



# L'HTAP en 2016

## Stratégie thérapeutique

**Dr Bérengère COLTEY**

Centre de Transplantation pulmonaire  
CdC Hypertension Pulmonaire  
CdC Maladies pulmonaires rares  
CRCM Adultes



Assistance Publique  
Hôpitaux de Marseille



**FACULTÉ DE MÉDECINE  
DE MARSEILLE**



UNIVERSITÉ DE LA MÉDITERRANÉE  
AIX-MARSEILLE II

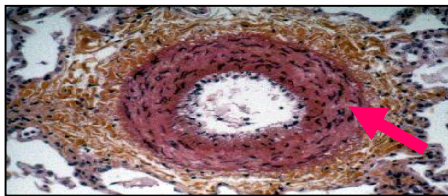
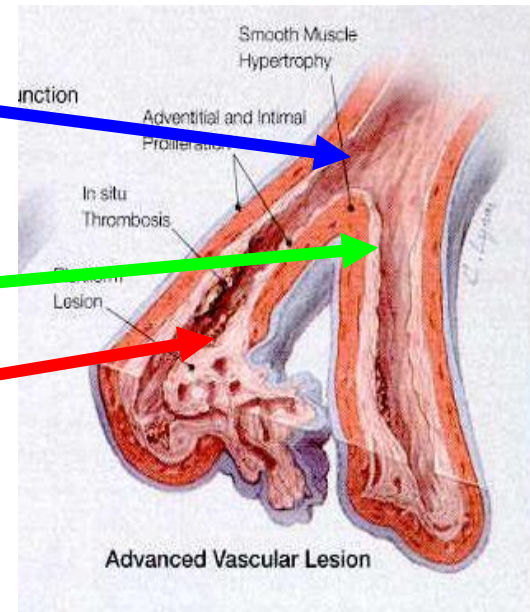


# HTAP Physiopathologie

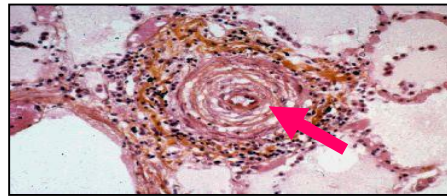


HTAP à l'ESC 2015

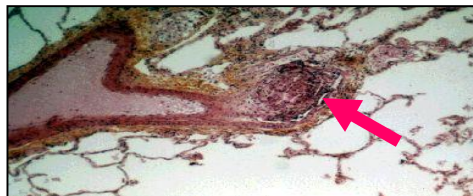
- vasoconstriction chronique: hypertrophie du muscle lisse
- prolifération intimale
- thrombose in situ



Hypertrophie de la média

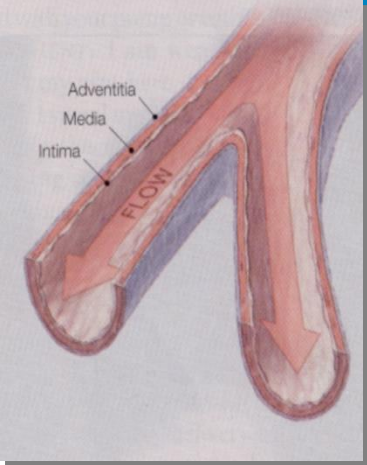


Prolifération et hypertrophie concentrique intimale



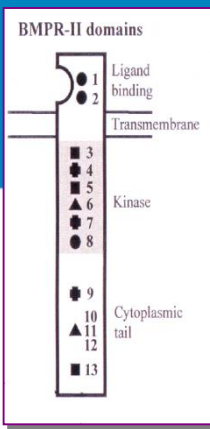
Lésions plexiformes

Obstruction vasculaire et augment. PAP



**Facteur de risque**  
(fenfluramines...)

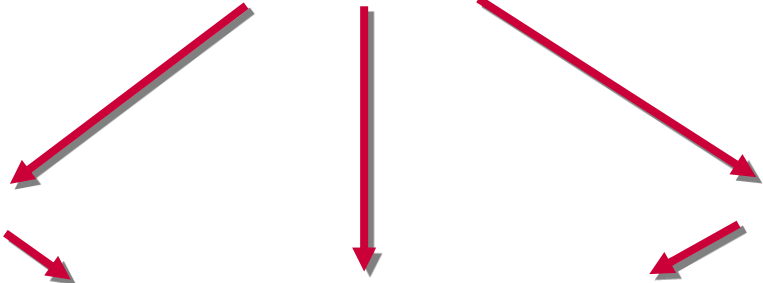
**Prédisposition génétique**  
(*BMPR2*, *ALK-1*..)



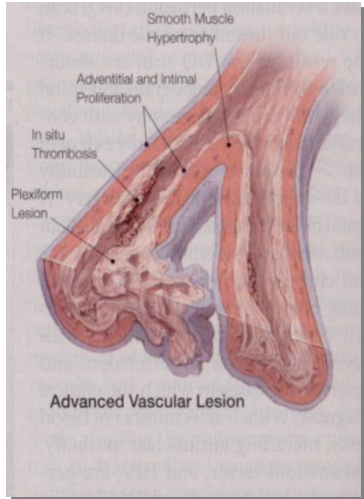
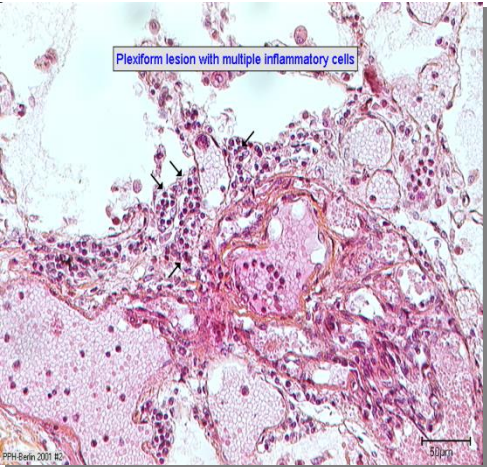
**Atteinte vasculaire**

