

L'hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique : une complication grave de l'embolie pulmonaire

10/10/2024

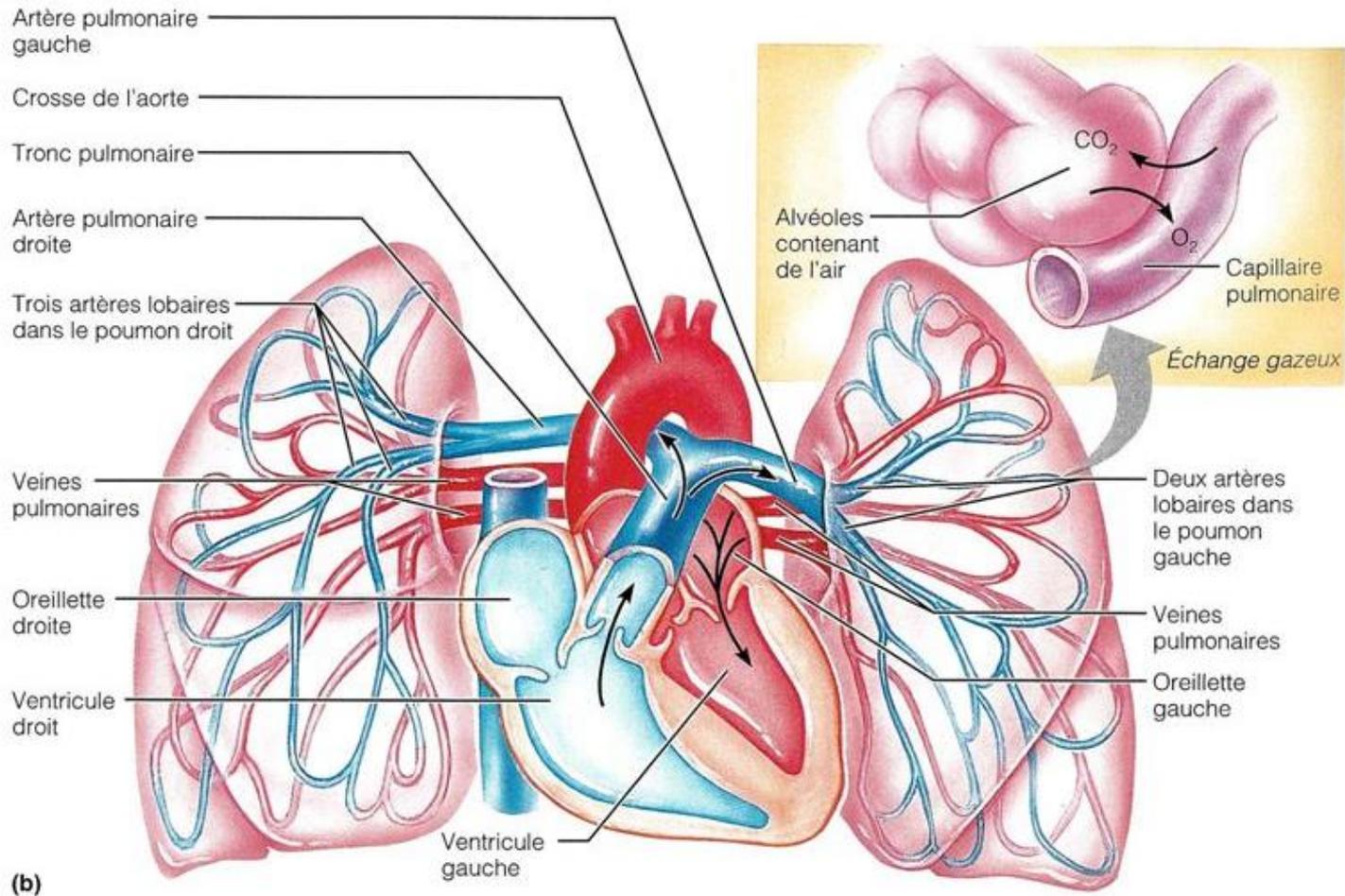
M-C Chaumais



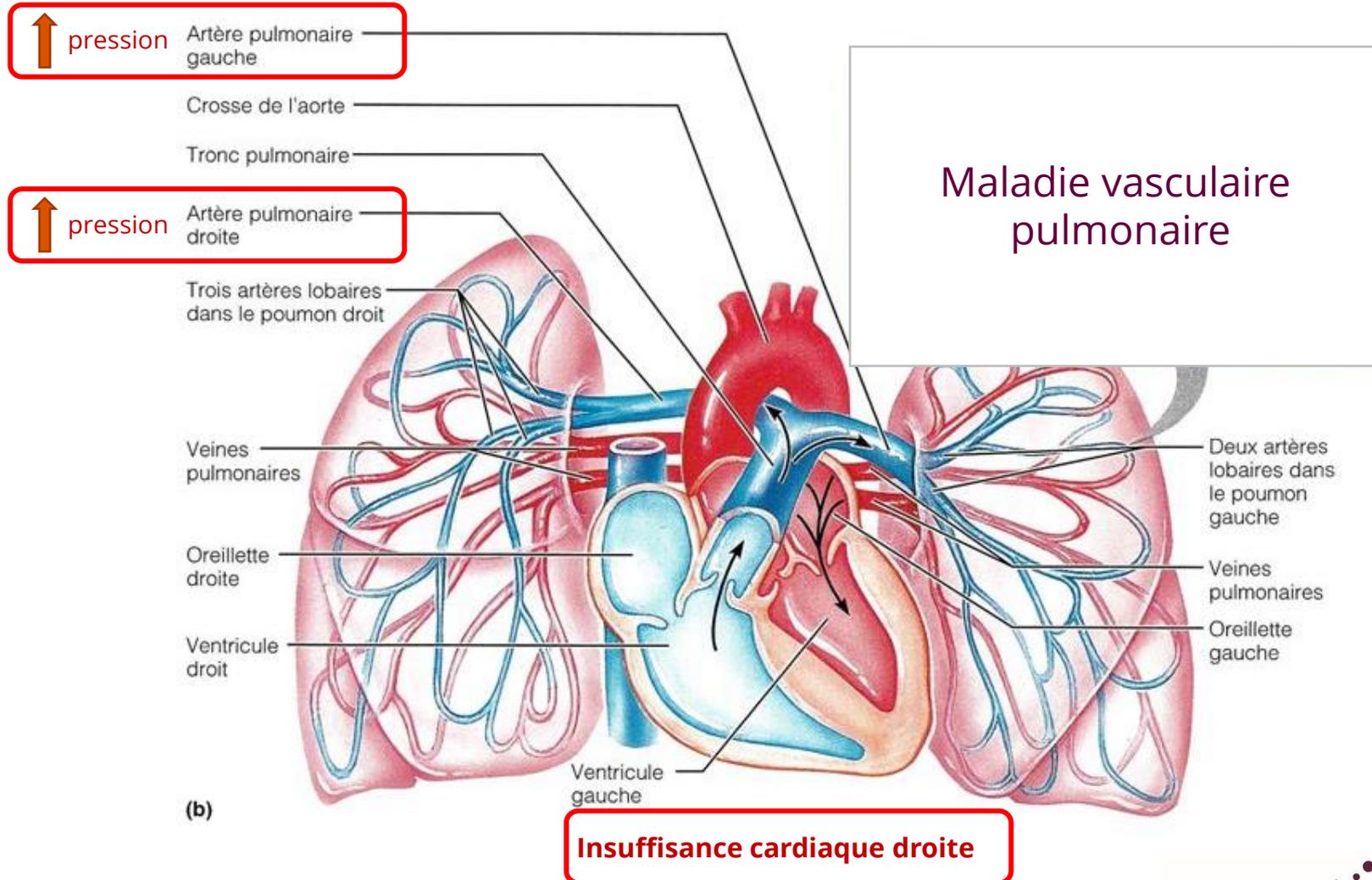
UEL 343

Du fondamental à appliqué : exemple de la
biologie vasculaire

La circulation pulmonaire



Hypertension pulmonaire



Dépistage et diagnostic

1



Dépistage

- Généralement évoquée au vu d'éléments cliniques + imagerie cardiaque
- ETT = examen non invasif de référence pour dépistage mais ne permet pas de confirmer la maladie

