

# Hypertension artérielle pulmonaire post-embolique



UNIVERSITÉ  
BORDEAUX  
S E G A L E N

**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

**Pr. Patrick MERCIÉ**

Service de Médecine Interne  
Hôpital Saint-André  
CHU de Bordeaux  
Université Bordeaux Segalen  
INSERM U897 – ISPED  
UMFCS Bordeaux



C·H·U  
Hôpitaux de Bordeaux

# Remerciements

- Thomas EGENOD (Limoges)
  - Xavier JAIS (Paris, Antoine Béclère)
  - Gérald SIMONNEAU (Paris, Antoine Béclère)
- Matériel pédagogique, fichiers power point, documents internet

# EPIDEMIOLOGIE

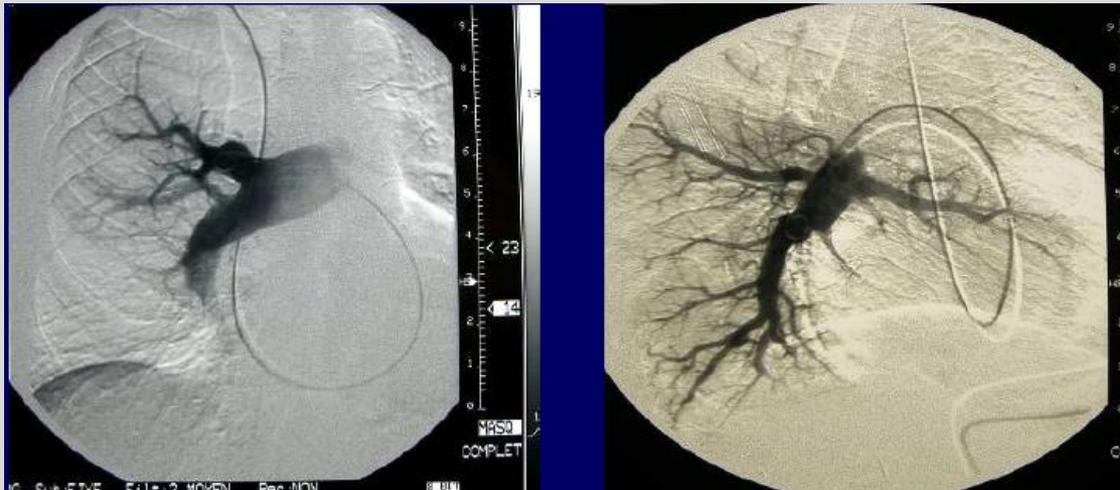
## Maladie thrombo-embolique

- 120 cas / 100 000 habitants dans le monde occidental
- 1/3 d'embolie pulmonaire
- Augmente avec l'âge
- Persistance d'une obstruction vasculaire pulmonaire chronique dans **3,8% cas**

# EPIDEMIOLOGIE : HTAP

- Incidence minimale = 2,4 cas/millions d'habitants
- Prévalence = 15 cas/millions d'habitants

**1,9 femmes pour 1 homme**



**Humbert M et al.,** Pulmonary arterial hypertension in France : results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 173 : 1023-1030.

# EPIDEMIOLOGIE

## Maladie thrombo-embolique

- **Les facteurs de risque d'HTAP :**
  - PAP élevée lors de l'épisode aigu
  - **Ac anti-phospholipides (10-20% cas)**
  - **Facteur VIII plasmatique > 230% (41% cas)**
  - Splénectomie
  - Dérivation ventriculo-atriale
  - Hormonothérapie thyroïdienne substitutive
  - ATCD cancer

1 : **Pengo V et al.**, Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism .  
*N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2257-64

2 : **Bonderman D et al.**, Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension .  
*Eur respir J* 2009 ; 33 : 325-31)

# Suspicion « clinique » d'HTAP

- Dyspnée
- Radiographie du thorax
- ECG
- Scintigraphie VA/Q
- EFR
- ± scanner thoracique

**→ Echographie cardiaque et KT droit**

# DIAGNOSTIC : Découverte d'une HTAP

- **HTAP :**

- PAP moyenne  $\geq 25$  mmHg
- PA pré-cap  $\leq 15$  mmHg
- Augmentation des résistances vasculaires pulmonaires

+ Défauts de perfusion scintigraphiques **persistants**  
après 3 mois d'anticoagulation efficace

# Circonstances du diagnostic et clinique

---

- ♦ **Persistance et organisation fibreuse de caillots au sein des artères pulmonaires**
- ♦ **Installation progressive d'une HTAP après une période de latence ("lune de miel") de quelques mois à quelques années**
- ♦ **Présentation clinique:**
  - **Signes et symptômes d'HTAP: dyspnée d'effort ++**
  - **Histoire documentée de MTEV  $\leq$  50 %**
- ♦ **Diagnostic:**
  - **Suivi après une EP aiguë: 10%**
  - **EP aiguë révélant une HTP PE: 35 % (PAPs > 50 mmHg)**
  - **Bilan étiologique d'une HTAP pré-capillaire: 55 %**

# DIAGNOSTIC

## Trois situations

- **Découverte d'une HTAP (55% cas)**

HISTOIRE EMBOLIQUE RETROUVEE MOINS D'UNE FOIS SUR DEUX

- Suivi d'une EP (10% cas)
- ***Embolie pulmonaire aiguë révélant HTAP (35% cas)***

# Classification des Hypertensions Pulmonaires

(4<sup>th</sup> PH World Symposium – Dana Point, CA – Feb 2008)

## 1. Hypertension Artérielle Pulmonaire

- 1.1. Idiopathique
- 1.2. Héréditaire
  - 1.2.1. Mutations BMPR2
  - 1.2.2. Mutations ALK1, endogline (avec ou sans maladie de Rendu-Osler)
  - 1.2.3. Mutations inconnues.
- 1.3. Induite par médicaments ou toxiques
- 1.4. Associée à :
  - 1.4.1. Connectivites
  - 1.4.2. Infection par le VIH
  - 1.4.3. Hypertension portale
  - 1.4.4. Cardiopathies congénitales
  - 1.4.5. Schistosomiasis
  - 1.4.6. Anémies hémolytiques chroniques
- 1.5. HTP persistante du nouveau-né

## 1'. MVOP et HCP

## 2. HTP des cardiopathies gauches

- 2.1. Dysfonction systolique
- 2.2. Dysfonction diastolique
- 2.3. Valvulopathies

## 3. HTP des maladies respiratoires et/ou hypoxémies chroniques

- 3.1. BPCO
- 3.2. Pneumopathies interstitielles
- 3.3. Autres maladies respiratoires restrictives et/ou obstructives
- 3.4. Syndromes d'apnées du sommeil
- 3.5. Syndromes d'hypoventilation alvéolaire
- 3.6. Exposition chronique à l'altitude élevée
- 3.7. Anomalies du développement

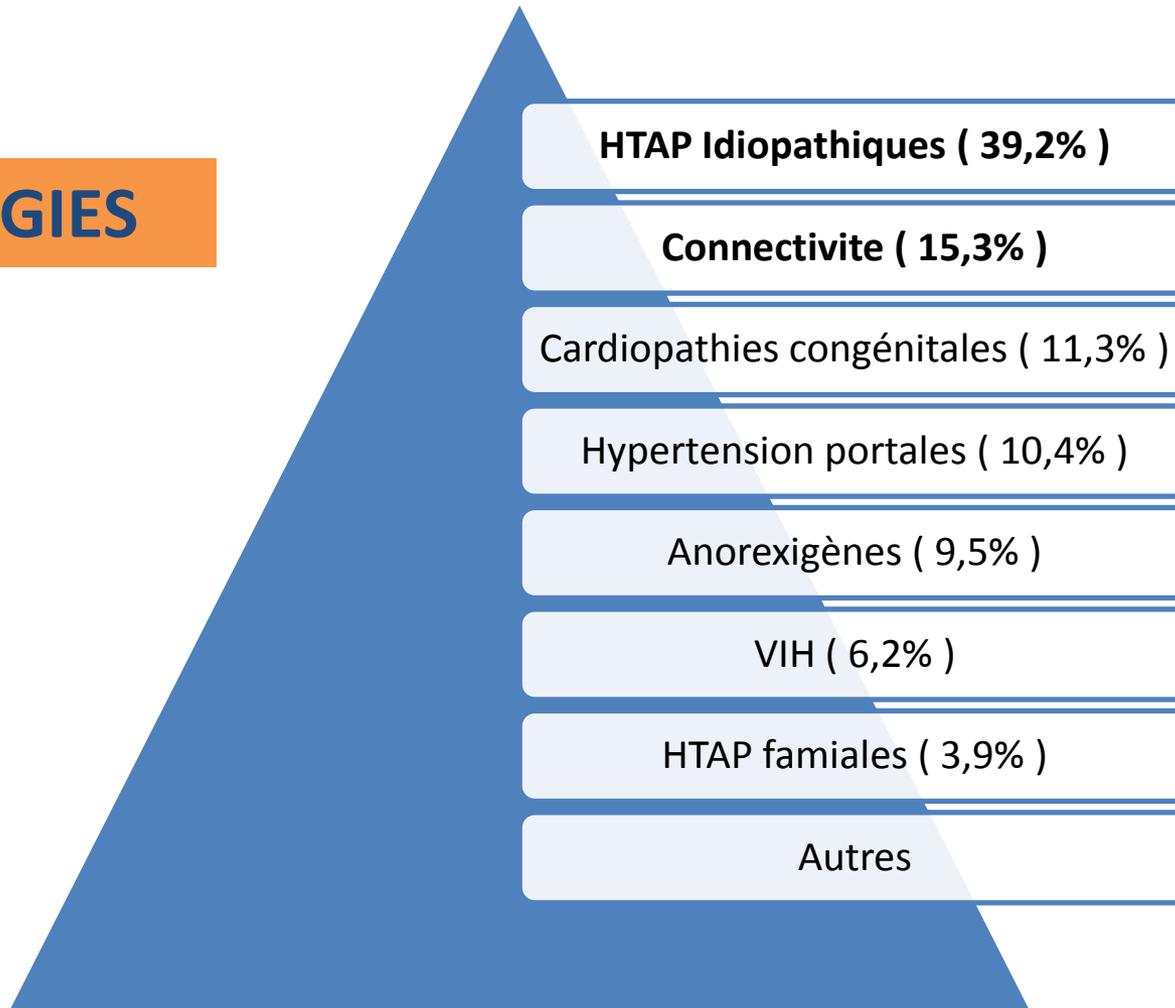
## 4. HTP post-embolique chronique

## 5. HTP de mécanisme multifactoriel ou incertain

- 5.1. Maladies hématologiques : syndromes myéloprolifératifs, splénectomie.
- 5.2. Maladies systémiques : sarcoïdose, HX, LAM, neurofibromatose, vascularites.
- 5.3. Maladies métaboliques : glycogénoses, maladie de Gaucher, dysthyroïdies.
- 5.4. Autres : obstructions vasc. pulm. tumorales, médiastinites fibreuses, IRC en dialyse.

