

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

Xavier Jaïs

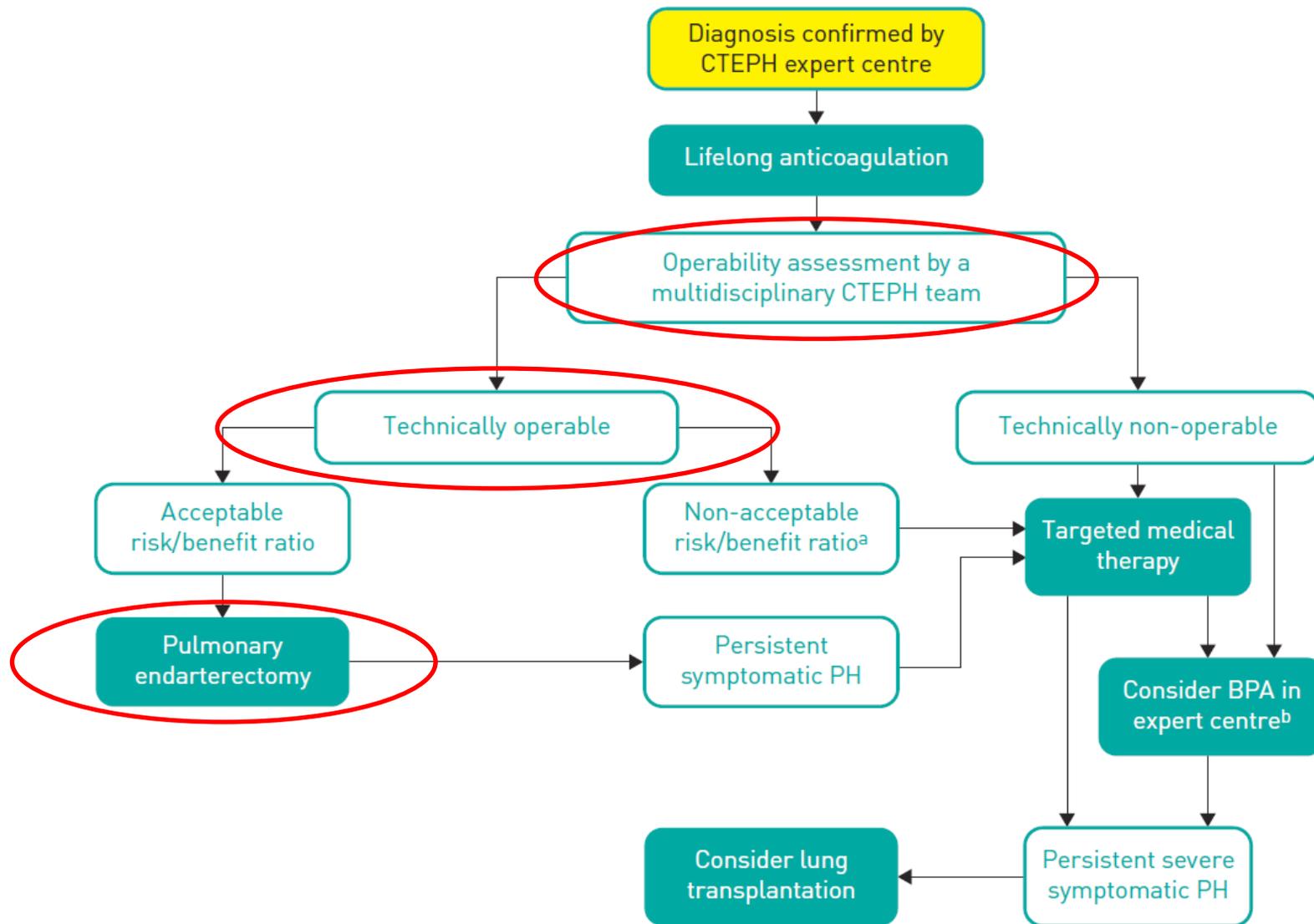
Service de pneumologie et soins intensifs respiratoires
Centre de référence de l'hypertension pulmonaire sévère
Hôpital Bicêtre AP-HP – INSERM U999
Université Paris-Sud 11, Le Kremlin-Bicêtre

Liens d'intérêt

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

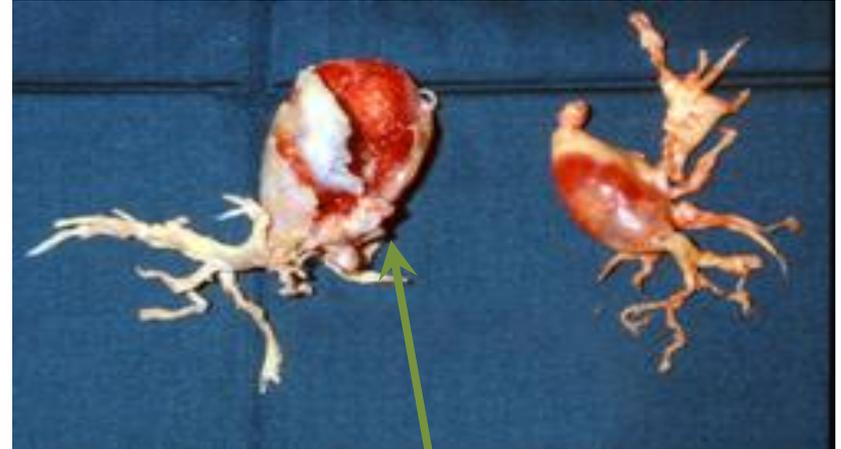
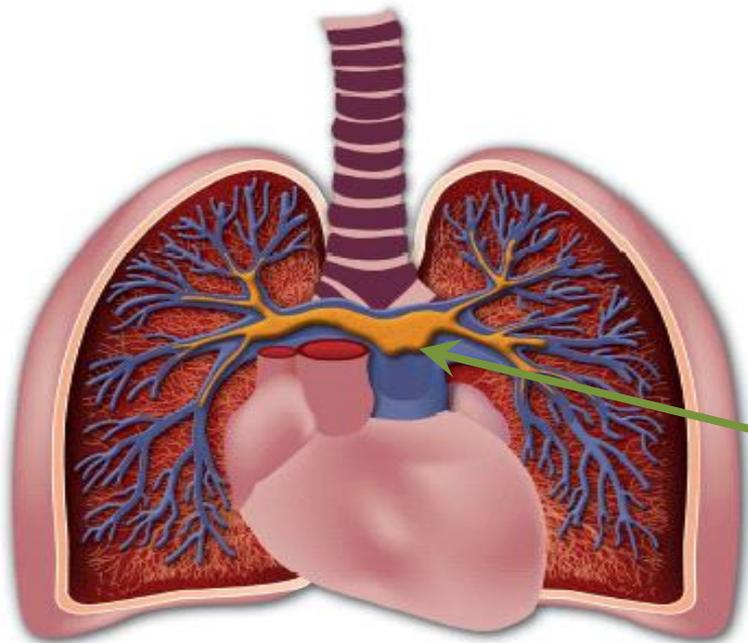
Algorithme de traitement de l'HTPPE



