



CNCH 2022 Tous droits réservés Toute

université
PARIS-SACLAY

PRISE EN CHARGE MULTI-MODALE

Philippe BRENOT

Directeur du Pôle d'imagerie thérapeutique

Hôpital Marie Lannelongue



reproduction même partielle interdite



CNCH 2022 Tous droits réservés Toute

LIENS D'INTÉRÊTS

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

MSD France



« 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. »

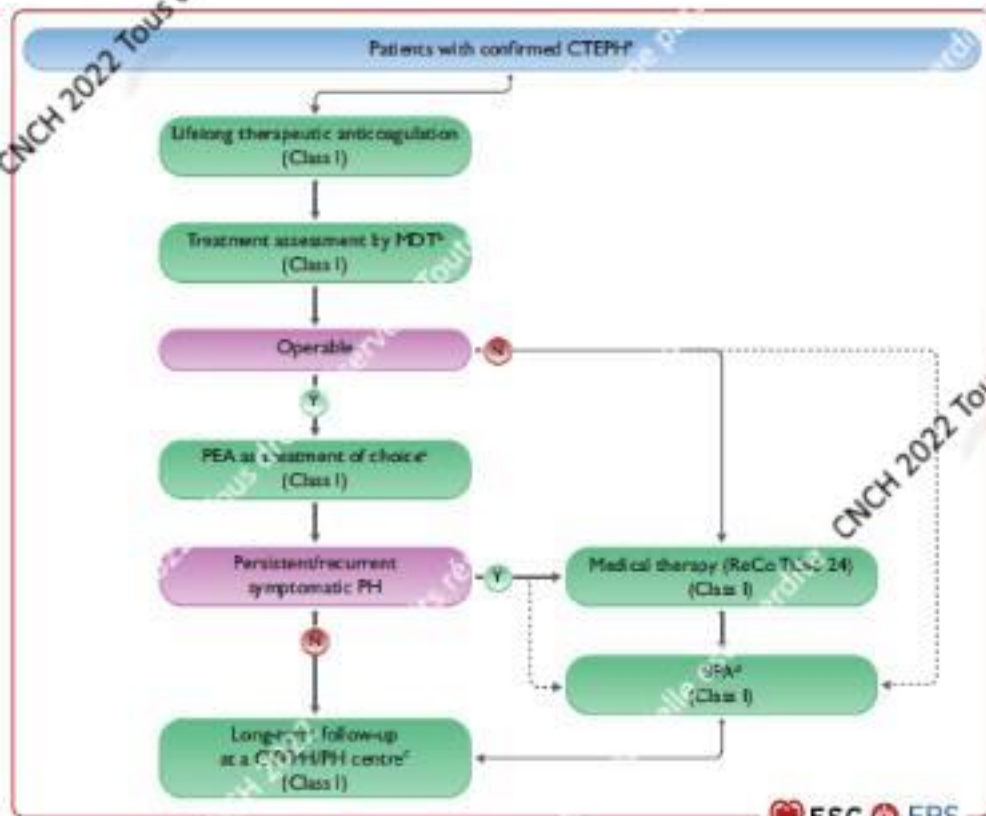


2022 ESC/ERS Guidelines



CNCH 2022 Tous droits réservés Toute

production même partielle interdite



Opérabilité

- Accessibilité des lésions
- Corrélation entre la sévérité hémodynamique et le degré d'obstruction
- Co-morbidités \approx 30 à 40% non opérables

Traitement médical - 2 médicaments AMM :

- Riociguat* (molécule activatrice de la guanylate cyclase)
- Téprostnil SC (analogue synthétique de la prostacycline)

Angioplastie

- 2000 : Feinstein (16 patients)
- 2012 : 3 équipes japonaises
- Développement en Europe et Monde



*Avis favorable au remboursement dans le traitement de : Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) chez les patients adultes en classe fonctionnelle OMS II à III présentant une HTP-TEC inopérable, ou une HTP-TEC persistante ou récurrente après traitement chirurgical, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.

THROMBO-ENDARTERIECTOMIE

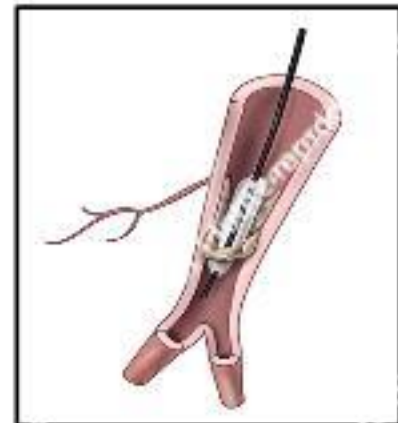
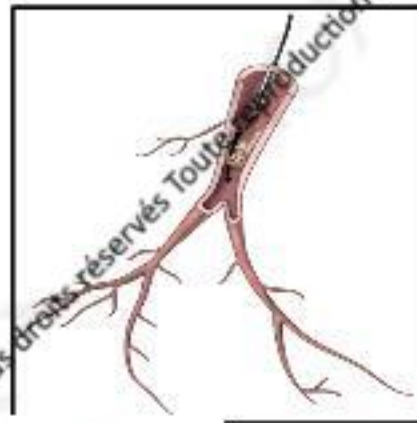
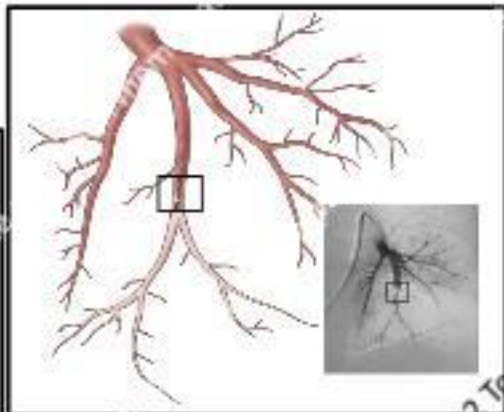
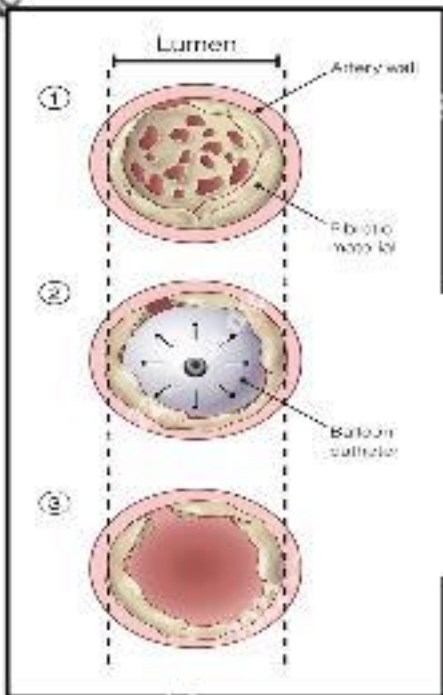