**Dysfonction endothéliale**  
(*NO*, *PgI2*, *ET-1*...)

**Dysfonction musculaire lisse**  
(*Kv1.5*, *5-HTT*...)



**Inflammation**  
(*IL-1*, *IL-6*,  
*MIP-1α*, *RANTES*, *fractalkine*)



**Progression de la maladie**

Humbert M et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. JACC 2004

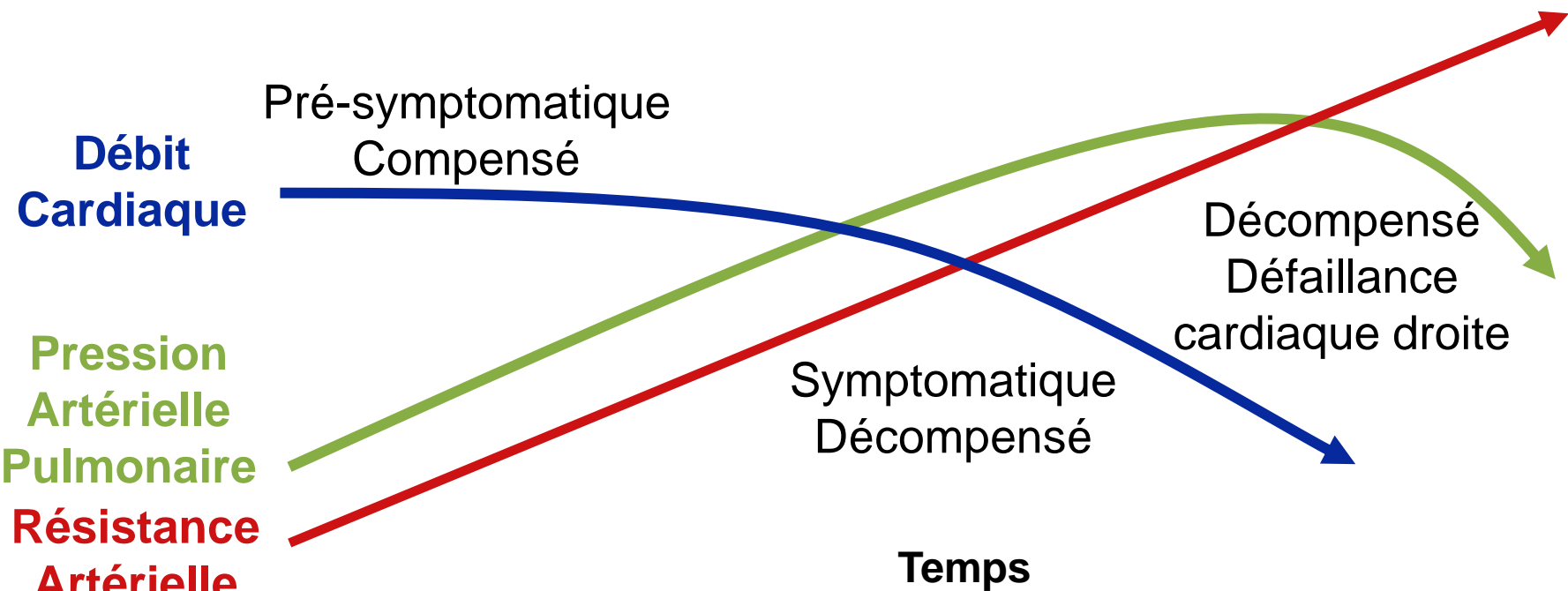
Faber HW et al. Mechanisms of disease-Pulmonary Arterial Hy



