

## Revue générale

# Les dernières avancées thérapeutiques dans l'hypertension pulmonaire chronique postembolique

**RÉSUMÉ :** L'hypertension pulmonaire chronique postembolique (HTPcPE) est une complication rare et sévère de l'embolie pulmonaire. La surveillance échocardiographique permet de dépister ces patients et le diagnostic est confirmé par 2 examens indispensables: le cathétérisme cardiaque droit et la scintigraphie pulmonaire. La prise en charge de ces patients sévères doit être faite par le centre de référence ou les centres de compétence hypertension pulmonaire.

Le traitement de référence est chirurgical, et l'opérabilité dépend des données du scanner thoracique et de l'état général du patient. Si la chirurgie n'est pas possible, on pourra proposer aux patients un traitement médical (riociguat) qui permet de diminuer les pressions pulmonaires. La désobstruction pulmonaire percutanée est une alternative thérapeutique en cours d'évaluation avec des données préliminaires prometteuses. Dans le futur, on s'orientera probablement vers des combinaisons thérapeutiques (chirurgie/traitement percutané/médicaments).



**P. DE GROOTE**

CHU Lille, Service de Cardiologie, Centre de Compétence HTAP des Hauts-de-France, LILLE; Inserm U1167, Institut Pasteur de LILLE.

L'hypertension pulmonaire chronique postembolique (HTPcPE) est une complication rare et sévère de l'embolie pulmonaire. Ces dernières années, la prise en charge de l'HTPcPE s'est modifiée, permettant d'améliorer la symptomatologie des patients et leur pronostic.

### ■ Définition de l'HTPcPE

Comme pour les autres classes d'hypertension pulmonaire, la définition est hémodynamique et nécessite la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit [1]. Pour parler d'HTPcPE, il faut une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm)  $\geq 25$  mmHg avec une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO)  $\leq 15$  mmHg et il faut démontrer la présence d'obstructions dans la circulation pulmonaire.

### ■ Épidémiologie

La prévalence et l'incidence exactes de l'HTPcPE ne sont pas clairement établies. On avance une incidence comprise entre 1 et 9,1 % dans les 2 ans qui suivent une embolie pulmonaire symptomatique [2]. Le problème est lié à l'existence de formes qui se révèlent d'emblée comme étant une HTPcPE. Ces authentiques HTPcPE sont prises pour des épisodes d'embolie pulmonaire aiguë.

Une étude française a suivi 149 patients admis pour une embolie pulmonaire pendant au moins 2 ans [3]. La prévalence de l'HTPcPE a été estimée à 4,7 % (7 patients), mais 5 de ces 7 patients, qui devaient avoir une authentique HTPcPE, avaient une pression artérielle pulmonaire (PAP) systolique échographique très élevée ( $> 45$  mmHg). Une méta-analyse portant sur près de 4 000 patients

## I Revues générales

répartis dans 15 études retrouve une incidence de l'HTPcPE de 3,2 % parmi les survivants [4].

### ■ Diagnostic de l'HTPcPE

Le diagnostic de l'HTPcPE repose sur 2 examens clés : le cathétérisme cardiaque droit et la **scintigraphie pulmonaire**. La scintigraphie pulmonaire est indispensable devant toute suspicion d'hypertension pulmonaire. La sensibilité de cet examen pour détecter une pathologie thromboembolique est comprise entre 96 et 99 %, avec une spécificité comprise entre 90 et 95 %. La valeur prédictive négative est comprise entre 98 et 99 % (**fig. 1**). Comparativement, la tomодensitométrie thoracique a une sensibilité plus faible, estimée à 51 % pour une spécificité de 99 %.

Une scintigraphie pulmonaire strictement normale permet d'écarter le diagnostic d'HTPcPE. En revanche, une tomодensitométrie thoracique considérée comme normale ne permet

pas d'écarter le diagnostic. Il faut une analyse fine et orientée des images pour rechercher les signes de thromboembolie chronique.