2



Diagnostic

- Cathétérisme cardiaque droit = examen de référence
- Mesure de paramètres hémodynamiques

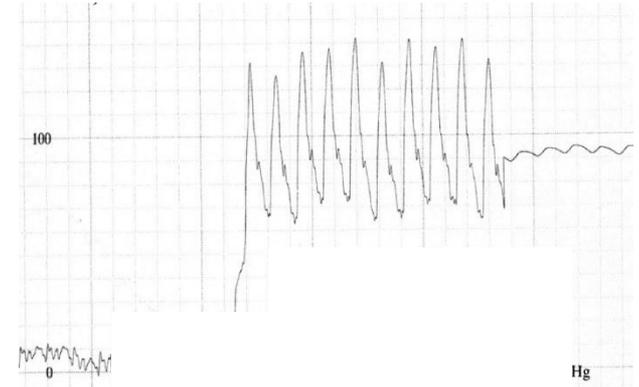
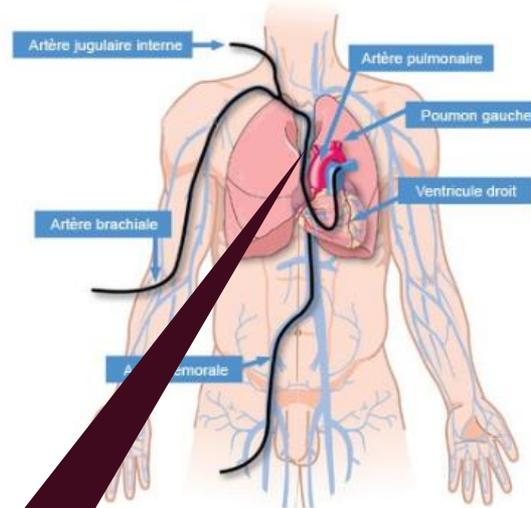
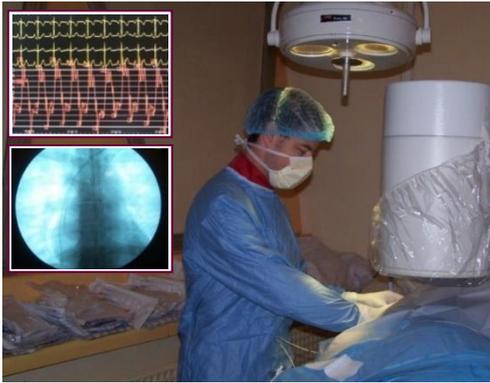


Symptômes

Non spécifiques :

- Essoufflement à l'effort, dyspnée, cyanose
- Fatigue intense
- Etourdissements voire syncope
- Douleurs à la poitrine, tachycardie

Définition d'une hypertension pulmonaire

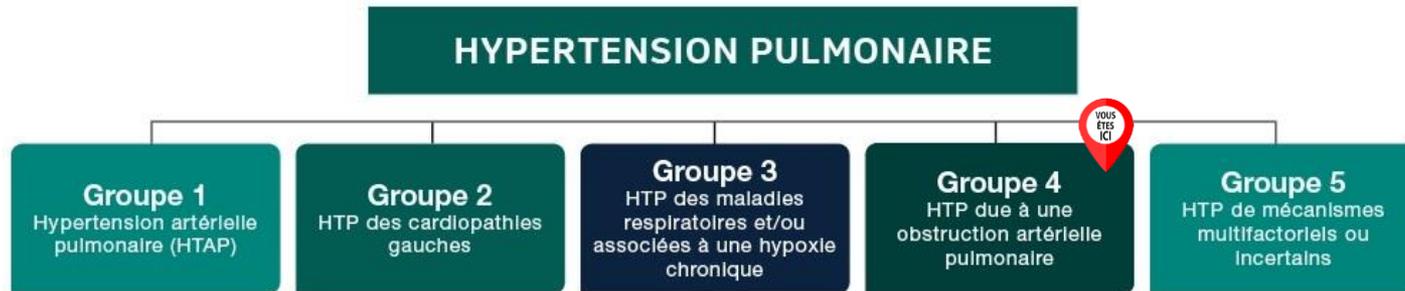


HTP : PAPm \geq 20 mmHg



Définition	Critères hémodynamiques
Pré-capillaire	PAPm \geq 20 mmHg PCP \leq 15 mmHg et RVP \geq 2 UW
Post-capillaire	PAPm \geq 20 mmHg et PCP $>$ 15 mmHg et RVP \leq 2 UW

Hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique : HTP-TEC



Groupe 4 de la classification de l'hypertension pulmonaire

<https://www.youtube.com/watch?v=MxnjGzHoOM8>

Rare : incidence 0,4% à 6,2% (1)

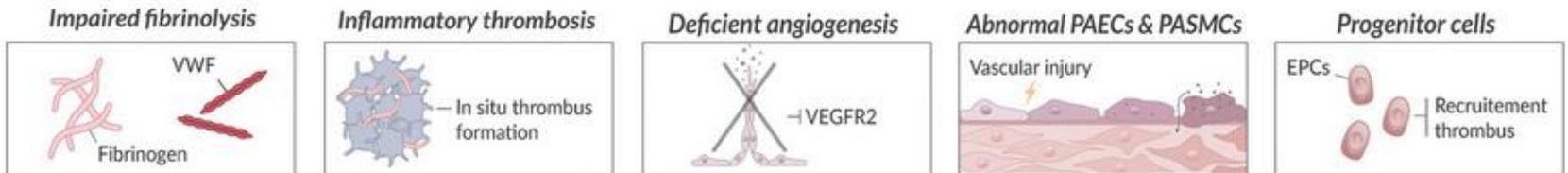
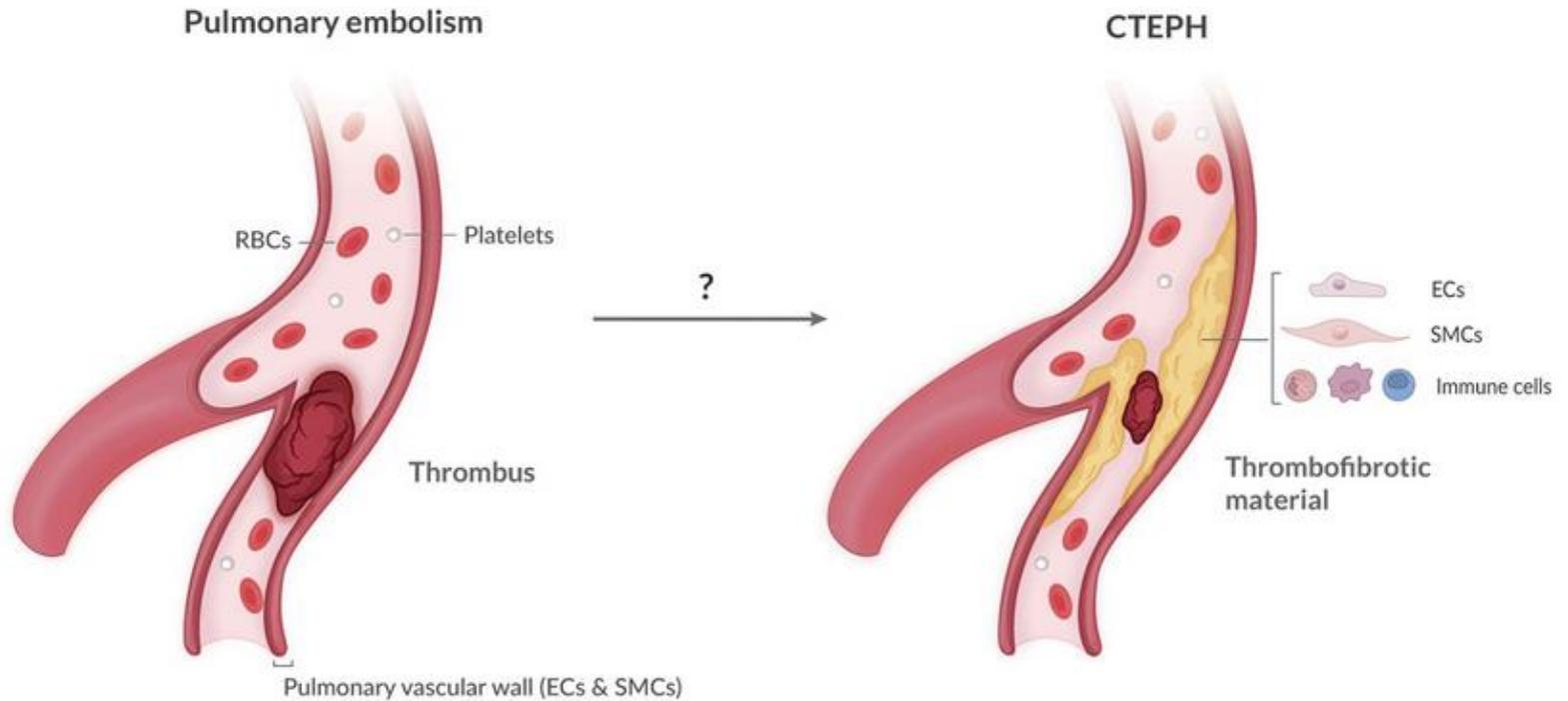
Grave et potentiellement **mortelle** si non traitée