# EPIDEMIOLOGIE : HTAP

## ETIOLOGIES



# DIAGNOSTIC : Découverte d'une HTAP

SUSPICION CLINIQUE D'HTAP

*ECHO COEUR*

*KT DROIT*

## **BILAN ETIOLOGIQUE :**

Echo abdo, bilan auto-immun  
Sérologie VIH, Scinti V/Q ...

## **DIAGNOSTIC DE GRAVITE :**

Clinique, VO2 max, BNP  
Paramètres hémodynamiques..

# DIAGNOSTIC : Suivi d'une EP

- **Sujet symptomatique (dyspnée)** = Echographie cardiaque + scinti systématiques
- **Problème :**
  1. Apparition des symptômes après plusieurs années rendant parfois le lien avec l'embolie difficile
  2. Stade souvent tardif
  3. Peu spécifique puisque symptômes très fréquents après l'embolie

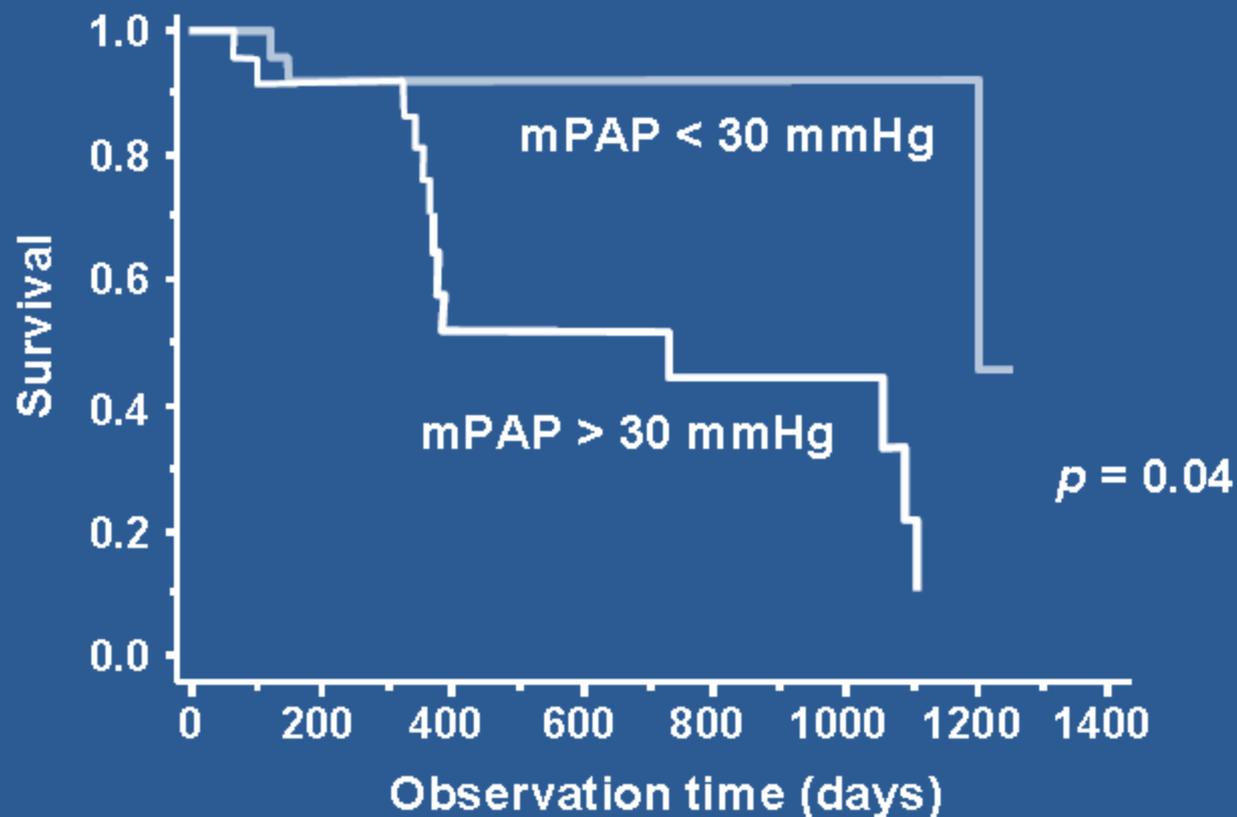
# DIAGNOSTIC : Suivi d'une EP

- Asymptomatique ???
- Séquelles fréquentes mais signification clinique incertaine
  - ➔ Etude en attente de publication (Georges Pompidou) = réalisation systématique chez 254 patients d'une scintigraphie à 1 an de l'épisode embolique + confrontation au diagnostic d'HTAP

**BUT** = définir un défaut perfusionnel correspondant à une obstruction vasculaire > 10%

**Il y aurait 50% de séquelles scintigraphiques d'embolie à un an de l'évènement**

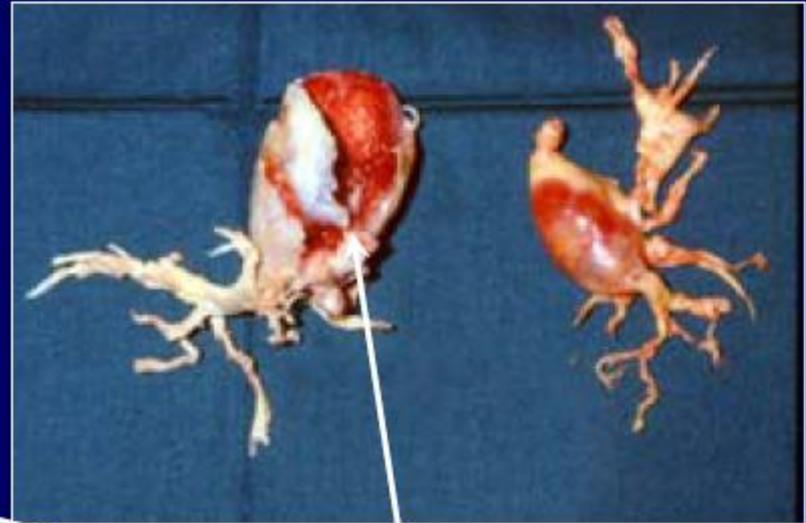
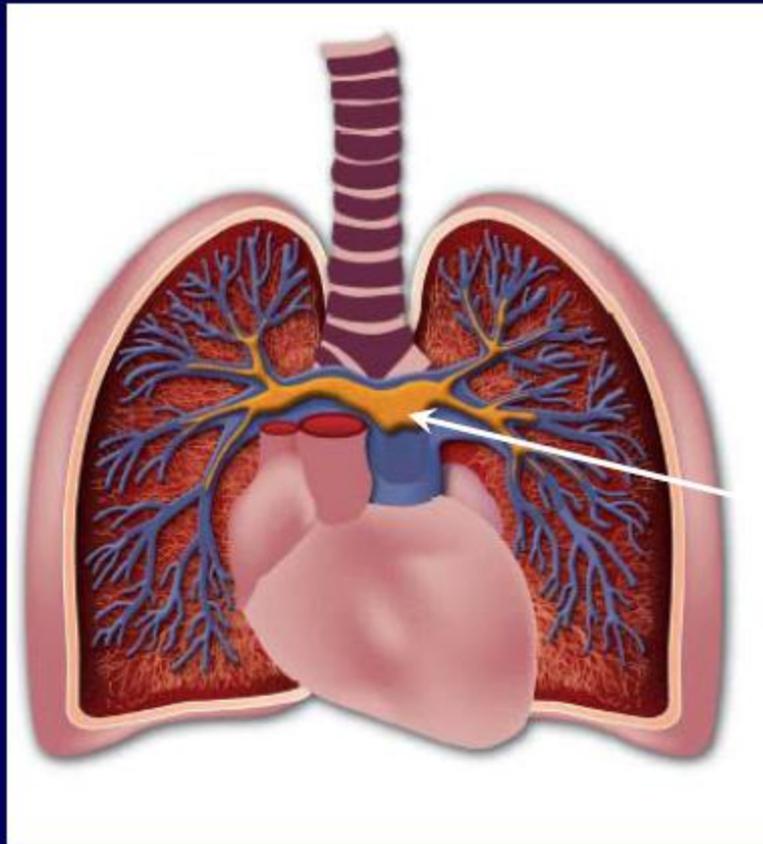
# Pronostic (en l'absence de traitement)



# TRAITEMENT : ENDARTERIECTOMIE PULMONAIRE

- **TRAITEMENT DE CHOIX** quand il est possible
- **Seul traitement curateur**
- **Indications restreintes** ( > 50% patients récusés)
- **Désobstruction sous CEC** amorcée au niveau de la naissance des artères pulmonaires en intra-péricardique et étendue progressivement en distalité