- Sous CEC et arrêt circulatoire en hypothermie profonde
- Rétablit immédiatement la perfusion dans les branches artérielles pulmonaires occluses
- Possibilité de regression de la microvasculopathie dans les territoires non occlus
- Mortalité < 5% - Environ 2% dans les centres experts (> 50 TBE / an)
- Potentiellement curative.
- Traitement de référence à discuter dans tous les cas en réunion multidisciplinaire



CNCH 2022 Tous droits réservés Toute

PRINCIPES DE L'ANGIOPLASTIE



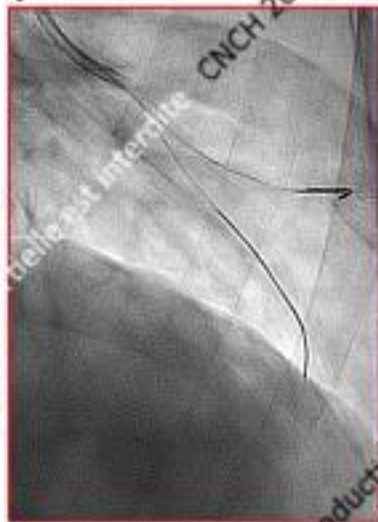
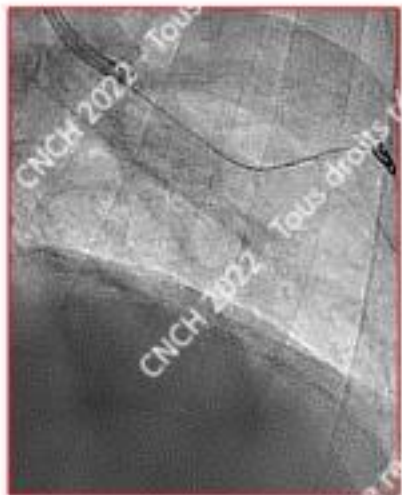
«**Web**» = lésion de base :
Matériel thrombo-embolique organisé, fibreux
avec de multiples néo-chenaux associé à une
hyperplasie de l'intima et à une hypertrophie des
vasa vasorum.

Mode d'action de l'angioplastie : compression du
matériel fibrotique et fracture des bandes
fibreuseuses → néo-endothélialisation



ANGIOPLASTIE ARTÉRIELLE PULMONAIRE

- Sous anesthésie locale – Voie veineuse fémorale
- 2 séances au cours d'une hospitalisation de 5 jours.
- Nombre de séances variables, fonction de la sévérité hémodynamique – En moyenne 4 à 6.
- Complications : Hémoptysie per-procédure (10%)– « Pulmonary injury» dans les heures suivant l'angioplastie.
- L'incidence des complications dépend avant tout de la sévérité hémodynamique





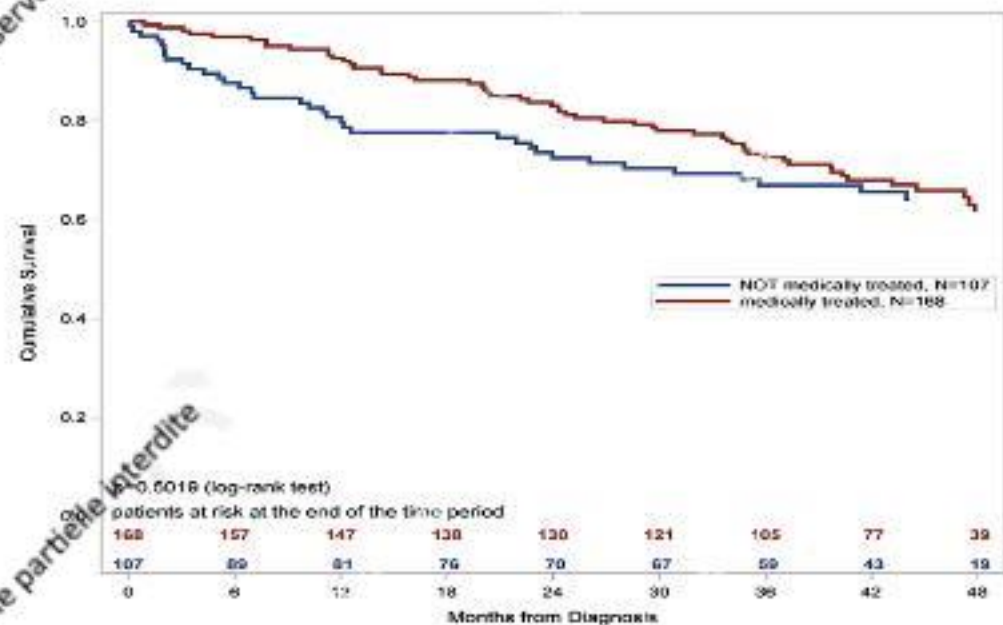
CNCH 2022 Tous droits réservés Toute



LE TRAITEMENT MEDICAL (SPÉCIFIQUE)