BPA= balloon pulmonary angioplasty

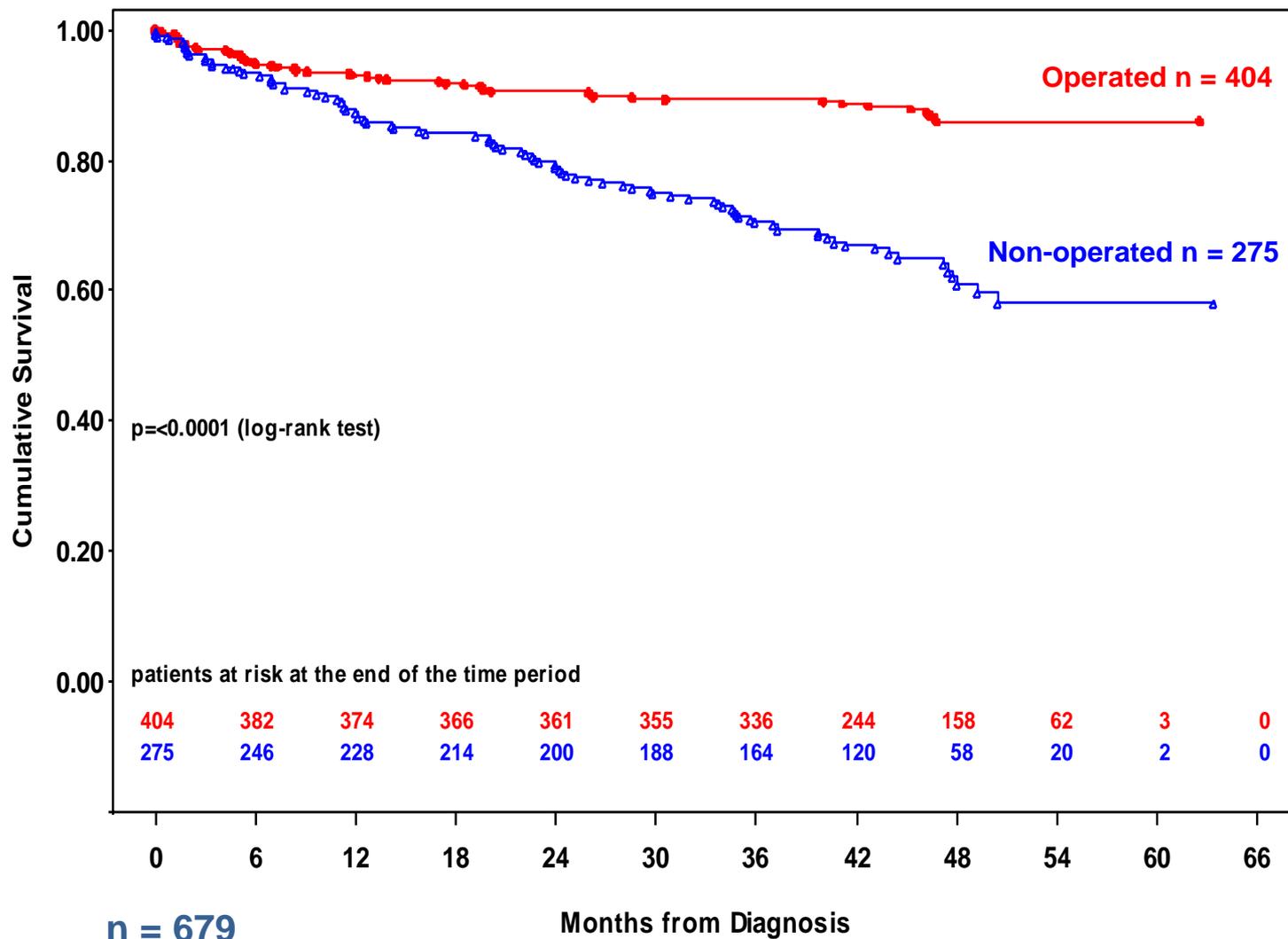
Galiè N et al. Eur Respir J 2015

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

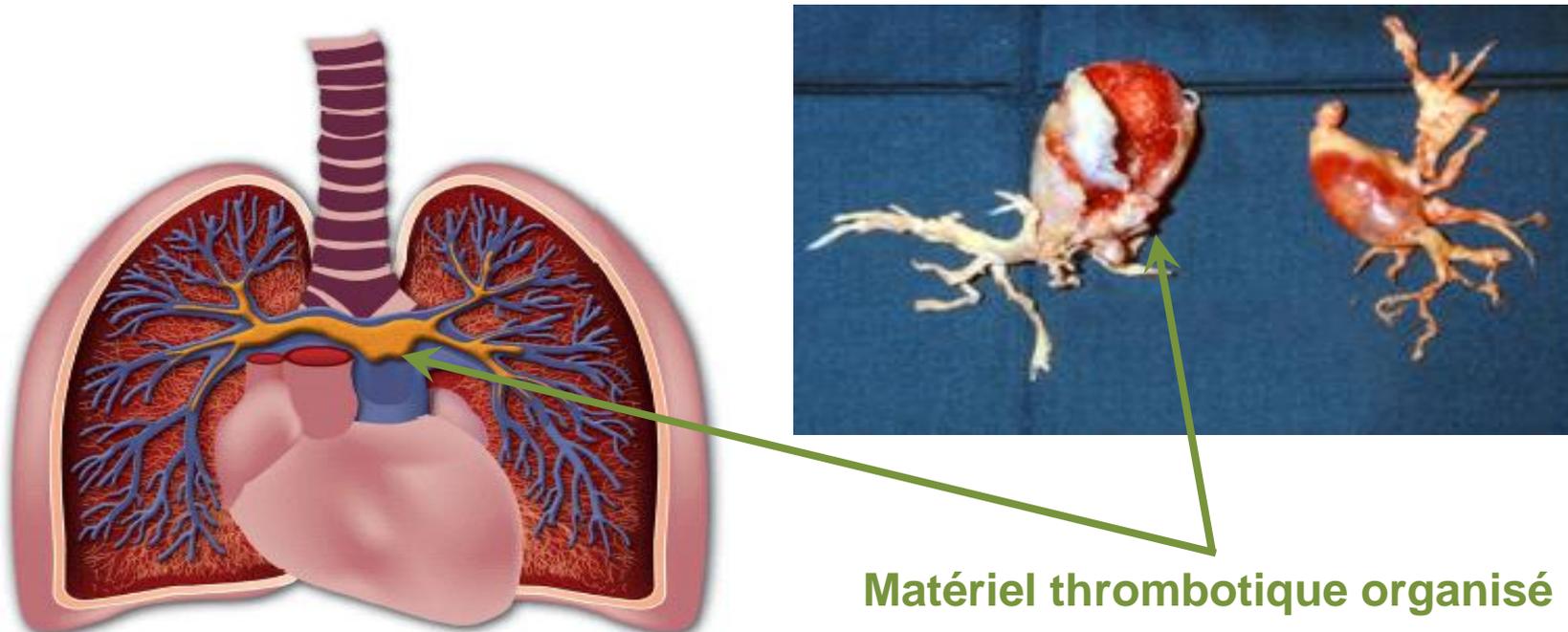


Matériel thrombotique organisé

Impact du type de traitement sur le pronostic



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



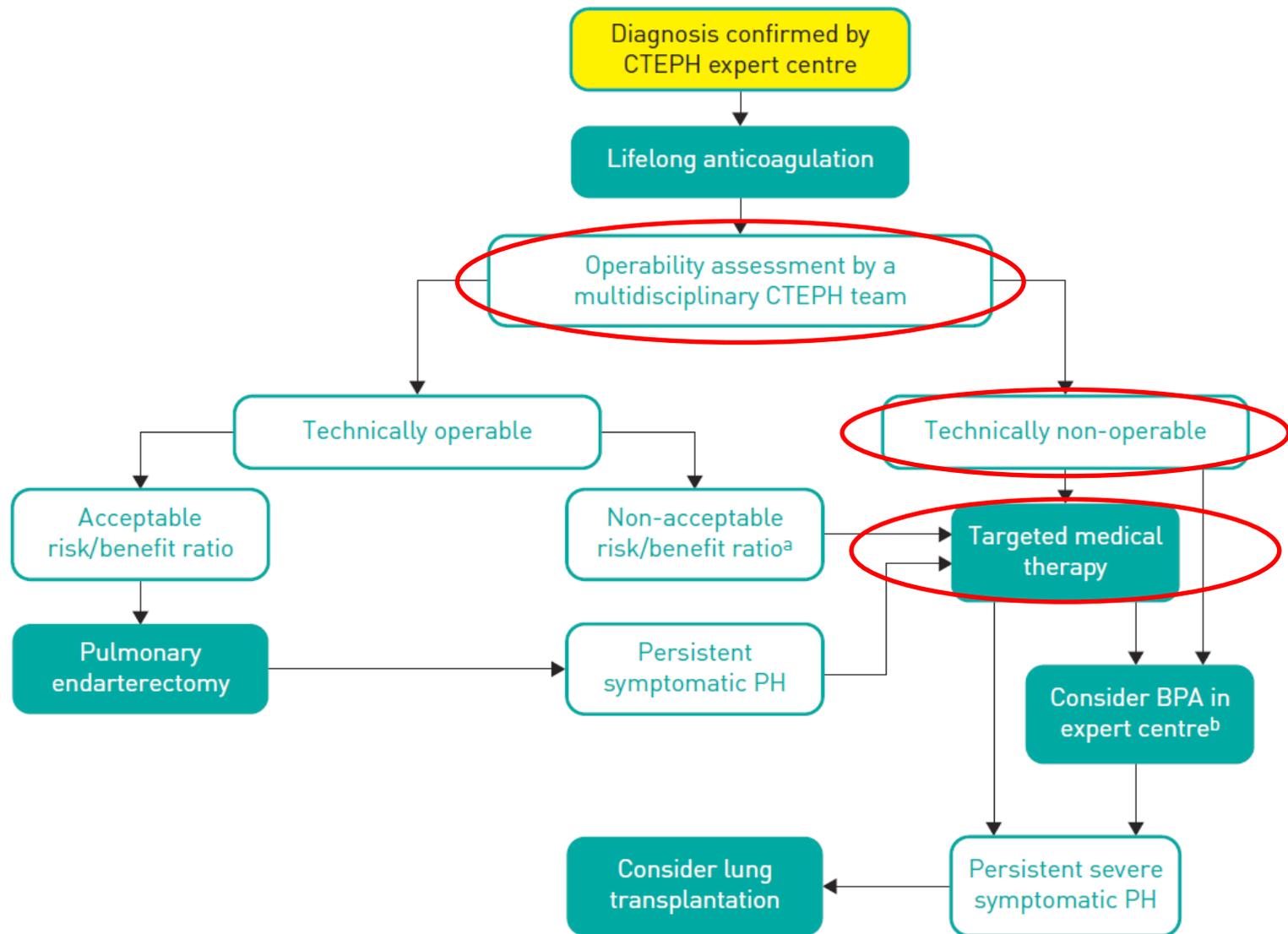
Matériel thrombotique organisé

- Environ 35 à 40 % des patients sont récusés pour l'endartériectomie pulmonaire (lésions distales, comorbidités)¹
- 5 - 35 % des patients opérés ont une HTP persistante après endartériectomie pulmonaire.²

(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