# La thromboendartériectomie pulmonaire (TBE) est le seul traitement curatif de l'HTP PE



**Matériel thrombotique organisé**

# ENDARTERIECTOMIE PULMONAIRE : L'OPERABILITE

## ANGIOGRAPHIE+++

- Recherche irrégularités de parois, amputations de branches, arrêt brutal pdc
- Distal/Proximal = lésions tronculaires, lobaires ou segmentaires proximales
- Invasif

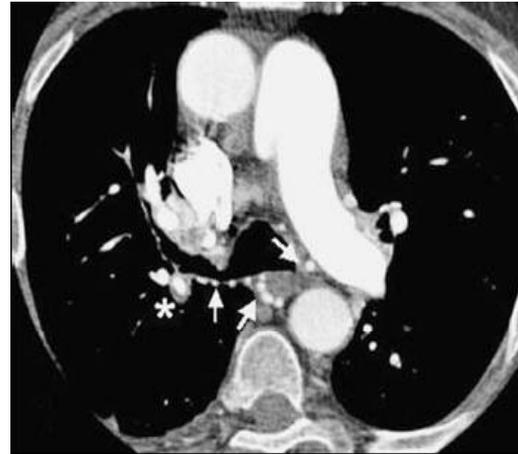


# ENDARTERIECTOMIE PULMONAIRE

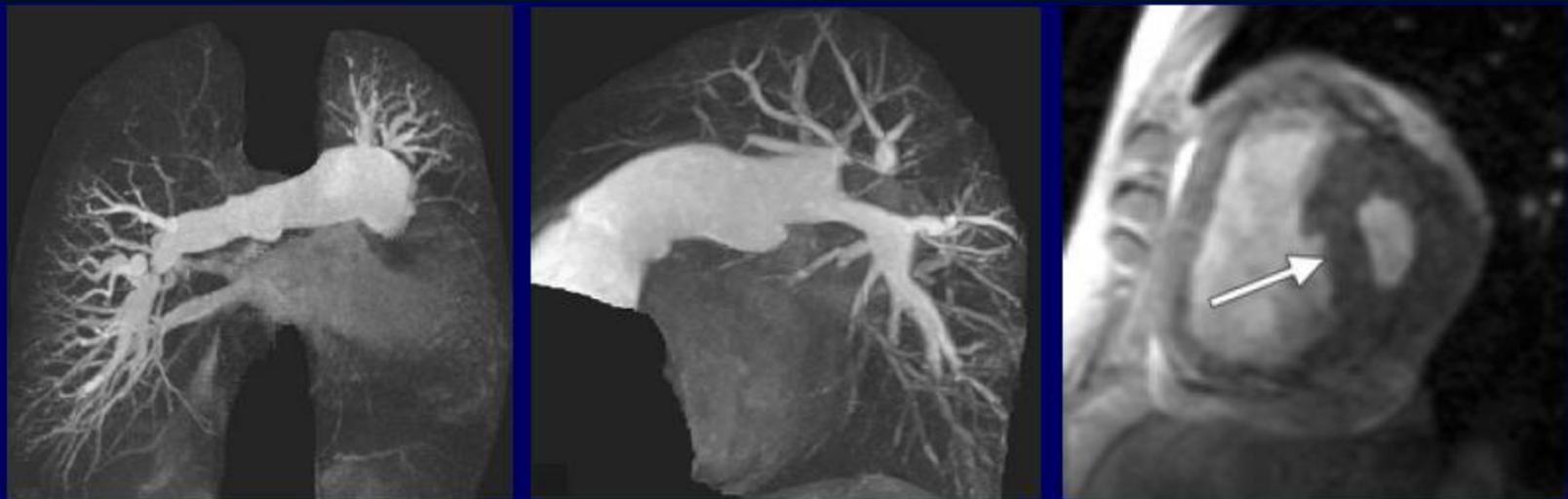
## L'OPERABILITE

### ANGIO-scanner

- Permet d'indiquer chirurgie dans certains cas
- **Non invasif**
- Bonne évaluation des lésions jusqu'au niveau sous-segmentaire



# Diagnostic et évaluation de l'opérabilité: Angio-IRM

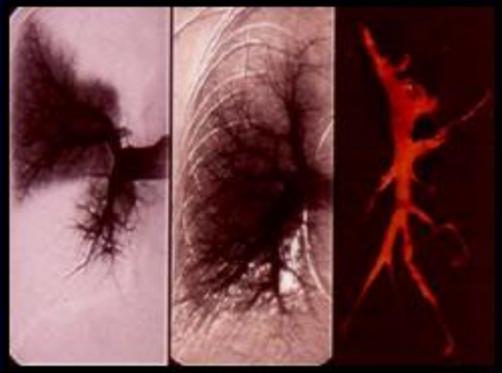


- ♦ **Examen d'avenir, non invasif, pas d'irradiation**
- ♦ **Lésions typiques d'HTP PE (web, obstruction) visualisées jusqu'en segmentaire**
- ♦ **Evaluation de la fonction ventriculaire droite**
- ♦ **Intérêt pour le suivi post opératoire**

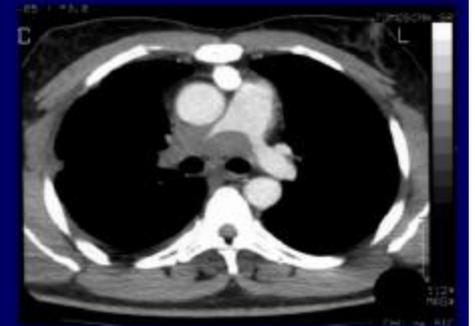
**Postembolic PHT**

**Diagnostics différentiels**

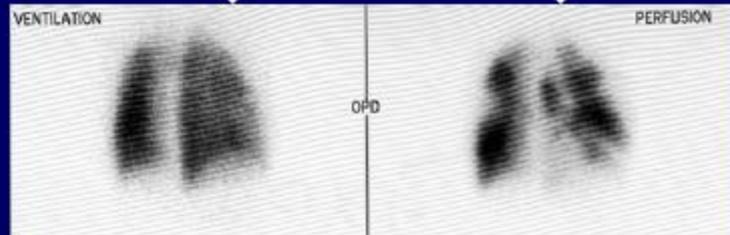
**Fibrosing mediastinitis**



**PA Angiosarcoma**

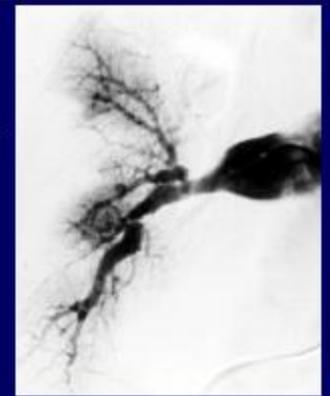


**Fibrosing mediastinitis**



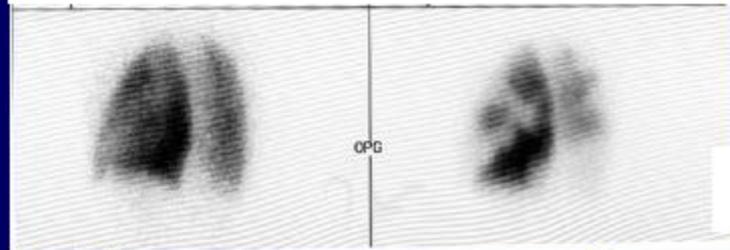
**HTP « obstructive »**

**Pulmonary arteritis**



**Hydatid cyst**

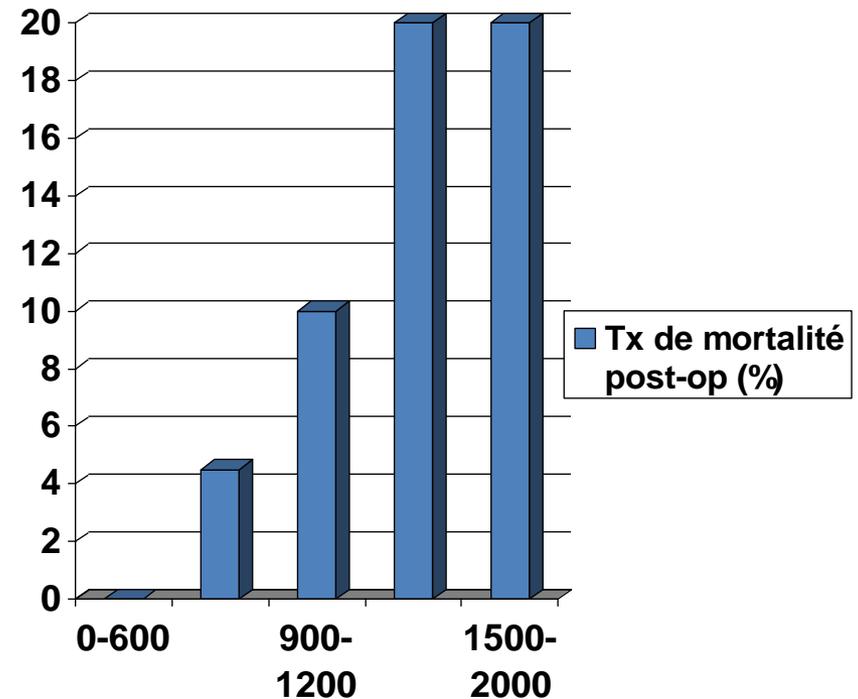
**Teratoma - leiomyoma**



# ENDARTERIECTOMIE PULMONAIRE

## L'OPERABILITE

- **HEMODYNAMIQUE**  
**PRE-OP** = Résistances vasculaires pulmonaires (RVP)
- Nécessité d'une bonne corrélation entre obstruction anatomique et hémodynamique pulm



Taux de mortalité post-opératoire en fonction des RVP pré-opératoires (dynes.s-1.cm-5)

