

CNCH 2022 Tous droits réservés Toute



Approche diagnostique

Olivier Sanchez
Université Paris Cité
Service de Pneumologie et Soins Intensifs, HEGP
Centre de Compétences Maladies Rares Pulmonaires
INSERM UMR-S 1140

CNCH Paris 2022

Tous droits réservés Toute reproduction même partielle interdite

Tous droits réservés Toute reproduction même partielle interdite

Liens d'intérêt

J'ai reçu des contreparties financières pour des conférences, ainsi que des invitations en congrès de la part des laboratoires :

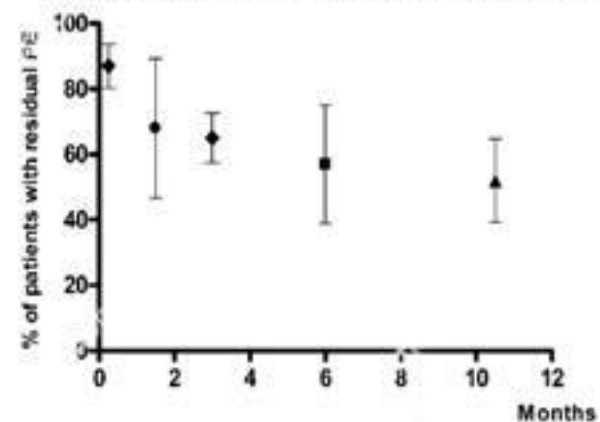
- MSD France, BAYER, BMS, Pfizer, Sanofi Aventis, Boehringer Ingelheim, Inari, Boston Scientifics,

« Les présentations des orateurs au cours de cette réunion d'information à caractère exclusivement médical et scientifique organisée par MSD France (MSD Vaccins) sont destinées à clarifier l'état de la science et de la recherche sur les pathologies et leur prise en charge, un domaine thérapeutique ou un sujet donné en lien avec les besoins des professionnels de santé et des patients. MSD France rappelle que les informations partagées au cours de cette réunion n'ont pas de vocation promotionnelle et ne sont en aucun cas destinées à se substituer aux recommandations thérapeutiques en vigueur. Le Bon usage des médicaments éventuellement cités et leur place dans la stratégie thérapeutique doivent toujours être respectés. Les informations présentées sont fournies à titre d'accompagnement aux professionnels de santé ; elles reflètent l'opinion des orateurs et pas nécessairement celle de MSD France ni de sa maison mère Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA, et de ses filiales. »

Evolution après une EP: enseignement des études

- Chez les patients qui survivent à une EP:
 - Résolution des caillots (fibrinolyse physiologique) ⇒ reperfusion de la circulation pulmonaire et normalisation hémodynamique en 10-21 jours¹
- **56%** des patients se plaignent d'une dyspnée après une EP ⁵
 - La majorité d'entre-eux rapporte la persistance d'une dyspnée ou l'aggravation d'une dyspnée antérieure à l'EP
- **44%** des patients gardent une dysfonction VD persistante 1 an après une EP ⁴
- **20 à 50%** des patients gardent une obstruction vasculaire pulmonaire résiduelle (scinti V/Q) 1 an après une EP ^{2,3}
 - Les patients avec séquelles sont plus dyspnéiques, ont une limitation fonctionnelle (↓ TM6) et une PAPs + élevée ²

Residual thrombo-embolism in patients with PE



¹ Dalen *et al* N Engl J Med 1969

² Nijkeuter *et al* Chest 2006

³ Sanchez *et al* JTH 2010

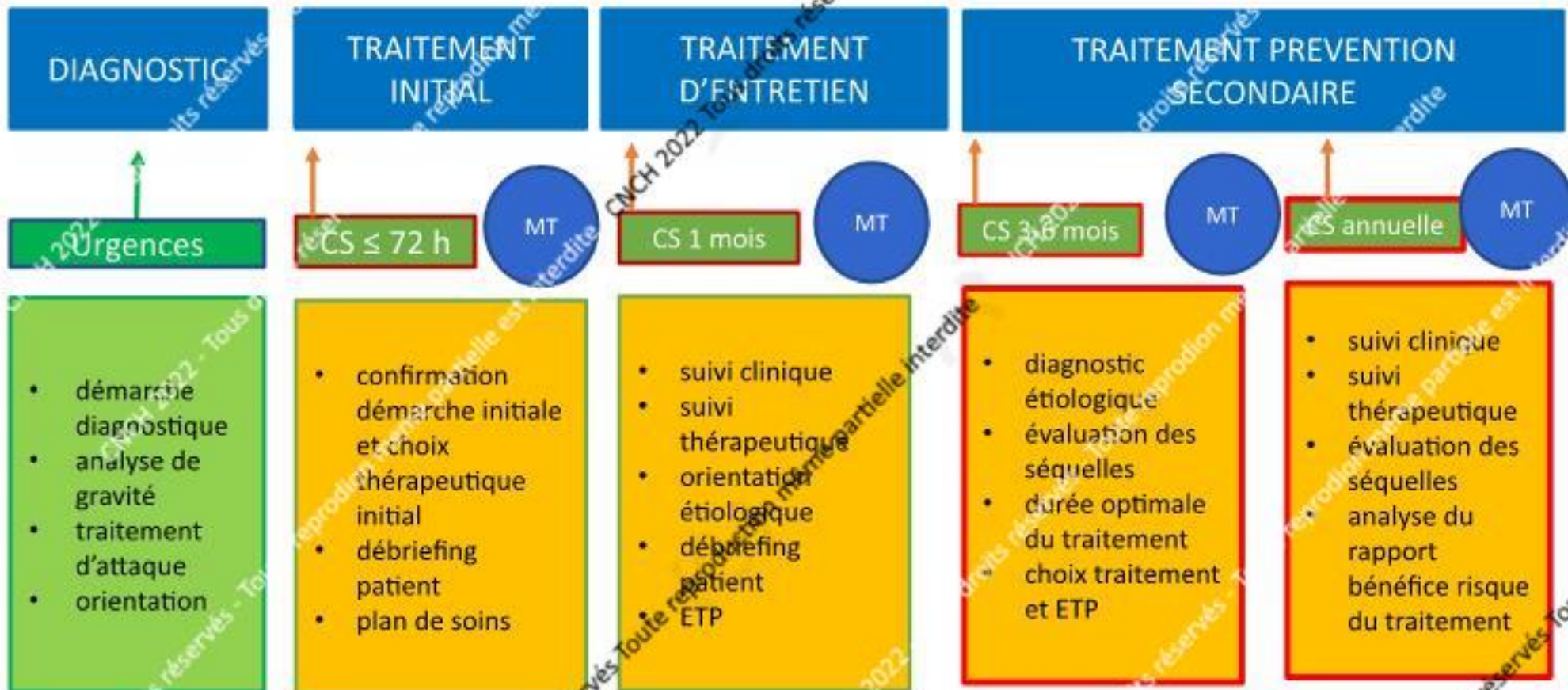
⁴ Ribeiro *et al* Circulation 1999

⁵ Klok *et al* Eur J Intern Med 2008

Suivi après une EP: pourquoi faire?



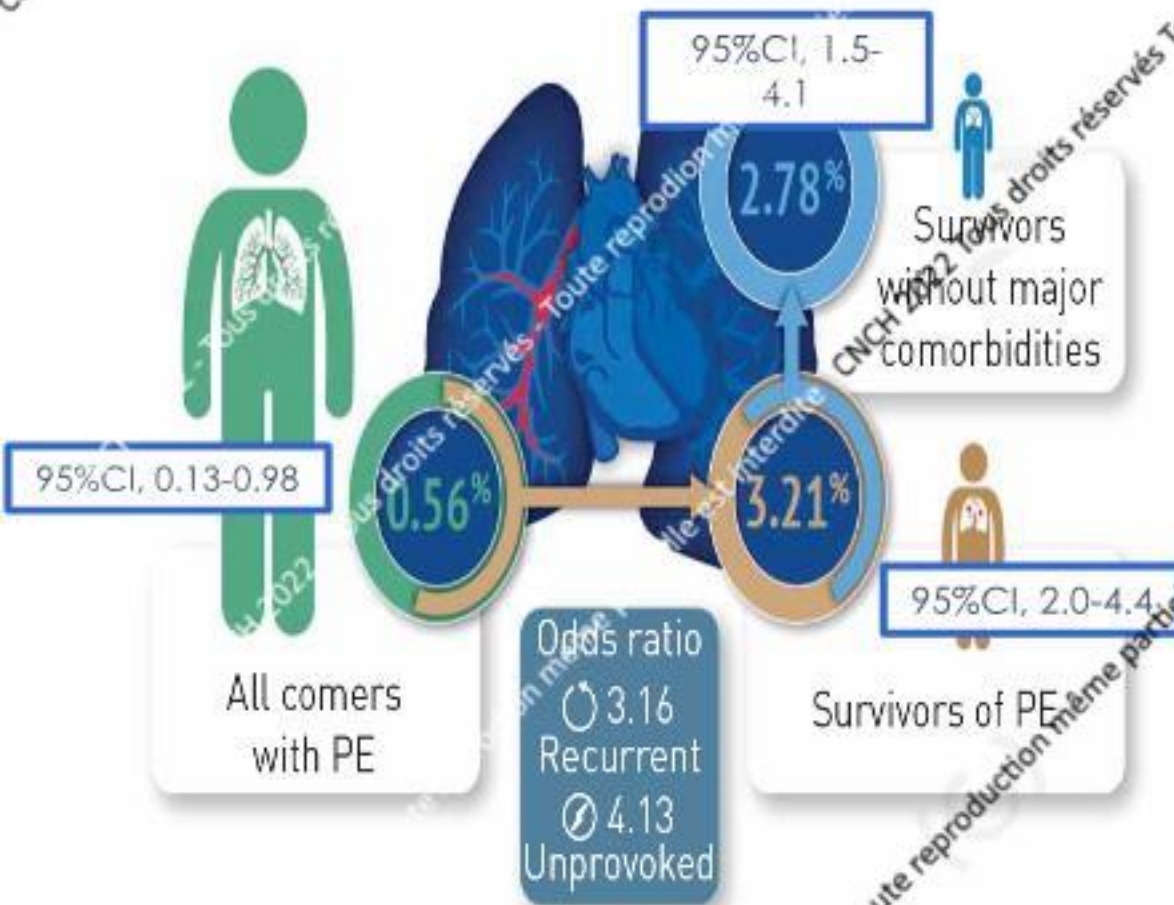
T0 1. mois 3-6 mois



Faut-il rechercher une HTP-TEC?