BPA= balloon pulmonary angioplasty

Galiè N et al. Eur Respir J 2015

**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
BENEFIT¹	Bosentan	157	16 semaines	TM6' RVP	Non Oui	(DAC) Non
-	Sildénafil ²	19	12 semaines	TM6'	Non	(RVP) Oui
CHEST³	Riociguat	261	16 semaines	TM6'	Oui	(RVP) Oui (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

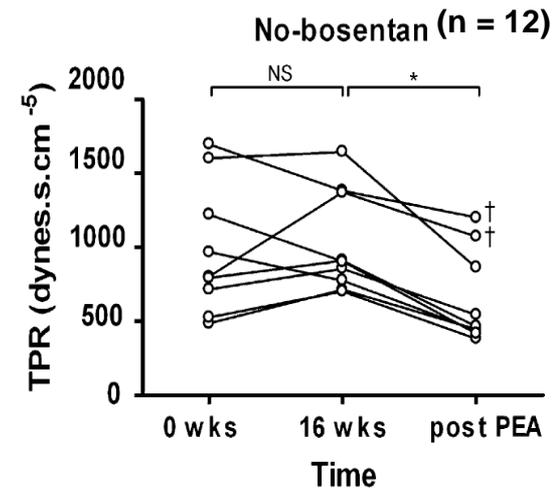
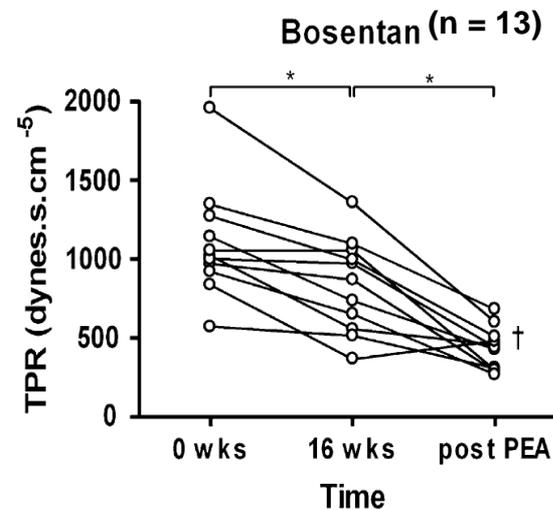
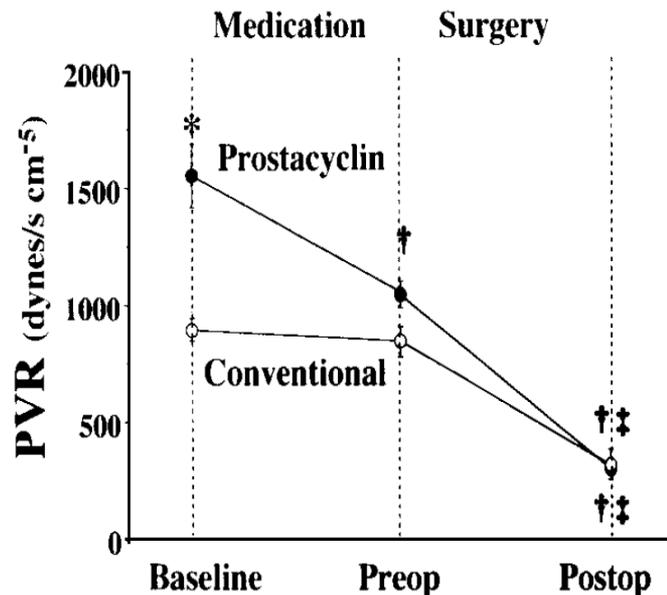
	N	RVP à l'état de base (dyn.s.cm ⁻⁵)	Baisse des RVP à 12-16 semaines (dyn.s.cm ⁻⁵)	Diminution des RVP en pourcentage
Jais 2008	66	778±323	-146	-19%
Suntharalingam 2008	9	814±385	-179±245	-22%
Ghofrani 2013	151	791±432	-226±248	-29%