75% des patients avec une HTP-TEC ont subi une **embolie pulmonaire** = complication de l'EP (2)

Actuellement : 300 à 600 nouveaux cas observés en France/an (1,3)

1. Ende-Verhaar et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *ERJ* 2017.
2. Pepke-Zaba et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): Results From an International Prospective Registry. *Circulation*, 2011.
3. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019..

HTP-TEC : Physiopathologie



1. Willem et al., *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2024

HTP-TEC : Physiopathologie



HTP-TEC : Physiopathologie



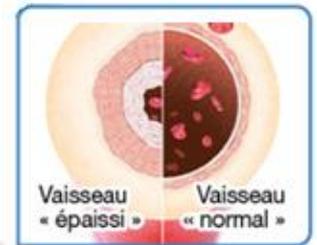
Séquestre

Ischémie
Hypoxie



Épaississement
paroi

Microvasculopathie



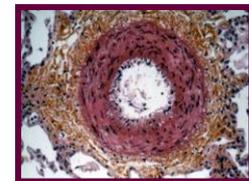
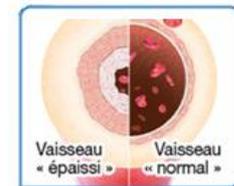
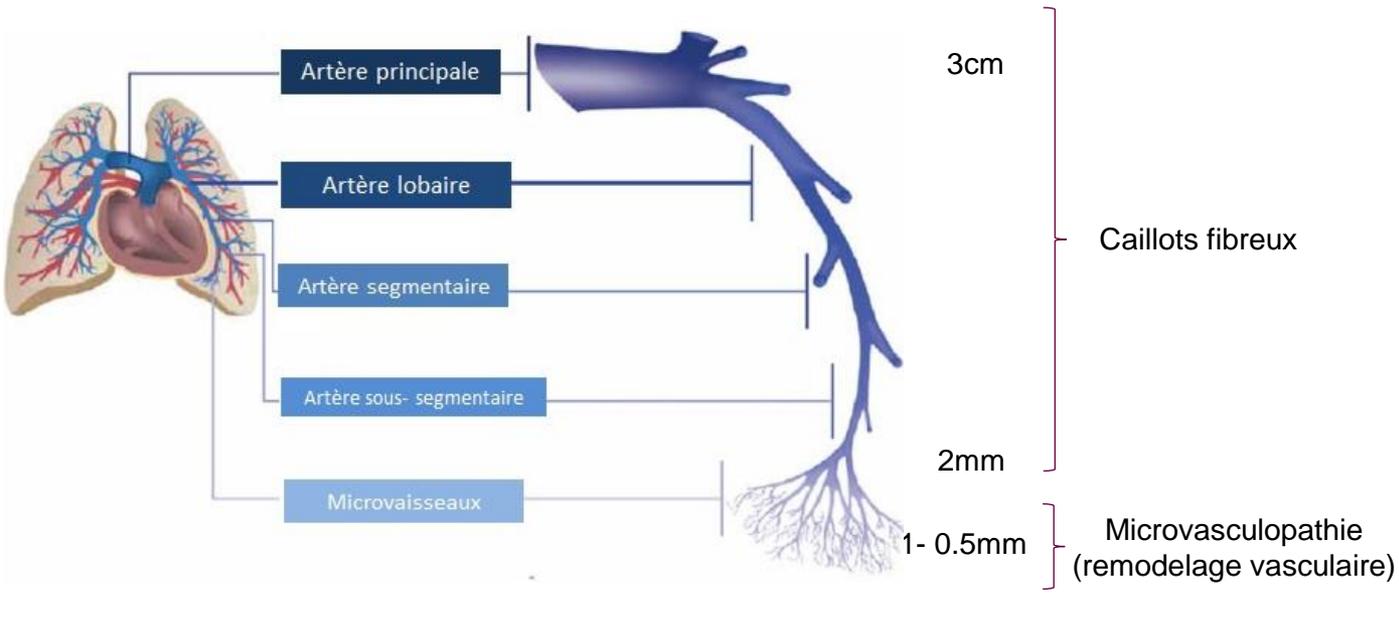
Obstruction chronique