CNCH 2022 Tous droits réservés Toute

reproduction meme partielle est inter



■ R211 - Il est recommandé de ne pas réaliser de dépistage systématique d'HTP-TEC chez tous les patients au décours d'une EP (Grade 1-).

ts réservés Toute reproduction meme partielle interdite

droits réservés Toute repr

Risk factors for CTEPH after PE

Risk factor	Odds Ratio	95% CI
Unprovoked PE	4.1	2.1–8.2
Recurrent VTE	3.2	1.7–5.9

- Ende-Verhaar YM et al. *Eur Respir J* 2017;49:1601792.

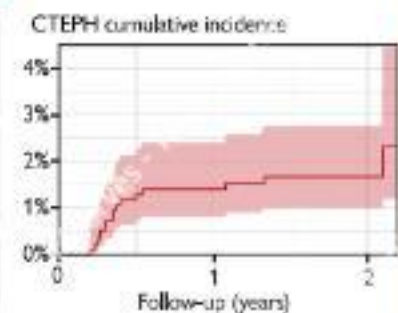
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impairment after pulmonary embolism: the FOCUS study

Luca Valerio^{1,2}, Anna C. Mavromanoli¹, Stefano Barco^{1,3}, Christina Abele^{1,4}

European Heart Journal (2022) 00, 1-2
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac206>



FOCUS



Median time to CTEPH diagnosis
129 days

Cumulative incidence
CTEPH 2.3% (95% CI 1.2-4.4%)
PPE 16.0% (95% CI 12.8-20.8%)

1098 Patients with acute PE enrolled

1017 Patients analyzed for CTEPH

1880 Patients analyzed for PPE

Echocardiographic criteria

- RV basal diameter
- RA end-systolic area
- TAPSE
- LV eccentricity index
- RA pressure (estimated)
- Tricuspid regurgitant jet velocity
- Pericardial effusion

Clinical, functional or laboratory criteria

- Persistent/worsening symptoms
- Clinical RV failure
- Syncope
- WHO functional class
- Six-minute walking distance
- BNP or NT-proBNP plasma levels
- Cardiac/pulmonary exercise testing

- Femmes: 45% / âge: 64 ans
- Suivi médian après EP: 732 jours
- Mortalité globale: 5.5%
- Récidive EP: 1.9%
- Hémorragie majeure: 8.6%
- Suivi systématique des patients après une EP +++

Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism

Thromb Haemost 2014; 112:

Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism

Laurent Guérin¹; Francis Couturaud²; Florence Parent³; Marie-Pierre Revel⁴; Florence Gilhaizeau⁵; Benjamin Planquette¹; Daniel Pontal¹; Marie Guégan²; Gérald Simonneau³; Guy Meyer^{1,6}; Olivier Sanchez^{1,6}



Patient	Initial PE			During follow-up								
	Age (years)	sPAP (mmHg)	RV/LV	MRC	VTR (m/s)	sPAP (mmHg)	RV/LV	Time to RHC (months)	FAP (mmHg)	mPAP (mmHg)	CO (l/min)	PVR (UI)
1	71	45	0.9	2	3.8	73	1.1	27	11	54	4.9	8.8
2	74	70	1.1	3	5.4	132	1.3	7.2	10	58	3.2	16.1
3	81	81	1.3	5	4.7	100	1.4	7.4	7	52	3.1	11.6
4	77	84	1.1	2	3.5	58	NA	70	7	30	6.2	2.9
5	70	43	0.5	2	4.2	75	0.7	22.7	4	36	5.7	4.6
6	75	62	0.5	2	2.8	56	0.7	3	3	30	3.7	6.1
7	72	102	0.8	2	4	81	1.1	6.6	4	53	4.5	10.7
Mean	75	75	0.97					13.7	7	45	4.5	7.5
± SD	4	20	0.3					9	3	12	1.2	3.5

CT Signs of CTEPH at the time of acute PE

Among 120 patients who had spiral CT for diagnosis of acute PE

	CTEPH + (n=7)	CTEPH - (n=99)
Organised mural thrombi, yes / no, (%)	6 (86) / 1 (14)	20 (20) / 79 (80)
Arterial webs or bands, yes / no, (%)	4 (57) / 3 (43)	3 (3) / 96 (97)
Dilated bronchial arteries, yes / no, (%)	1 (25) / 3 (75) ¹	13 (13) / 76 (87)
Mosaic parenchymal perfusion pattern, yes / no, (%)	6 (86) / 1 (14)	27 (27) / 70 (73)
Presence of at least two CT signs, yes / no, (%)	7 (100) / 0 (0)	19 (19) / 80 (81)

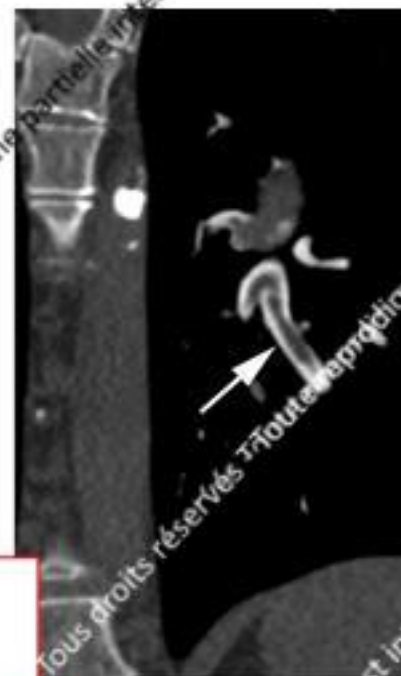
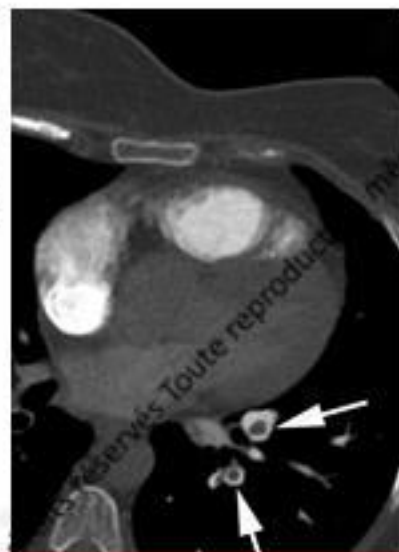
¹Due to the quality of injections in bronchial arteries, this sign was interpretable in only 4 out the 7 CT.

Differentiating acute from Chronic thromboemboli on CT

	Acute	Chronic
Direct features	<p>Preserved calibre of the vessel</p> <p>Central or eccentric filling defect</p>	<p>Vessel narrowing</p> <p>Calibre change</p> <p>Intimal irregularities</p> <p>Laminated thrombus</p> <p>Webs / Bands</p> <p>Complete amputation of the vessel</p>
Indirect features	<p>Right ventricular enlargement (if PE is severe)</p>	<p>Increased calibre of main pulmonary artery</p> <p>Right ventricular enlargement and hypertrophy</p> <p>Prominence of bronchial arteries</p>
Parenchymal features	<p>Triangular subpleural consolidation or ground glass with fine reticular changes</p>	<p>Mosaic perfusion</p> <p>Subpleural scar / cavitation</p> <p>Focal pleural thickening</p>

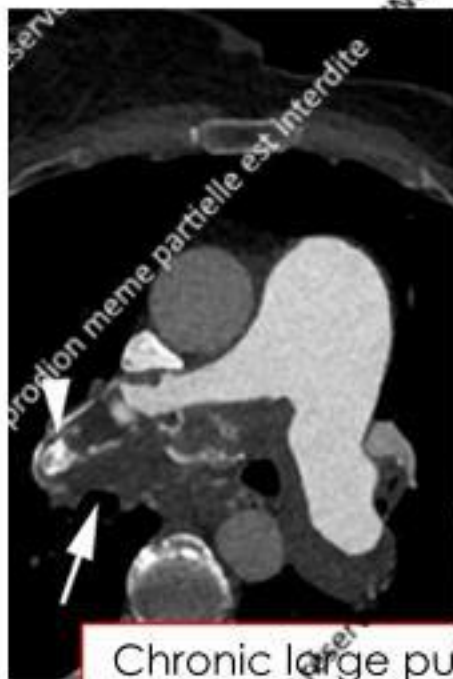
Direct
features

Acute PE

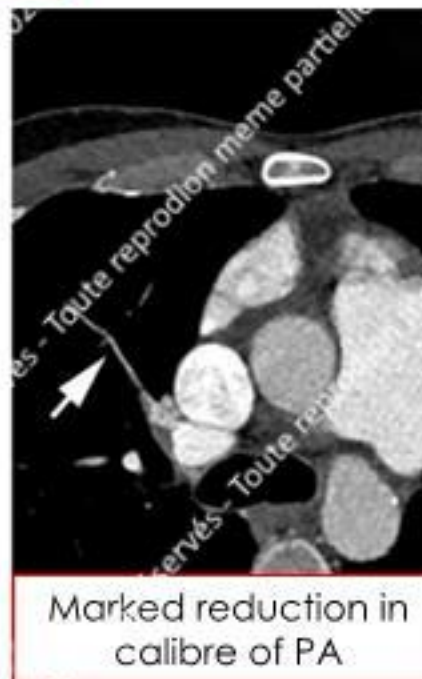
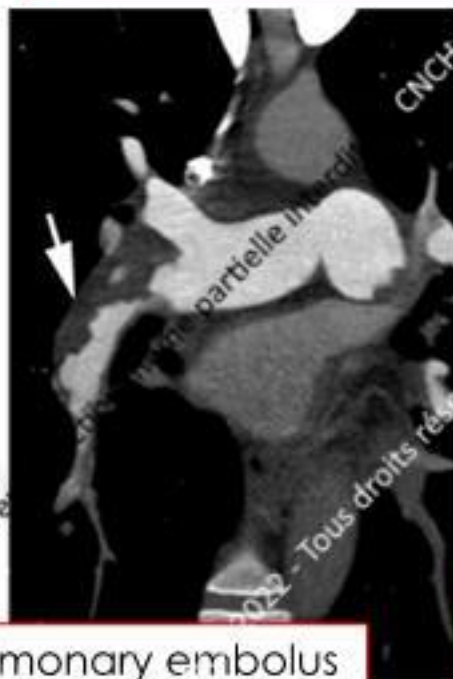