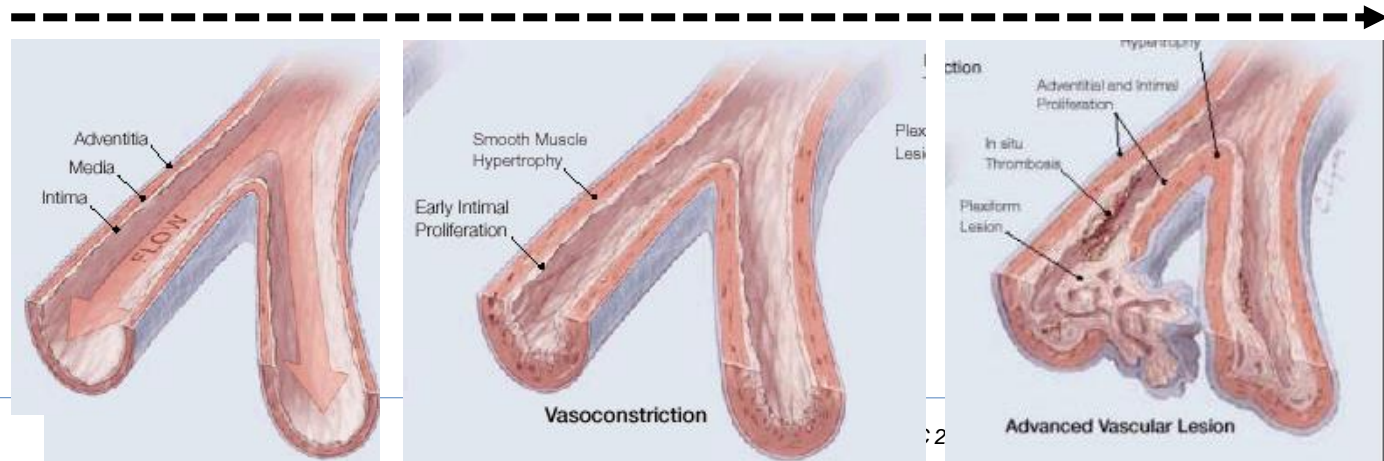
# HTAP Physiopathologie



HTAP à l'ESC 2015



**Résistance Artérielle Pulmonaire**

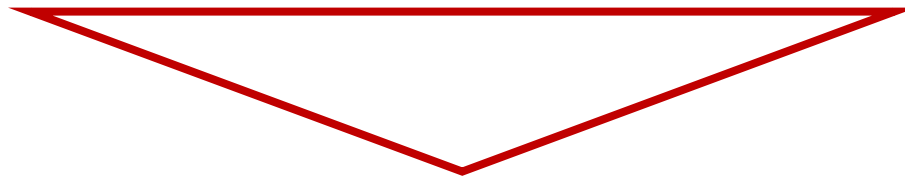






- **Symptômes peu spécifiques<sup>(1)</sup>**

- **Dyspnée d'effort**
- Douleurs thoraciques
- Lipothymies et syncopes d'effort
- Insuffisance cardiaque droite (TJ, RHJ, OMI, hépatalgies)
- **Asthénie**
- Palpitations
- Hémoptysies
- Dysphonie



I.	Absence de limitation fonctionnelle pour les activités physiques habituelles ; ces activités ne causent pas de dyspnée, de fatigue, de douleur thoracique ou de malaise.
II.	Limitation fonctionnelle légère pour les activités physiques ; il n'y a pas d'inconfort au repos, mais des activités physiques normales causent de la dyspnée, de la fatigue, des douleurs thoraciques ou des malaises.
III.	Limitation fonctionnelle importante pour les activités physiques ; il n'y a pas d'inconfort au repos, mais des activités physiques peu importantes causent de la dyspnée, de la fatigue, des douleurs thoraciques ou des malaises.
IV.	Incapacité à réaliser toute activité physique et/ou signes d'insuffisance cardiaque droite. La dyspnée et la fatigue peuvent être présentes au repos et accentuées par toute activité physique.

- **Difficultés de confirmation diagnostique<sup>(1)</sup>**

- **Retard à la prise en charge**

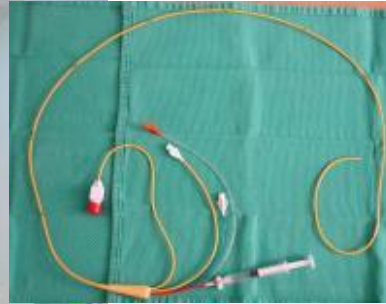
- 2 ans entre le début des symptômes et le diagnostic d'HTAP<sup>(1)</sup>
- 75% des patients en CF III-IV



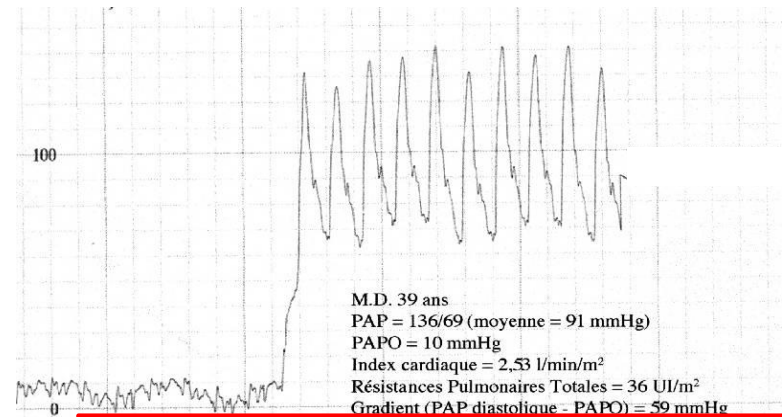
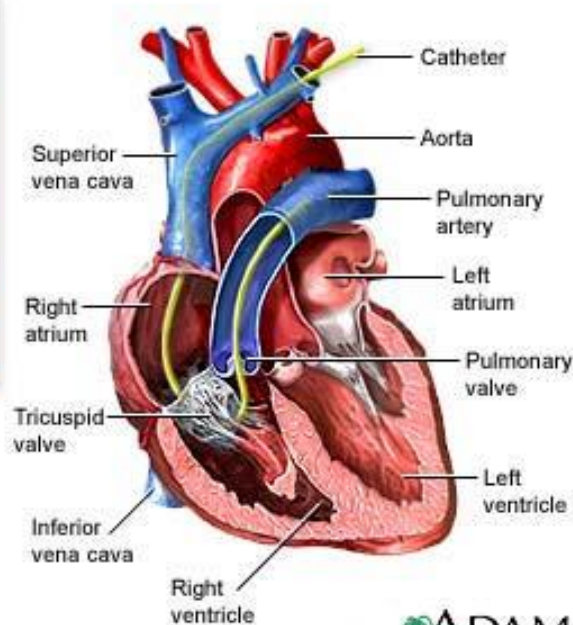
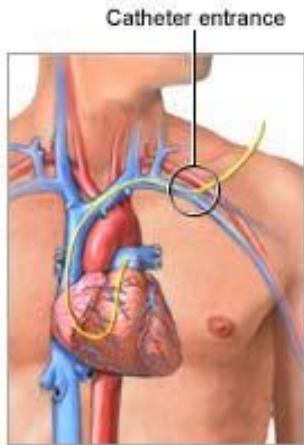
# Cathétérisme cardiaque droit



HTAP à l'ESC 2015



- Sonde de Swan Ganz
- Mesure des pressions:
  - POD
  - PAPs /PAPm
  - Débit cardiaque
  - RAP
- Test de réversibilité NO



PAP moyenne > 25 mm Hg au repos (N: 10-15 mmHg)



## 1. Hypertension artérielle pulmonaire

- 1.1 Idiopathique
- 1.2 Héritable
  - 1.2.1 Mutation *BMPR2*
  - 1.2.2 Autres mutations
- 1.3 Induite par des médicaments, des toxiques
- 1.4 Associée à une
  - 1.4.1 Connectivite
  - 1.4.2 Infection VIH
  - 1.4.3 Hypertension portale
  - 1.4.4 Cardiopathie congénitale
  - 1.4.5 Schistosomiase