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)

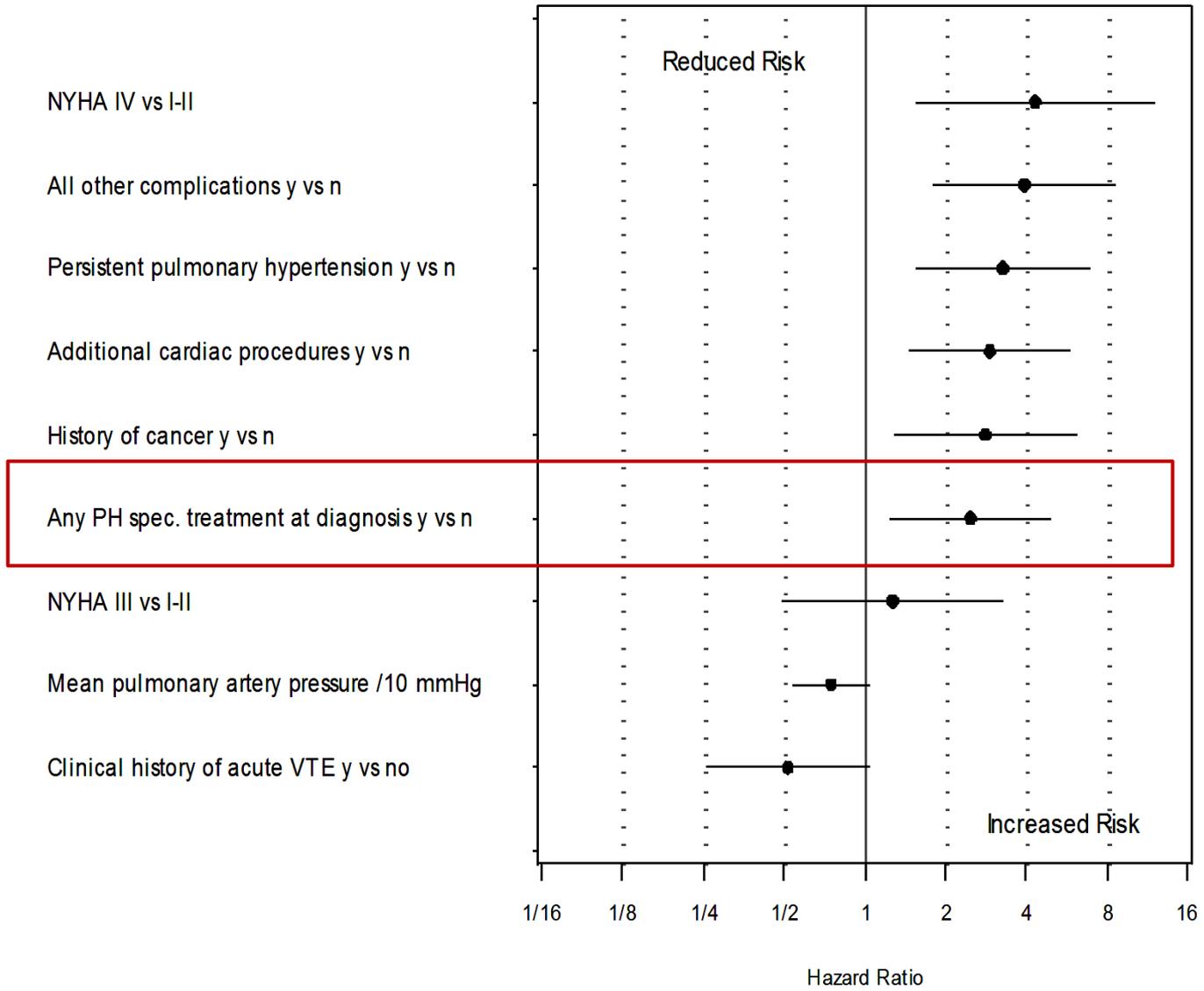
Prévalence et impact des traitements spécifiques avant TBE dans l'HTP TEC opérable

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

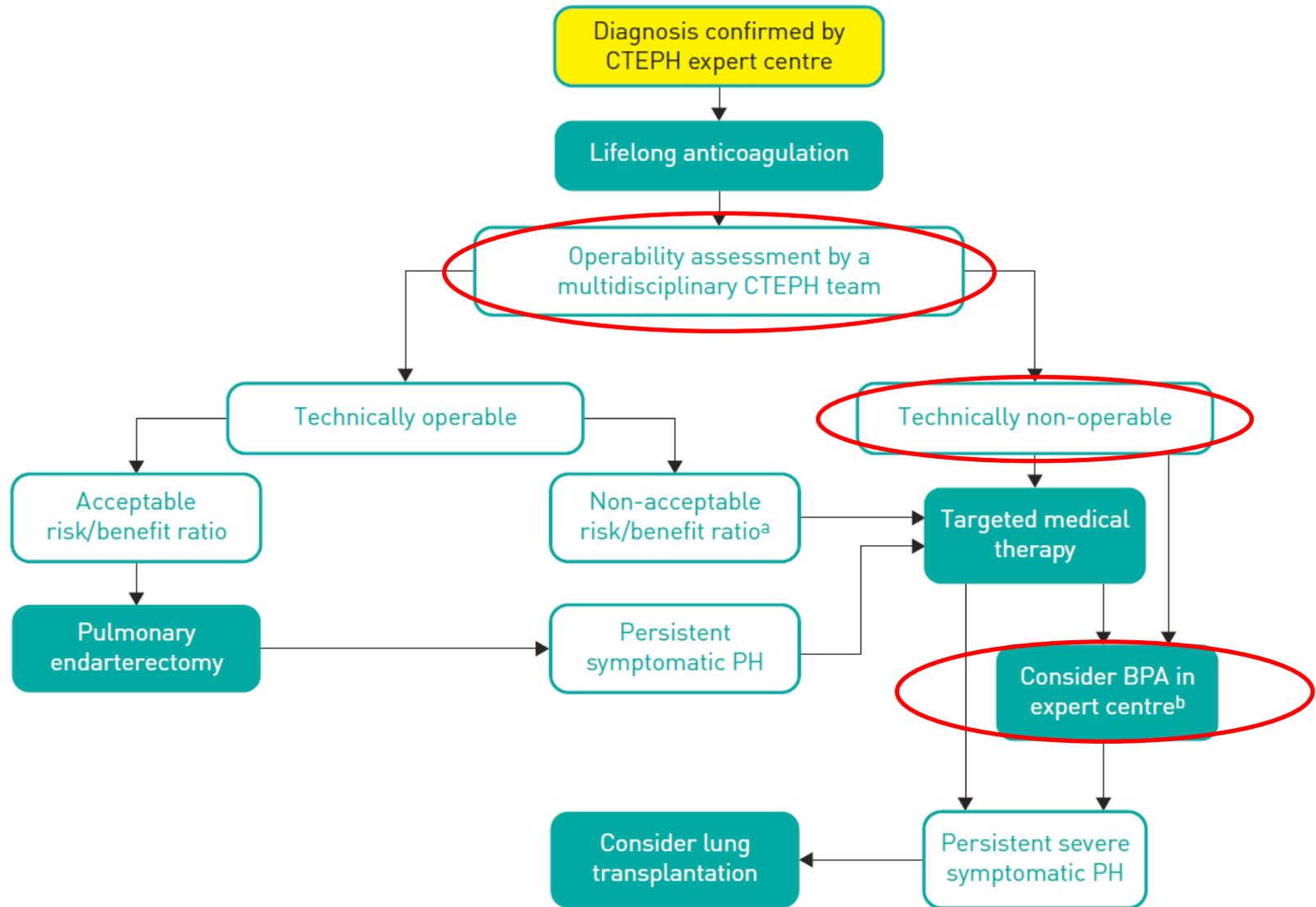
Plus de 25 % des patients opérables ont reçu un traitement spécifique de l'HTAP avant d'être opérés