### ■ Traitements

Le traitement de l'HTPcPE est désormais bien codifié. Suite à une embolie pulmonaire ou devant un diagnostic d'HTPcPE, un traitement anticoagulant efficace doit être instauré au moins pendant 3 mois avant de réaliser une échographie cardiaque qui, en cas de doute d'hypertension pulmonaire, doit être complétée par un cathétérisme cardiaque droit. Une fois le diagnostic d'HTPcPE confirmé, l'algorithme thérapeutique est basé sur l'opérabilité du patient, le traitement chirurgical étant le traitement de référence. L'HTPcPE est l'une des rares formes d'hypertension pulmonaire qui peut être guérie. Si la chirurgie n'est pas possible, on s'oriente soit vers un traitement médicamenteux, soit vers un traitement en évaluation qui est la désobstruction pulmonaire percutanée.

### 1. Anticoagulants – Place des NACO

Le traitement anticoagulant doit être instauré à doses efficaces, maintenues définitivement même après guérison de l'hypertension pulmonaire. On préfère les antagonistes de la vitamine K – dont l'efficacité a bien été démontrée dans l'embolie pulmonaire – aux nouveaux anticoagulants oraux (NACO). De plus, l'une des complications possibles de l'HTPcPE est l'hémoptysie qui nécessite de disposer d'un antidote pour pallier une éventuelle situation catastrophique.

Après au moins 3 mois de traitement anticoagulant efficace, le niveau de pression pulmonaire devra être vérifié par un cathétérisme cardiaque droit. Un bilan complet est indispensable avant de décider des meilleures options thérapeutiques (chirurgie, désobstruction percutanée, médicaments ou combinaison thérapeutique).

### 2. Chirurgie

Le traitement chirurgical est le traitement de référence de l'HTPcPE [1, 5, 6]. Le geste a pour but de réaliser une thromboendartériectomie pulmonaire sous circulation extracorporelle puis arrêt circulatoire total sous hypothermie profonde. L'arrêt circulatoire est nécessaire en raison du reflux sanguin des artères bronchiques dans les artères pulmonaires en cas de maintien de la circulation extracorporelle ne permettant pas de réaliser le geste. Cette thromboendartériectomie est réalisée de manière bilatérale. Un bilan préopératoire est nécessaire pour estimer le risque opératoire qui dépend également du niveau de pression dans l'artère pulmonaire.

Pour une équipe entraînée, la mortalité peropératoire est actuellement proche de 3,5 %. Le risque opératoire augmente de manière significative lorsque les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) dépassent 9 à 10 unités Wood [7]. De nombreuses études ont démontré l'efficacité du traitement chirurgical avec

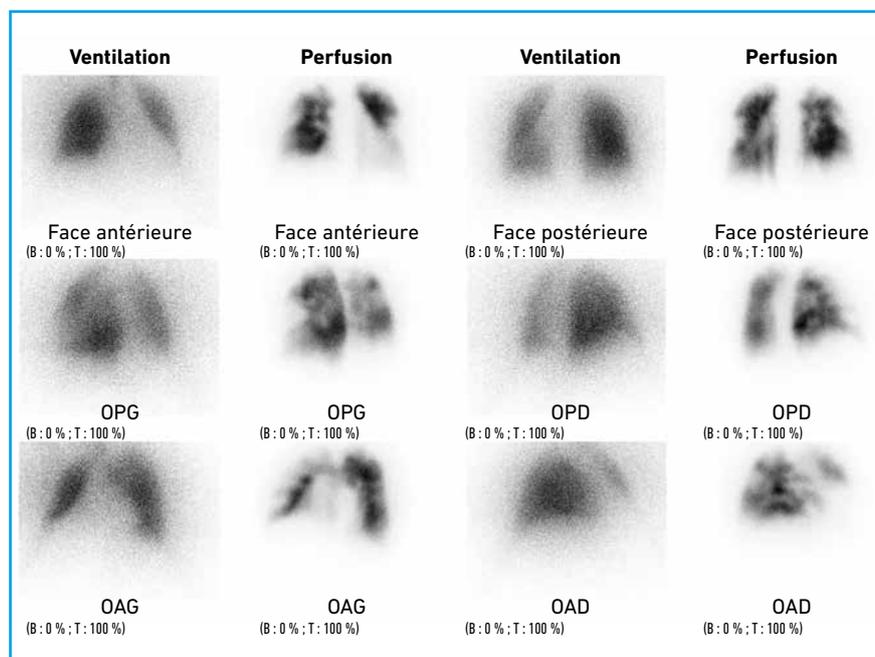


Fig. 1 : Aspect scintigraphique typique de thromboembolie chronique avec de multiples défauts de perfusion.

une amélioration fonctionnelle du test de marche de 6 minutes (TM6) et de l'hémodynamique ainsi qu'une diminution de la morbi-mortalité à long terme [8]. La baisse des RVP est comprise entre 60 et 70 %.