## 1'. Maladie veino-occlusive pulmonaire et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire

- 1'.1 Idiopathique
- 1'.2 Héritable
  - 1'.2.1 Mutations *EIF2AK4*
  - 1'.2.2 Autres mutations
- 1'.3 Induite par des médicaments, des toxiques, ou les radiations
- 1'.4 Associée à une
  - 1'.4.1 Connectivite
  - 1'.4.2 Infection VIH

## 1". Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né



## 1. Hypertension artérielle pulmonaire

- 1.1 Idiopathique
- 1.2 Héritable
  - 1.2.1 Mutation
  - 1.2.2 Autres n
- 1.3 Induite par de
- 1.4 Associée à u
  - 1.4.1 Connect
  - 1.4.2 Infection
  - 1.4.3 Hyperte
  - 1.4.4 Cardiop
  - 1.4.5 Schistos

### HTAP (def hémodynamique)

- ✓ PAPm  $\geq 25$  mmHg
- ✓ PAPO  $\leq 15$  mmHg
- ✓ RVP  $> 3$  UW\*

## 1'. Maladie veino-oculaire et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire

- 1'.1 Idiopathique
- 1'.2 Héritable
  - 1'.2.1 Mutations *EIF2AK4*
  - 1'.2.2 Autres mutations
- 1'.3 Induite par des médicaments, des toxiques, ou les radiations
- 1'.4 Associée à une
  - 1'.4.1 Connectivite
  - 1'.4.2 Infection VIH

## 1". Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né





## 2. Hypertension pulmonaire due à des maladies du cœur gauche

- 2.1 Dysfonction ventriculaire gauche systolique
- 2.2 Dysfonction ventriculaire gauche diastolique
- 2.3 Valvulopathies
- 2.4 Obstacle gauche congénital ou acquis et cardiomyopathies congénitales
- 2.5 Sténoses veineuses pulmonaires congénitales ou acquises

## 3. Hypertension pulmonaire due à des maladies respiratoires chroniques et/ou à une hypoxie

- 3.1 Bronchopneumopathie chronique obstructive
- 3.2 Pneumopathies interstitielles
- 3.3 Autres maladies respiratoires restrictives et/ou obstructives
- 3.4 Syndrome d'apnée du sommeil
- 3.5 Syndromes d'hypoventilation alvéolaire
- 3.6 Séjour prolongé en altitude
- 3.7 Anomalies du développement

## 4. Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique et autres obstructions artérielles pulmonaires

- 4.1 Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique
- 4.2 Autres obstructions artérielles pulmonaires
  - 4.2.1 Angiosarcome
  - 4.2.2 Autres tumeurs intravasculaires
  - 4.2.3 Artérite
  - 4.2.4 Sténoses artérielles pulmonaires congénitales
  - 4.2.5 Parasites (hydatidose)

## 5. Hypertension pulmonaire de mécanisme peu clair ou multifactoriel

- 5.1 **Maladies hématologiques** : anémies hémolytiques chroniques, syndromes myéloprolifératifs, splénectomie
- 5.2 **Maladies systémiques** : sarcoïdose, histiocytose langerhansienne pulmonaire, lymphangioléiomyomatose, neurofibromatose
- 5.3 **Maladies métaboliques** : glycogénose, maladie de Gaucher, dysthyroïdie
- 5.4 **Autres maladies** : microangiopathie thrombotique tumorale pulmonaire, fibrose médiastinale, insuffisance rénale chronique (dialysée ou non), hypertension pulmonaire segmentaire



# Classification des hypertensions pulmonaires (Nice 2013)

## 2. Hypertension pulmonaire due à des maladies du cœur gauche

- 2.1 Dysfonction ventriculaire gauche
- 2.2 Dysfonction ventriculaire droite
- 2.3 Valvulopathies
- 2.4 Obstacle gauche congénital ou acquis
- 2.5 Sténoses veineuses pulmonaires congénitales et acquises

## 4. Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique et autres obstructions artérielles pulmonaires

- 4.1 Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique
- 4.2 Autres obstructions artérielles pulmonaires
  - 4.2.1 Angiosarcome
  - 4.2.2 Autres tumeurs intravasculaires
  - 4.2.3 Artérite
  - 4.2.4 Sténoses artérielles pulmonaires congénitales
  - 4.2.5 Parasitoses artérielles (hydatidose)

## 3. Hypertension pulmonaire due à des maladies respiratoires chroniques et/ou à une hypoxie

- 3.1 Bronchopneumopathie chronique obstructive
- 3.2 Pneumopathies interstitielles
- 3.3 Autres maladies respiratoires restrictives et/ou obstructives
- 3.4 Syndrome d'apnée du sommeil
- 3.5 Syndromes d'hypoventilation alvéolaire
- 3.6 Séjour prolongé en altitude
- 3.7 Anomalies du développement

## 5. Hypertension pulmonaire due à des maladies de mécanisme peu clair

- 5.1 Maladies systémiques chroniques, syndromes myéloprolifératifs
- 5.2 Maladies systémiques connectivites, maladie pulmonaire, lymphangioliomyomatose
- 5.3 Maladies métaboliques : glycogénose, mucopolysaccharidose, myxœdème, goitre toxique, thyroïdite
- 5.4 Autres maladies : microangiopathie thrombotique, maladie pulmonaire, fibrose médiastinale, insuffisance rénale chronique (dialysée ou non), hypertension pulmonaire segmentaire