Facteurs prédictifs de mortalité dans l'HTPTEC opérable

- Analyse multivariée



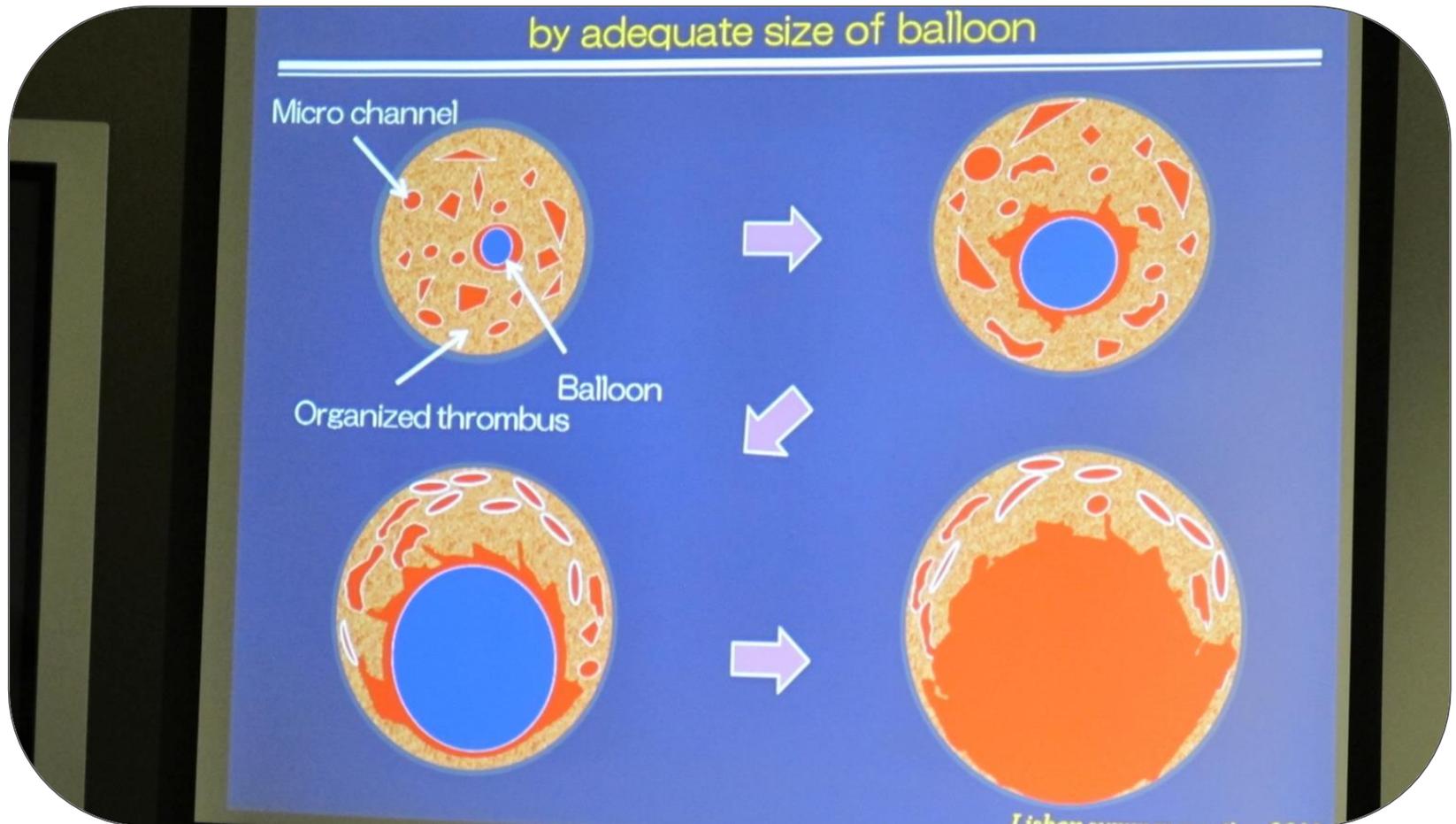
Algorithme de traitement de l'HTPPE



BPA= balloon pulmonary angioplasty

Galiè N et al. Eur Respir J 2015

Angioplastie pulmonaire: principe



Courtesy of Dr Matsubara, Okayama, Japan

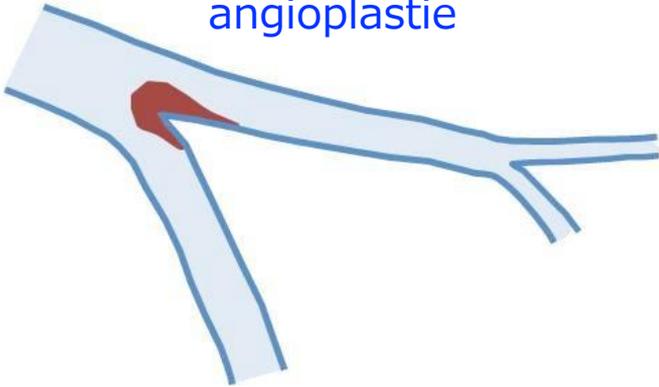
Angioplastie pulmonaire: pour quels patients?