### 3. Médicaments

En dehors du traitement anticoagulant, plusieurs études ont montré l'intérêt de certaines molécules efficaces dans l'HT-PcPE.

#### ● Riociguat

Le riociguat est un activateur direct de la guanylate cyclase soluble, qui augmente la synthèse du GMP cyclique responsable de l'activation intracellulaire de différentes voies de signalisation conduisant à une vasodilatation. Cette action est indépendante du taux circulant de monoxyde d'azote (NO). Le riociguat permet également de stabiliser la liaison entre le NO et un autre récepteur sur la guanylate cyclase. Il potentialise donc l'effet du NO et il est contre-indiqué en association avec les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type V.

>>> L'étude CHEST-1 a évalué en double aveugle contre placebo le riociguat chez 261 patients porteurs d'une HTPcPE non opérable ou avec une hypertension pulmonaire persistante postopératoire [9]. Le TM6 devait être compris entre 150 et 450 mètres et les RVP devaient être supérieures à 300 dynes/s/cm<sup>-5</sup> (3,75 UW). La randomisation était de 2 pour 1, ainsi 173 patients ont reçu du riociguat dont la posologie était augmentée progressivement de 0,5 mg, 3 fois par jour, à 2,5 mg, 3 fois par jour (77 % des patients étant à la dose maximale à la fin de l'étude).

L'objectif principal de l'étude était une amélioration du TM6. Après 16 semaines de traitement, l'objectif principal a été atteint avec un gain de 46 m par rapport au placebo ( $p < 0,0001$ ). On constatait une amélioration progressive du TM6 chez les patients traités alors qu'elle était

transitoire dans le groupe placebo avec une détérioration secondaire. Le gain est plus important chez les patients non opérables (+ 54 m) par rapport aux patients avec une hypertension pulmonaire persistante post-chirurgie (+ 27 m). Sur le plan hémodynamique, les RVP chutent de 29 % avec une baisse de 10 % de la pression artérielle pulmonaire moyenne, une amélioration de 20 % de l'index cardiaque [10]. Dans le groupe placebo, il n'y a aucune modification hémodynamique. Le NT-proBNP baisse de 19 %.

>>> Une phase d'extension en ouvert a évalué le riociguat chez 237 patients pendant au moins 2 ans (étude CHEST-2) [11]. L'amélioration du TM6 se maintient à long terme avec une survie à 1 an de 97 % et à 2 ans de 93 %. La **figure 2** résume l'effet du riociguat sur le TM6 dans les 2 études successives, tous les patients recevant la molécule à la fin de S16 de l'étude CHEST-1. Le riociguat est relativement bien toléré avec, comme effets secondaires principaux, une congestion nasale, des vertiges liés à l'hypotension artérielle, parfois syncopaux, des œdèmes périphériques et de la