Remodelage vasculaire

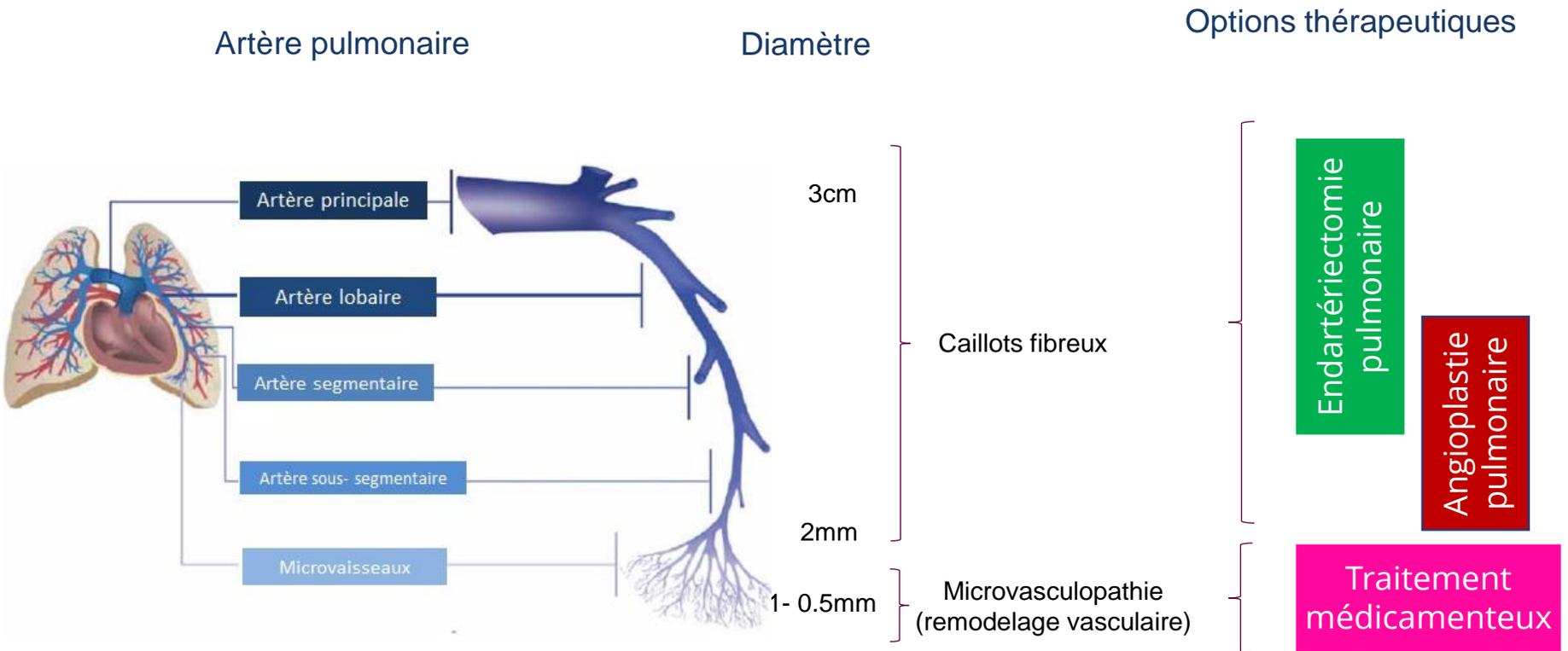
HTP-TEC : Physiopathologie

Artère pulmonaire

Diamètre



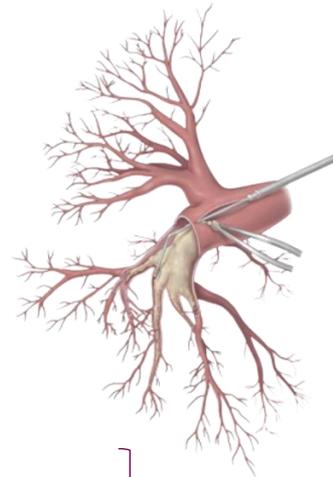
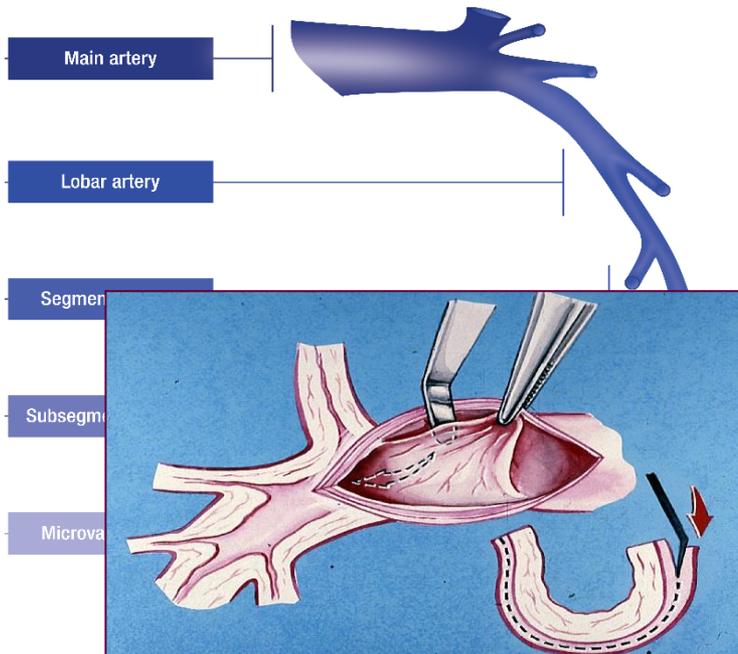
HTP-TEC : Stratégie de prise en charge



HTP-TEC : Stratégie de prise en charge

Endartériectomie
pulmonaire

Artère pulmonaire



Invasive

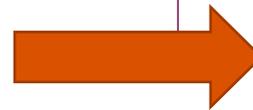
Thromboendartericetomie



- **Disparition** des symptômes dans la plupart des cas
- Patients « opérables »
- Séquestres proximaux

3cm

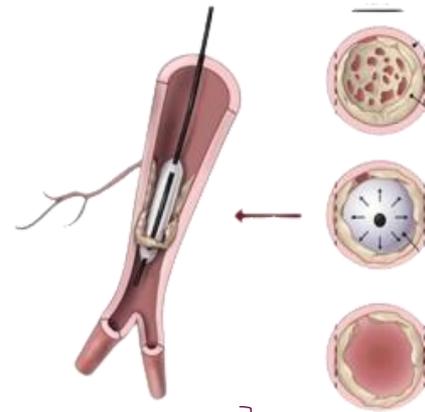
Caillo



HTP-TEC : Stratégie de prise en charge

Angioplastie
pulmonaire

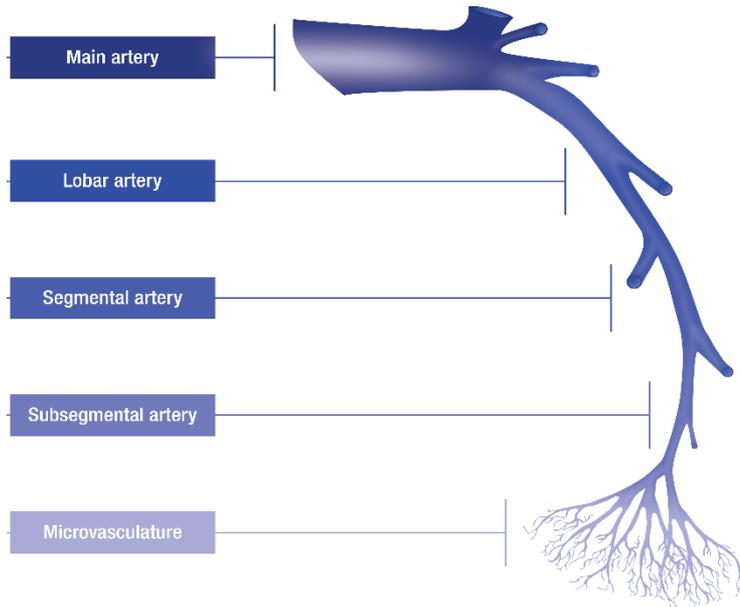
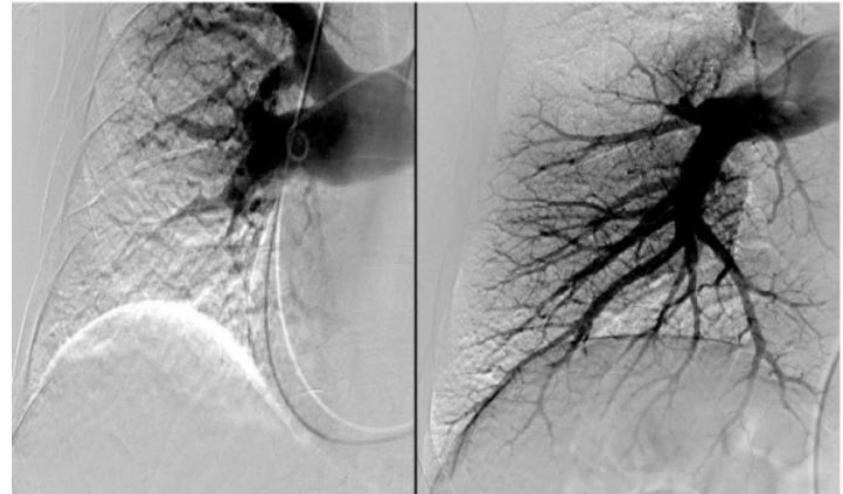
Artère pulmonaire



Interventionnelle
Angioplastie pulmonaire par ballonnet

- Séquestres distaux
- Patients « non-opérables » par TBE
- **En complément** de la TBE

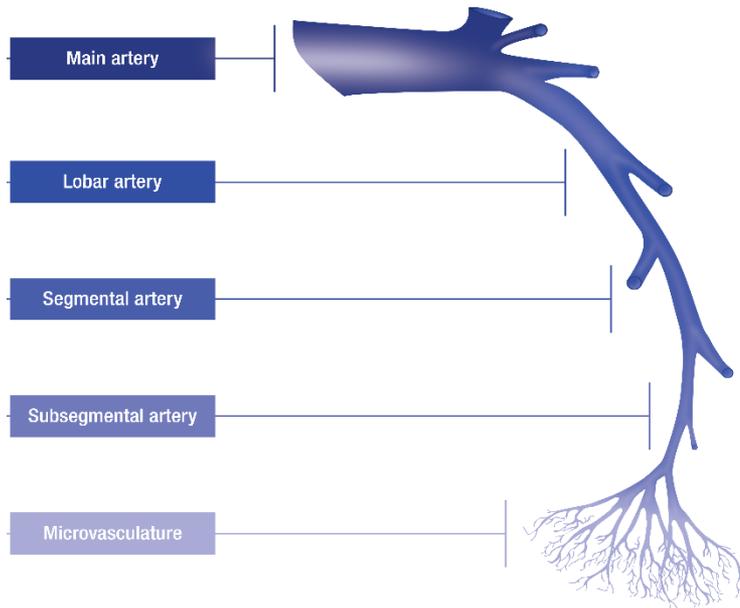
b) désobstruction du LID après 2 séances