# ENDARTERIECTOMIE PULM : L'OPERABILITE

## FACTEURS PREDICTIFS :

### SUCCES

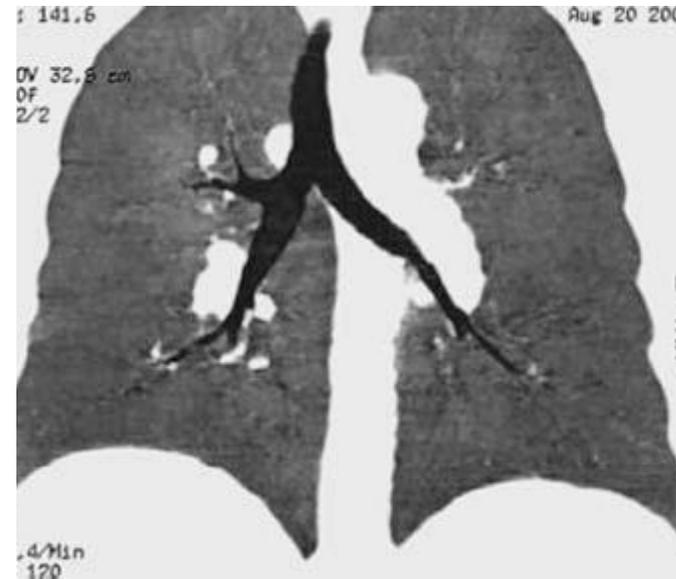
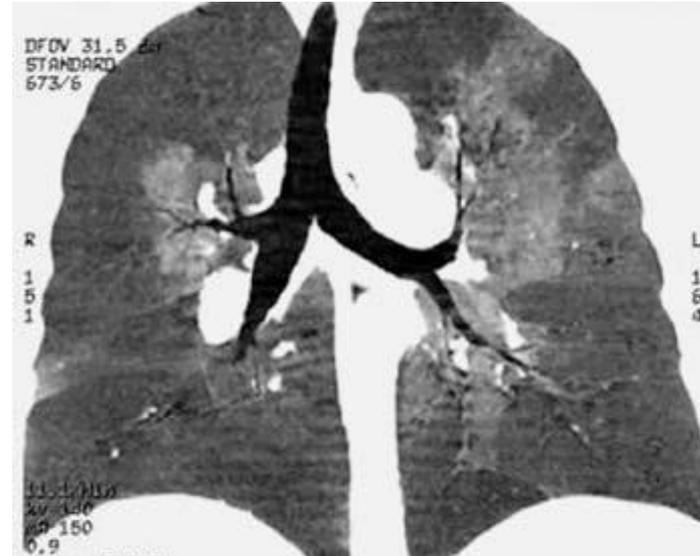
- ATCD phlébite ou EP
- « lune de miel »
- RAP corrélées à l'obstruction anatomique
- Circulation systémique développée

### ECHEC

- Abs d'ATCD d'évènement aigu TE
- Présence d'un cathéter ( Pace-maker...)
  - Obstruction angio distale
  - Hémodynamique trop altérée par rapport à l'obstruction angiographique
- Absence d'hypertrophie des artères bronchiques
- Syndrome myéloprolifératif

# ENDARTERIECTOMIE PULM : RESULTATS

- 15 – 20 % de persistance d'HTAP significative
- 80 – 85 % des cas avec diminution importante (voire normalisation)
  - des résistances pulm (immédiate)
  - et des symptômes



# ENDARTERIECTOMIE PULM : RESULTATS

- Hémodynamique pré et post-opératoire

IC = Index  
cardiaque

RPT =  
Résistance

Pulm totale

PAPs =  
Pression

Artérielle

Pulm  
systolique

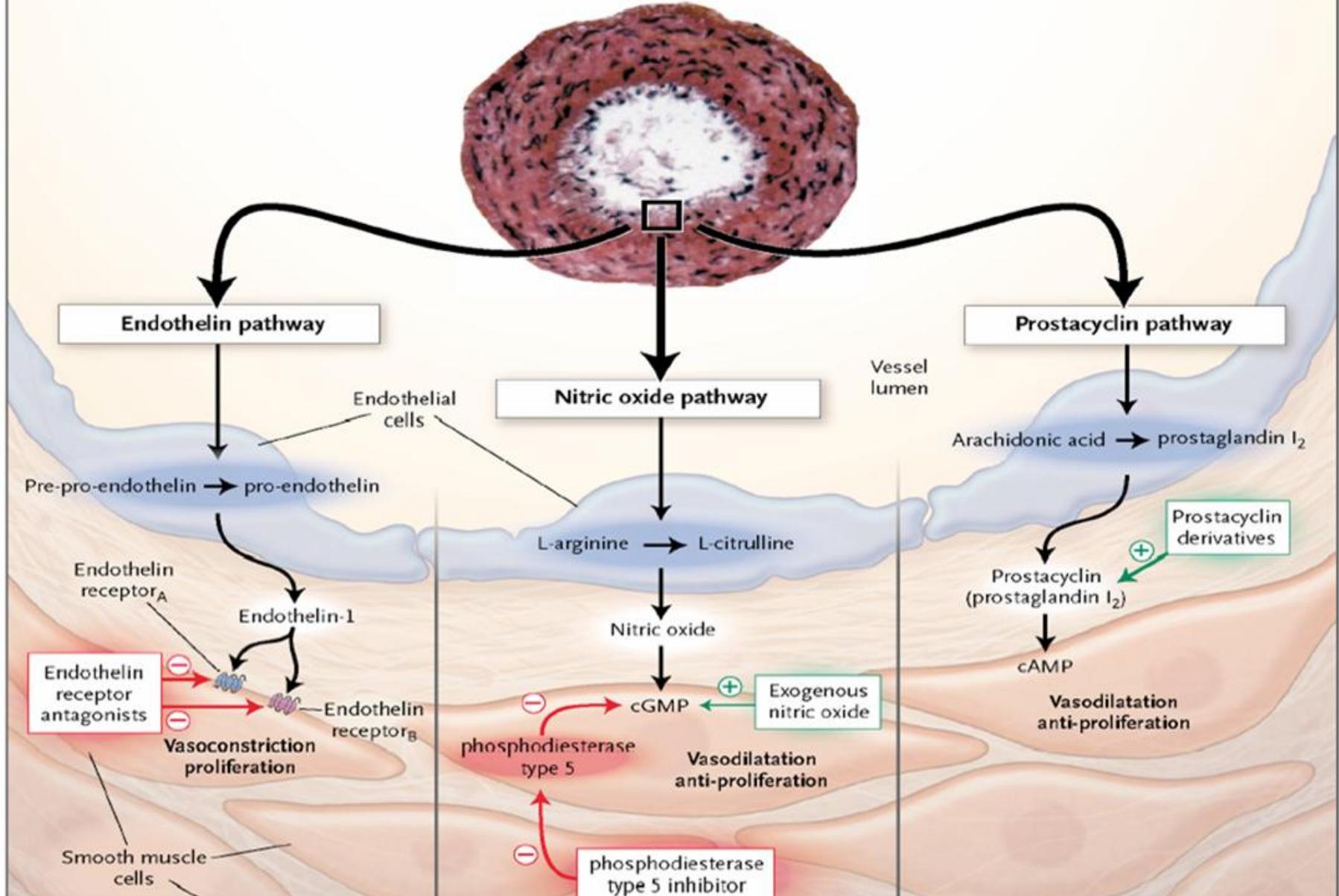
	PRE- OPERATOIRE	POST- OPERATOIRE	P
<b>PAPs (mmHg)</b>	53 +/- 13	31 +/- 13	< 0,0001
<b>IC (L/min/m<sup>2</sup>)</b>	2,1 +/- 0,5	2,7 +/- 0,5	< 0,0001
<b>Stade NYHA</b>	3,3 +/- 0,6	1,3 +/- 0,6	< 0,0001
<b>RPT (dyne.s- 1.cm-5)</b>	1181 +/- 444	529 +/- 274	< 0,0001

# COMPLICATIONS

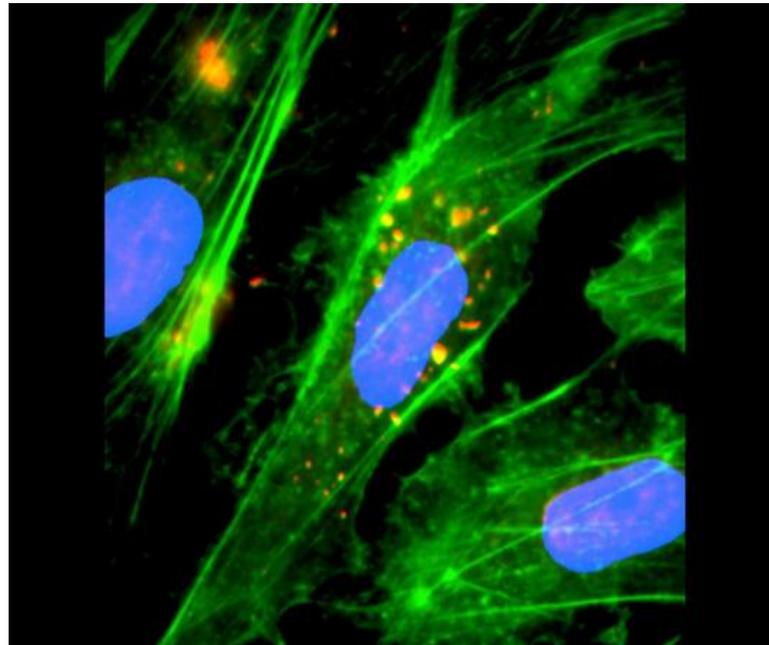
- Oedème pulmonaire lésionnel
- Défaillance cardiaque droite = endartériectomie insuffisante
- Rethrombose de la zone endartériectomisée = rare mais justifie le ttt par AVK au long cours
- **Mortalité per et post-op = 3%**
- **Contre 30% en 1990**