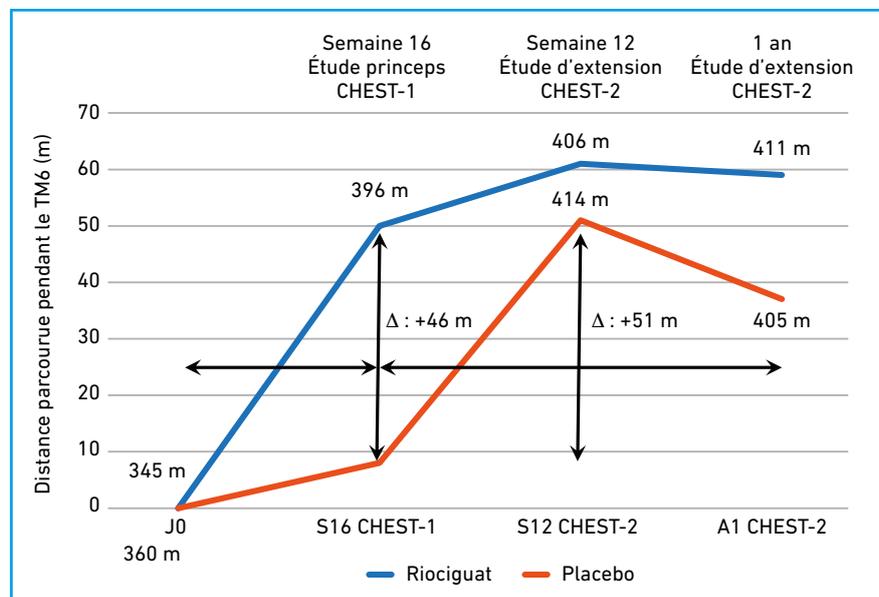
diarrhée. De rares cas d'hémoptysie ont été signalés. Grâce à l'étude CHEST-1, le riociguat a obtenu l'AMM dans cette indication.

#### ● Antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1

Deux études en double aveugle contre placebo ont évalué cette classe thérapeutique, l'une avec le bosentan (étude BENEFIT) [12] et l'autre avec le macitentan (étude MERIT-1) [13].

>>> L'étude BENEFIT a évalué le bosentan chez 137 patients jugés inopérables ou avec une hypertension pulmonaire persistante après chirurgie [12]. L'objectif principal était double : la baisse des RVP après 16 semaines de traitement et les modifications du TM6. L'étude est positive sur les RVP avec une baisse de 24,1 % sous bosentan ( $p < 0,0001$ ). En revanche, il n'y a pas de différence significative du TM6 avec une augmentation de 2,2 m.

>>> L'étude MERIT-1 a évalué le macitentan chez 88 patients inopérables [13]. L'objectif principal était hémody-



**Fig. 2 :** Études CHEST : effet du riociguat sur la distance au test de marche de 6 minutes (TM6). Ordonnées : distance parcourue pendant le TM6 (en m). À partir de la fin de l'étude CHEST-1 (S16), tous les patients reçoivent du riociguat. Le riociguat améliore de 51 m la distance au TM6 à S12 dans le groupe de patients qui recevaient du placebo dans l'étude CHEST-1. A : an ; S : semaine ; Δ : variation.

## I Revues générales

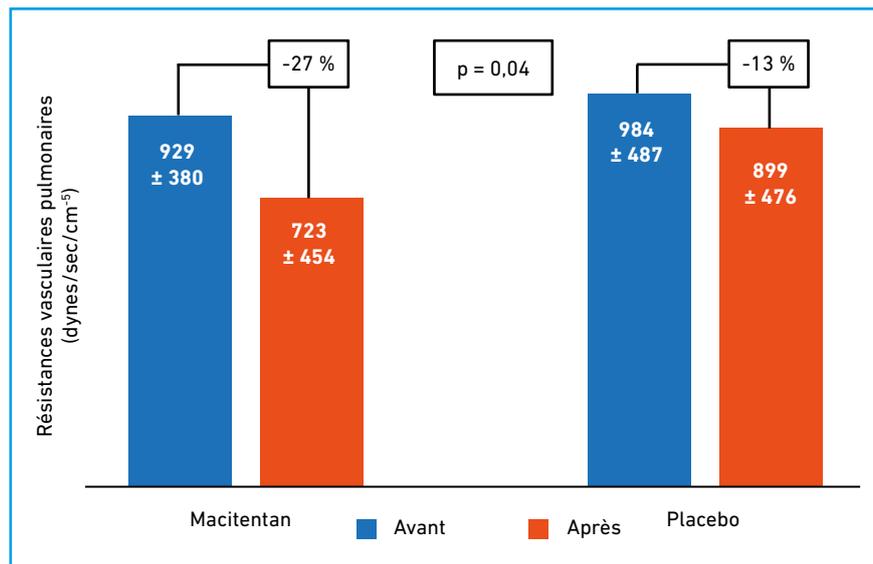


Fig. 3 : Étude MERIT : effet du macitentan sur les résistances vasculaires pulmonaires (objectif principal) en dyn/cm/sec [5].

