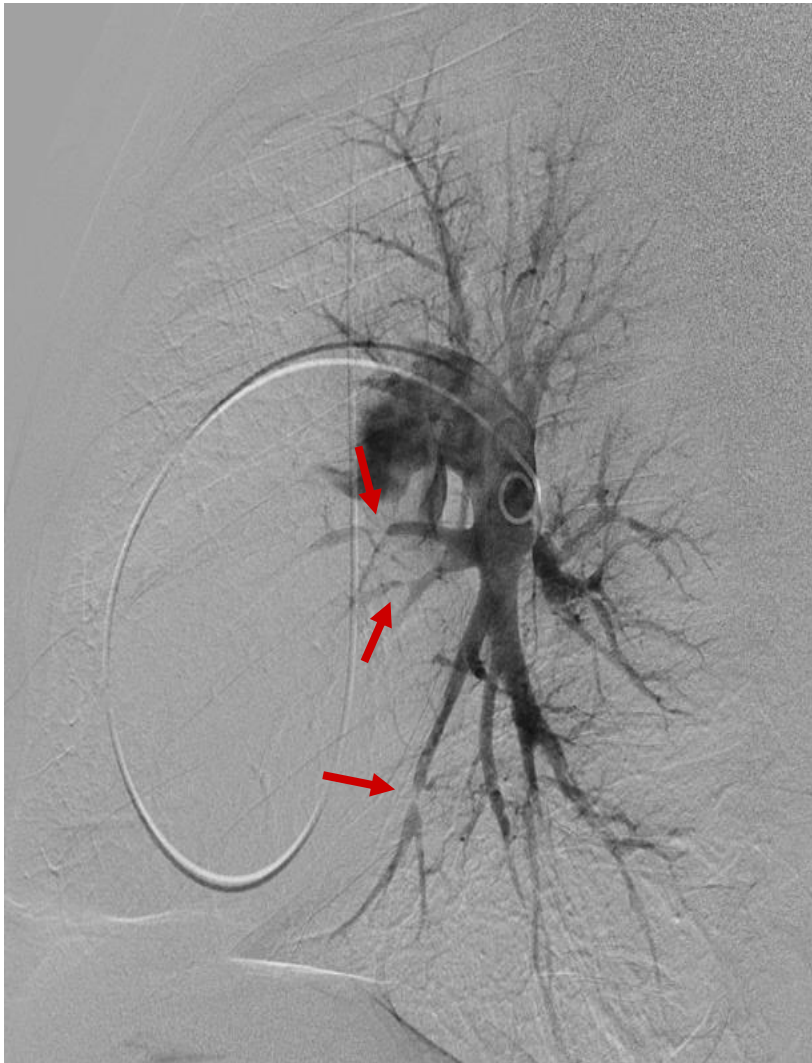
- Repérage des lésions par angiographie pulmonaire et angioscanner



Sugiyama M, Fukuda T, Ogo T et al. 2014 Jul;32(7):375-82 Jpn J Radiol

Images Dr. Ueda, Dr. Ogo-Ohta, Department of Pathology, NCV

# Exemples de lésions cibles pour l'angioplastie



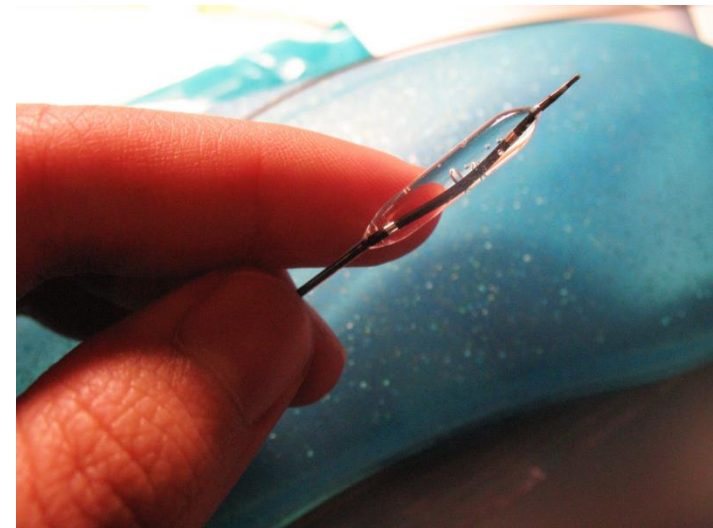
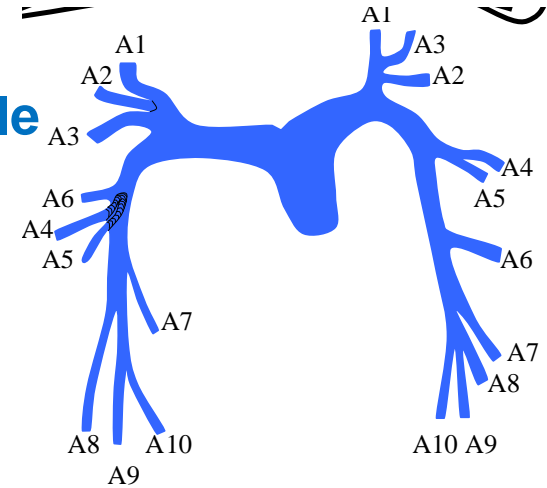
# Angioplastie pulmonaire: comment?