# TRAITEMENT MEDICAL

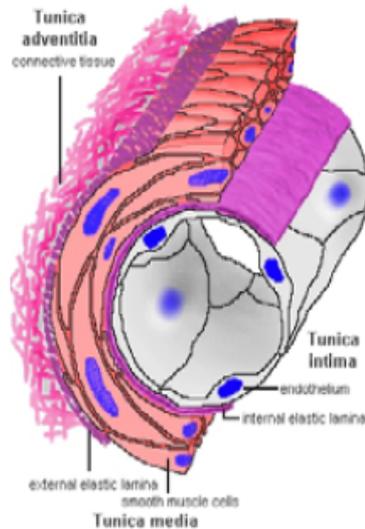
Humbert, Sitbon, Simonneau. *N Engl J Med* 2004; 351:1425-36



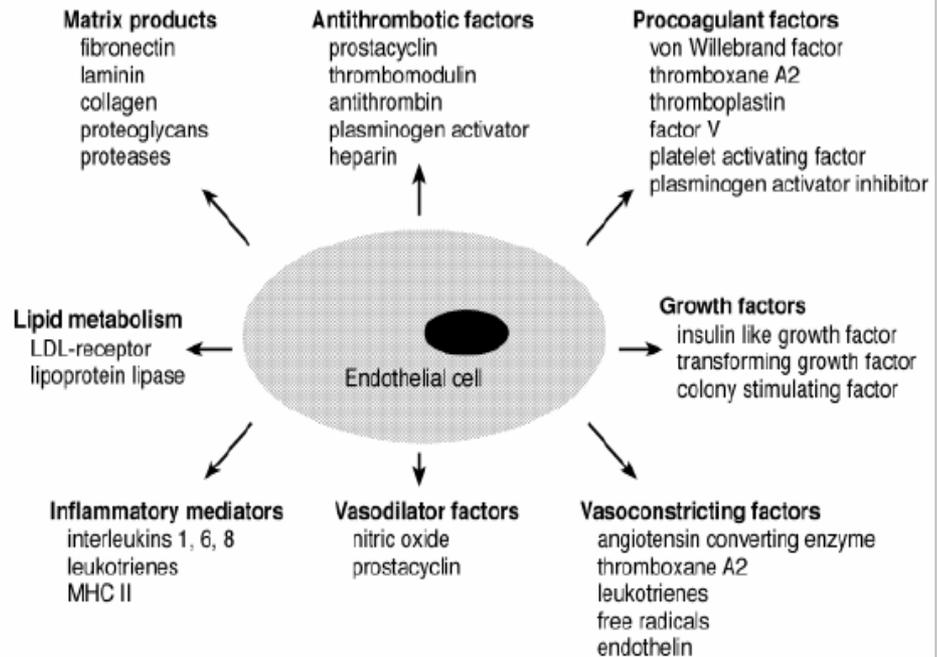
# Endothélium vasculaire et fonction endothéliale



# Endothélium vasculaire



- avt 1960: barrière inerte, non thrombogène
- 1973: premières cultures de cellules endothéliales (HUVEC)
- 1976: PGI<sub>2</sub>
- 1980: EDRF
- 1980-90 médiateurs inflammatoires -> 'activation endothéliale' (activité pro-adhésive, pro-coagulante)

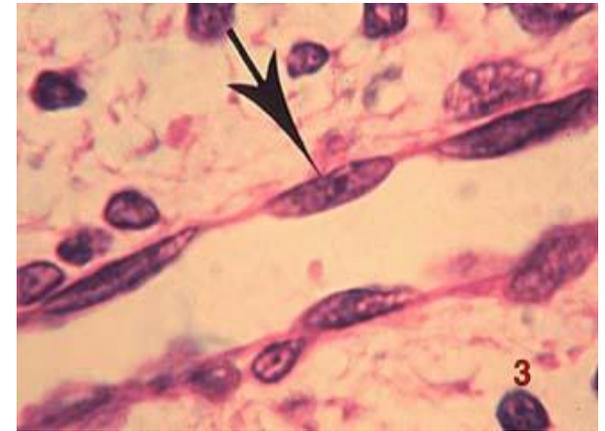
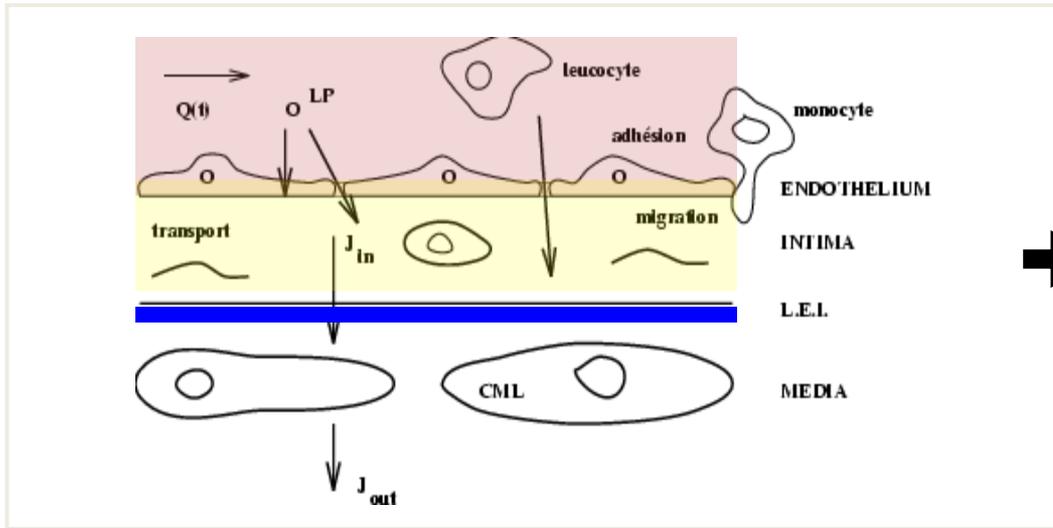


Galley & Webster, *Br J Anaesth* 2004; 93: 105-113

## Hétérogénéité phénotypique

Aird, *Circ Res* 2007; 100: 158-173, 174-190

# Endothélium vasculaire



**Section longitudinale d'un vaisseau.** La fleche pointe sur le noyau d'une cellule endothéliale (Cell Biology & Biochemistry, TTUHSC)

**Section droite d'un vaisseau.**  
(Cell Biology & Biochemistry, TTUHSC)

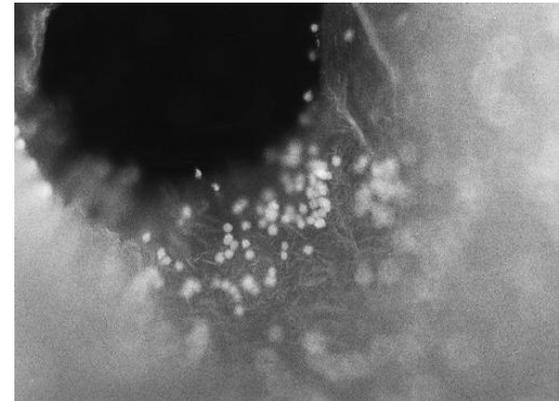


# Les différentes fonctions de l'endothélium

- **Les substances vasodilatatrices produites par l'endothélium vasculaire**
  - Le monoxyde d'azote (NO)
  - La prostacycline
  - Les différents facteurs polarisants dérivés de l'endothélium
  - Et le peptide natriurétique de type C
- **Les substances vasoconstrictrices produites par l'endothélium vasculaire**
  - Endothéline-1 (ET-1)
  - Angiotensine II (Ang II)
  - Thromboxane A2
- **Réduction de la vasodilatation**
  - Diminution de la génération de NO
  - Excès d'agents oxydants
  - Production réduite de facteurs hyperpolarisants

# Les différentes fonctions de l'endothélium

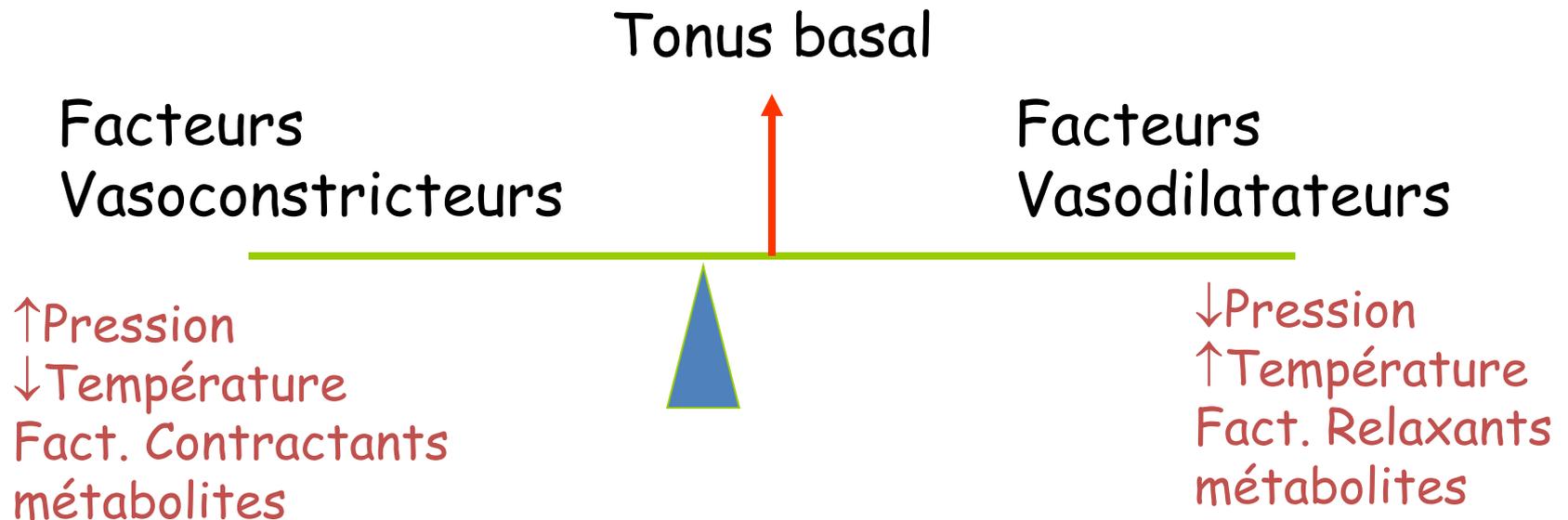
- **Modulation de l'inflammation**
  - NO
  - *Intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1)
  - *Vascular adhesion molecule-1* (VCAM-1)
  - E-selectine (ELAM)
  - *Nuclear factor- $\kappa$ B* (NF- $\kappa$ B)
- **Modulation de l'hémostase**
  - Activateur du plasminogène
  - Inhibiteur du facteur tissulaire
  - Von Willebrand factor
  - NO
  - Prostacycline
  - Thromboxane A2
  - PAI-1
  - Le fibrinogène