namique avec une modification des RVP après 16 semaines de traitement. L'étude est positive, avec une diminution de 16 % des RVP ( $p = 0,004$ ) (fig. 3). Ces modifications hémodynamiques s'accompagnent également d'une augmentation du débit cardiaque et d'une baisse de la pression artérielle pulmonaire moyenne. On constate également une diminution significative du NT-proBNP de 21 % ( $p = 0,004$ ) et une majoration de 34 m de la distance au TM6 à la 24<sup>e</sup> semaine.

Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1 sont bien supportés, avec comme effets secondaires essentiels des œdèmes périphériques, plus fréquents avec le macitentan (22,5 %), une diminution des taux d'hémoglobine et des céphalées. Il n'y a aucune augmentation des transaminases avec le macitentan contrairement au bosentan.

### ● Inhibiteur de la phosphodiésterase de type V

Une toute petite étude randomisée en double aveugle contre placebo a évalué le sildénafil chez 19 patients ayant une hypertension pulmonaire persistante

post-chirurgicale ou des formes inopérables [14]. On note une diminution significative des RVP sans impact sur le TM6.

### 4. Désobstruction pulmonaire percutanée

Une nouvelle technique est en cours d'évaluation : il s'agit de la désobstruction pulmonaire développée par des équipes japonaises [15-18]. Un PHRC est actuellement en cours en France dont le but est de comparer, chez des patients inopérables, le traitement médical par le riociguat à l'angioplastie pulmonaire. Si la technique est similaire à l'angioplastie coronaire, le but de l'angioplastie pulmonaire est de désobstruer un réseau vasculaire pulmonaire sténosé ou partiellement thrombosé.

L'angioplastie pulmonaire se pratique par voie fémorale et doit concerner l'ensemble des territoires pulmonaires au cours de séances successives. Ces angioplasties peuvent s'aider de techniques comme l'échographie endoluminale ou la tomographie par cohérence optique qui permettent de bien visualiser les lésions intravasculaires. Ces lésions

comprennent des sténoses, des cloisons et des occlusions. Des guides de pression peuvent également être utilisés.

Les complications de l'angioplastie sont avant tout des hémoptysies, plus ou moins sévères, plus ou moins hypoxémiantes, qui nécessitent une prise en charge par une équipe spécialisée. Le mécanisme de ces hémoptysies est mal connu et comprend à la fois des lésions vasculaires par le guide ou le ballon et probablement des lésions de reperfusion.

Même si cette technique est longue et nécessite des médecins expérimentés, à la fois angioplasticien et réanimateur, les résultats semblent bons avec une amélioration fonctionnelle notable, une amélioration hémodynamique significative avec une baisse des pressions pulmonaires, des RVP et une amélioration de l'index cardiaque. Le registre japonais, qui a inclus 308 patients, a montré une diminution de la PAP moyenne de  $43,2 \pm 11$  à  $22,5 \pm 5,4$  avec une mortalité comprise entre 0 et 2,4 % selon les centres [15].

La désobstruction pulmonaire percutanée, toujours en évaluation, ne peut être réalisée que dans des centres expérimentés, ayant l'expérience de l'HTPCPE pour la sélection des bons candidats, l'expérience de la technique pour la sélection des artères à traiter et l'ordre de traitement, et l'expérience de la prise en charge des complications (équipe de réanimation).

### 5. Traitement combiné

Dans le futur, on s'orientera probablement vers des procédures hybrides combinant la chirurgie, l'angioplastie pulmonaire et le traitement médical. La chirurgie est réservée aux lésions proximales, segmentaires et sous-segmentaires mais le risque opératoire augmente de manière significative lorsque les RVP excèdent 10 unités Wood. Dans cette situation, un prétraitement médical, pouvant comprendre des prostacyclines

injectables, pourrait permettre de diminuer le risque opératoire en améliorant la circulation pulmonaire et en diminuant les RVP. Cependant, aucune étude prospective n'a démontré l'utilité de ce type de stratégie [19].