- 4 essais randomisés contrôlés ont montré un effet bénéfique des traitements de l'HTAP sur l'hémodynamique pulmonaire dans le CTEPH inopérable (baisse de 20 à 30% des RVP), mais seules 2 études ont montré un effet sur le TM6' (MERIT-1 and CHEST-1)
- Aucun effet sur le délai d'aggravation clinique
- Médicaments approuvés (Riociguat - Téprostini!) pour le traitement du CTEPH inopérable ou de l'HTP persistante après thrombo-endarterectomie

Impact du traitement médical dans le CTEPH inopérable (registre international du CTEPH) : absence de bénéfice sur la survie

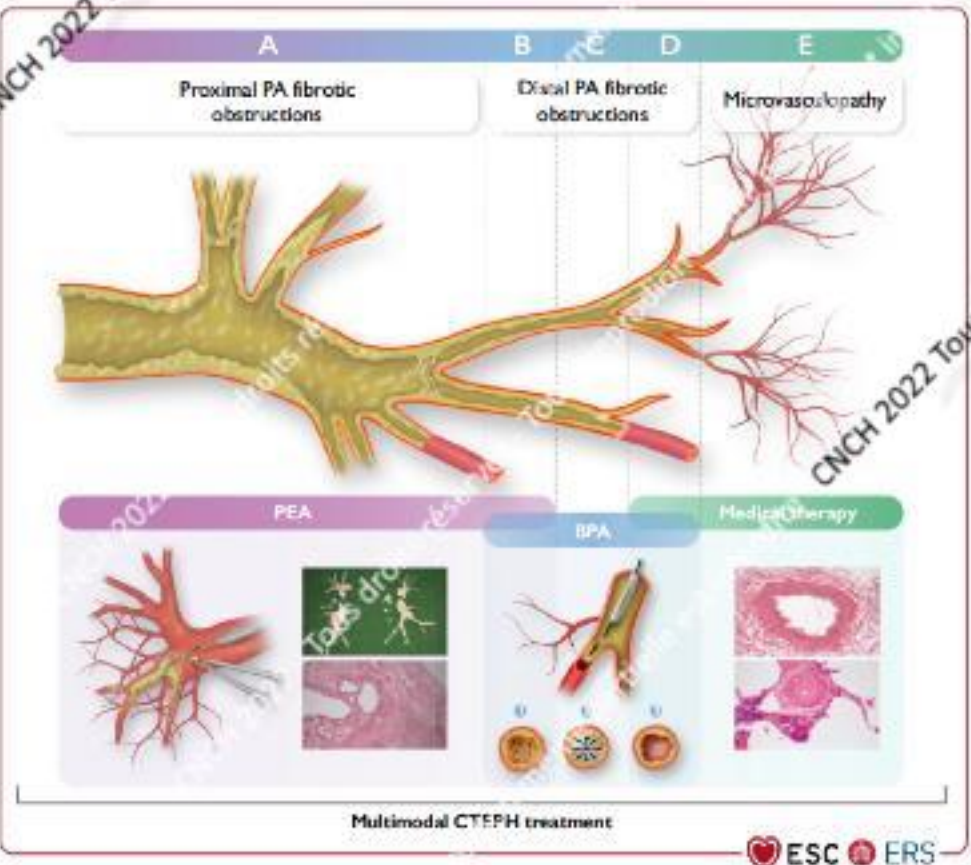




CNCH 2022 Tous droits réservés Toute



BASES DU TRAITEMENT MULTI-MODAL



2 mécanismes à l'origine de l'HTP :

- Obstruction mécanique des vaisseaux pulmonaires par des thrombi organisés
- Micro-vasculopathie des artérioles pulmonaires prédominant dans les territoires non obstrués

Action différente des traitements

- Thrombo-endartériectomie : retrait du matériel thrombotique accessible (troncs proximaux → branches segmentaires)
- Angioplastie : « écrasement » du matériel thrombotique (à partir des branches segmentaires)
- Traitement médical : action sur la micro-vasculopathie