**PAS DE TRAITEMENT SPECIFIQUE HORMIS HTP post embolique chronique**



HTAP à l'ESC 2015

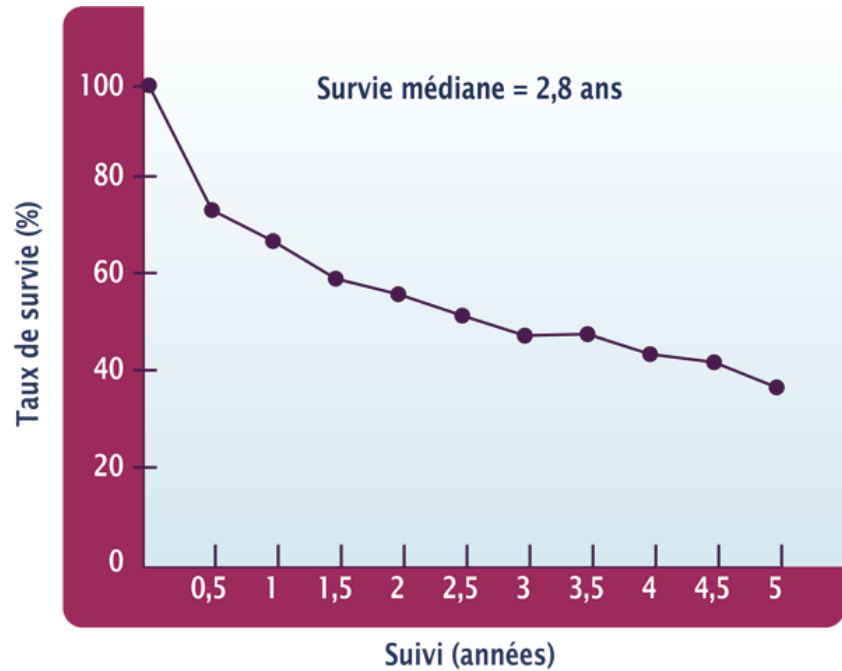


# STRATEGIE THERAPEUTIQUE



## Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension

Results from a National Prospective Registry



	Survie médiane (mois)
<i>Classes I et II NYHA</i>	58,6
<i>Classe III NYHA</i>	31,5
<i>Classe IV NYHA</i>	6,0

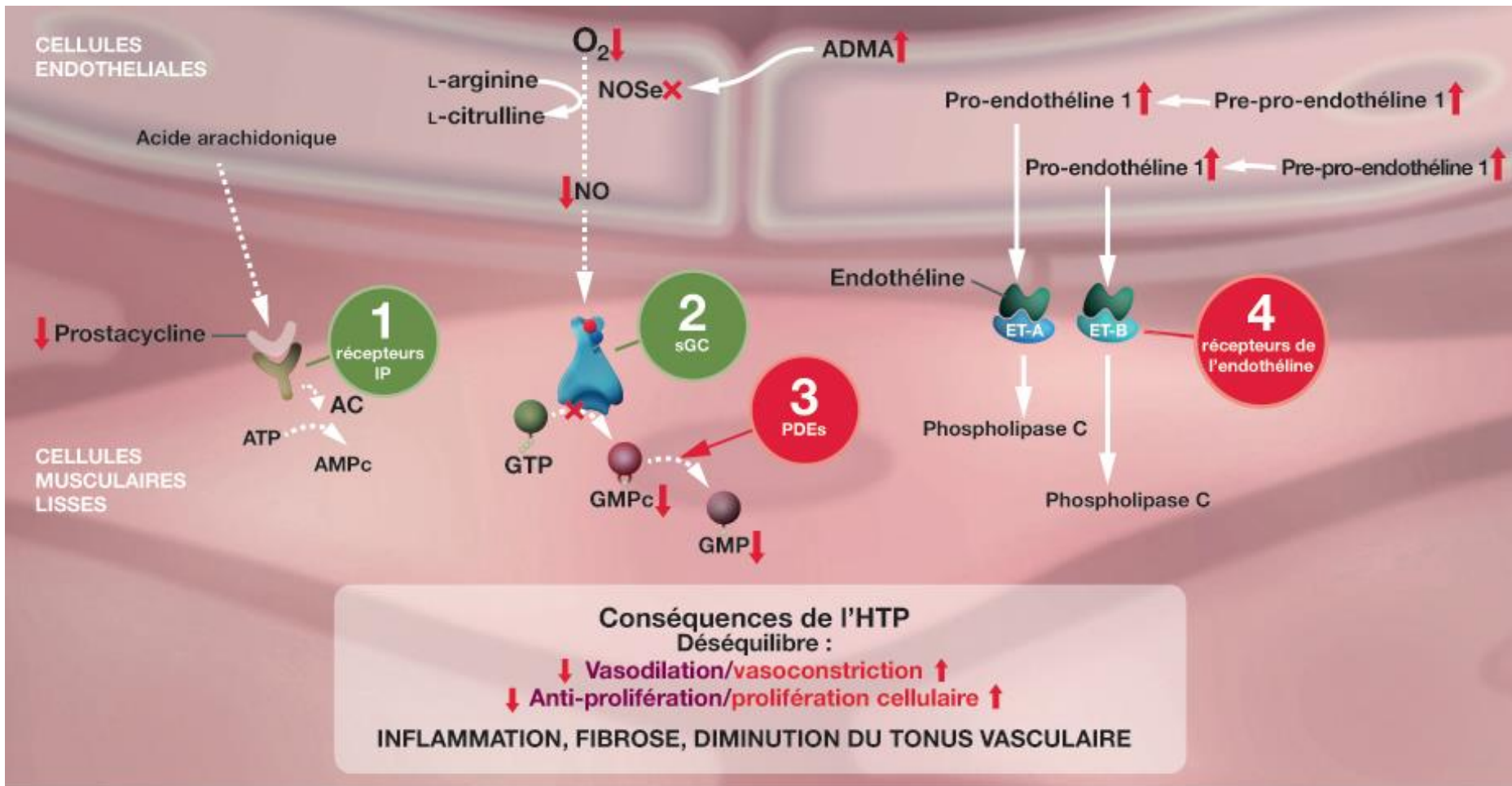
→ développement de thérapeutiques spécifiques