Des procédures d'angioplasties pulmonaires complémentaires à la chirurgie, ou des procédures hybrides chirurgie-angioplastie sont possibles, associées ou non à une thérapeutique médicale pré- ou post-procédurale.

## Conclusion

L'hypertension pulmonaire chronique postembolique est une complication rare mais sévère de l'embolie pulmonaire. Le diagnostic passe par une série chronologique d'examen complémentaires : échographie cardiaque, scintigraphie pulmonaire, cathétérisme cardiaque droit et tomodensitométrie thoracique.

La prise en charge de ces patients doit être mise en œuvre par le centre de référence ou les centres de compétence HTAP. Le traitement de référence est la thromboendartériectomie pulmonaire. Un traitement médical par riociguat est efficace dans les formes non opérables. L'angioplastie pulmonaire, en complément de la chirurgie, est en pleine évaluation. La prise en charge thérapeutique future comprendra un traitement personnalisé combinant chirurgie, angioplastie et médicaments.

## BIBLIOGRAPHIE

1. GALIE N, HUMBERT M, VACHIERY JL *et al.* Group ESCSD. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed

- by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*, 2016;37:67-119.
2. PENGO V, LENSING AW, PRINS MH *et al.* Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2004;350:2257-2264.
3. GUÉRIN L, COUTURAUD F, PARENT F *et al.* Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost*, 2014;112:598-605.
4. ENDE-VERHAAR YM, CANNegiETER SC, VONK NOORDEGRAAF A *et al.* Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*, 2017;49.
5. DARTEVELLE P, FADEL E, MUSSOT S *et al.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2004;23:637-648.
6. CANNON JE, SU L, KIELY DG *et al.* Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort. *Circulation*, 2016;133:1761-1771.
7. MAYER E, JENKINS D, LINDNER J *et al.* Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011;141:702-710.
8. DELCROIX M, LANG I, PEPKE-ZABA J *et al.* Long-Term Outcome of Patients With

## POINTS FORTS

- Le cathétérisme cardiaque droit et la scintigraphie pulmonaire sont indispensables pour le diagnostic.
- Le traitement chirurgical (thromboendartériectomie) est le traitement de référence.
- La prise en charge de ces patients doit être faite par le centre de référence ou les centres de compétence hypertension pulmonaire.
- En cas de contre-indication à la chirurgie, on peut proposer un traitement médical ou une alternative thérapeutique en évaluation : la désobstruction pulmonaire percutanée.

Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation*, 2016;133:859-871.

9. GHOFRANI HA, GALIE N, GRIMMINGER F *et al.* Group P-S. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2013;369:330-340.
10. KIM NH, D'ARMINI AM, GRIMMINGER F *et al.* Haemodynamic effects of riociguat in inoperable/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*, 2017;103:599-606.
11. SIMONNEAU G, D'ARMINI AM, GHOFRANI HA *et al.* Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*, 2015;45:1293-1302.
12. JAIS X, D'ARMINI AM, JANSAN P *et al.* Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension Study G. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2008;52:2127-2134.
13. GHOFRANI HA, SIMONNEAU G, D'ARMINI AM *et al.* MERIT study investigators. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med*, 2017;5:785-794.
14. SUNTHARALINGAM J, TREACY CM, DOUGHTY NJ *et al.* Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic

## I Revues générales

- pulmonary hypertension. *Chest*, 2008; 134:229-236.
15. OGAWA A, SATOH T, FUKUDA T *et al.* Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results of a Multicenter Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2017;10.
  16. LANG I, MEYER BC, OGO T *et al.* Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*, 2017;26.
  17. MIZOGUCHI H, OGAWA A, MUNEMASA M *et al.* Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012;5:748-755.
  18. AMSALLEM M, GUIHAIRE J, ARTHUR ATAAM J *et al.* Impact of the initiation of balloon pulmonary angioplasty program on referral of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension to surgery. *J Heart Lung Transplant*, 2018;37:1102-1110.
  19. JENSEN KW, KERR KM, FEDULLO PF *et al.* Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation*, 2009;120:1248-1254.

---

L'auteur signale les liens d'intérêts suivants : perception d'honoraires par les laboratoires MSD-Bayer et Actelion.