= ACTIONS COMPLÉMENTAIRES → TRAITEMENT MULTI-MODAL

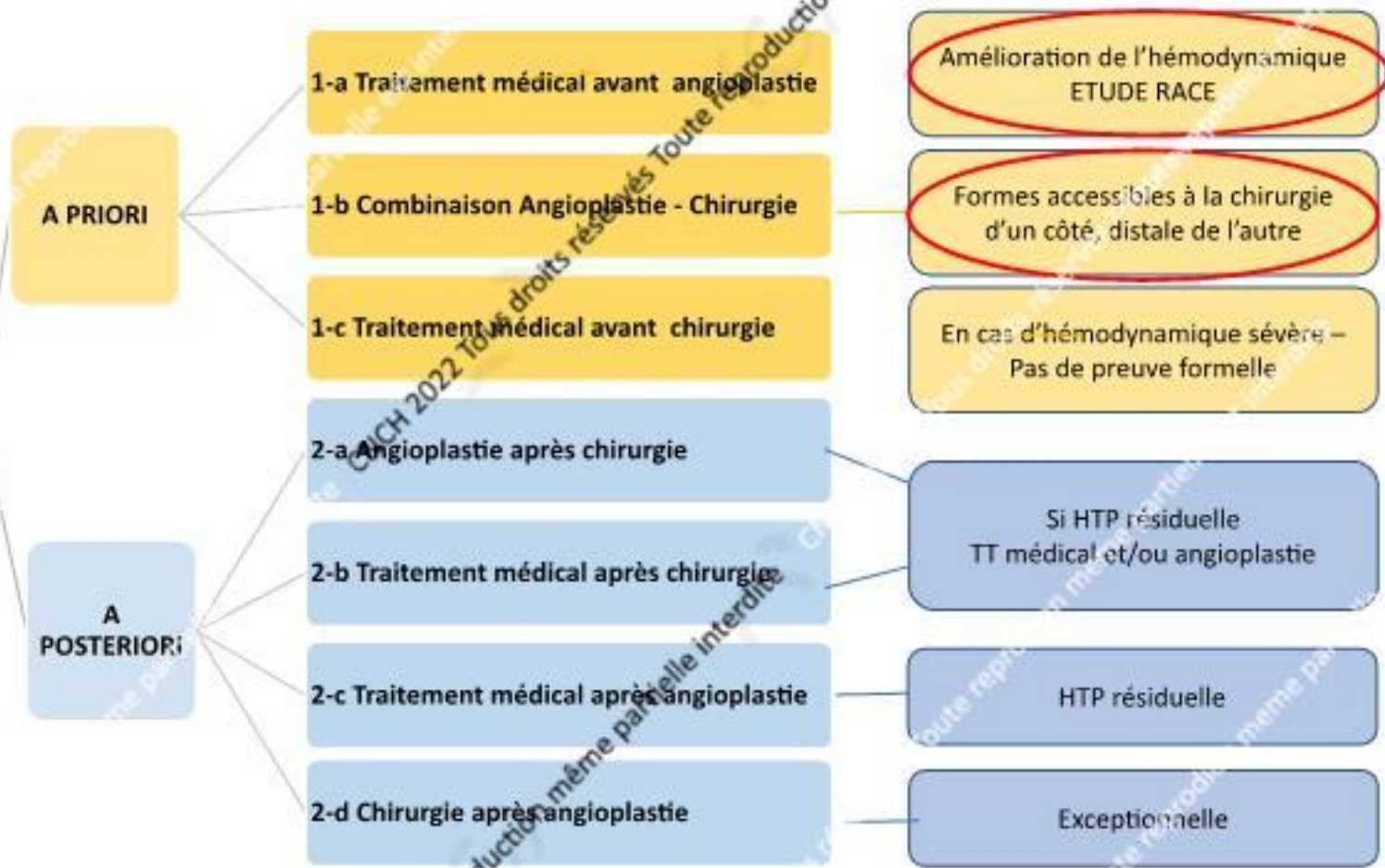
CNCH 2022 Tous droits réservés Toute reproduction même partielle interdite



CNCH 2022 Tous droits réservés Toute

POSSIBILITÉ DE COMBINAISONS MULTIPLES

TRAITEMENT MULTI-MODAL





CNCH 2022 Tous droits réservés Toute



TRAITEMENT MÉDICAL ET ANGIOPLASTIE

Complication majeure de l'angioplastie : « pulmonary injury » secondaire au saignement intra-parenchymateux lié aux lésions vasculaires provoquées par l'angioplastie (perforation distale par le guide – micro-traumatisme), rarement de type oedème de reperfusion. Le plus souvent retardé de quelques heures. Dégradation de l'état respiratoire imposant la supplémentation en O². Jusqu'à 10% des procédures.

Facteurs prédictifs de survenue : **sévérité de l'HTP**

	Inami et al <i>JACC Cardiovasc Interv</i> 2013; 6:725-735			Ejiri K et al <i>Circ Cardiovasc Intervent</i> 2018; 11:e005884			Brenot P et al <i>Eur Respir J</i> 2019; 53: 1802095 Feb2014-Jul 2017			Brenot P et al Unpublished data Aug 2017 – Aug 2021	
Diagnostic	RADIOLOGIC			CT			CLINICAL			CLINICAL	
	Procedures with PI Grades ≥ 2	Procedures without PI	p Value	LI present	LI absent	p Value	Procedures with LI Grades 3 – 4 - 5	Procedures without LI Grades 1 - 2	p Value	Procedures with LI Grades 3 – 4 - 5	Procedures without LI Grades 1 - 2
Patients number	53	87		58	18		63	121		40	304
Mean RAP	4 (3.0-7.0)	4 (2.0-6.0)	0.2022	7.0 (4.0-10.0)	7.5 (4.0-9.0)	0.57	8.7±3.9	8.1±4	0.415	9.4±5.6	7±3.8
Mean PAP	42 (38-50)	33 (28-41)	<0.0001	44.2±11.9	36.2±10.5	0.013	48.6±9.7	41.7±9	<0.001	46.6±7.5	39.3±10.3
Cardiac index l/mn/m ²	2.5 (1.9-2.7)	2.6 (2.4-3.3)	0.006	2.1±0.6	2.3±0.7	0.31	2.55±0.48	2.79±0.7	0.014	3.03±0.73	3.1±0.6
PVR Wood units	9.2 (7.0-14.6)	6.1 (3.9-8.7)	<0.0001	11.3 (7.5-14.6)	8.0 (4.1-11.7)	0.043	9.1±3.26	6.9±2.89	<0.001	7.4±2.5	5.6±2.2