## Procédure en salle de radiologie interventionnelle

- sous AL , veine fémorale
- sous AVK : INR entre 2 et 3, bolus HNF 20uiKg
- avec ou sans traitement spécifique de l'HTAP
- Ballons Ø 2 à 7 mm
- Durée 2 heures
- 2 sessions à 3 jours d'intervalle (1 à 4 branches/session)
- 4 sessions en moyenne (3 semaines d'intervalle; 10-12 branches au total)

Surveillance USI pendant 24h

Sortie J3-5 post procédure

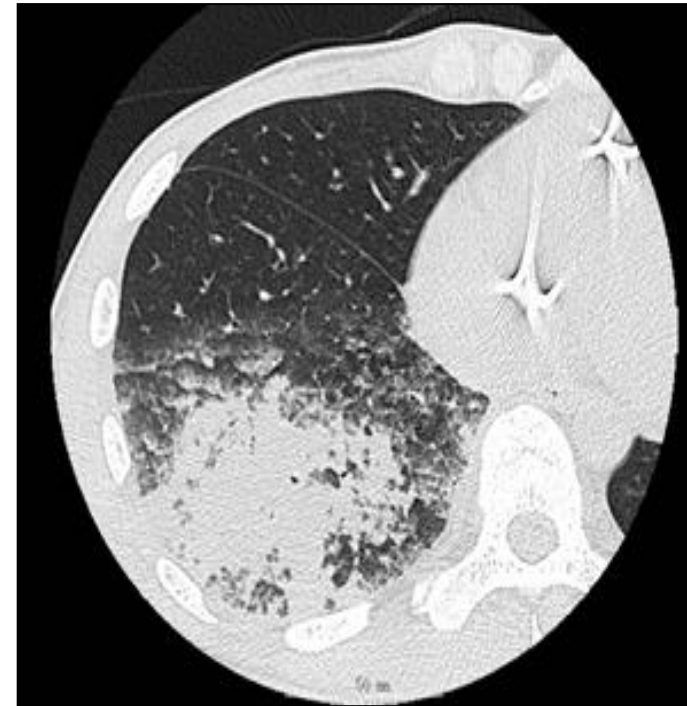




# Angioplastie pulmonaire en images



- **Œdème pulmonaire 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**
  - **40  $\leq$  PAPm < 50 mmHg: dilatation d'une à 3 branches dans un même lobe**
  - **PAPm < 40 mmHg: dilatation de plusieurs branches dans un même poumon**



# Angioplastie pulmonaire: résultats

	Fukui 2014	Inami 2014	Taniguchi 2014	Bicêtre-CCML 2014
<b>Population</b>	16 inop distales 2 comorbidités 1 HTP résiduelle 1 refus	68, refusant TBE ou inop (distales, âge, comorbidités)	13 inop distales 14 (âge, comorbidités) 2 HTP résiduelles	18 inop distales, 6 comorbidités 1 HTP résiduelle
<b>Technique d'imagerie</b>	Angiographie, scanner	Angiographie	Angiographie, échographie	Angiographie
<b>Traitement médical préalable (%)</b>	75%	0%	100%	75%
<b>Procédures (n)</b>	3,2	3,1	3,0	3,3
<b>Oedème de reperfusion sévère</b>	0%	7%	3,5%	2,9%
<b>Perforation</b>	0%	0,9%	4,7%	2,9%
<b>Suivi</b>	4 mois	2 ans	1 an	5 mois
<b>Mortalité</b>	0%	1.5%	3.4%	4%