## Voie prostacycline

## voie NO-GMPc

## voie de l'endothéline



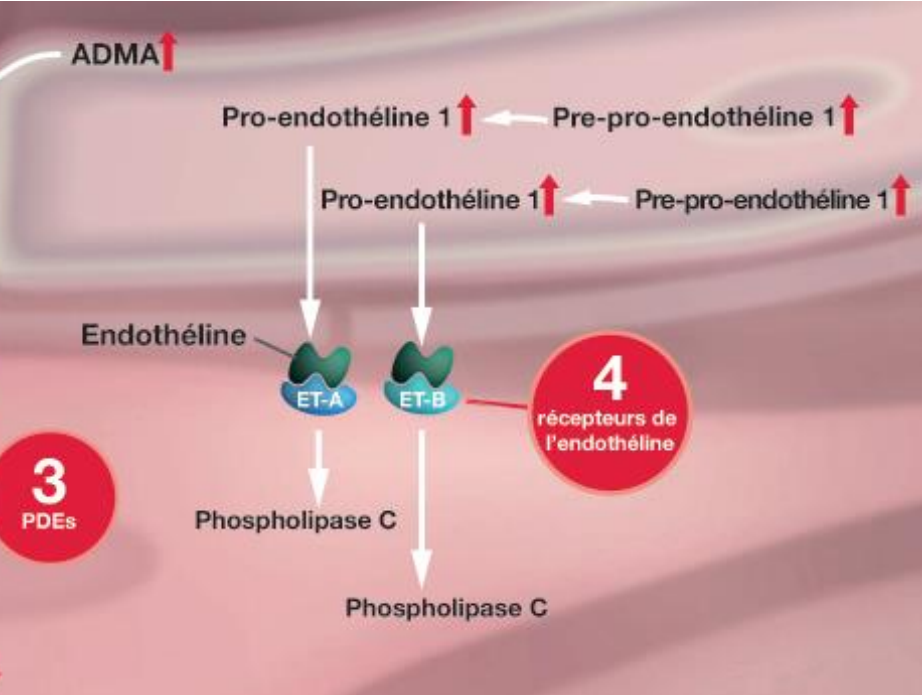
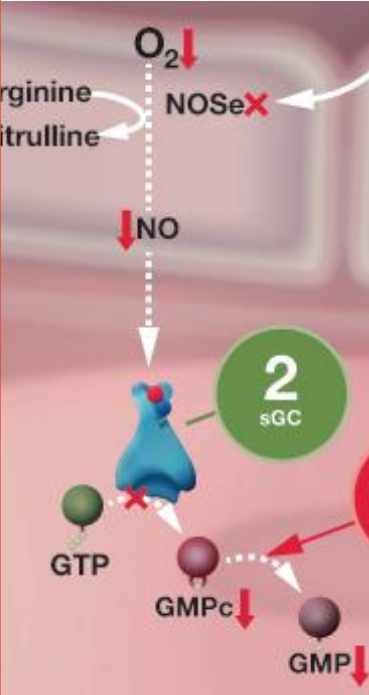
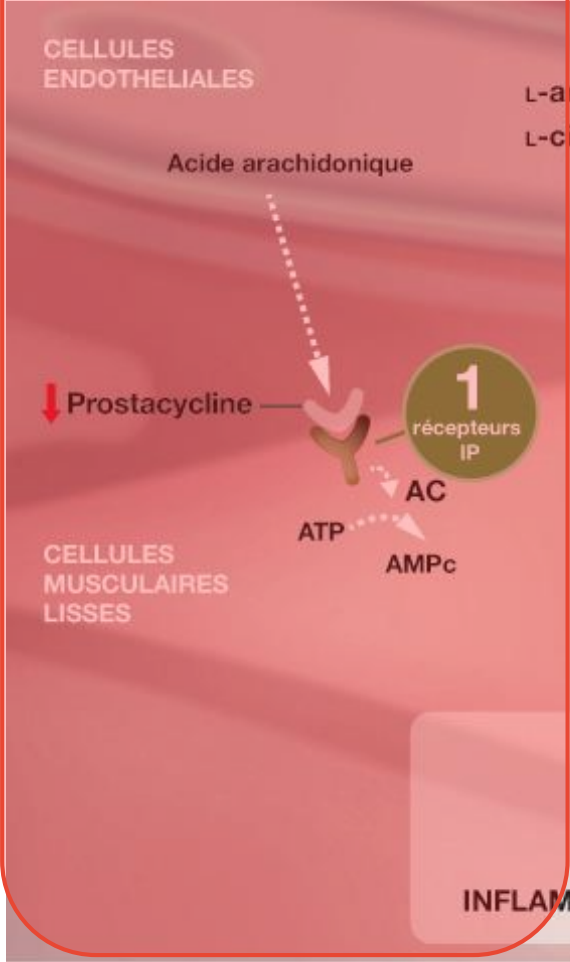




## Voie prostacycline

## voie NO-GMPc

## voie de l'endothéline



**Conséquences de l'HTP**  
 Déséquilibre :

↓ Vasodilatation/vasoconstriction ↑  
 ↓ Anti-prolifération/prolifération cellulaire ↑

**INFLAMMATION, FIBROSE, DIMINUTION DU TONUS VASCULAIRE**



## Epoprosténol

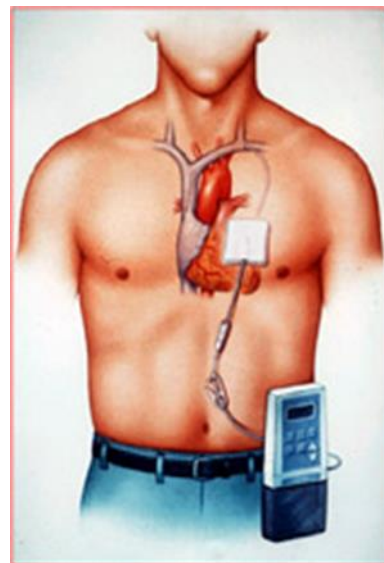
IV continue/cathéter tunnélisé  
car  $\frac{1}{2}$  vie courte