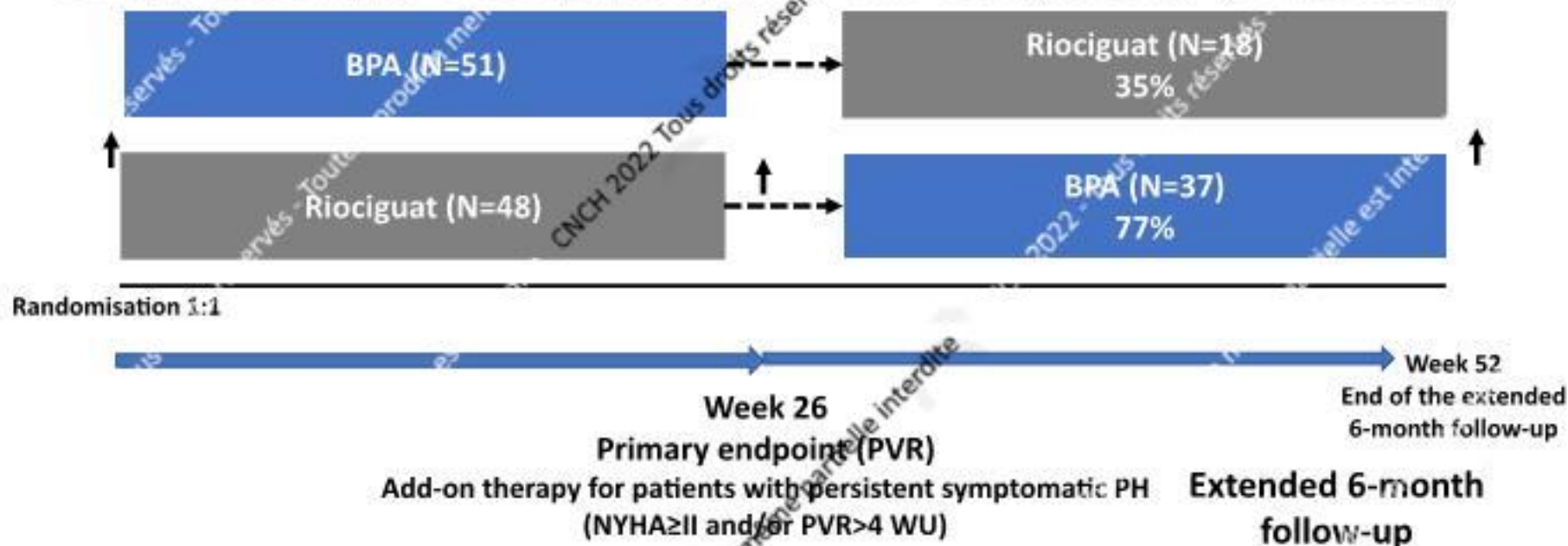


CNCH 2022 Tous droits réservés Toute



TRAITEMENT MÉDICAL ET ANGIOPLASTIE ETUDE RACE

Étude randomisée, multicentrique comparant l'efficacité et la sécurité de l'angioplastie versus le riociguat pour le traitement de patient présentant un CPC thrombo-embolique non opérable (nouveau diagnostic).
Evaluation à 26 semaines – critère d'efficacité primaire = RVP < 320 dynes.sec.cm⁻⁵ (4 unités Wood).



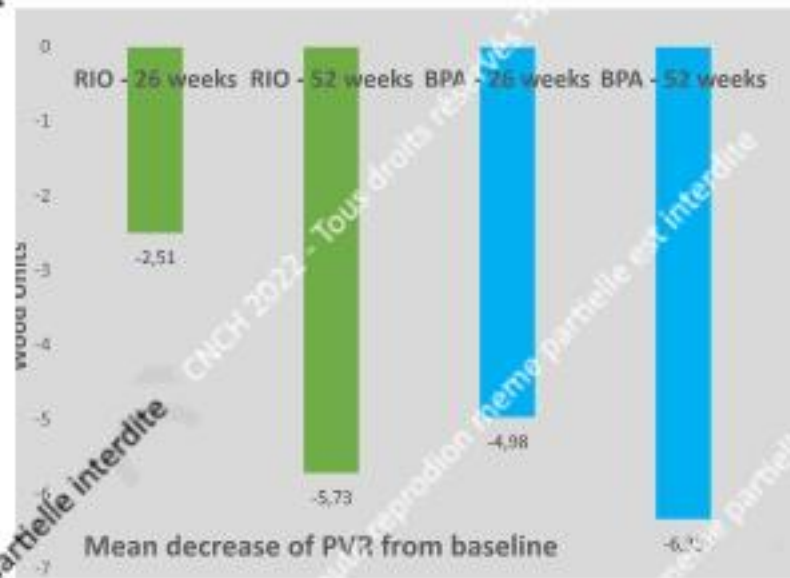
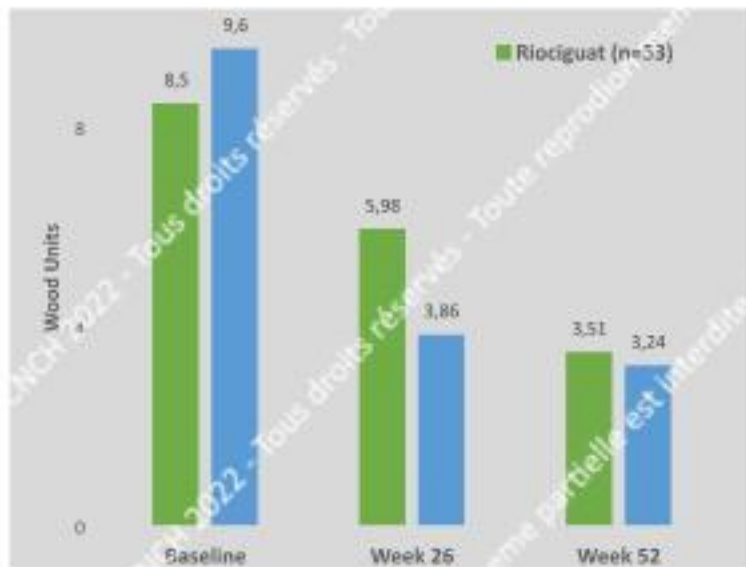
PVR ≥ 4 : 35% of BPA patients → Riociguat versus 77% of Riociguat patients → BPA



TRAITEMENT MÉDICAL ET ANGIOPLASTIE ETUDE RACE

Primary endpoint :

- A 26 semaines, diminution de 60.3% des PVR dans le groupe Angioplastie versus 33.3% dans le groupe Riociguat
- A 52 semaines, la diminution des PVR est identique quelque soit le traitement de 1^{ère} intention (Angioplastie ou Riociguat).