# Angioplastie pulmonaire: effet sur l'hémodynamique

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

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

# Comparaison des différents traitements de l'HTPPE

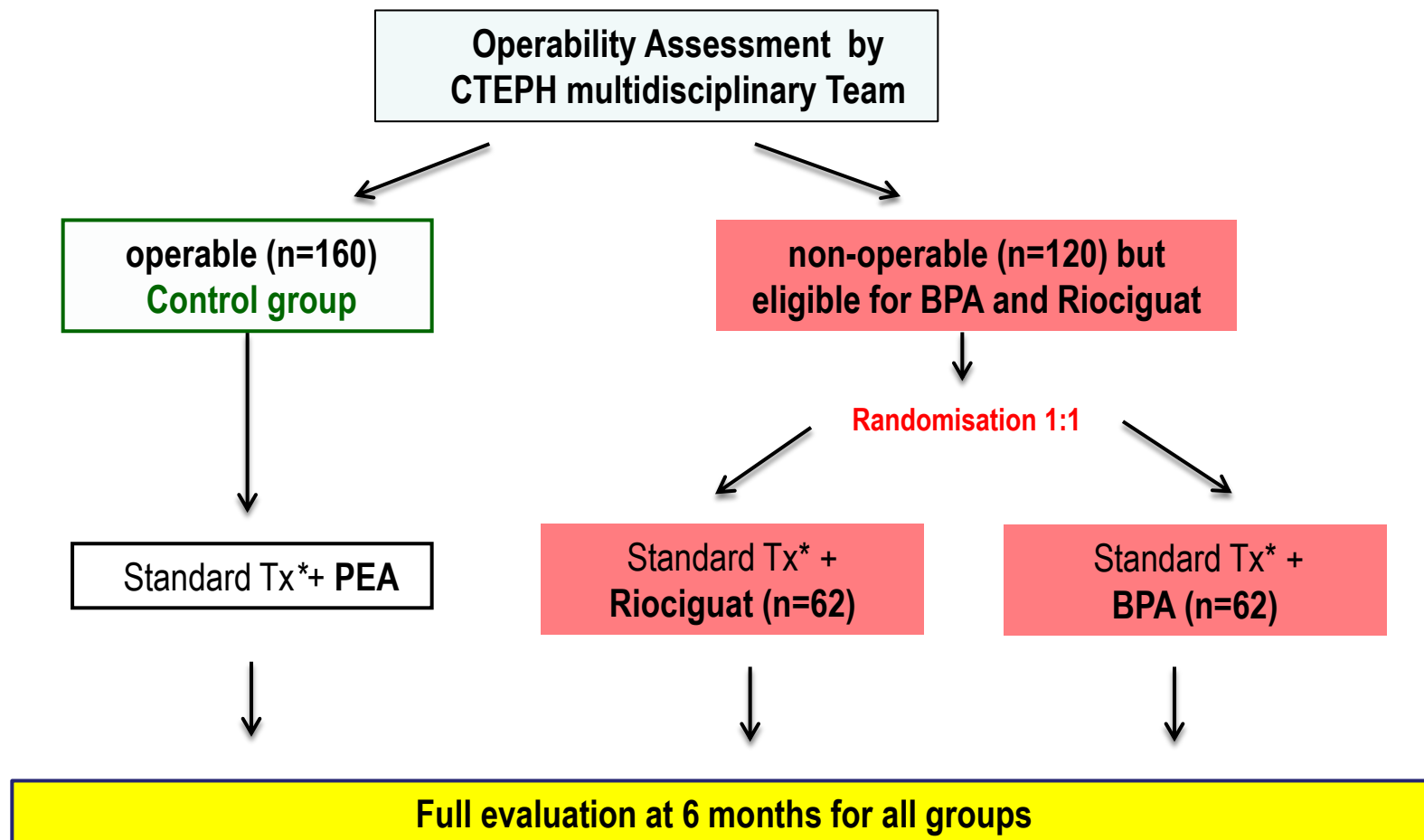
	Endartériectomie pulmonaire	Angioplastie pulmonaire	Traitement médical
Expérience	>7000 cas	~400 cas	~1000 cas 3 études randomisées
Procédures (n)	1	Multiples (3-5)	-
Effet du traitement (baisse des RVP)	-65% (San Diego et CTEPH registry) <sup>1,2</sup>	-33 à 65% <sup>4,5,6,7</sup>	-19 à 29% <sup>8,9,10</sup>
Suivi	- Meilleure survie à 3 ans que sous traitement médical - 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 de l'angioplastie dans la stratégie thérapeutique
  - Traitement de première intention de l'HTPPE inopérable et accessible à une angioplastie?
  - Traitement de seconde ligne de l'HTPPE inopérable et accessible à une angioplastie après échec d'un traitement médicamenteux?
  - Traitement de l'HTP persistante après TBE et accessible à une angioplastie?

# Projet au sein du réseau: étude RACE

- Etude prospective, multicentrique, contrôlée, en ouvert dont l'objectif est de comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'angioplastie pulmonaire par rapport à un traitement médicamenteux par riociguat dans l'HTP-TEC inopérable (période d'inclusion de 2 ans)
- Critères d'inclusion:
  - HTP-TEC en classe fonctionnelle II à IV de la NYHA
  - Jugée inopérable en raison de lésions distales mais accessibles à une angioplastie pulmonaire
  - PAPm > 25 mmHg et RVP > 320 dyn.sec.cm<sup>-5</sup> après 3 mois de traitement par AVK
  - Opérabilité évaluée prospectivement lors d'une RCP
- Critère de jugement principal:
  - Modification des RVP au repos (à 26 semaines) exprimées en pourcentage de la valeur de base
- Critères de jugement secondaires:
  - Modification du test de marche, de la classe fonctionnelle WHO
  - Modification de la valeur du BNP
  - Délai d'aggravation clinique



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

# 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

- **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**
- **L'angioplastie semble être une technique efficace et relativement sûre pour le traitement l'HTPPE inopérable chez des patients sélectionnés**
- **Aucune étude prospective n'a évalué son efficacité en traitement de première intention**
- **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**