HTP-TEC : Stratégie de prise en charge

Traitement
médicamenteux

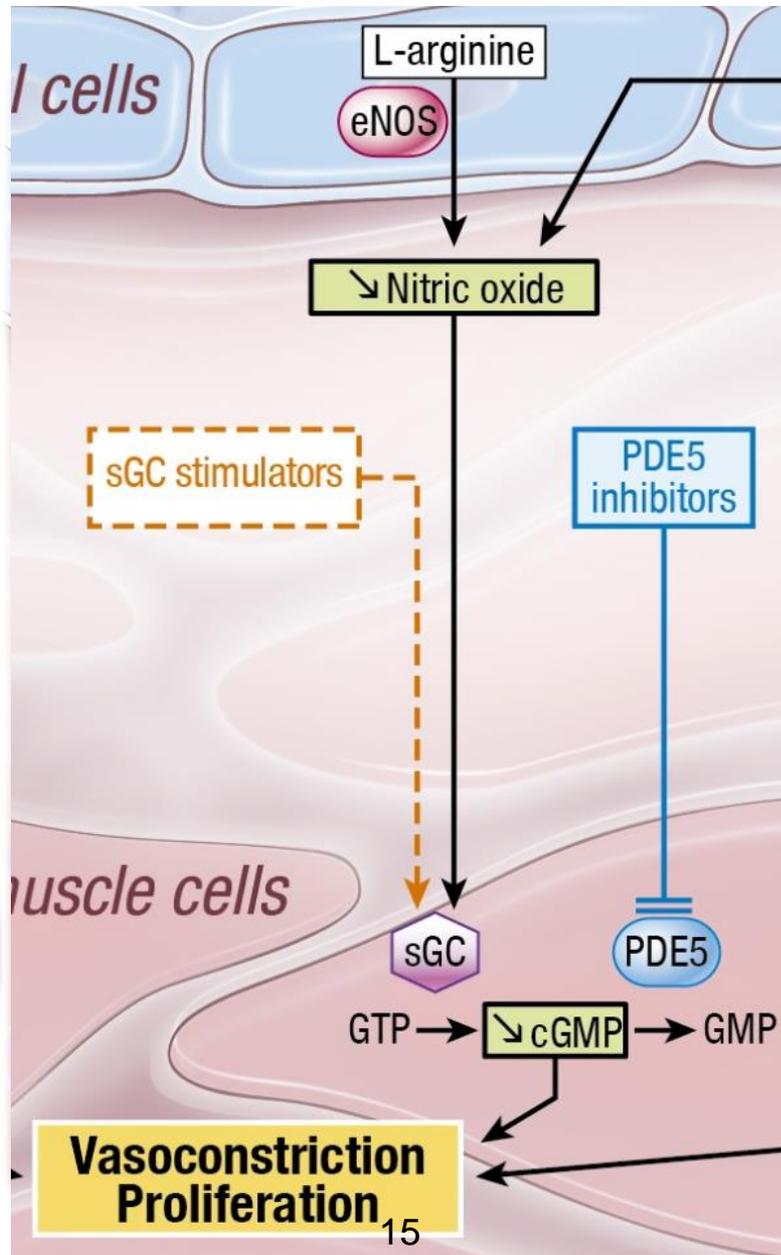
Artère pulmonaire



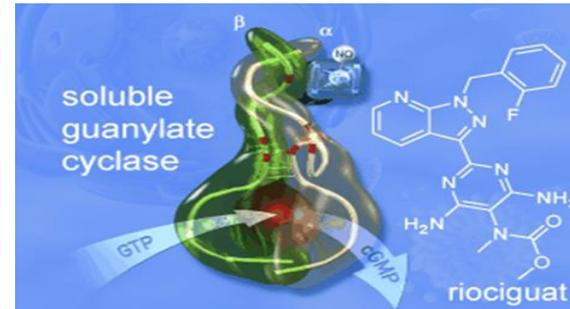
0.1 - 0.5mm } Microvasculopathie
(remodelage vasculaire)

Options thérapeutiques





Riociguat



➤ Stimulateur de la GC soluble

➤ Augmentation de la synthèse de GMPc par 2 actions:

- en stimulant directement la GCs
- en sensibilisant la GCs au NO endogène.

➤ Ces 2 mécanismes agissent de manière synergique avec un effet vasodilatateur et antiproliférant.

**Vasoconstriction
Prolifération**₁₅

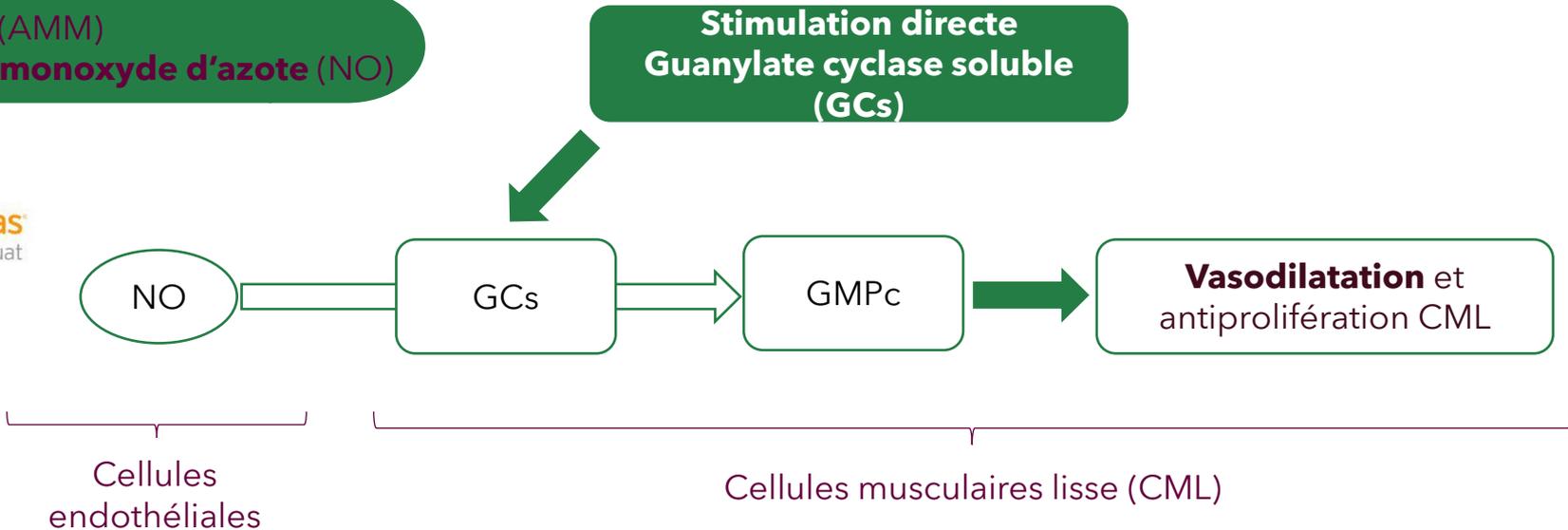
HTP-TEC : Stratégie de prise en charge

médicament spécifique



Cibler les microvaisseaux

Riociguat (AMM)
→ voie du **monoxyde d'azote** (NO)