Ces résultats confortent le concept que ces traitements sont complémentaires chez les patients présentant une HTP thrombo-embolique

CNCH 2022 Tous droits réservés Toute reproduction même partielle est interdite



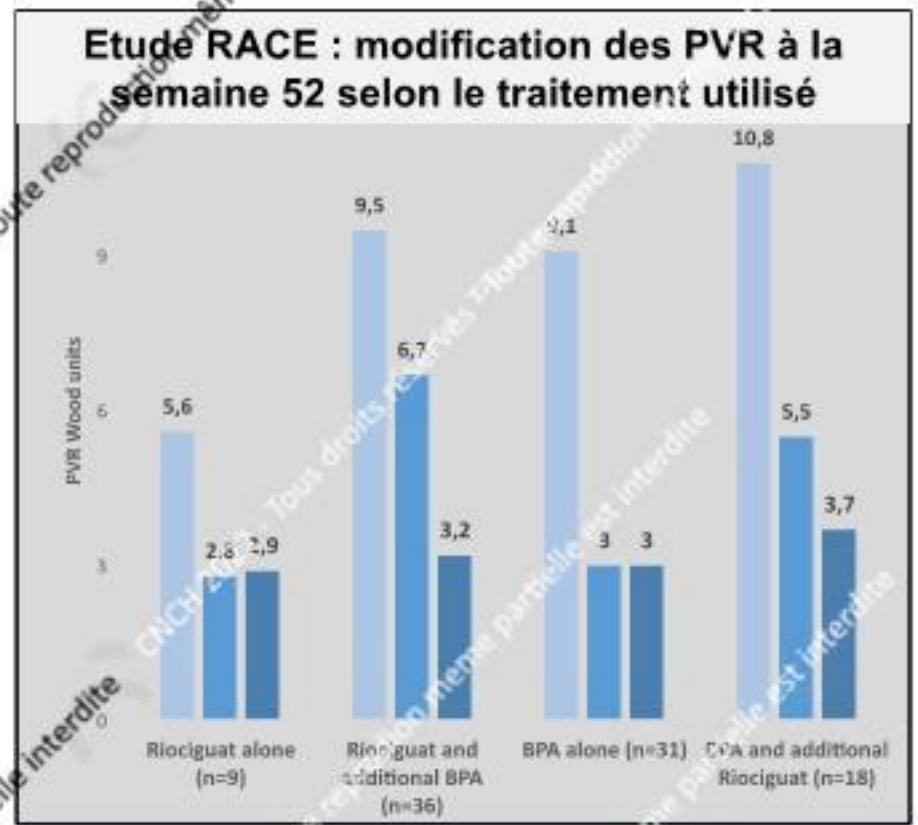
EFFICACITÉ : CONTRIBUTION DE RACE



Secondary endpoints : Test de marche - autres paramètres hémodynamiques à 26 semaines.

	Riociguat (N = 52)		BPA (N = 52)	
	Baseline	Change	Baseline	Change
6MWD, m Mean (SD)	390 (124)	44 (27)	380 (103)	50 (33)

	Riociguat (N = 53)		BPA (N = 52)		P value
	Baseline mean ± SD	Change mean ± SD	Baseline mean ± SD	Change mean ± SD	
Cardiac output, L/min	4.4 ± 1.2 (n=49)	1.13 ± 0.93	4.2 ± 0.9 (n=51)	0.73 ± 0.87	0.0332
mPAP, mmHg	45 ± 10 (n=49)	-5.12 ± 7.91	47 ± 8 (n=51)	-18.67 ± 9.32	<0.0001



Le Riociguat agit surtout par le biais de l'amélioration du débit cardiaque, l'angioplastie par la diminution de la PAP