- 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

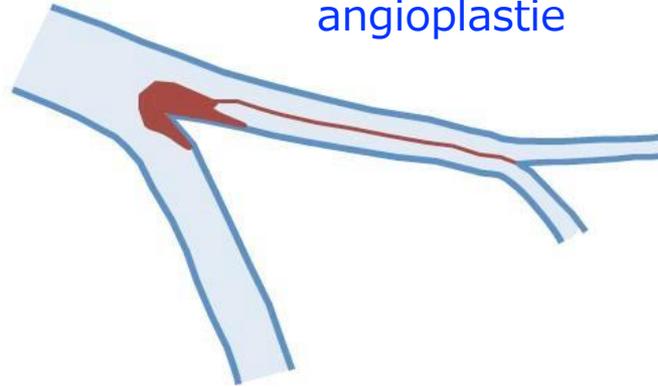
Type 1: Webs

→ accessibles à une angioplastie



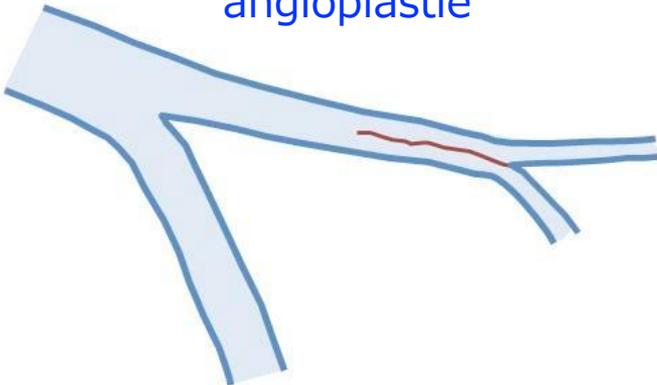
Type 2: Web + slits

→ accessibles à une angioplastie



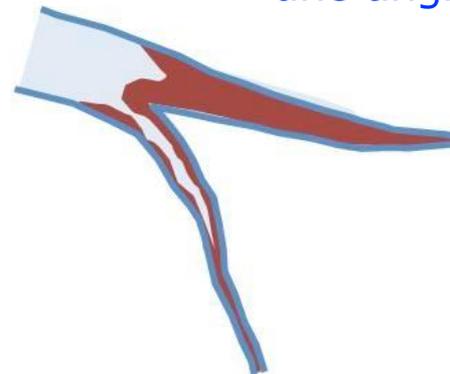
Type 3: Slits

→ accessibles à une angioplastie



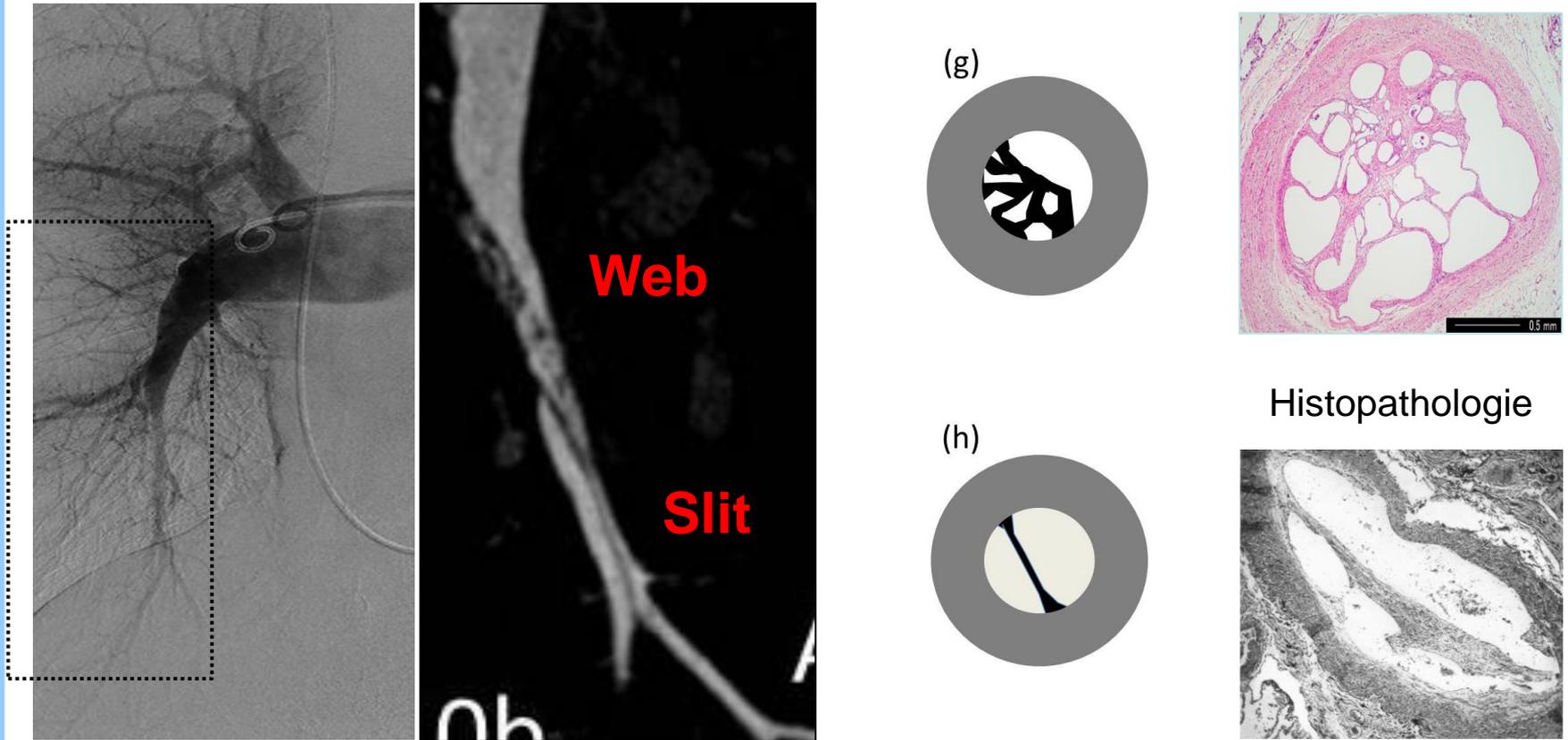
Type 4: Narrowing or complete occlusion

→ non accessibles à une angioplastie



Angioplastie: quelles lésions cibles?