Central filling
defect

CTEPH



Chronic large pulmonary embolus

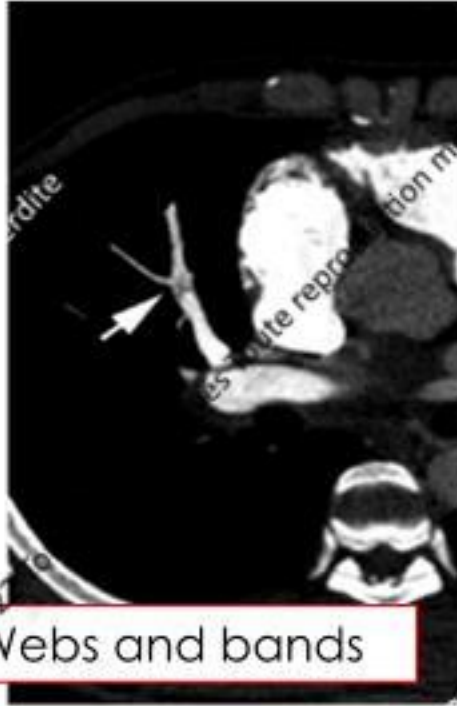


Marked reduction in
calibre of PA

elle est info

Direct features

CTEPH

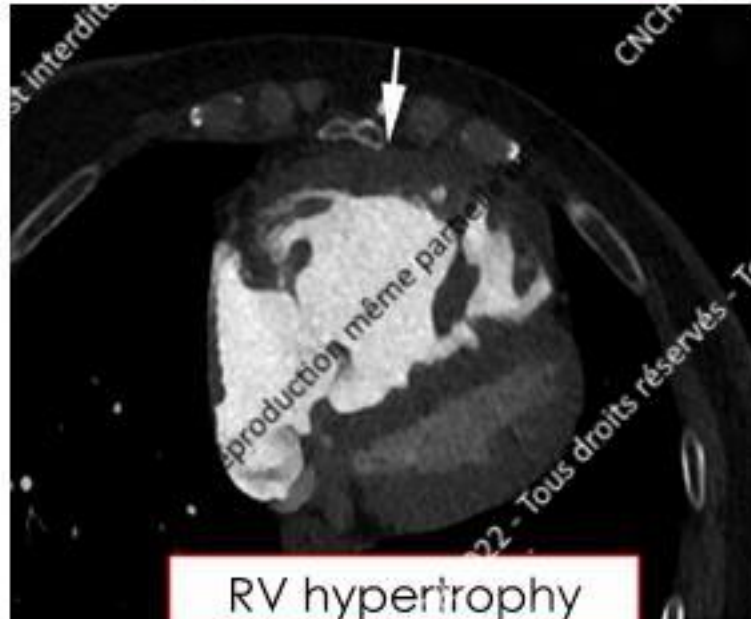


Webs and bands



Indirect features

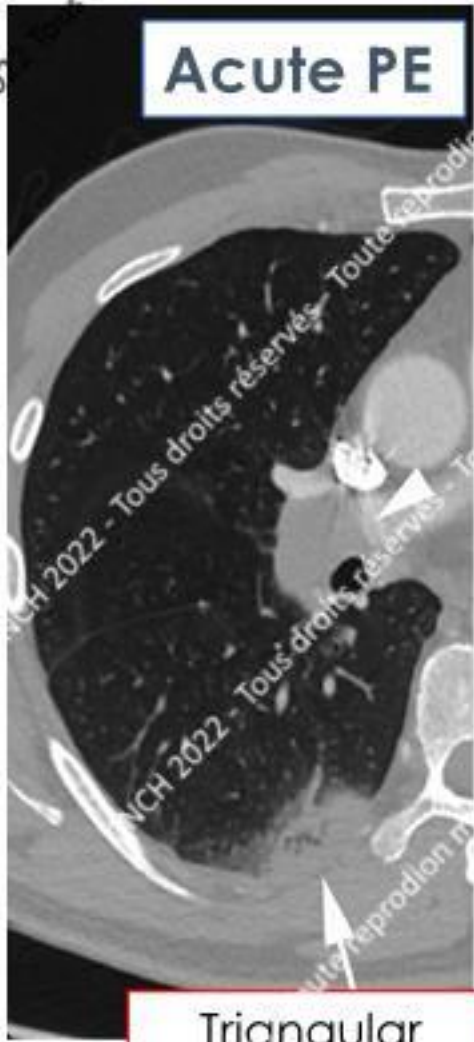
CTEPH



RV hypertrophy

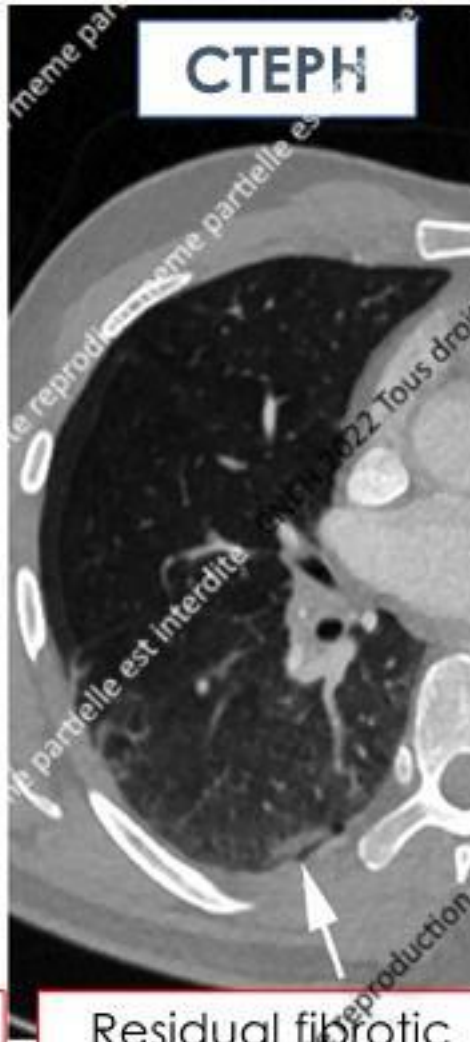
Parenchymal features

Acute PE



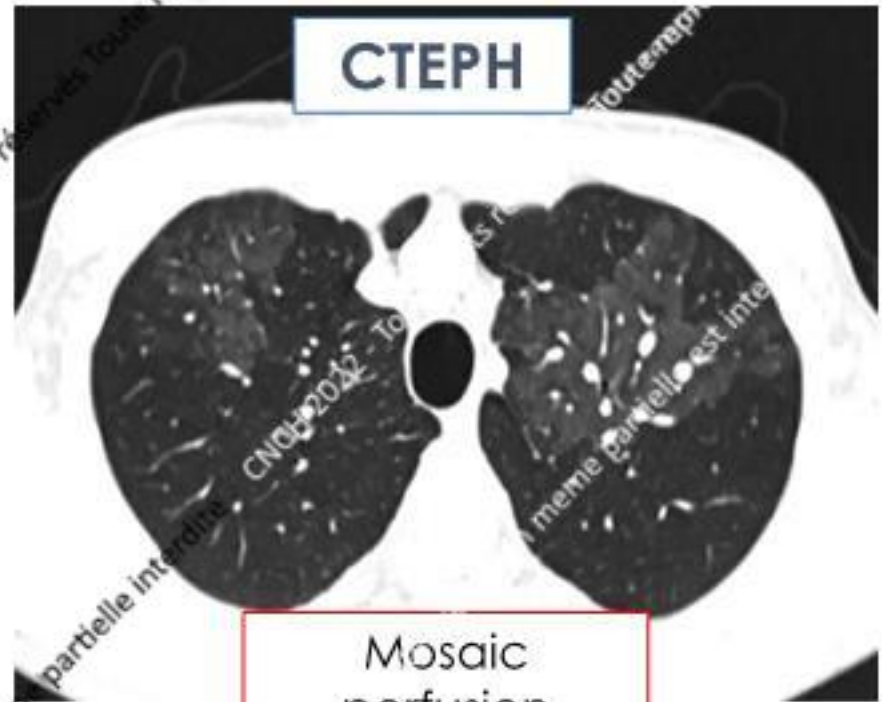
Triangular subpleural consolidation

CTEPH



Residual fibrotic band & pleura thickening

CTEPH



Mosaic perfusion

CTEPH diagnostic algorithm for symptomatic patients

PH work-up

CTEPH suspected from history of PE^a or risk factors for CTEPH

- Après une EP aiguë ou récidivante
 - Après 3 mois d'anticoagulation
 - Lune de miel
 - Dyspnée d'effort
 - Hémoptysie
 - Signes d'insuffisance cardiaque droite
 - Souffles thoraciques +++
 - **La première présentation d'une HTPPE peut mimer celle d'une EP « aiguë » (TDM⁺⁺/ PAPs+++)**
- Sans antécédent connu d'EP:
 - Diagnostic fait dans le cadre du bilan d'une HTAP

Clinical conditions predisposing for CTEPH

Retrospective study comparing 433 patients with CTEPH vs 254 patients with other non thromboembolic PH