Monocytes marqués au fluorochrome adhérant préférentiellement autour de l'orifice aortique d'une artère intercostale. Aspect en microscopie optique à épifluorescence (A TEDGUI)

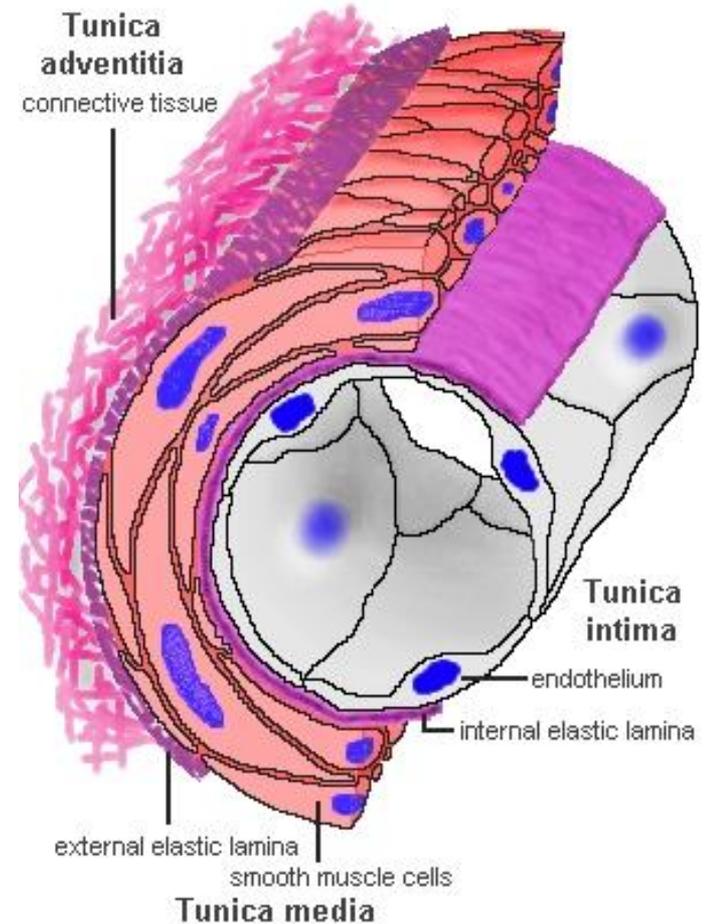
*L'endothélium contribue aussi à la mitogenèse, l'angiogenèse, la perméabilité vasculaire et la balance des fluides*

# Régulation : Généralités

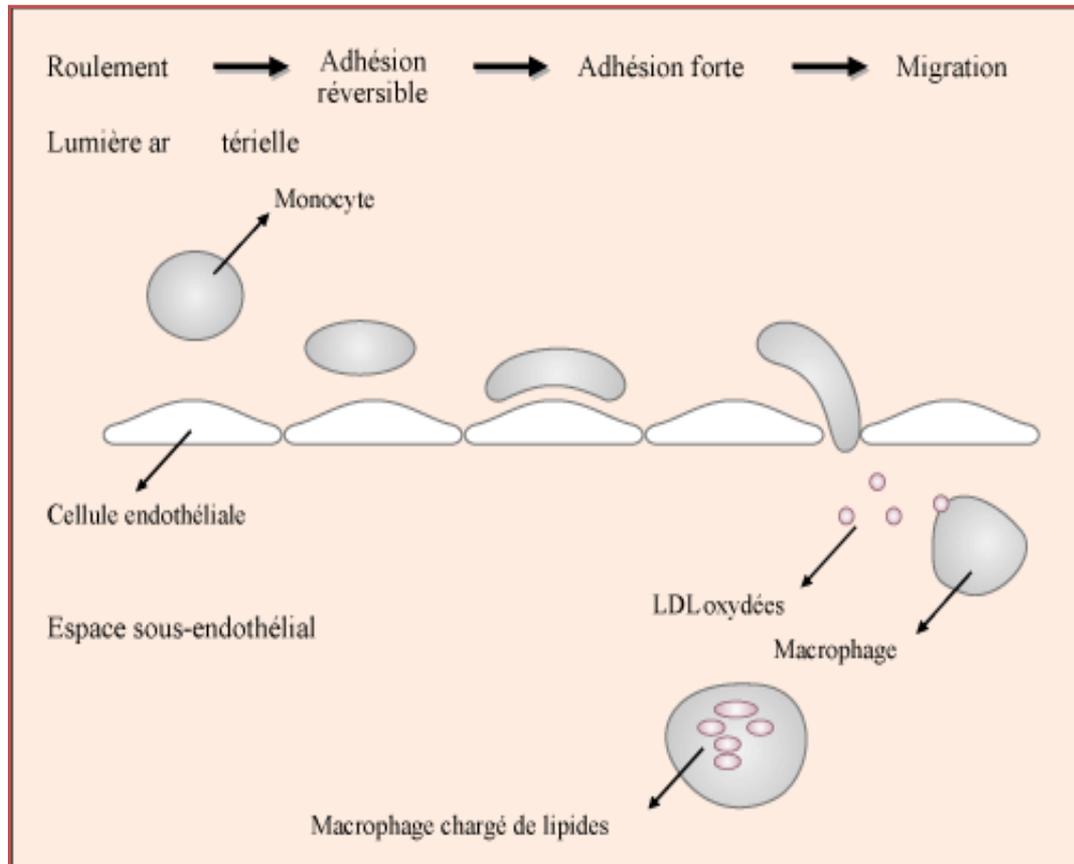


# L'endothélium en quelques chiffres

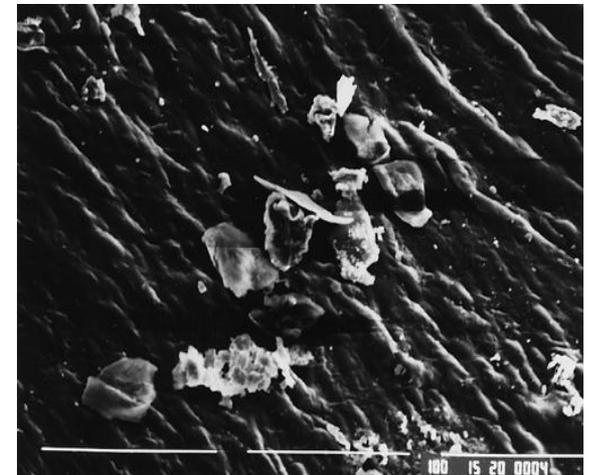
- 1% de la masse corporelle totale (2,5 Kg)
- Artères : 28 m<sup>2</sup>,  
Microcirculation = 280 m<sup>2</sup>
- Activités sécrétoires, transferts cellulaires, échanges liquidiens, régulation de la vasomotricité



# Chronologie de l'adhésion monocytaire à l'endothélium



Monocytes adhérents sur l'endothélium artériel.  
Aspect en microscopie électronique à balayage (A TEDGUI)



**L'adhésion endothéliale des monocytes : un rôle pivot dans l'athérogenèse ? 1re partie.**

Sang Thrombose Vaisseaux. Volume 9, Numéro 8, 476-80, Octobre 1997, Mini-revues

# Les molécules d'adhésion à l'endothélium vasculaire

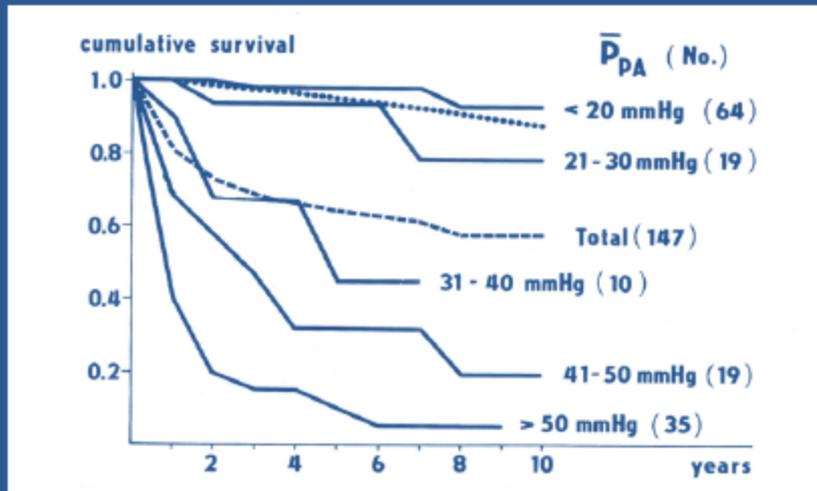
**Tableau 1. Molécules d'adhésion impliquées dans la fixation irréversible des leucocytes à l'endothélium artériel**