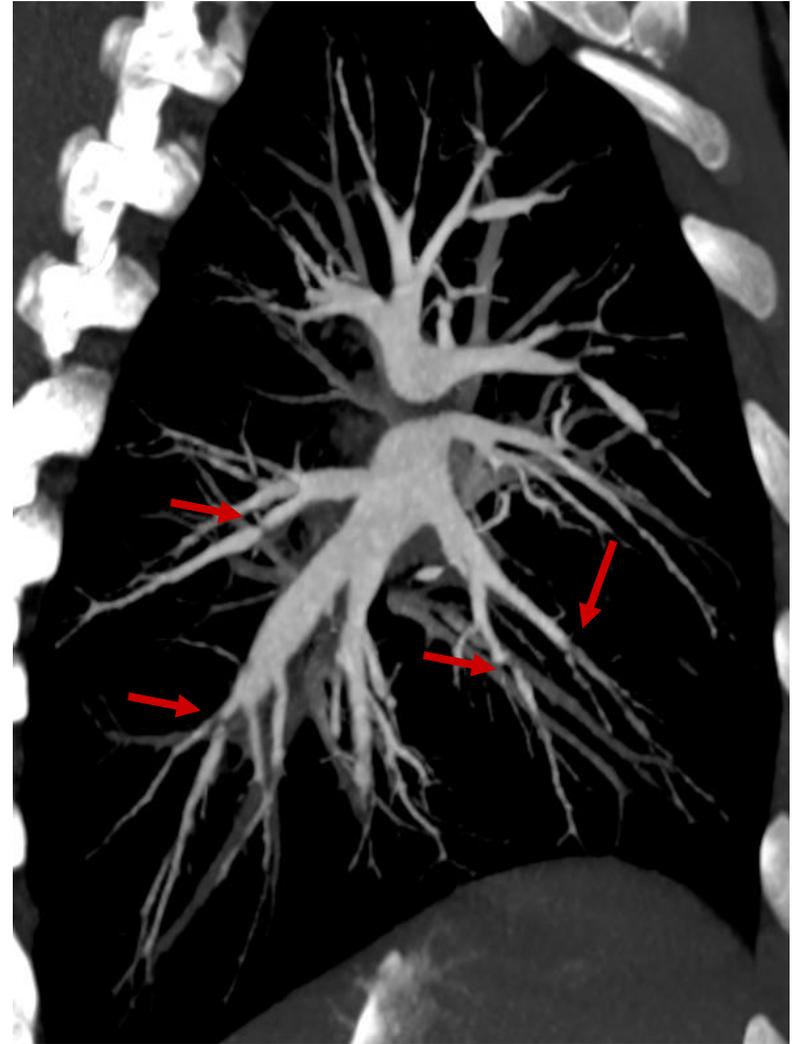
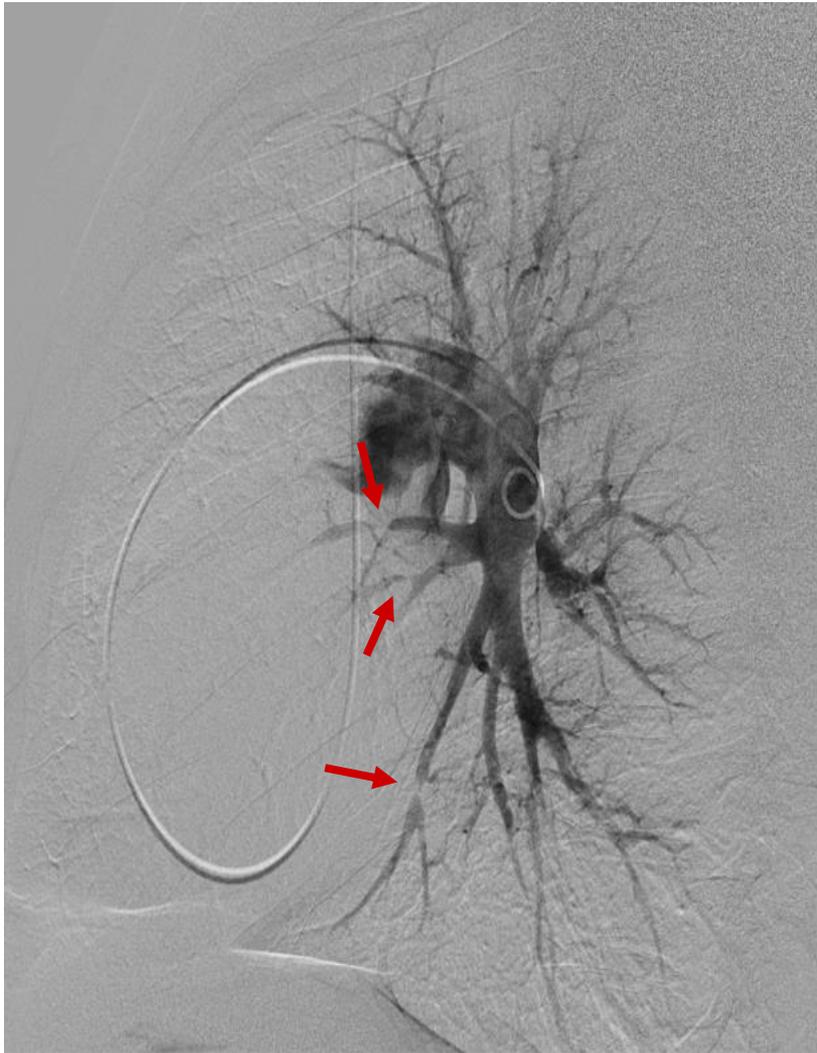
- Repérage des lésions par angiographie pulmonaire et angioscanner



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



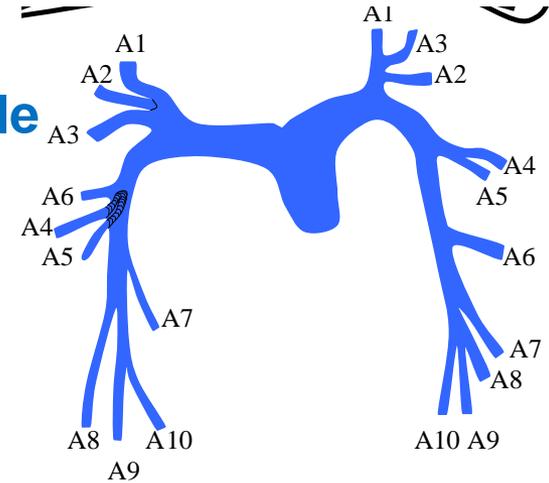
Angioplastie pulmonaire: comment?

Procédure en salle de radiologie interventionnelle

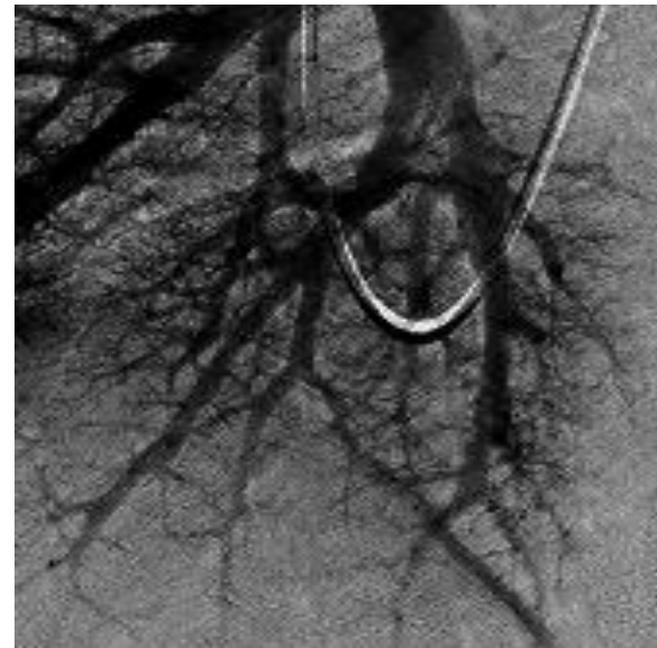
- sous AL , veine fémorale
- sous AVK : INR entre 2 et 3, bolus HNF 20uiKg
- avec ou sans traitement spécifique de l'HTAP
- Ballons Ø 2 à 7 mm
- Durée 2 heures
- 2 sessions à 3 jours d'intervalle (1 à 4 branches/session)
- 4 sessions en moyenne (3 semaines d'intervalle; 10-12 branches au total)