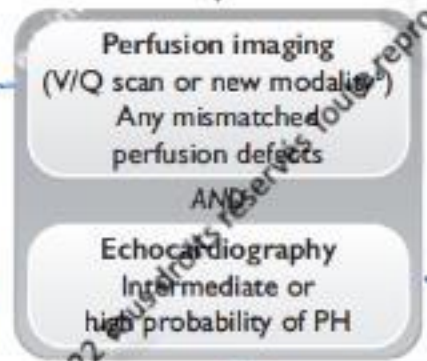
Condition	OR (95% CI)	p
Ventriculo-atrial shunt or infected pace-maker	76.40 (7.67-10350.62)	<0.001
Splenectomy	17.87 (1.56-2438.07)	0.017
Thyroid hormone replacement	6.10 (2.73-15.05)	<0.001
APA / LAC	4.20 (1.56-12.21)	0.004
Malignancy	3.76 (1.47-10.43)	0.005
Previous VTE	4.52 (2.35-9.12)	<0.001
Recurrent VTE	14.49 (5.40-43.08)	<0.001

Bonderman ERJ 2009;33:325-331

CNCH 2022 Tous droits réservés. Toute

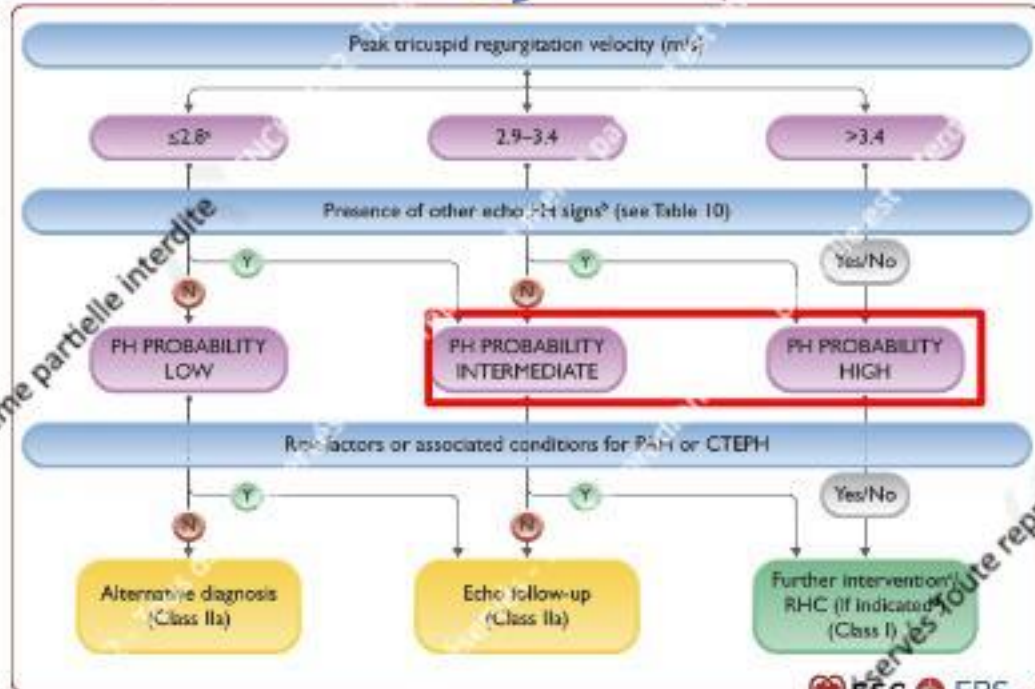
elle est inte

CTEPH diagnostic algorithm for symptomatic patients



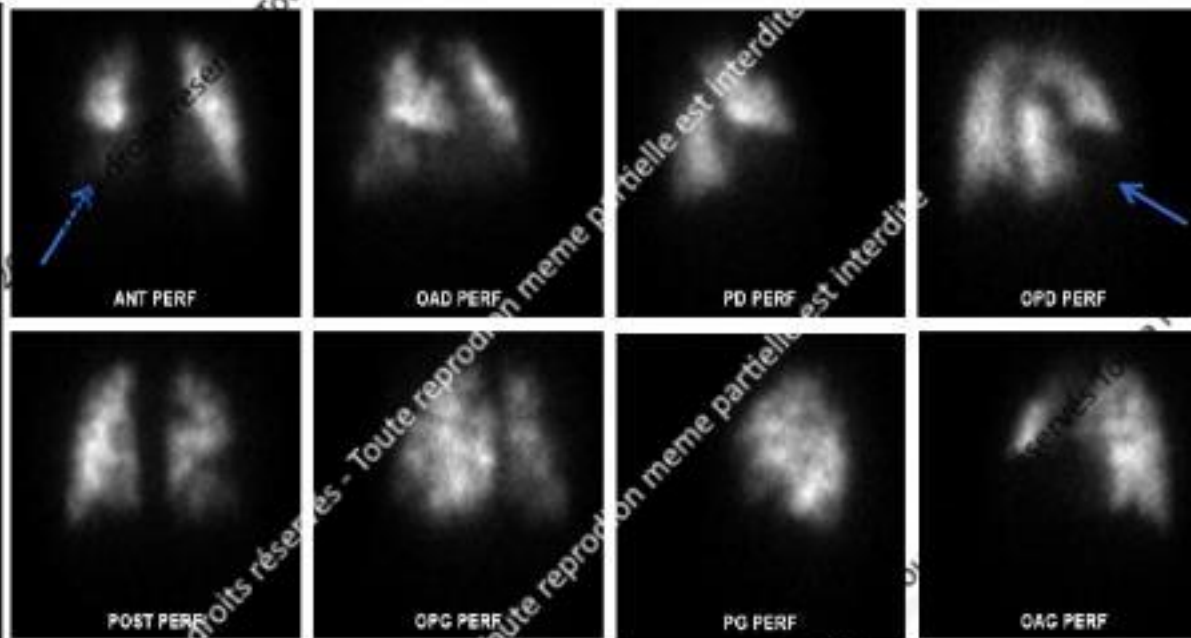
Scintigraphy

Indicator	V/Q (1)*	V/Q (2)†	CTPA
Sensitivity (%)	97.4	96.2	51.3
Specificity (%)	90	94.6	99.3
Accuracy (%)	92.5	95.2	82.8
NPV (%)	98.5	97.9	79.7
PPV (%)	83.5	90.3	97.6

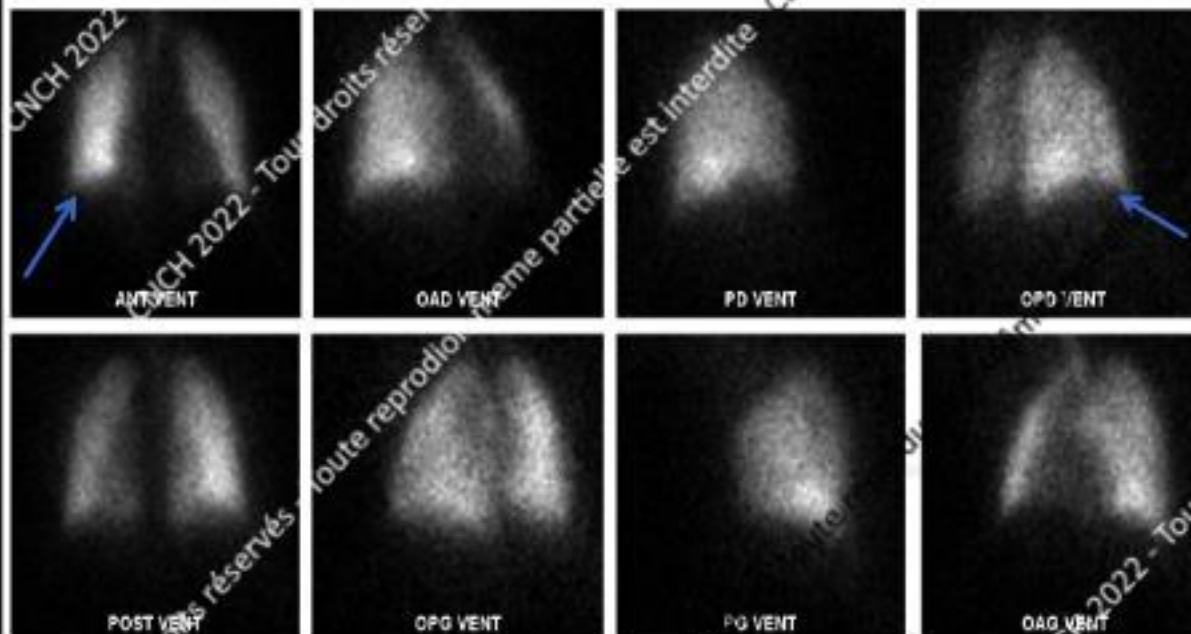


*Intermediate with high-probability scans as indicative of CTEPH.
 †Only high-probability scans as indicative of CTEPH.
 NPV = negative predictive value; PPV = positive predictive value.

Tunariu J Nucl Med 2007;48:680-4



SCINTIGRAPHIE PULMONAIRE DE VENTILATION



Scinti V/Q planaire vs SPECT avec ou sans CT

Avantages sur acquisition planaire :

- Pas de superposition
- Meilleure caractérisation des défauts : taille, forme, localisation
- Segment basal médial
- Couplage au TDM thoracique (SPECT-CT) pour visualiser des anomalies parenchymateuses
- Validation dans HTP-TEC?