HTP-TEC : Stratégie de prise en charge

Traitements non spécifiques ou symptomatiques

Traitements symptomatiques de l'Hypertension Pulmonaire



Utilisation de
diurétiques

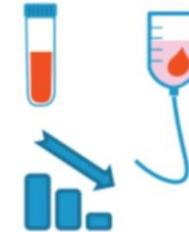


Oxygénothérapie
au long cours
→ PaO₂ < 60 mmHg



Anticoagulation orale dans
l'HTP-TEC (au cas par cas
dans l'HTAP)

Recommandé pour tous
les patients



Correction de la
carence martiale

HTP-TEC : Stratégie de prise en charge

Traitements non spécifiques ou symptomatiques



Pas d'essais randomisés sur les ACO dans l'HTP-TEC
→ prévention de récurrence d'événements thromboemboliques au sein des artères pulmonaires (1)

AVK restent majoritairement prescrits MAIS (2,3) :

- absence d'étude spécifique
- gestion complexe (INR)

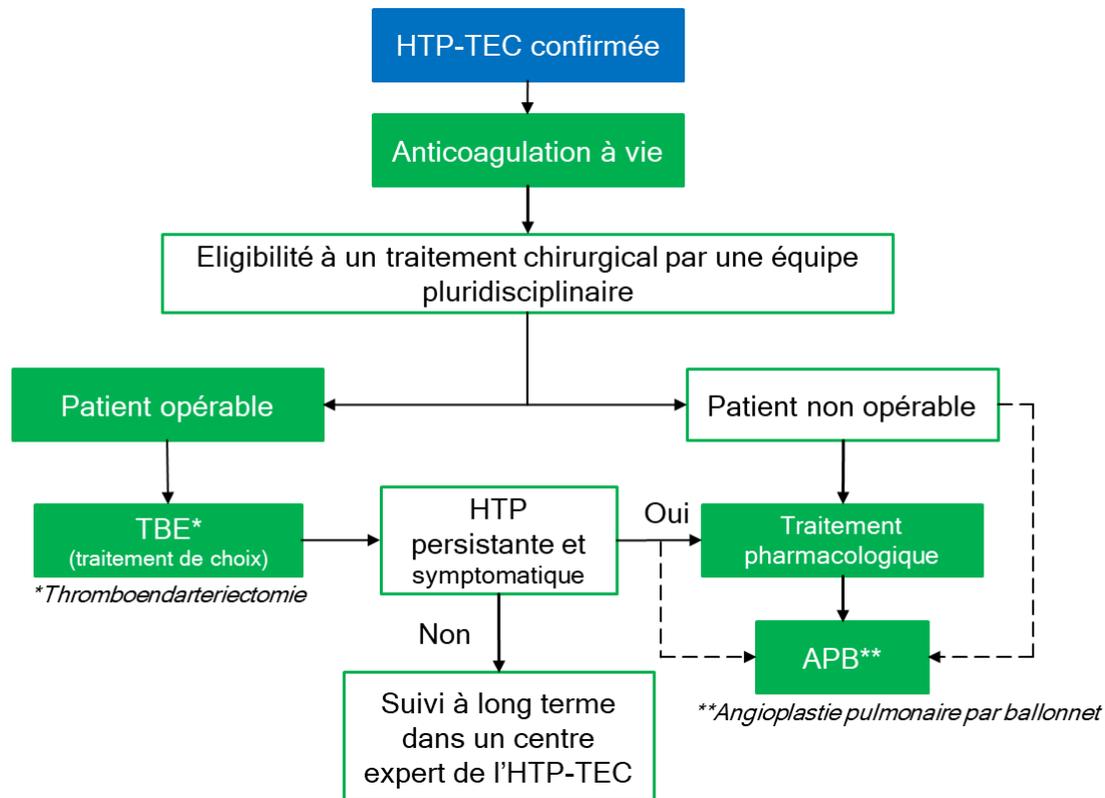
AOD = alternative MAIS (2,3) :

- survenue d'événements hémorragiques AOD \approx AVK
- **récidives thromboemboliques AOD** \gg AVK

1. Porres-Aguilar M, et al. Direct oral anticoagulants in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Thrombolysis*. oct 2021.
2. Sedhom R, et al. Use of direct oral anticoagulants in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis*. janv 2022.
3. Humbert M, et al. Oral anticoagulants (NOAC and VKA) in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. juin 2022.

HTP-TEC : Stratégie de prise en charge

Stratégie multimodale



Recherche autour de l'HTP-TEC

Projet Destination 2024

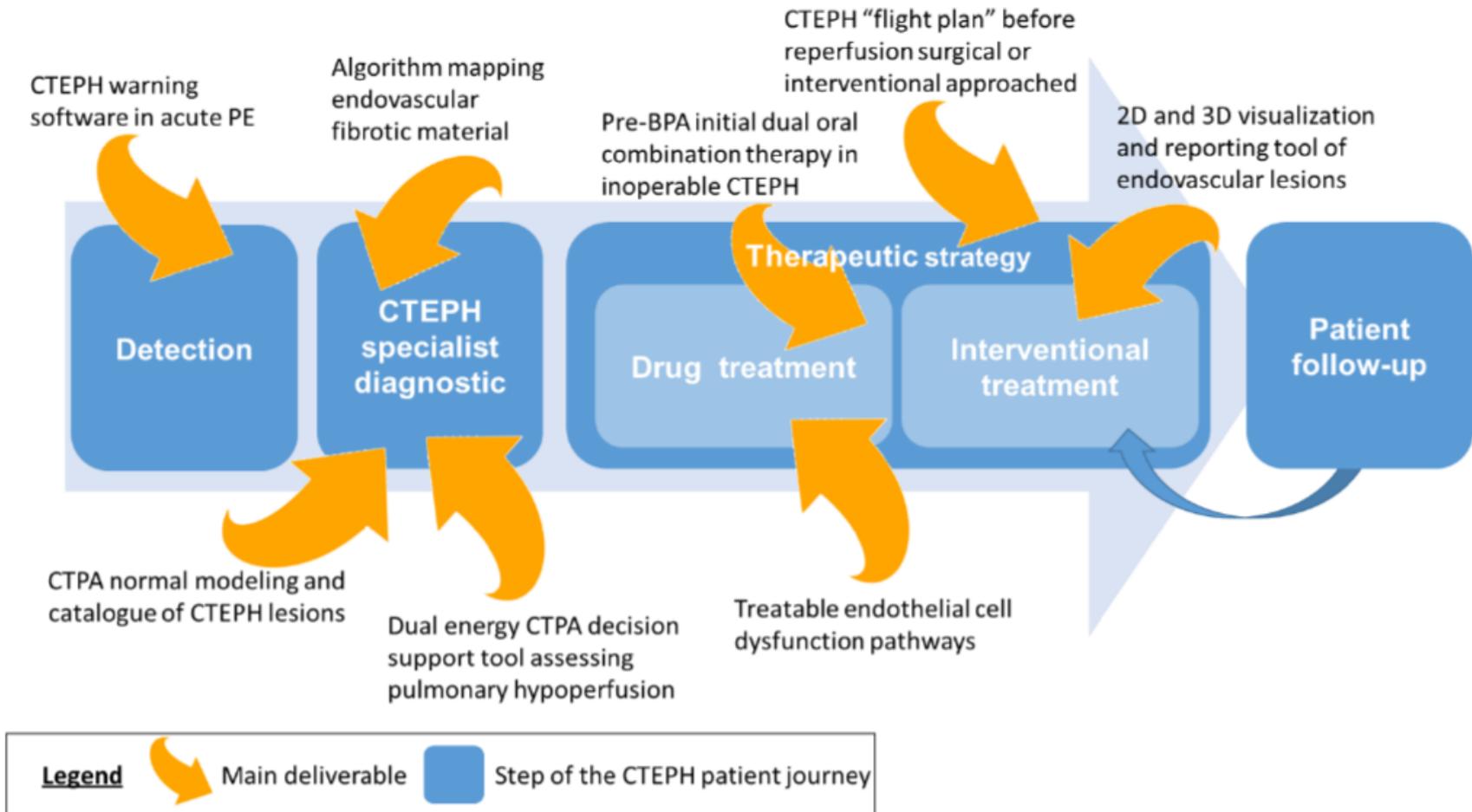


**APPEL A PROJETS
RECHERCHE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
EN SANTE – VAGUE 4
RHU / 4TH CALL FOR PROPOSALS RHU
2018**

**DOCUMENT SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
DESTINATION 2024**

Acronyme / Acronym	DESTINATION 2024
Titre du projet (en français)	<i>Dépistage, évaluation et traitement de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique</i>
Proposal's title (in English)	<i>Detection, assessment and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i>
Mot(s) clé(s) / Key word(s)	Artificial intelligence; Balloon pulmonary angioplasty; Endothelial cell; Endothelin receptor antagonist; Multidetector computed tomographic pulmonary angiography; Pulmonary embolism; Pulmonary hypertension; Pulmonology; Thoracic imaging; Vascular imaging

DESTINATION 2024 ambition ➔ Better detect, assess and treat CTEPH How our deliverables will improve CTEPH patient care pathway



• **Figure 1: DESTINATION 2024 main deliverables**

Améliorer la prise en charge thérapeutique de l'HTP-TEC

Question :

Comment optimiser la prise en charge thérapeutique de manière individualisée pour chaque patient ?