Surveillance USI pendant 24h

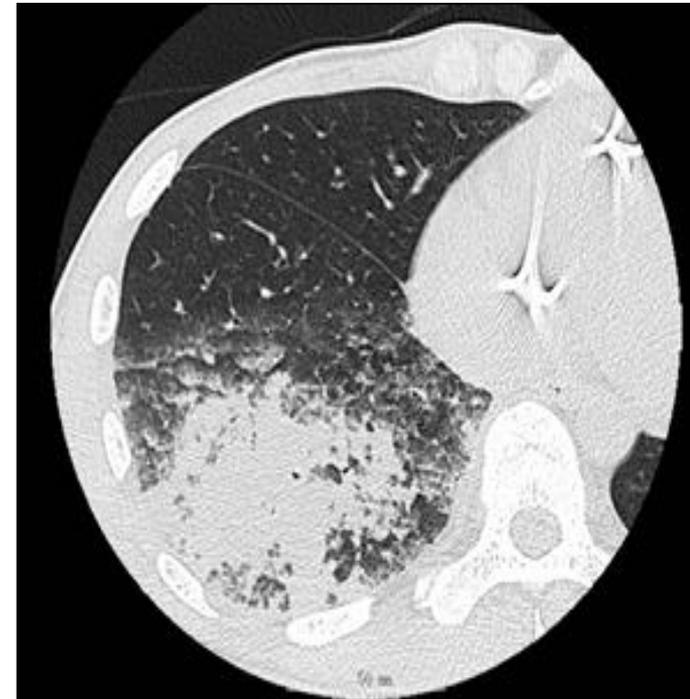
Sortie J3-5 post procédure



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



Angioplastie pulmonaire: résultats

	Fukui 2014	Inami 2014	Taniguchi 2014	Bicêtre-CCML 2014
Population	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
Technique d'imagerie	Angiographie, scanner	Angiographie	Angiographie, échographie	Angiographie
Traitement médical préalable (%)	75%	0%	100%	75%
Procédures (n)	3,2	3,1	3,0	3,3
Oedème de reperfusion sévère	0%	7%	3,5%	2,9%
Perforation	0%	0,9%	4,7%	2,9%
Suivi	4 mois	2 ans	1 an	5 mois
Mortalité	0%	1.5%	3.4%	4%

Angioplastie pulmonaire: effet sur l'hémodynamique

	N	Avant angioplastie RVP (dyn.s.cm ⁻⁵)	Après angioplastie RVP (dyn.s.cm ⁻⁵)	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

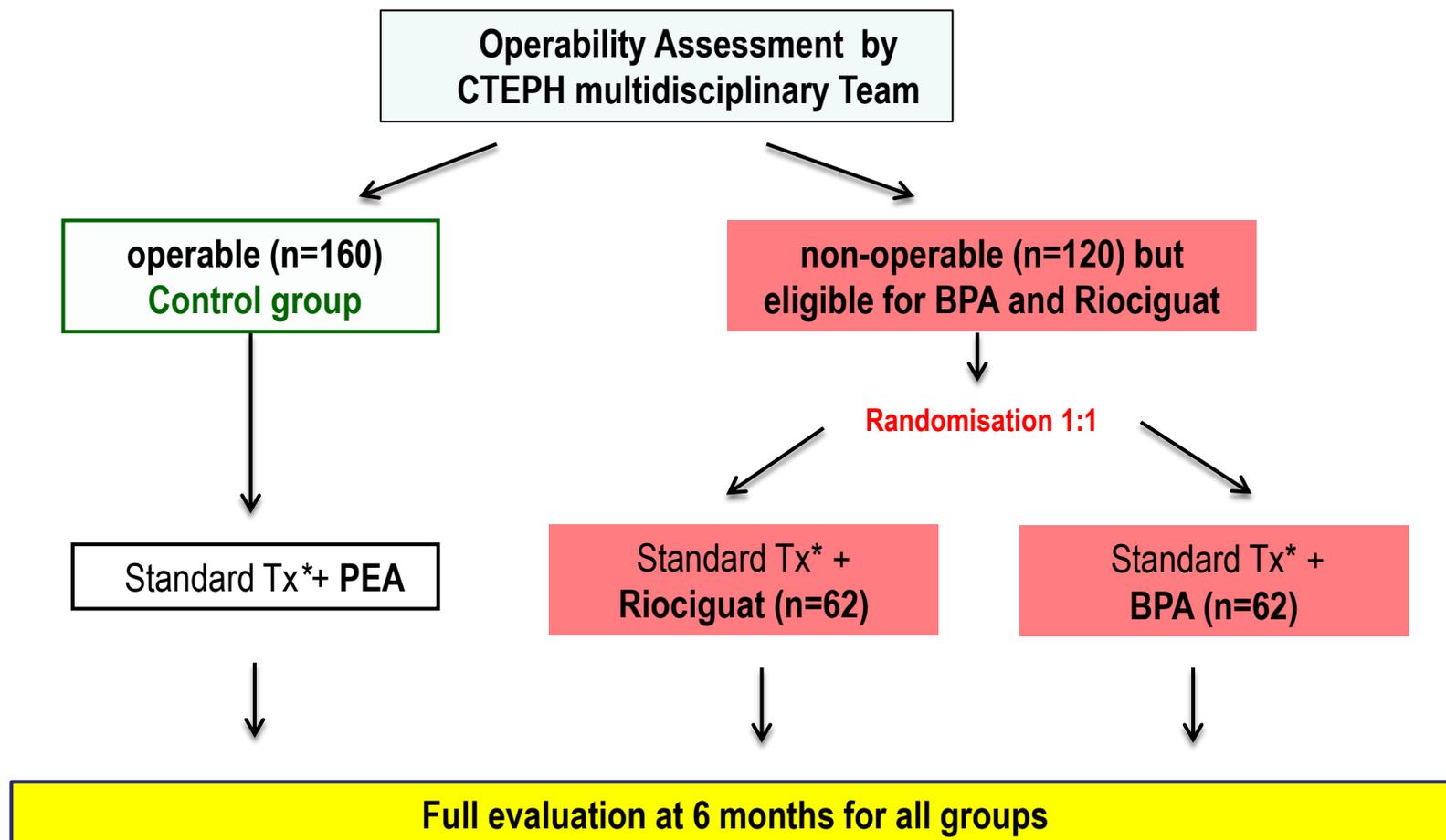
	Endartériectomie pulmonaire	Angioplastie pulmonaire	Traitement médical
Expérience	>7000 cas	~400 cas	~1000 cas 3 études randomisées
Procédures (n)	1	Multiples (3-5)	-
Effet du traitement (baisse des RVP)	-65% (San Diego et CTEPH registry) ^{1,2}	-33 à 65% ^{4,5,6,7}	-19 à 29% ^{8,9,10}
Suivi	- Meilleure 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⁻⁵ 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**