CNCH 2022 Tous droits réservés Toute

elle est inte

CTEPH diagnostic algorithm for symptomatic patients

PH work-up CTEPH suspected from history of PE^a or risk factors for CTEPH

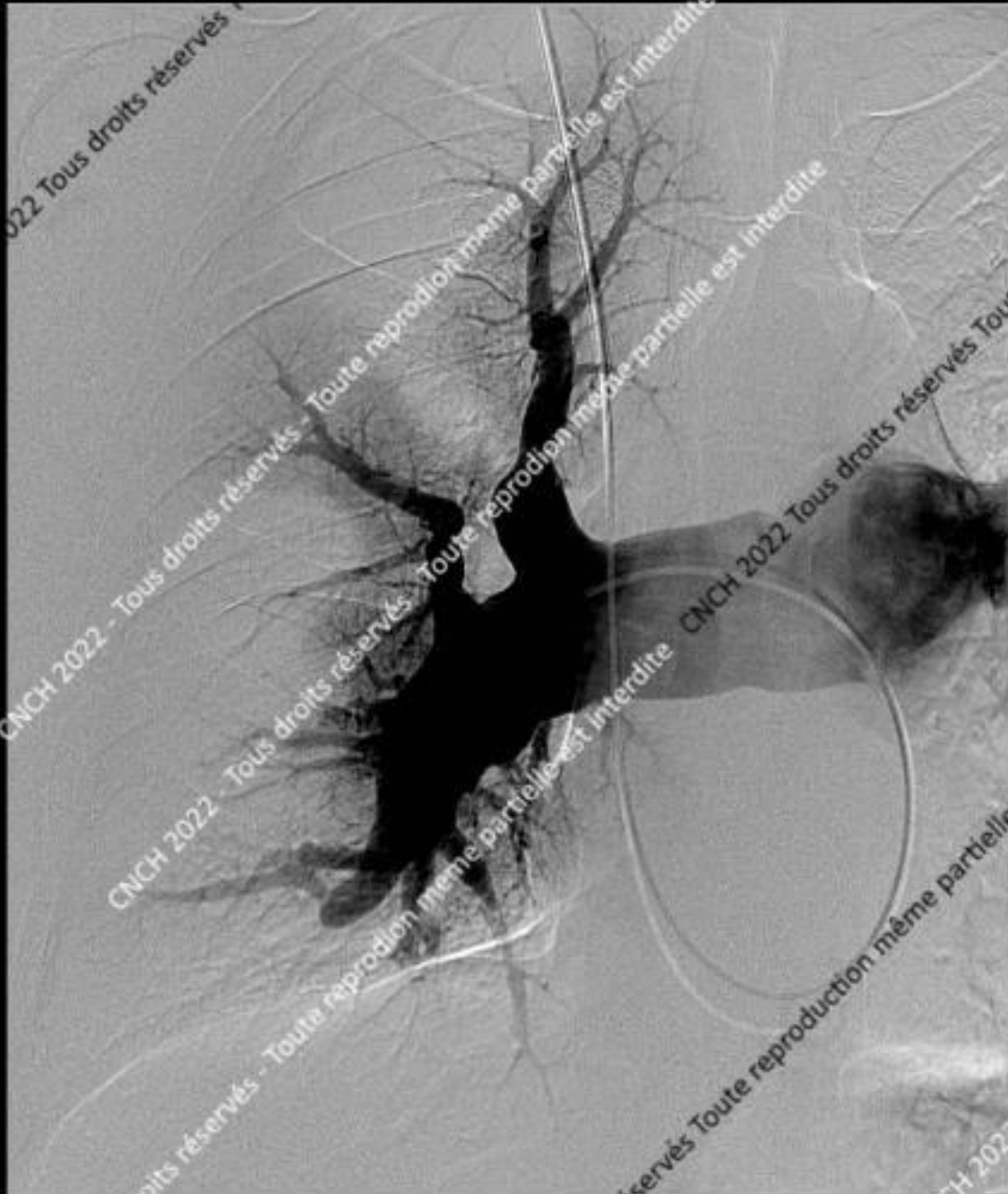
Perfusion imaging (V/Q scan or new modalities)
Any mismatched perfusion defects
AND
Echocardiography
Intermediate or high probability of PH



Refer to CTEPH/PH centre
Comprehensive work-up^d
(Table 14, ReCo Table 2)

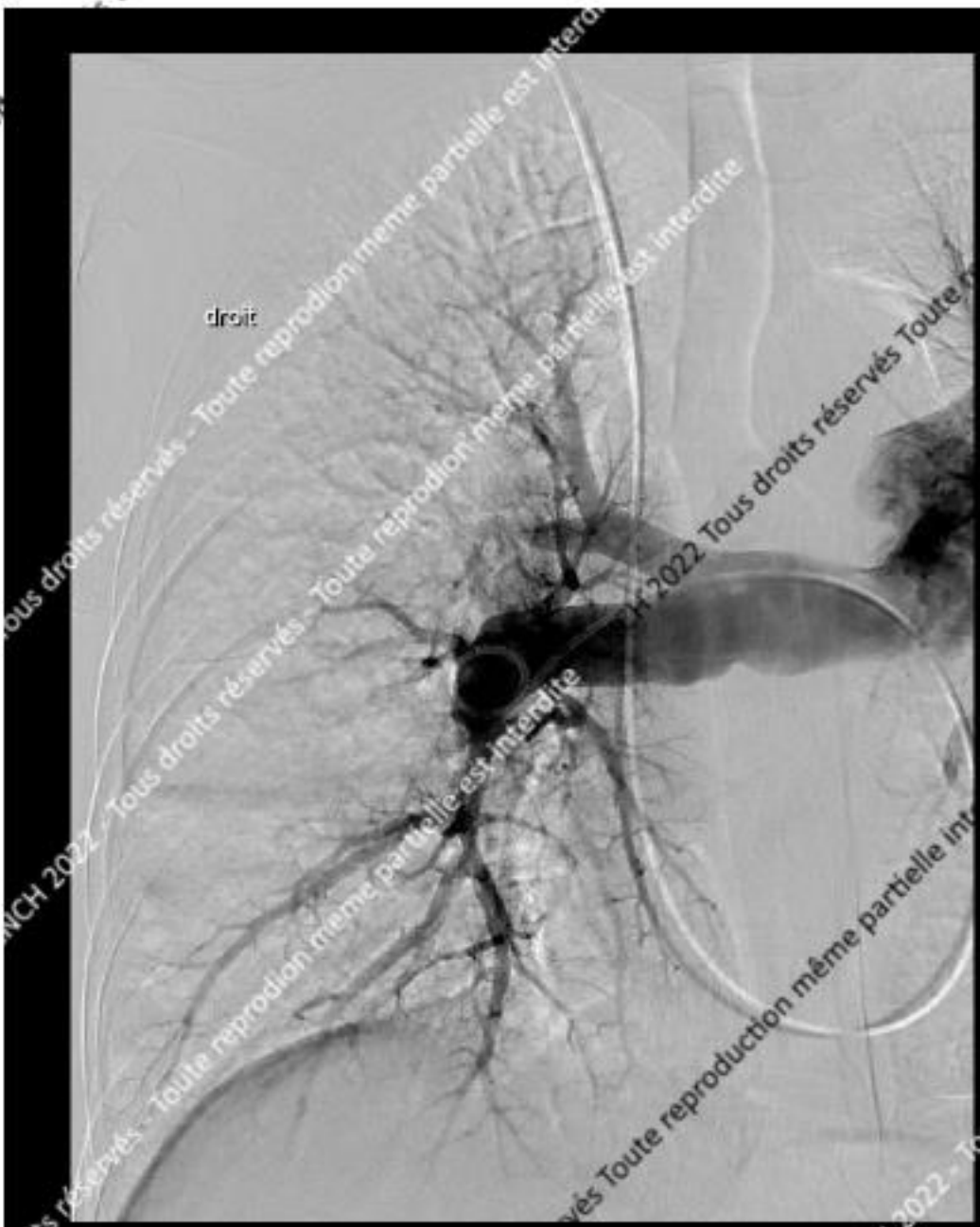
CTPA + DSA when CTPA is inconclusive AND RHC

Tous droits réservés Toute repr



Angiographie pulmonaire

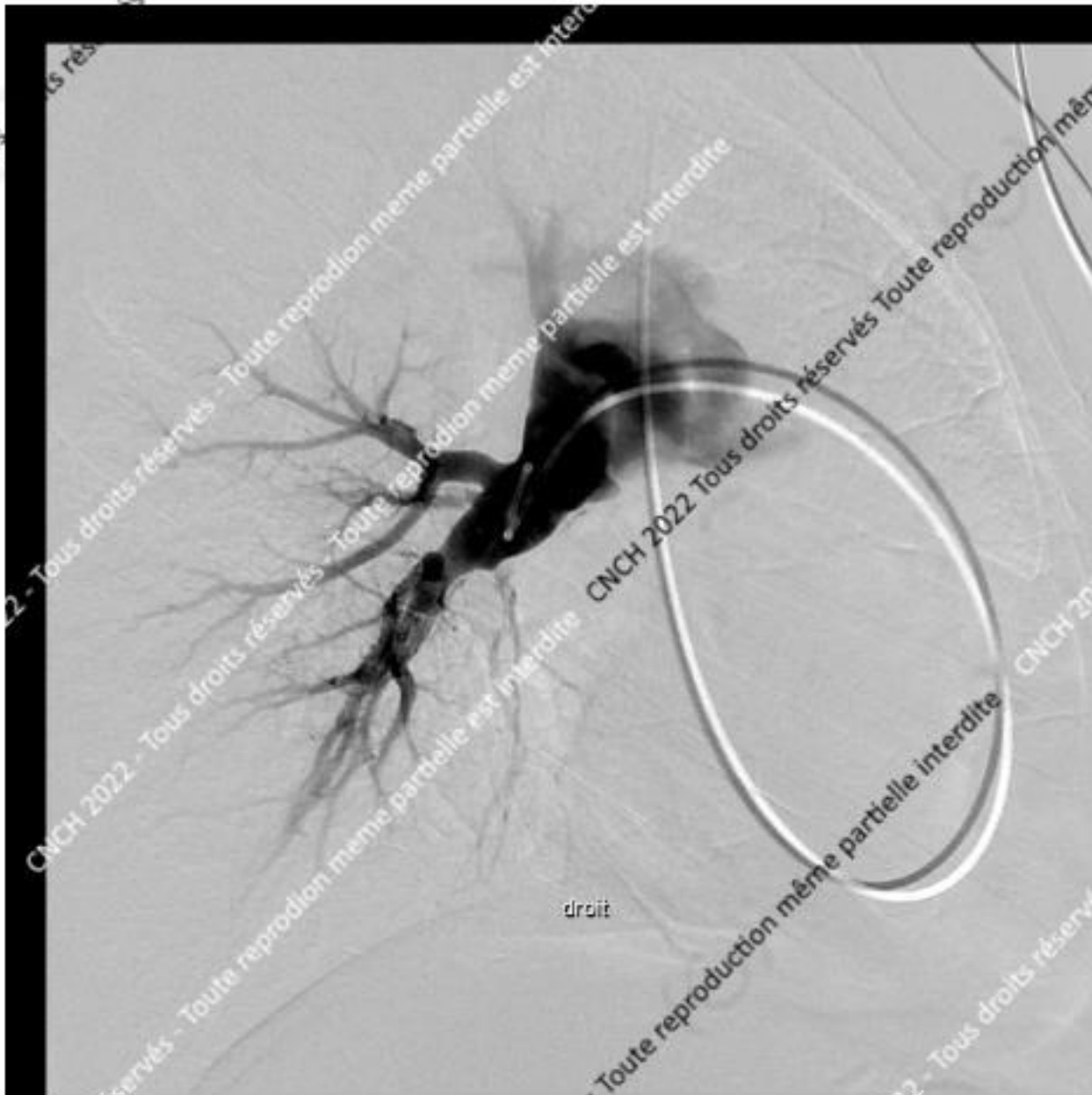
- Technique rigoureuse
- Plusieurs incidences
 - Face droite
 - Profil droit
 - OAG
 - Profil gauche