	Rio	Rio + BPA	BPA	BPA + Rio
% baisse PVR	-48%	-66.3%	-67%	-65.7%

CNCH 2022 Tous droits réservés Toute reproduction même partielle est interdite

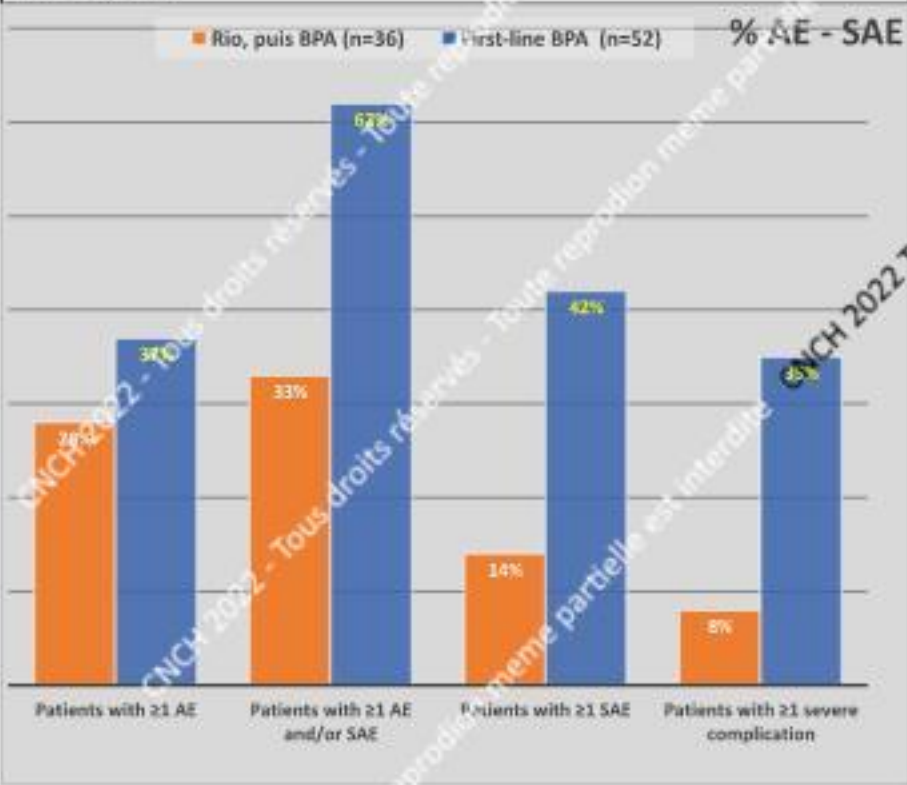


COMPLICATIONS DE L'ANGIOPLASTIE

LEÇONS DE L'ÉTUDE RACE



L'incidence des complications sévères est significativement plus bas chez les patients traités par Riociguat.



AE = adverse effect -- SAE = serious adverse effect

Analyse multivariable : PAP moyenne et angioplastie en 1^{ère} intention sont les facteurs prédictifs de complications.)

Characteristic	With complications related to BPA (N = 44)	Without complications related to BPA (N=44)	P value
BMWD, meters – mean ± SD	375 ± 100	422 ± 112	0.042
WHO FC – n (%)			0.42
II	15 (34)	18 (41)	
III	27 (61)	26 (59)	
IV	2 (5)	0 (0)	
Right atrial pressure, mmHg	8.8 ± 4	7.6 ± 3.5	0.139
Mean pulmonary arterial pressure, mmHg	47.1 ± 10.2	43.2 ± 7.1	0.0241
Cardiac output, L/min	4.3 ± 0.9	4.9 ± 1.4	0.0180
PVR, Wood Units – mean ± SD	9.3 ± 3.3	7.5 ± 2.9	0.0058
NT-proBNP, pg/mL	2119.8 ± 2615 (N=36)	1128.1 ± 1405 (N=40)	0.0032
Patients receiving riociguat prior to BPA – n (%)	12 (33)	24 (67)	0.0093

CNCH 2022 Tous droits réservés Toute



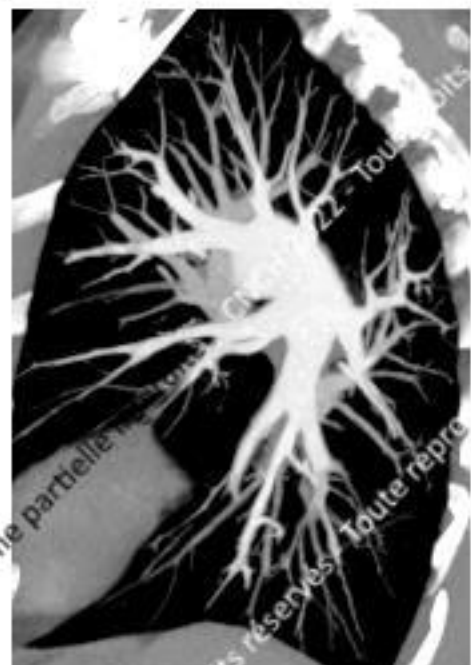
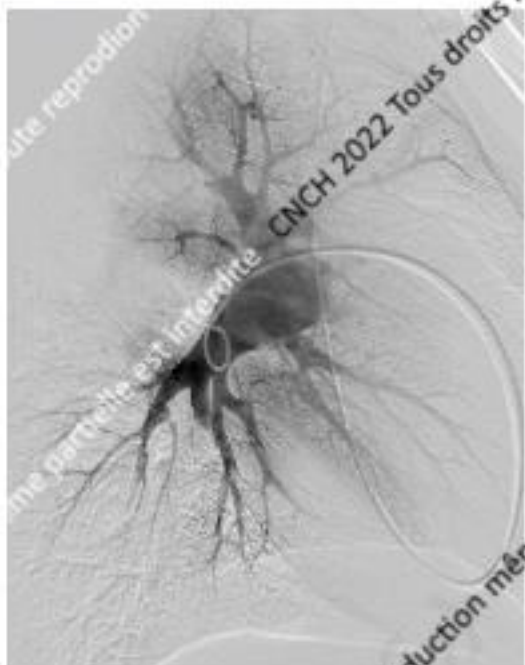
TRAITEMENT MULTI-MODAL

TRAITEMENT SPÉCIFIQUE + ANGIOPLASTIE + CHIRURGIE

Certains patients : atteinte proximale d'un côté et atteinte distale de l'autre avec un retentissement hémodynamique de degré variable.

Angioplastie première suivie de thrombo-endarterectomie contro-latérale 4 à 6 semaines plus tard.

Si sévérité hémodynamique, traitement spécifique avant angioplastie pendant 3 mois.



