

Assemblée générale 2021

Actualités dans le traitement de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC)

Intervention du Dr Xavier Jaïs

Centre de référence de l'HTP – Hôpital Bicêtre

L'HTP-TEC a connu des avancées au cours des dernières années, avec l'apparition de plusieurs traitements efficaces ; c'est certainement la forme d'hypertension pulmonaire qui a le plus « évolué » ces 2-3 dernières années.

Rappel des mécanismes de l'HTP-TEC :

- Obstruction des artères pulmonaires **proximales** (artères de gros calibre, c'est-à-dire les artères pulmonaires principales, lobaires, segmentaires) par des caillots fibreux ;
- Obstruction des artères pulmonaires **distales** (artères de petit calibre mais qui restent visibles à l'œil nu, c'est à dire les artères segmentaires et sous-segmentaires jusqu'à 3 mm de diamètre) par des caillots fibreux ;
- **Microvasculopathie** avec lésions des artères microscopiques similaires à celles de l'HTAP idiopathique (épaississement de la paroi des petites artères pulmonaires (remodelage de la paroi des artères microscopiques de 0,1-0,5 mm de diamètre).

Selon la localisation de ces caillots fibreux, le traitement est différent.

À l'heure actuelle, les options de traitement sont les suivantes :

- **L'endartériectomie pulmonaire**, un acte chirurgical qui consiste à ouvrir les artères pulmonaires afin de retirer les caillots fibreux présents dans les artères de gros calibre (= proximales) ; cette opération est impossible sur les artères de petit calibre (= distales),
- **L'angioplastie pulmonaire**, quant à elle, permet d'écraser à l'aide d'un ballonnet les lésions (caillots fibreux) localisées dans les artères de petit calibre et de restaurer le flux sanguin en dessous de la zone dilatée (artères segmentaires ou sous-segmentaires, jusqu'à 2 ou 3 mm = distales),
- **Les traitements médicamenteux** qui vont cibler la microvasculopathie, c'est-à-dire le remodelage de la paroi des artères microscopiques, qui ne sont pas visibles à l'œil nu.

Certains patients peuvent avoir plusieurs types de lésions (caillots fibreux et microvasculopathie), localisées à différents niveaux de « l'arbre » artériel pulmonaire. En comprenant de mieux en mieux les mécanismes liés à cette maladie, on a été amené à utiliser les traitements en les combinant les uns avec les autres pour traiter les différentes lésions.

Pour les patients ayant une forme opérable (caillots fibreux localisés sur les artères de gros calibre), le traitement de choix reste l'endartériectomie pulmonaire.

Pour les patients ayant une forme inopérable (lésions non accessibles par l'endartériectomie car localisées sur des artères de plus petit calibre), la meilleure option reste le traitement médicamenteux, associé maintenant dans la majorité des cas, à l'angioplastie pulmonaire.

Nous nous sommes donc interrogés, il y a 7 ans lorsque le programme d'angioplastie pulmonaire a commencé à l'hôpital Marie Lannelongue et à Grenoble, sur la meilleure stratégie de traitement à adopter pour des patients ayant une forme inopérable ; l'une des premières questions qui s'est posée est : « **le traitement médicamenteux, vis-à-vis de l'angioplastie, donne-t-il des résultats différents en termes d'efficacité et de tolérance ?** ».

Ce questionnaire nous a conduit à réaliser une étude au sein du réseau français de l'HTP, afin de comparer le traitement médicamenteux par riociguat (= Adempas®) (qui jusqu'à maintenant était le seul traitement recommandé et remboursé) à l'angioplastie pulmonaire.

Cette étude, intitulée RACE, a inclus 105 patients (sélectionnés par tirage au sort) ; la moitié des patients a bénéficié d'un traitement par riociguat, l'autre moitié a bénéficié d'un traitement par angioplastie pulmonaire. On évaluait l'effet de chaque traitement à 6 mois, sur la baisse des résistances vasculaires pulmonaires.