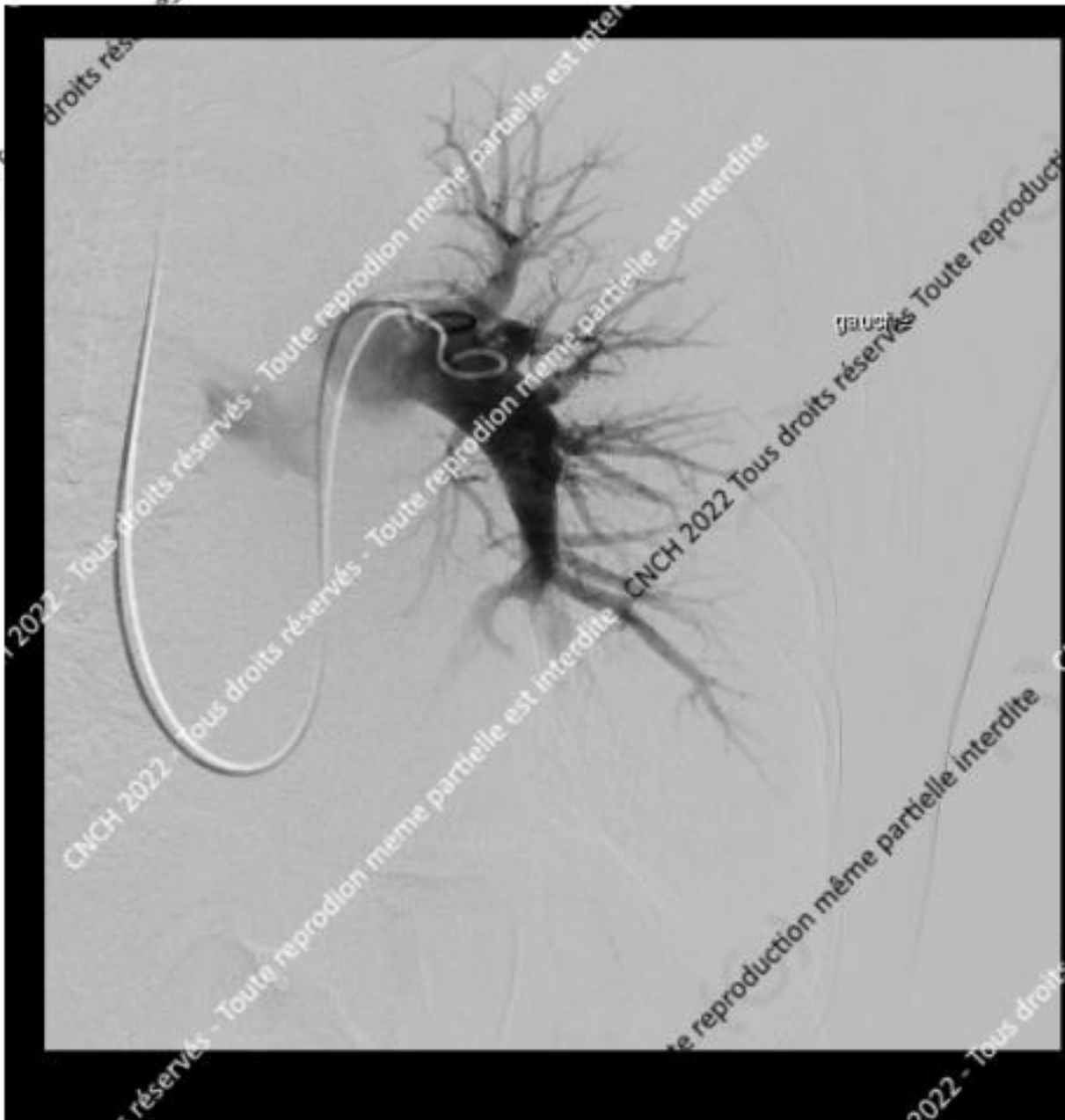
27/07/2017 12:00:56
HEGP
IODINE
C : 2047 W : 4095
Zoom : 74%