CF III et IV

+:  $\uparrow$  TM6, améliore  
symptômes, améliore  
hémodynamique,  $\downarrow$  mortalité

- : cout, effet 2aires,  
infection

- **FLOLAN** et **VELETRI**





## Epoprosténol

IV continue/cathéter  
car ½ cour

CF III et

+: ↑ TM6, a  
symptômes, a  
hémodynamique,

- : cout, effet 2  
infection

FLOLAN et VELETI

## Treprostinil

Analogue stable SC continue

CF III

+: ↑ TM6 en CF II, III, IV  
améliore hémodynamique

- : douleurs localisées/arrêt ttt

**REMODULIN**





## Epoprosténol

## Treprostinil

## Iloprost



IV continue/cap  
car 1/2

CF II

+: ↑ TM6  
symptôme

hémodynamique, ↓

- : cout, effet 2aires,  
infection

FLOLAN et VELETRI

ue stable

CF

TM6 e  
ore hé

douleurs lo

REMODULIN

Analogue stable Aérosols x6-  
9/24h

CF III

+: ↑ TM6, améliore CF

- : toux, VD fréquence des  
prises

- Effet décevant à long  
terme en monothérapie

**VENTAVIS**



Epoprosténol

Iloprost

## Selexipag

Agoniste des récepteurs IP de la prostacycline  
Pro-drogue dont le métabolite actif stimule les récepteurs IP

Voie orale x2/jour

Etude Griphon (phase 3) : n=1156 ↓ de 39% de la survenue d'1 1<sup>er</sup> épisode de morbi-mortalité

FLOLAN et VE

UPTRAVI

AVIAS



# SEL EX IP AG

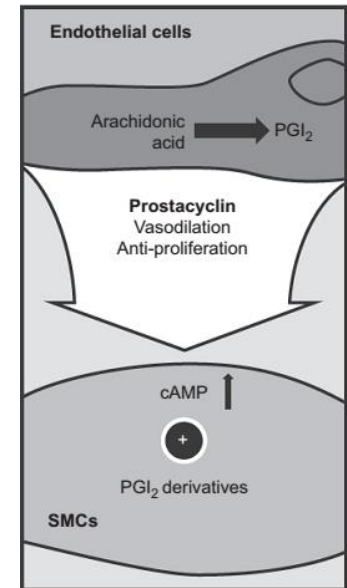
Sélectif

Récepteur IP

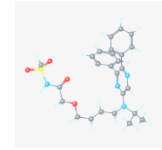
Agoniste

- HTAP : Synthèse altérée de la PROSTACYCLINE  
(↓ synthase => ↓ PGI<sub>2</sub>)
- Comment corriger ?
  - analogues prostacycline MAIS :  
instables ; ½ vie courte; voie d'administration; nombreux effets 2aires
  - **Stimulateur des récepteurs de la prostacycline**

## UPTRAVI



# SELEXIPAG : propriétés -2

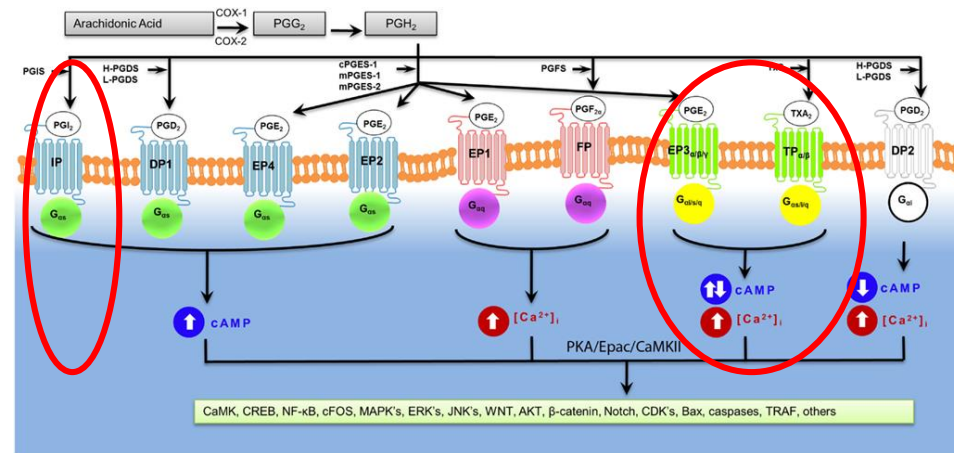


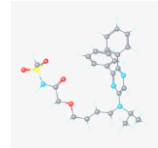
Sur l'AP : 3 récepteurs à la PROSTACYCLINE :  
 TP  
 EP3  
 VC et pro-proliférants  
**IP : seul récepteur anti-proliférant +VD**

SELEXIPAG + métabolite agissent uniquement sur IP-récepteur et n'activent pas TP et EP3

⇒ **Efficacité accrue / molécules stimulant les 3 récepteurs en même temps**

Efficacité SELEXIPAG corrélée à la densité de récepteurs IP :  
 => doses de SELEXIPAG variables d'1 sujet à l'autre pour une même efficacité





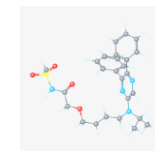
- Evaluation des effets à long terme du SELEXIPAG
  - sur la morbidité/mortalité,
  - sur l'efficacité
  - sur la tolérance chez les patients atteints d'HTAP
- Etude multicentrique, contre placebo, en double aveugle de phase III
- Randomisation 1:1 selexipag/placebo
- Augmentation progressive des doses jusqu'à la dose maximale tolérée (de 200 µg x2/j jusqu'à 1600 µg x2/j au max)
- Patients naïfs, sous ERA ou IPDE-5 ou traitement combiné oral
- 1<sup>er</sup> objectif : délai entre randomisation et 1<sup>er</sup> événement de morbi-mortalité