Cellules endothéliales	Médiateurs	Ligands	Leucocytes
ICAM-1	Inductible: IL 1, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$	$\beta$ -2 intégrine	- Polynucléaires neutrophiles - Lymphocytes - Monocytes
ICAM-2	Constitutive	$\beta$ -2 intégrine	- Polynucléaires neutrophiles - Lymphocytes - Monocytes
VCAM-1	Inductible: IL 1, IL4, TNF- $\alpha$	$\beta$ -1 intégrine	- Lymphocytes - Monocytes
PECAM-1	Constitutive?	$\beta$ -2 intégrine	- Monocytes - Lymphocytes - Polynucléaires neutrophiles

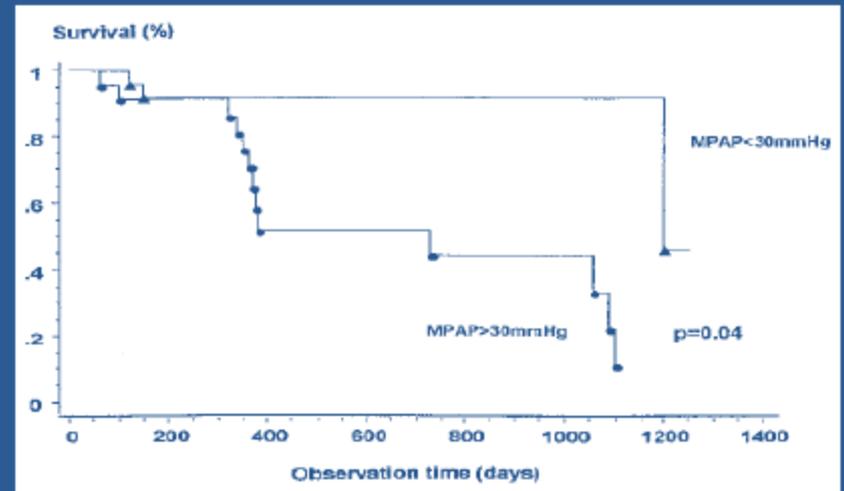
**L'adhésion endothéliale des monocytes : un rôle pivot dans l'athérogenèse ? 1re partie.** Sang Thrombose Vaisseaux. Volume 9, Numéro 8, 476-80, Octobre 1997, Mini-revues

# Traitement conventionnel

- Anticoagulation par AVK
  - Réduire les risques de récurrence embolique
- Diurétiques
  - Réduire la surcharge hydrosodée
- En général, aucun effet sur l'évolution de la maladie



Riedel M, et al. *Chest* 1982; 81:151-8.



Lewczuk J, et al. *Chest* 2001; 119:818-23.

# TRAITEMENT MEDICAL

## ETUDE BENEFIT

- **Première étude spécifiquement dédiée à l'HTAP post-embolique**
- 157 patients randomisés entre **Bosentan** ( $n=77$ ) et **placebo** ( $n=80$ ) pendant 16 semaines
- **Critère principal** : résistances artérielles pulmonaires (RAP) au repos + distance TM6

# BENEFIT

## Bosentan Effects in inoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension

---

- ◆ Plusieurs études non contrôlées ont démontré une efficacité des traitements médicamenteux (époprosténol<sup>1-4</sup>, bosentan<sup>5-9</sup>, sildénafil<sup>10</sup>, tréprostinil<sup>11</sup>) dans l'HTP PE distale inopérable ou l'HTP persistante après endartériectomie pulmonaire
- ◆ BENEFIT est la première étude contrôlée menée spécifiquement dans l'HTP PE

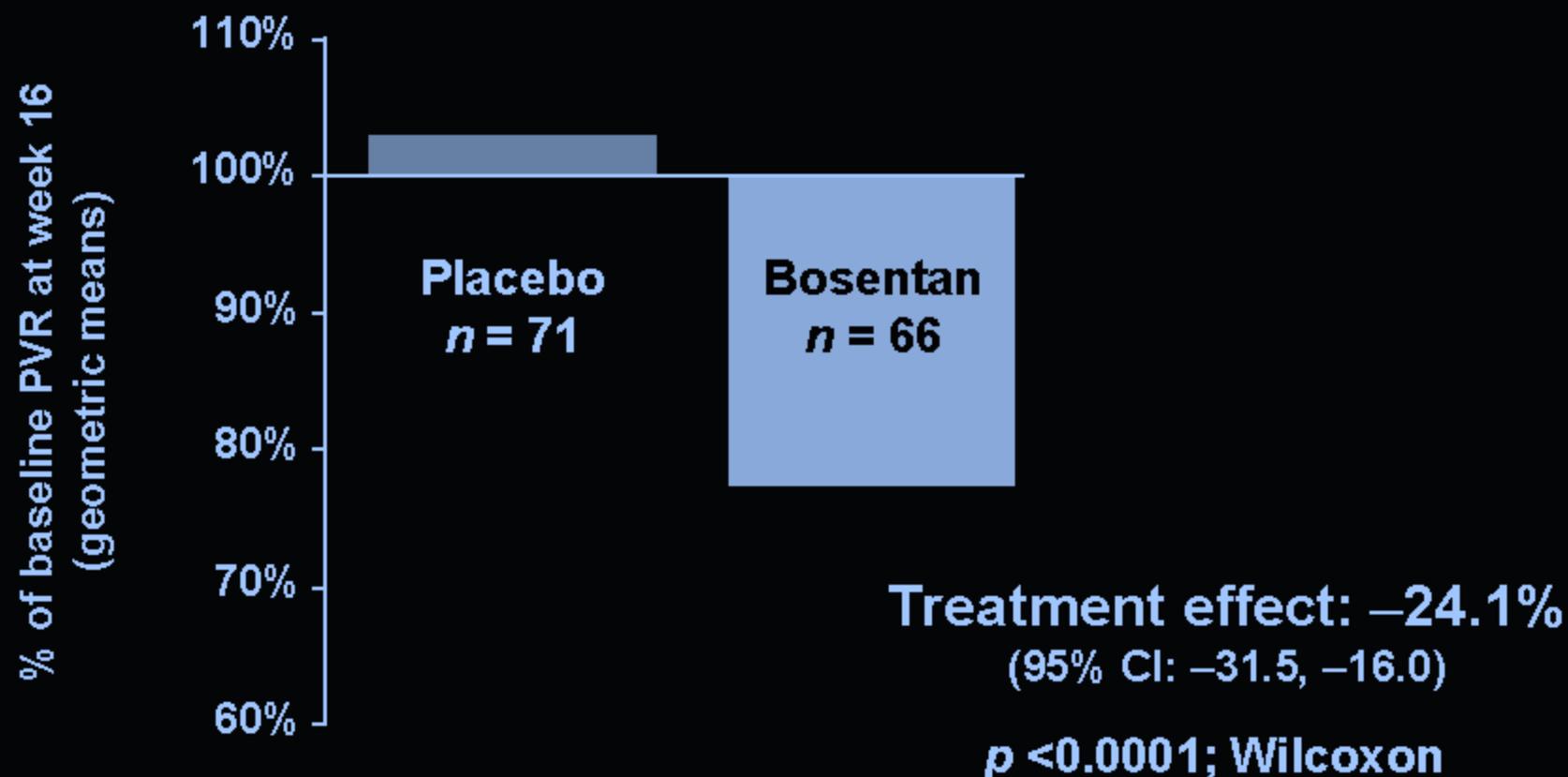
1.Nagaya, et al. *Chest* 2003; 2.Bresser, et al. *Eur Respir J* 2004; 3.Scelsi, et al. *Ital Heart J* 2004. 4.Cabrol, et al. *J Heart Lung Transplant* 2007. 5.Bonderman, et al. *Chest* 2005; 6.Hoeper MM, et al. *Chest* 2005; 7.Hughes, et al. *Thorax* 2005; 8.Hughes, et al. *Eur Respir J* 2006; 9.Seyfarth, et al. *Respiration* 2006; 10.Ghofrani HA, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 11. Skoro-Sajer N, et al. *J Thromb Haemost* 2007

# TRAITEMENT MEDICAL

## ETUDE BENEFIT: RESULTATS

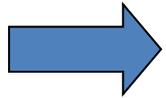
- 137 patients évaluable
- **RAP : effet traitement -24,1%**  
IC 95% : -31,5 à -19%,  $p < 0,0001$
- **Pas d'effet sur TM6 : effet ttt + 2,2m**  
IC 95% : -22,5 à +26,  $p = 0,5449$
- Amélioration sur certains critères secondaires (BNP, index cardiaque)

# Critère de jugement principal: RAP



# TRAITEMENT MEDICAL

## ETUDE BENEFIT: RESULTATS



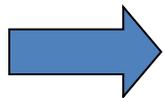
Amélioration hémodynamique

**MAIS** pas d'amélioration des capacités  
d'exercice

# TRAITEMENT MEDICAL

## AUTRES ETUDES :

- **AIR** : évalue l'efficacité de l'iloprost inhalé vs placebo = 57 patients
- Etude monocentrique évaluant l'efficacité du sildénafil = 19 patients