27/07/2017 12:01:12
HEGP
IODINE
C : 2047 W : 4095
Zoom : 74%

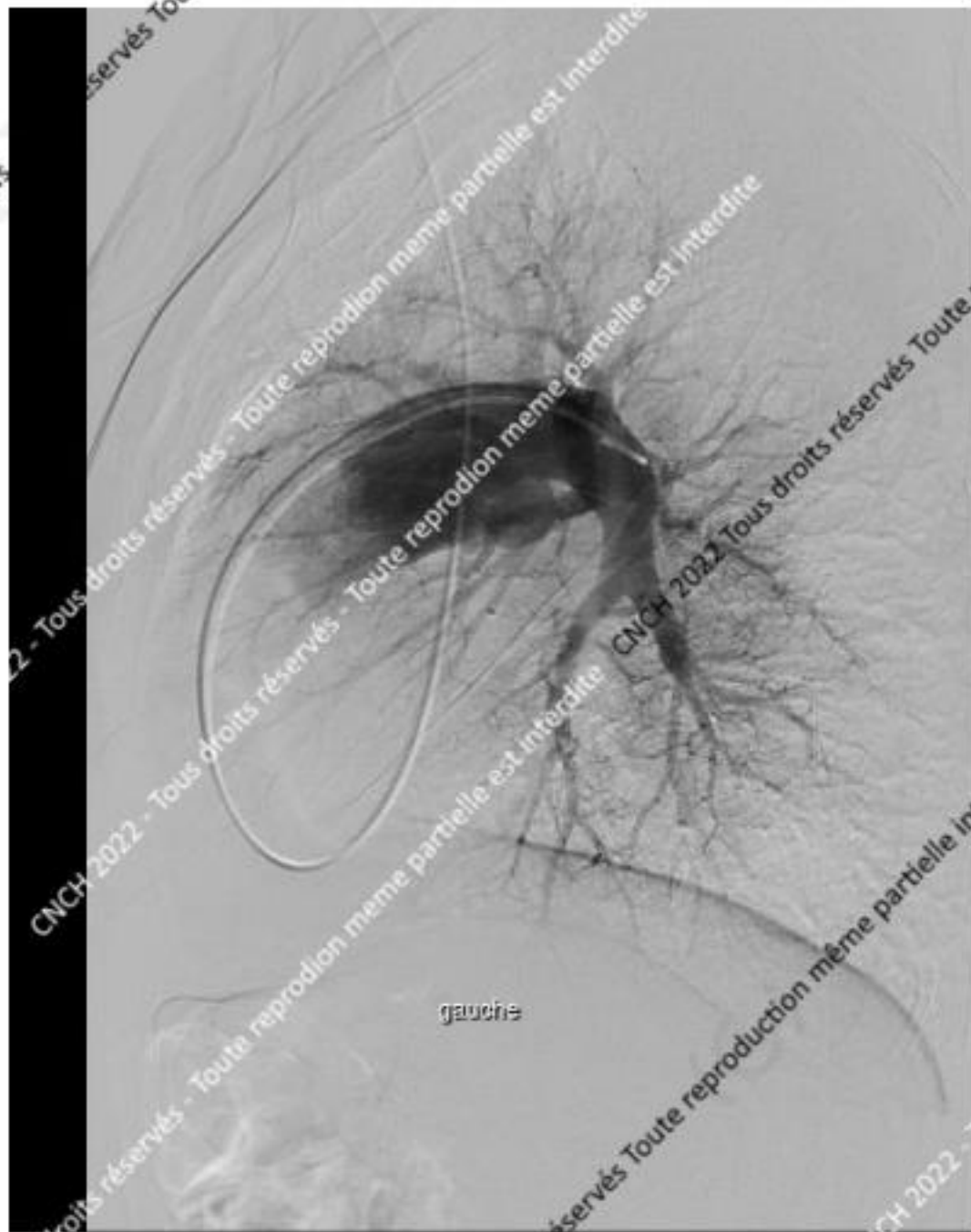


droit



Hop European G Pompidou
IODINE
C : 2047 W : 4095
Zoom : 53%





23/11/2017 13:16:10
Hop Europeen G Pompidou
IODINE
C : 2047 W : 4095
Zoom : 53%

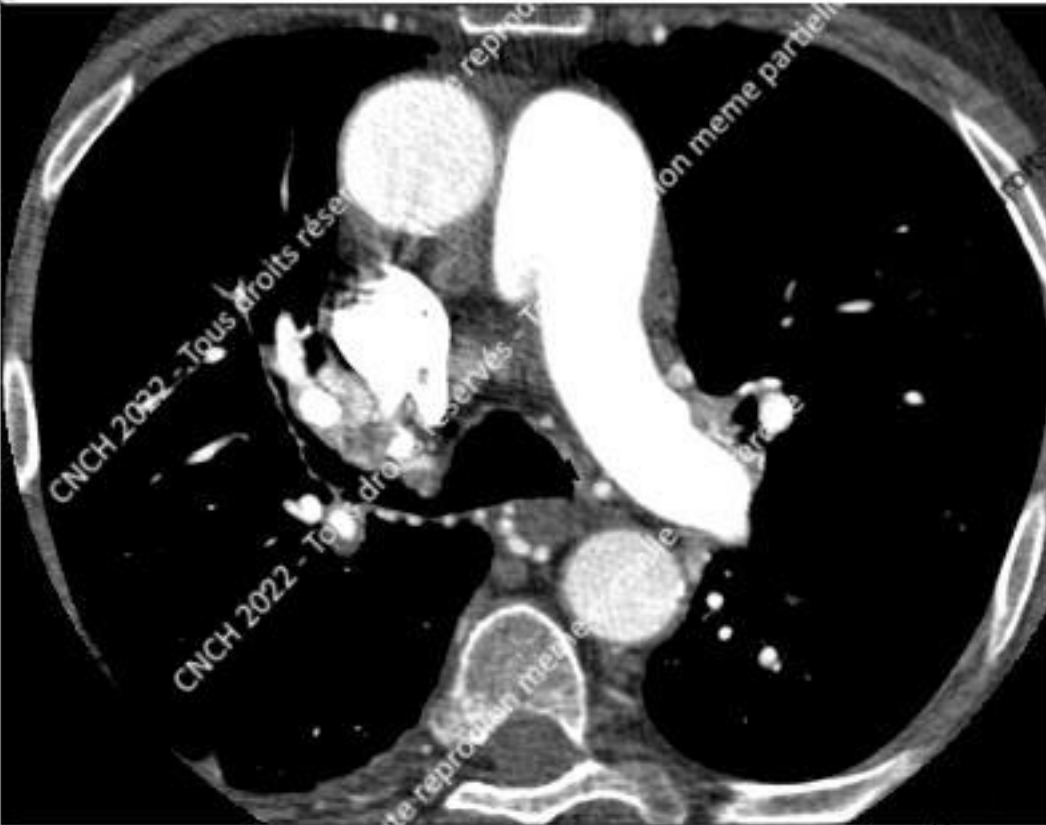


CNCH 2022 - Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite



Angioscanner thoracique

partielle est inter



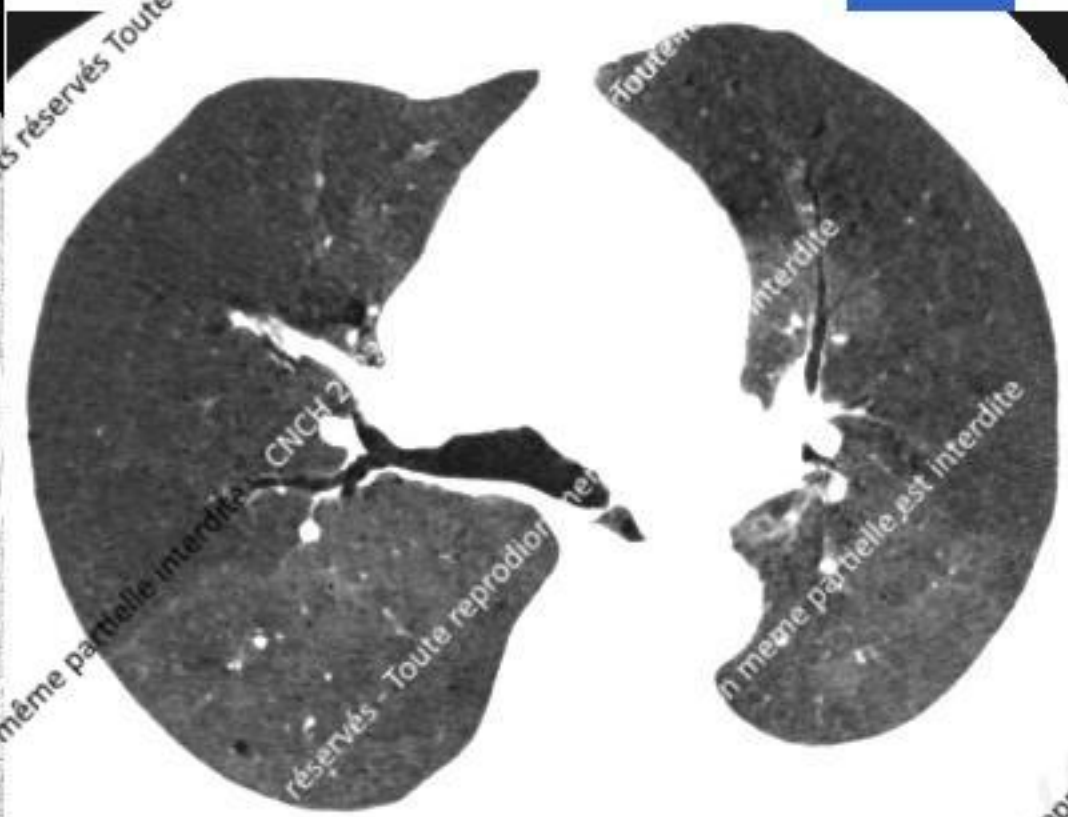
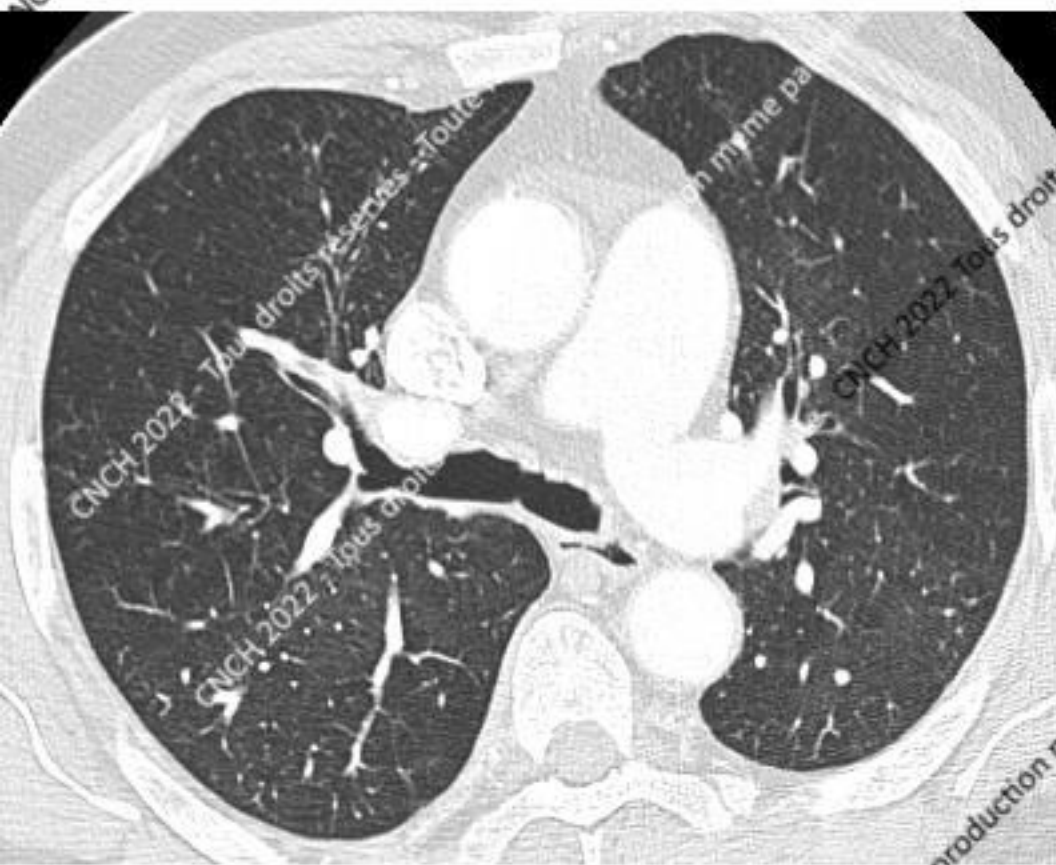
droits réservés Toute repro

droits réservés Toute r

CNCH 2022 Tous droits réservés Toute

Angioscanner thoracique

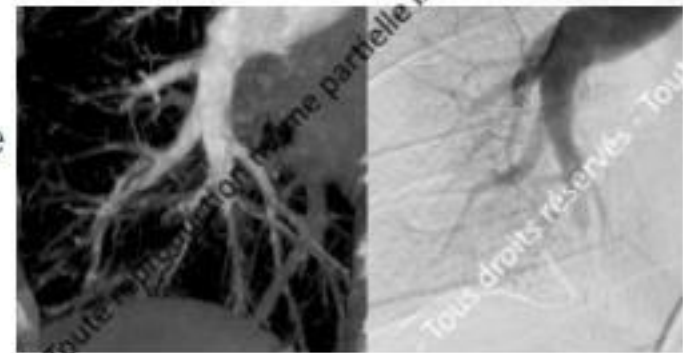
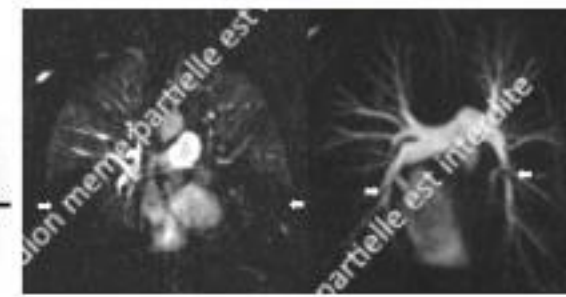
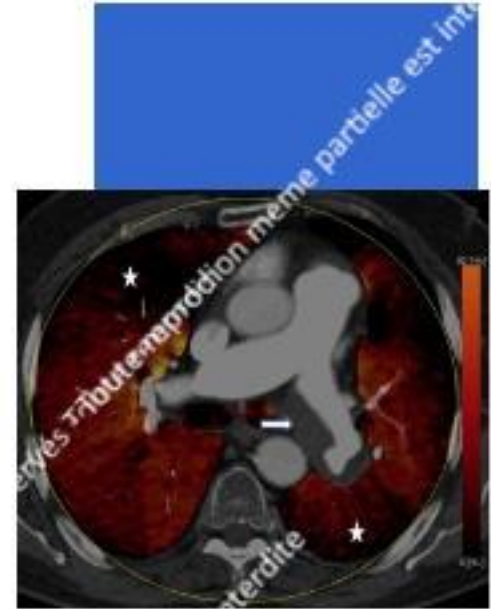
partielle est inte