Observation :

Environ la moitié des patients ne sont pas opérables par TBE (lésions trop distales).

Stratégie proposée APB + riociguat possible mais :

- Évènements indésirables liés à l'APB fortement liés aux valeurs de PAPm
- Actuellement seul le riociguat à l'AMM dans l'HTP-TEC alors que dans l'HTAP un bithérapie d'emblée est recommandée

Hypothèse:

L'ajout d'une bithérapie orale d'emblée est plus efficace que la monothérapie orale standard pour améliorer l'hémodynamique pulmonaire avant APB et pour réduire le risque de complications liées à l'APB

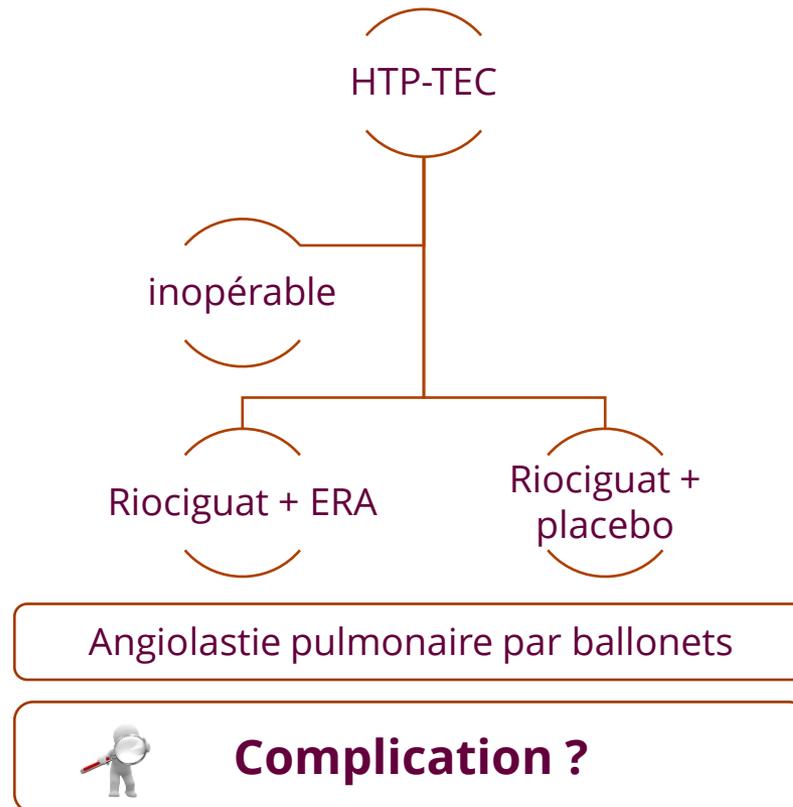
Améliorer la prise en charge thérapeutique de l'HTP-TEC

Comment répondre à cette hypothèse?

Mise en place de **l'étude IMPACT-CTEPH**

Etude multicentrique randomisées contrôlée en double aveugle

Objectif d'inclusion 96 patients (fin des inclusions Aout 2024)



Améliorer la compréhension de la physiopathologie de l'HTP-TEC

Question :

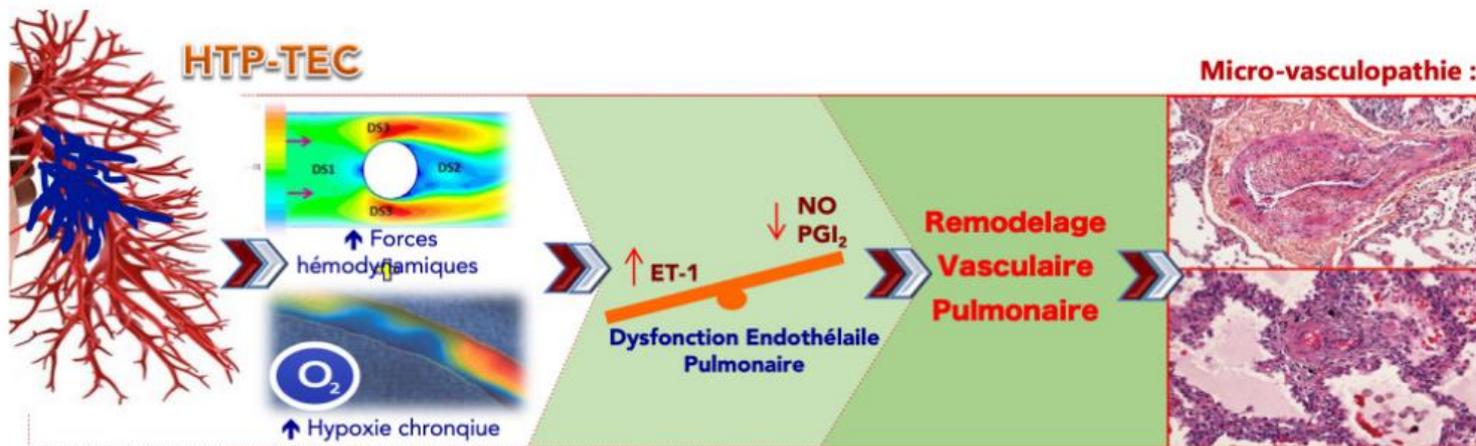
Pourquoi un remodelage des petites artères pulmonaires en aval de l'obstruction?

Observation :

Processus de reperfusion en aval par des petits vaisseaux qui viennent de la circulation systémique : sang riche en O₂ et à haute pression

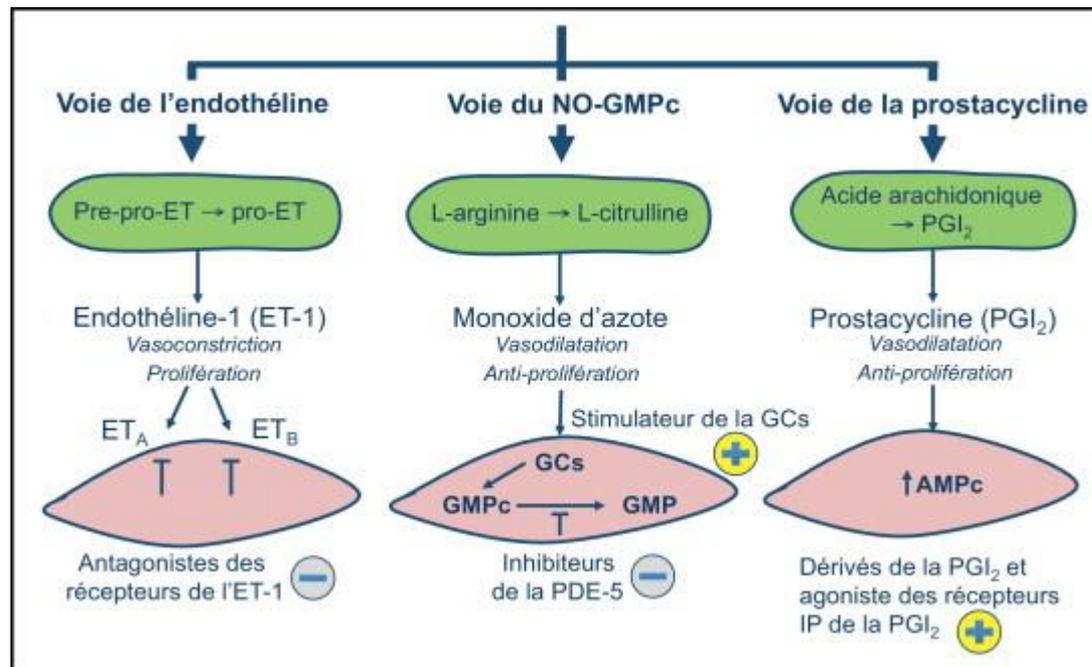
Hypothèse:

La combinaison d'une augmentation du taux d'O₂ dans les artères pulmonaires associée à de hautes pressions/forces de cisaillement (shear stress) sur l'endothélium pourraient contribuer au remodelage vasculaire associé à l'HTP-TEC



Améliorer la compréhension de la physiopathologie de l'HTP-TEC

Déséquilibre dans l'HTAP dans l'échange cellule endothéliale et cellule musculaire lisse

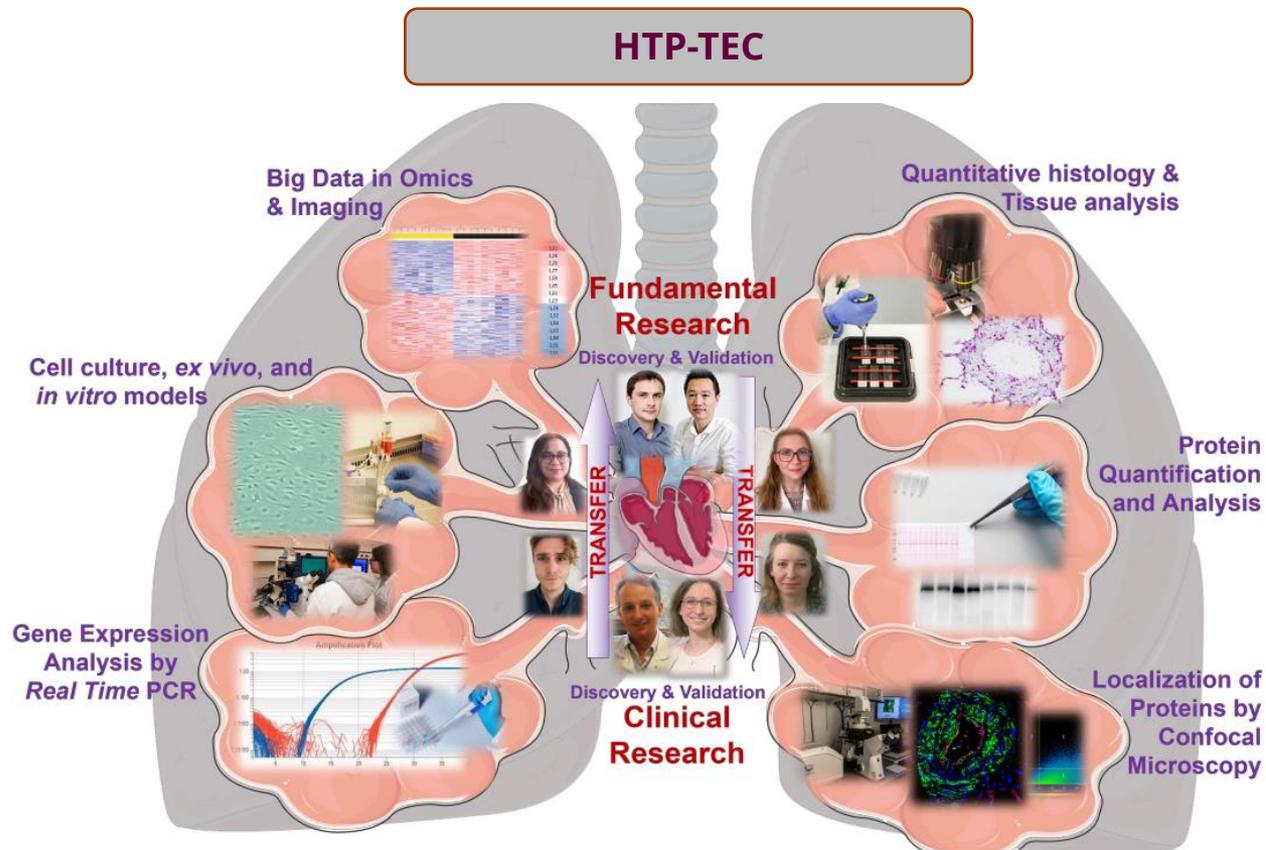


Améliorer la compréhension de la physiopathologie de l'HTP-TEC

Comment répondre à cette hypothèse?

Etude des mécanismes moléculaires responsables de contraction et de remodelage vasculaires pulmonaires => nouvelles cibles thérapeutiques?

Etudes sur du tissu animal et humain



Améliorer la compréhension de la physiopathologie de l'HTP-TEC

TEC

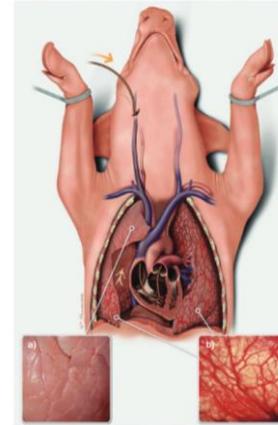
Passer par la mise au point de modèles animaux d'HTP-TEC

Modèle chez le cochon

Ligature de l'artère pulmonaire gauche

+

Embolisations répétées dans le lobe pulmonaire inférieur droit

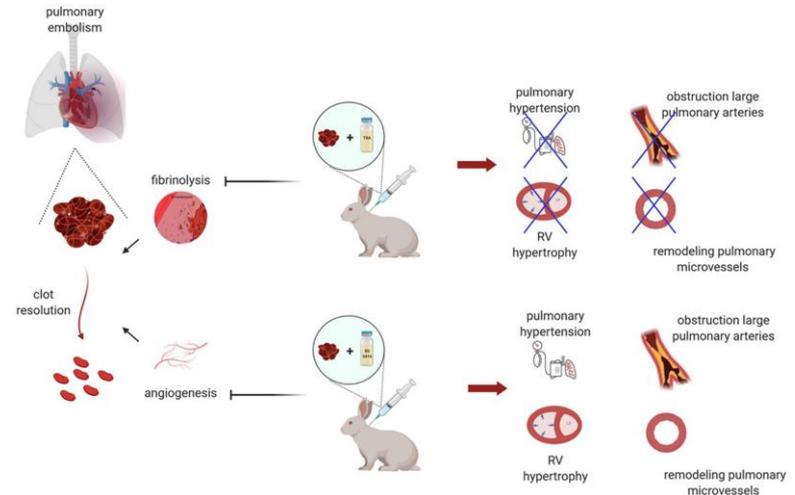


Modèle chez le cochon

Administration répétées de thrombus

+

Associée à soit anti fibrinolytique soit anti-angiogénique



Recherche autour de l'HTP-TEC

Partir de l'existant, des observations cliniques pour arriver sur des hypothèses de recherches cliniques et expérimentales

Complexité liée à la rareté de la maladie

Nécessité d'un prise en charge des patients par un réseau d'expert

Nécessité d'avoir la même démarche dans le cadre de la recherche

Importance essentielle à avoir accès aux tissus humains

Beaucoup d'avancées dans l'HTP-TEC

... mais encore beaucoup de questions sans réponses

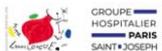


CR Site coordonnateur
Centre de référence de l'hypertension pulmonaire
Hôpital Bicêtre
78, rue du Général Leclerc
94275 Le Kremlin-Bicêtre

CC CHU de la Martinique **CC CHU de la Réunion**

SC Site constitutif
Hôpital Marie Lannelongue
133, avenue de la Résistance
92 350 Le Plessis Robinson

CC Centre de compétence



COLLABORATION