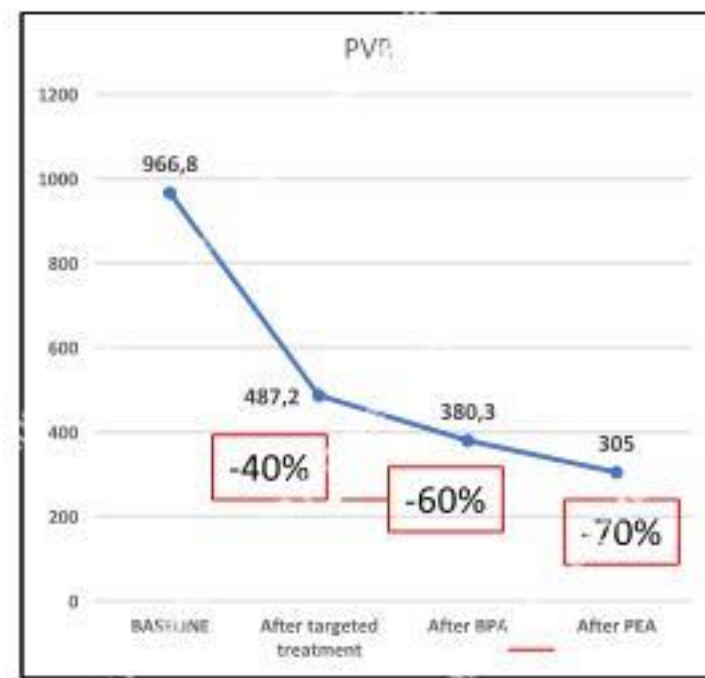
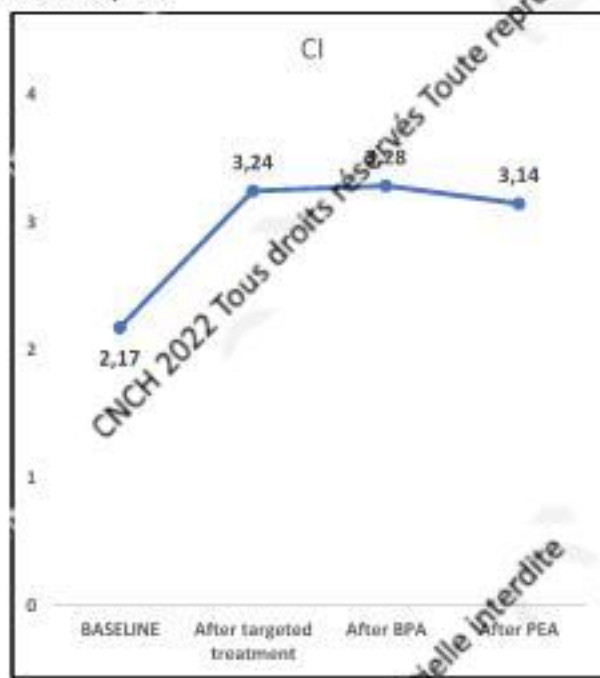
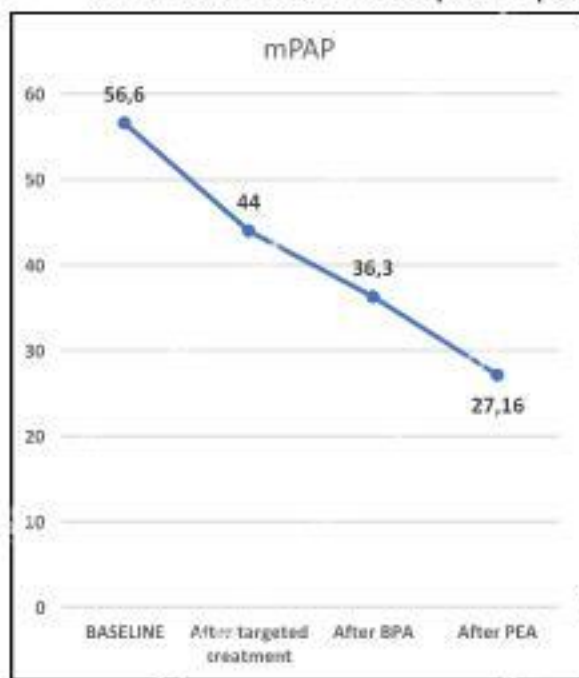
CNCH 2022 Tous droits réservés Toute



TRAITEMENT SÉQUENTIEL ANGIOPLASTIE – CHIRURGIE FOLLOW-UP (12 patients)



Durée suivi: 17 mois (12-25) - NYHA FC (1/2/3/4) : 0/2/9/0 avant → 5/7/0/0 après -NT pro-BNP normalisé -
Arrêt du traitement spécifique 6 patients / 12



Intérêt : diminution de la morbi-mortalité chirurgicale (diminution du temps de clampage aortique et du temps d'arrêt circulatoire).

Actuellement 40 patients ont bénéficié de cette approche : mortalité = 0.

reproduction même partielle interdite

CNCH 2022 - Tous droits réservés Toute reproduction sans autorisation écrite par l'Université Paris-Saclay est formellement interdite



POUR CONCLURE : RECOMMANDATIONS ESC/ERS



Réunion hebdomadaire centre de référence national	It is recommended that all patients with CTEPH are reviewed by a CTEPH team for the assessment of multimodality management	I	C
Chirurgie = 1er choix	PEA is recommended as the treatment of choice for patients with CTEPH and fibrotic obstructions within pulmonary arteries accessible by surgery	I	B
Angioplastie : formes inopérables	BPA is recommended in patients who are technically inoperable or have residual pulmonary hypertension after PEA and distal obstructions amenable to BPA	I	B
AMM	Riociguat is recommended for symptomatic patients with inoperable CTEPH or persistent/recurrent PH after PEA	I	B
	Long-term follow-up is recommended after PEA and BPA , as well for patients with CTEPH established on medical therapy	I	C
Multi-modalité	A multimodality approach should be considered for patients with persistent PH after PEA and for patients with inoperable CTEPH	IIa	C
AMM	Teprostinil s.c. may be considered in patients in WHO-FC III-IV who have inoperable CTEPH or persistent/recurrent PH after PEA	IIb	B
Bithérapie	Off-label use of drugs approved for PAH may be considered in symptomatic patients who have inoperable CTEPH	IIb	B
Trithérapie	In patients with inoperable CTEPH, a combination of sGC stimulator/PDE5i, ERA or parental prostacyclin analogues may be considered	IIb	C
	BPA may be considered for technically inoperable patients with a high proportion of distal disease and unfavourable risk/benefit ratio for PEA	IIb	C

reproduction sans autorisation écrite par l'Université Paris-Saclay est formellement interdite