À l'issue de cette période de 6 mois, les patients qui restaient symptomatiques et qui gardaient une HTP pouvaient bénéficier de l'autre option de traitement. Les patients ayant été traités par riociguat et restant symptomatiques au bout de 6 mois pouvaient donc bénéficier de l'angioplastie pulmonaire et inversement.

Rappel du principe de l'angioplastie pulmonaire :

L'angioplastie consiste à placer un petit ballonnet dans l'artère pulmonaire et à écraser le tissu fibreux (formé en réseau comme une toile d'araignée) sur la paroi de l'artère de manière à « rouvrir » la lumière du vaisseau et permettre au sang de circuler à nouveau normalement.

Les résultats de l'étude RACE (à 6 mois) ont montré que l'angioplastie pulmonaire permettait d'obtenir une baisse plus importante des résistances pulmonaires, mais occasionnait une fréquence plus élevée de complications liées au traitement. Il s'agit de complications liées à la technique utilisée et qui sont malheureusement difficilement évitables :

- Lésions induites par le guide (perforation de l'artère pulmonaire),
- Lésions induites par le ballon (petites déchirures du vaisseau et saignement autour du vaisseau).

On a pu observer, avec l'expérience, que la fréquence de survenue de ces complications est fortement corrélée au niveau de pression et de résistance dans les artères pulmonaires : si on crée un petit trou dans un tuyau, plus la pression dans le tuyau est élevée, plus la fuite va être importante. Par analogie, plus la pression dans l'artère pulmonaire est élevée, plus le saignement va être important si on crée une brèche dans le vaisseau.

Le plus souvent, heureusement, ces complications n'ont pas de conséquences graves pour les patients ; elles peuvent entraîner soit des crachats de sang, soit l'obligation de recourir à un apport d'oxygène pendant quelques jours, ensuite cela guérit comme un hématome et disparaît progressivement avec le temps en ne laissant aucune séquelle.

Avec une meilleure connaissance de la maladie et suite à ces observations, on s'est demandé si le fait de donner un traitement médicamenteux (par riociguat) à un patient, avant de faire une angioplastie pulmonaire pourrait permettre de diminuer un peu les pressions pulmonaires (et la résistance à l'écoulement du sang) et donc de diminuer les risques de complications liées à la procédure.

Cette seconde partie de l'étude nous a permis de comparer les patients ayant bénéficié d'une angioplastie pulmonaire en seconde intention (suite à un traitement médicamenteux par riociguat insuffisamment efficace) à ceux ayant été traités d'emblée par l'angioplastie pulmonaire. On a également comparé la fréquence des complications.

On a observé :

- Une baisse identique des résistances pulmonaires à 12 mois, quel que soit le traitement initial (riociguat ou angioplastie) ;
- Une fréquence moins élevée des complications liées à l'angioplastie pulmonaire chez les patients traités au préalable par riociguat.

Cela paraît évident mais ça ne l'était pas tant que ça, et on a ainsi pu démontrer que le fait de traiter d'abord un patient avec un médicament avant d'effectuer une angioplastie pulmonaire, permet de réduire les complications liées à l'angioplastie pulmonaire. C'est une avancée thérapeutique très importante dans la prise en charge des patients.

Ces données nous ont permis de nous poser une seconde question :

Est-il plus efficace de traiter d'emblée avec 2 médicaments par voie orale ?

C'est une nouvelle étude qui vient tout juste de débiter et qui permet de comparer un traitement par 2 médicaments (riociguat + macitentan) à un traitement par riociguat seul. Les patients bénéficieront ensuite d'une angioplastie pulmonaire. On va donc aussi pouvoir déterminer si le fait d'utiliser 2 médicaments au préalable permet ou non, de réduire encore plus les complications liées à l'angioplastie pulmonaire.