droits réservés Toute reproduction même partielle interdite

Autres tests d'imageries

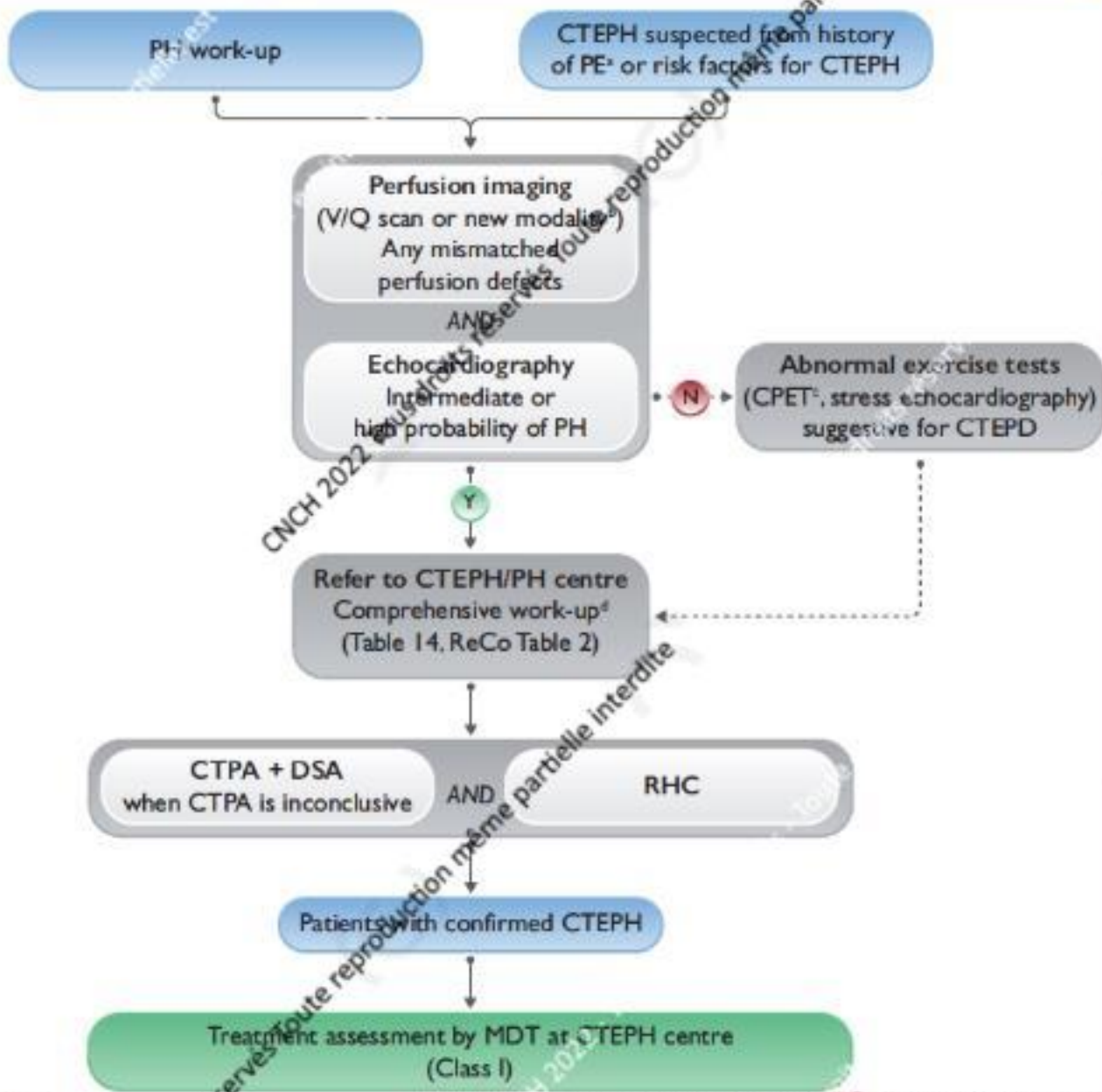
- TDM double énergie
 - Visualisation obstruction endovasculaire ET défaut de perfusion parenchymateuse
- Angio-IRM + séquences de perfusion
- Cone-beam CT
 - Angiographie volumétrique



CNCH 2022 Tous droits réservés Toute

elle est inte

CTEPH diagnostic algorithm for symptomatic patients



Tous droits réservés Toute repr

Inefficient exercise gas exchange identifies pulmonary hypertension in chronic thromboembolic obstruction following pulmonary embolism

Colin McCabe^a, Gael Deboeck^b, Ian Harvey^a, Robert MacKenzie Ross^a, Deepa Gopalan^c, Nicholas Screaton^c, Joanna Pepke-Zaba^{a,*,1}

Thrombosis Research 132 (2013) 659–665



	Controls N = 10	CTED N = 15	CTEPH N = 15
Age	46 ± 11	53 ± 17	54 ± 13
BMI	25.1 ± 2.6	26.5 ± 2.7	26.8 ± 3.3
Female/Male	6/4	8/7	7/8
NYHA Class I/II/III	10/0/0	0/14/1	0/13/2
Haemoglobin (g/dl)	-	14.4 ± 1.7	14.7 ± 1.9
Cr Clearance (ml/min)	-	100 ± 17	103 ± 23
Comorbidities			
-systemic hypertension	0	2	0
-diabetes	0	0	0
-smoking history	2	6	4
FEV1 (%)	97 ± 10	97 ± 15	89 ± 18
FVC (%)	105 ± 16	104 ± 14	102 ± 16
KCO (%)	-	88.0 ± 18.7	86.8 ± 12.1
RA mean (mmHg)	-	4.5 ± 2.5	7.1 ± 1.9*
RV EDP (mmHg)	-	5.1 ± 2.9	8.5 ± 2.0*
mPAP (mmHg)	-	18 ± 5	40 ± 8*
PCWP (mmHg)	-	7.6 ± 3.1	9.6 ± 2.4
PVR (dyn.s ⁻¹ .cm ⁻⁵)	-	169 ± 80	541 ± 237*
CI (L/min/m ²)	-	2.7 ± 0.5	2.5 ± 0.4
SvO ₂ (%)	-	75 ± 5	71 ± 5
Compliance (ml/mmHg/Kg)	-	0.04 ± 0.02	0.02 ± 0.01*
GMWD	-	413 ± 86	368 ± 106
Min SpO ₂ (GMWD)	-	93 ± 4	92 ± 3
NT-pro BNP (pg/ml)	-	182 ± 349	789 ± 1046*

Peak Exercise Parameter (unless stated)	Controls N = 10	CTED N = 15	CTEPH N = 15
VO ₂ (ml/kg/min)	31.6 ± 10.7	20.1 ± 5.8†	15.7 ± 3.7*
VO ₂ (% pred)	113 ± 35	94.1 ± 26	74.2 ± 16*
Load (W)	186 ± 62	122 ± 34†	107 ± 37*
RFR	1.22 ± 0.10	1.15 ± 0.10	1.13 ± 0.10
Ve (/min)	89 ± 27.5	80 ± 27	75 ± 26
BR (%)	35 ± 22	27 ± 25	27 ± 29
HR (/min)	169 ± 19	155 ± 20	150 ± 15
HRR (%)	5.4 ± 17	12 ± 14	15 ± 11
O ₂ pulse (ml)	13.1 ± 4.0	10.3 ± 3.5†	8.5 ± 2.6
HR/VO ₂ (/litre)	44 ± 12	59 ± 22†	84 ± 27*
Ve/VCO ₂ slope	29.25 ± 6.3	37.6 ± 11.2†	46.8 ± 12.2
Ve/VCO ₂ (at)	27.0 ± 4.4	37.1 ± 8.0†	45.8 ± 7.4*
End tidal-CO ₂ (at)(mmHg)	42.8 ± 4.5	31.4 ± 6.9†	26.5 ± 4.3*
pH	-	7.33 ± 0.07	7.34 ± 0.07
pO ₂ (mmHg)	-	89 ± 14	75 ± 15*
pCO ₂ (mmHg)	-	34 ± 6	35 ± 4
Lactate	-	9.7 ± 3.7	9.4 ± 3.1
V _E /V _T (%)	-	34.5 ± 11.4	50.8 ± 6.6*
Aa O ₂ gradient (mmHg)	-	29 ± 16	46 ± 16*

* p < 0.05, CTEPH vs CTED, † p < 0.05, CTED vs Controls.

Patients with confirmed CTEPH^a

Lifelong therapeutic anticoagulation
(Class I)

Recommendations

Class^a

Level^b

CTEPH

Lifelong, therapeutic doses of anticoagulation are recommended in all patients with CTEPH⁷⁶²

I

C

Antiphospholipid syndrome testing is recommended in patients with CTEPH

I

C

In patients with CTEPH and antiphospholipid syndrome, anticoagulation with VKAs is recommended^{103,76-1,765}

I

C

Conclusion



- Le suivi clinique au décours d'une EP est fondamental et doit être poursuivi tant que le traitement anticoagulant est poursuivi
- La persistance d'une dyspnée et/ou d'une limitation à l'effort est fréquente, n'est jamais normale et doit être systématiquement recherchée:
 - Exclure une cause fréquente: BPCO, asthme, I Cardiaque gauche...
 - Rechercher une HTP-TEC *a fortiori* si EP proximale, non provoquée, récidivante, PAPs > 60 mmHg à la phase aiguë...
 - Scinti V/Q ET échocardiographie
 - En cas de résultats anormaux, confirmer le diagnostic (KT droit ET imagerie vasculaire pulmonaire spécialisée) dans un centre expert
- La poursuite de l'anticoagulation curative à vie et une discussion multidisciplinaire thérapeutique spécialisée sont indispensables