## MEMES RESULTATS

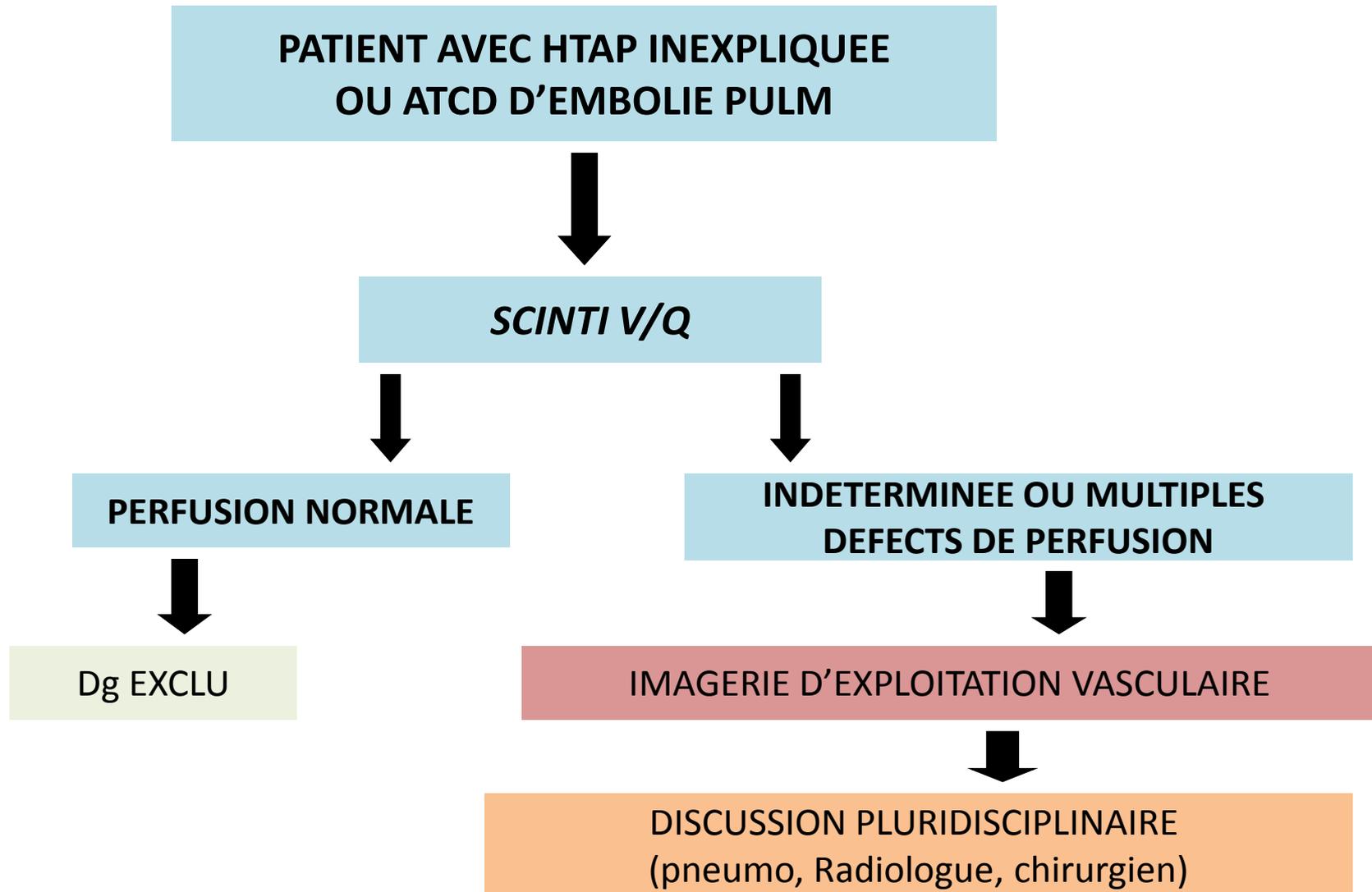
*Au final aucune des 3 études n'a montré d'effet positif des traitements médicamenteux sur le TM6*

# TRANSPLANTATION PULMONAIRE

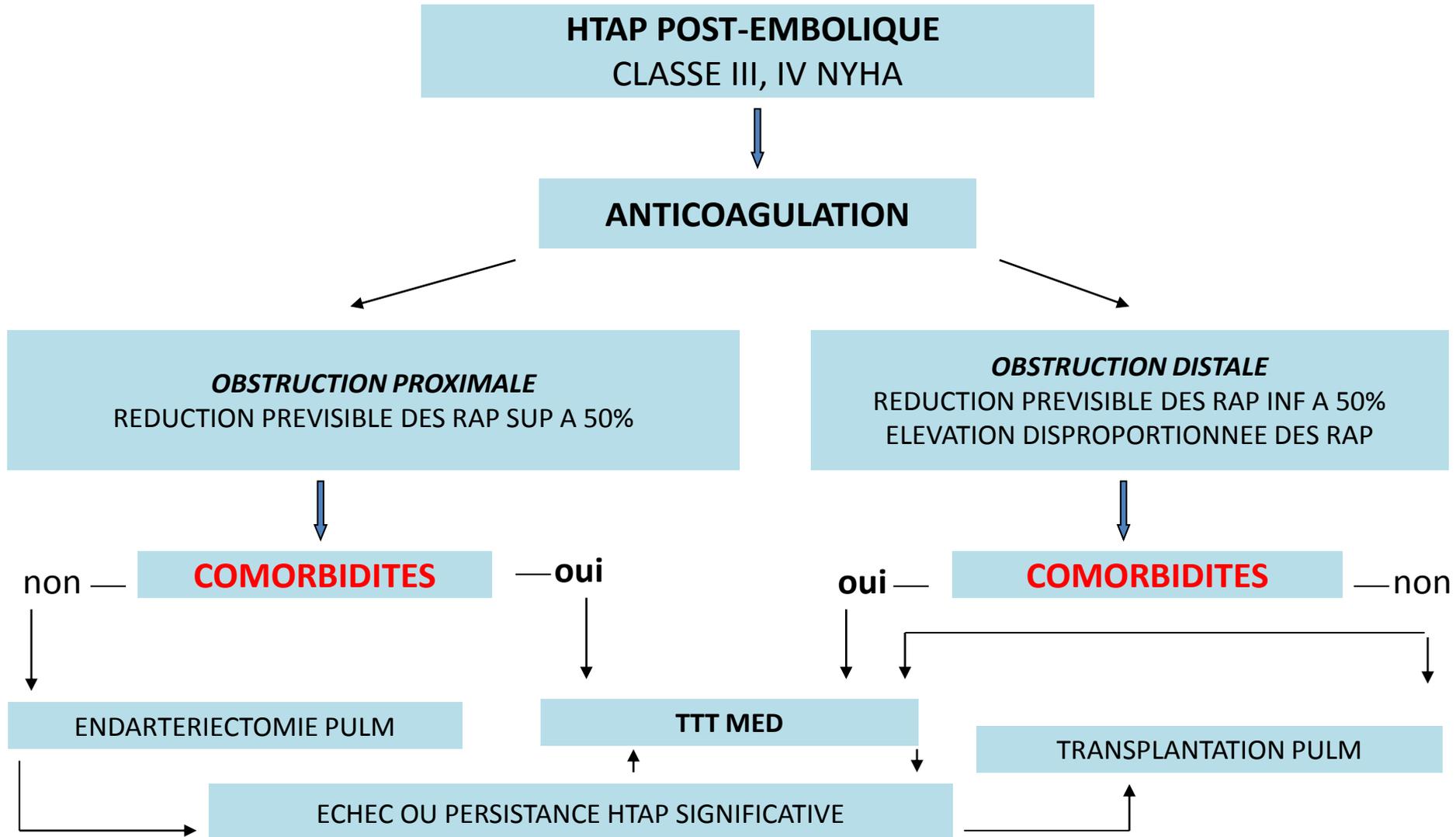
- Dernière intention : âge < 55 ans, PAP > 60, IC < 2,2
- Bipulmonaire ou cardiopulmonaire (préférée)

Transplantation pulmonaire (n = 101)	Cœur-poumon (n = 70)	Bi-poumon (n = 28)	Mono-poumon (n = 3)	Mortalité (%)
HTAP primitive (83)	10/59	6/21	1/3	20,5
HTAP post-embolique (18)	3/11	0/7	-	16,7
Mortalité (%)	18,6	21,4	33	19,8

# TRAITEMENT : SYNTHÈSE



# TRAITEMENT : SYNTHÈSE



# TRAITEMENT : LES RECOMMANDATIONS 2009

- **Critères hémodynamiques** : HTAP pré-capillaire avec augmentation des résistances vasculaires pulmonaires + défauts de perfusion scintigraphiques
- **L'anticoagulation au long cours est recommandée.**
- **L'endartériectomie pulmonaire est le traitement recommandé lorsqu'il n'a pas de contre-indications**
- En cas d'évocation du diagnostic sur un angioscanner ou sur une angiographie, **le patient doit être adressé dans un centre référence**
- La sélection des patients doit se faire sur la localisation et l'extension du thrombus, le degré d'HTAP et la présence de comorbidités
- **Les traitements médicamenteux spécifiques doivent être indiqués chez les patients qui ne sont pas candidats à la chirurgie ou chez qui persiste une HTAP après chirurgie**

# Conclusion

---

- ♦ Pathologie rare possiblement sous estimée
- ♦ Savoir l'évoquer lors de la découverte d'une HTAP avec ou sans antécédent de MTEV (scintigraphie V/Q ++)
- ♦ Confirmation du diagnostic et évaluation de l'opérabilité par angiographie pulmonaire, angioscanner et KT droit
- ♦ La TBE est le seul traitement curatif
- ♦ Opérabilité dépendante de la localisation des lésions, de la relation entre obstruction anatomique et niveau des RVP
- ♦ Nécessité d'un système de classification préopératoire et d'un consensus sur l'opérabilité

# Conclusion

---

- ♦ **Aucun traitement spécifique de l'HTAP n'a l'AMM pour le traitement de l'HTP PE**
- ♦ **Intérêt potentiel du traitement médical**
  - **Chez les patients avec obstruction distale**
  - **Chez les patients avec HTP persistante après TBE**
- ♦ **Une seule étude (BENEFIT) menée spécifiquement dans cette population de patients avec un effet positif sur l'hémodynamique mais pas sur les capacités à l'effort**
- ♦ **Le rôle du traitement médical doit être évalué dans des études complémentaires (critères de jugement?)**