Cette étude a pu être mise en place grâce au partenariat du laboratoire Janssen, qui fournit le traitement par macitentan ou placebo. Elle est effectuée dans tout le réseau de l'HTP, et on espère qu'elle pourra apporter des données et des informations importantes pour la prise en charge des personnes souffrant d'HTP-TEC. Une période de 2 ans est prévue afin d'arriver au nombre de patients requis pour l'analyse de l'étude. On espère, grâce aux résultats, améliorer encore la prise en charge de cette maladie.

Il y a, à l'heure actuelle, 2 centres où sont réalisées les angioplasties pulmonaires :

- Le centre de Bicêtre – Marie Lannelongue,
- Le centre de Grenoble.

Cela permet une assez bonne couverture, mais ce n'est pas aussi simple que ça, étant donné l'éloignement géographique, on ne couvre pas l'intégralité du territoire. Il y a donc eu une réflexion au sein du réseau sur les possibilités éventuelles d'ouvrir d'autres centres d'angioplastie pulmonaire, notamment à Nice ou à Marseille.

Pour pouvoir ouvrir, il faut que le centre soit parfaitement formé à l'angioplastie pulmonaire. Cela nécessite une discussion pluridisciplinaire (regroupant un chirurgien spécialisé dans l'endartériectomie pulmonaire, un spécialiste de l'angioplastie pulmonaire et un spécialiste de l'hypertension pulmonaire) qui permette de bien identifier les patients concernés. Il est donc probable que dans les mois à venir, des centres supplémentaires soient ouverts pour permettre un meilleur accès aux patients.

Pour rappel, le seul centre à pratiquer l'endartériectomie pulmonaire est Marie Lannelongue.

Questions du public :

1) Quelles sont les évolutions à long terme des angioplasties ? Et quel est le pourcentage de récurrence ?

- Dr Jaïs : on dispose maintenant de données à long terme, puisque l'angioplastie a d'abord été développée au Japon il y a plus de 10 ans, et il semble que les bénéfices obtenus sont maintenus dans le temps. De plus, il est toujours possible d'effectuer de nouvelles angioplasties, s'il reste des lésions à dilater. A priori, il n'y a pas de récurrence décrite, une fois que le caillot est écrasé sur la paroi de l'artère pulmonaire, on n'observe pas de nouveau rétrécissement du vaisseau. Ce sont des nouvelles rassurantes. Il peut en revanche y avoir une récurrence du caillot, notamment chez les patients pour lesquels l'anticoagulation n'est pas optimale, on peut parfois observer la formation de nouveaux caillots, mais lorsque l'anticoagulation est bien maîtrisée, le risque est extrêmement faible.

2) Une patiente ayant bénéficié d'une angioplastie peut-elle envisager une grossesse ?

- Dr Jaïs : de manière générale dans l'HTP, il y a un accord des experts dans le monde pour affirmer que malheureusement, la grossesse ne doit pas être envisagée en raison du risque qu'elle fait courir, à la fois à la maman et au bébé. À l'heure actuelle, le taux de mortalité est de l'ordre de 15 %. Il n'y a pas d'autre maladie qui expose à un risque de décès aussi élevé au cours de la grossesse. On déconseille donc fortement les grossesses.

En ce qui concerne, l'HTP-TEC, on a moins de données, mais par analogie avec l'HTP, on peut imaginer que le risque lié à la maladie est aussi élevé. Il y a toujours des exceptions ; si on a une normalisation des pressions pulmonaires suite aux différents traitements, on peut avoir une discussion pour évaluer le rapport bénéfices/risques. Par ailleurs, il faut rappeler que les traitements de l'HTP ne peuvent pas tous être utilisés pendant la grossesse, seuls l'époprosténol et le sildénafil ne posent pas de problème de malformation fœtale. Le riociguat par exemple est contre-indiqué. Il faut donc garder un discours assez clair sur les possibilités de grossesse : à l'heure actuelle le danger est trop important lorsque l'on a une hypertension pulmonaire.