# SELEXIPAG : Etude GRIPHON (Phase III)



HTAP à l'ESC 2015



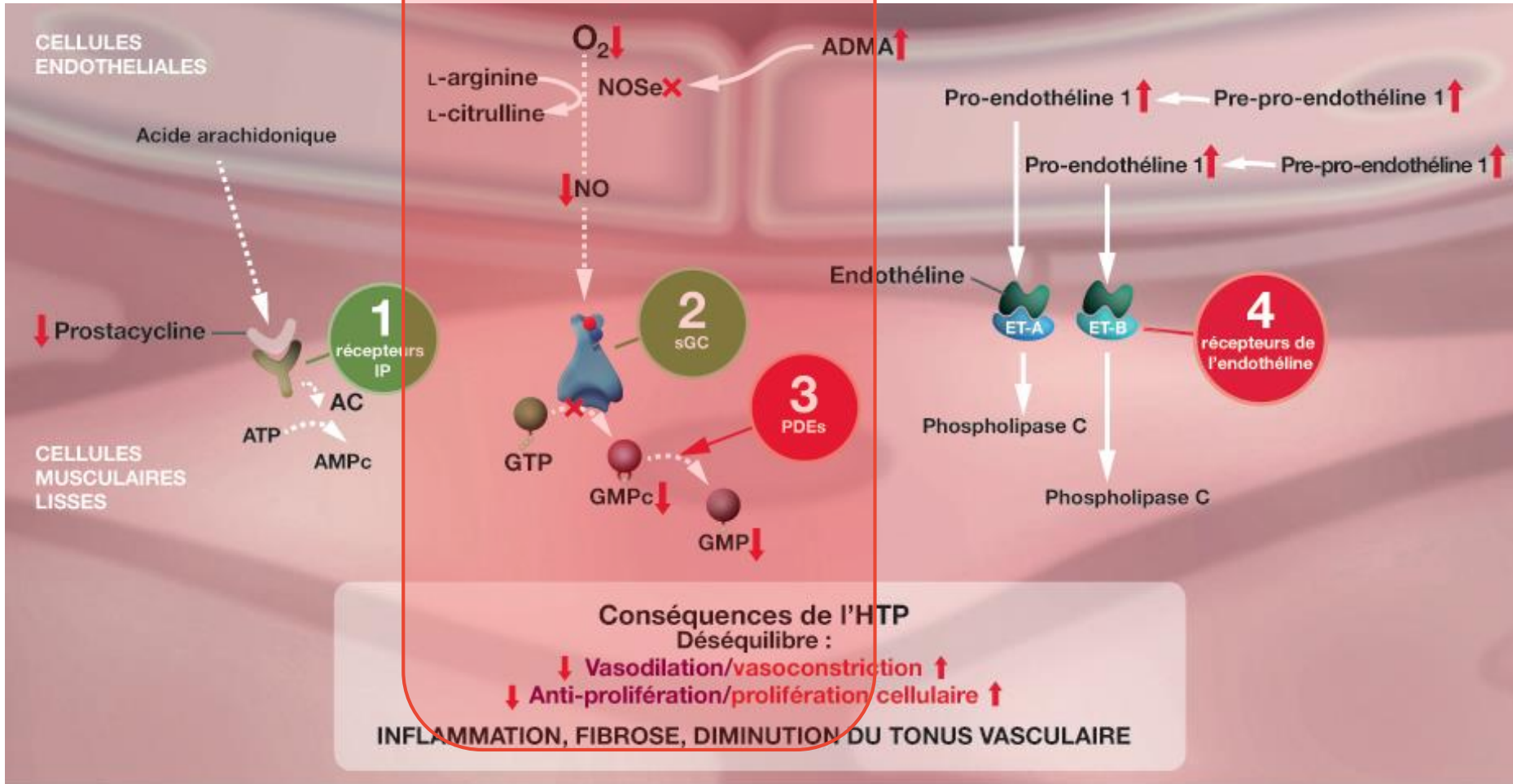
- **Diminution de 40% du risque de survenue d'événement de M/M (HR 0,60) vs placebo**
- La différence se fait surtout sur le nombre d'hospitalisations et recours aux prostanoides
  - Résultats identiques quelque soient : Classe fonctionnelle, Age, Sexe, Ethnie, Étiologie, Thérapie antérieure
  - Résultats identiques quelque soit la dose (variable d'un individu à un autre)
    - PM6 : Amélioration si patient naïf
    - Pas de modification significative si patient sous traitement antérieur
- **ATU de Cohorte : 21/03/2016**



## Voie prostacycline

## voie NO-GMPc

## voie de l'endothéline







## IPDE-5 voie orale

↑ [GMPc] => relaxation musculaire et ↓  
prolifération CML

CF II et III

### Sildenafil (REVATIO)

Etude SUPER-1 CF II ou III 12 semaines  
+↑ TM6, améliore hémodynamique

### Tadalafil (ADCIRCA)

Etude PHIRST : n=405 HTAPi ou associée 16 semaines (53% patients  
sous ARE)

+ : ↑ TM6, ↑ QdV, amélioration délai avant aggravation clinique



IPDE-5 voie orale

↑ [GMPc] => relaxation  
prolifération

CF II

Sildenafil

Etude SUPER-1 CF  
+↑ TM6, améliore

Tadalafil (A)

Etude PHIRST : n=405 HTAPi ou asso  
sous ARE  
+ : ↑ TM6, ↑ QdV, amélioration délai a

## Stimulateur Guanylate Cyclase

↑ [GMPc] indépendamment de la production  
endogène de NO

HTAP (étude PATENT)  
HTP post embolique (étude CHEST)

↑ TM6 à 12 sem,  
améliore hémodynamique et la CF

Association avec IPDE-5 contre-indiquée

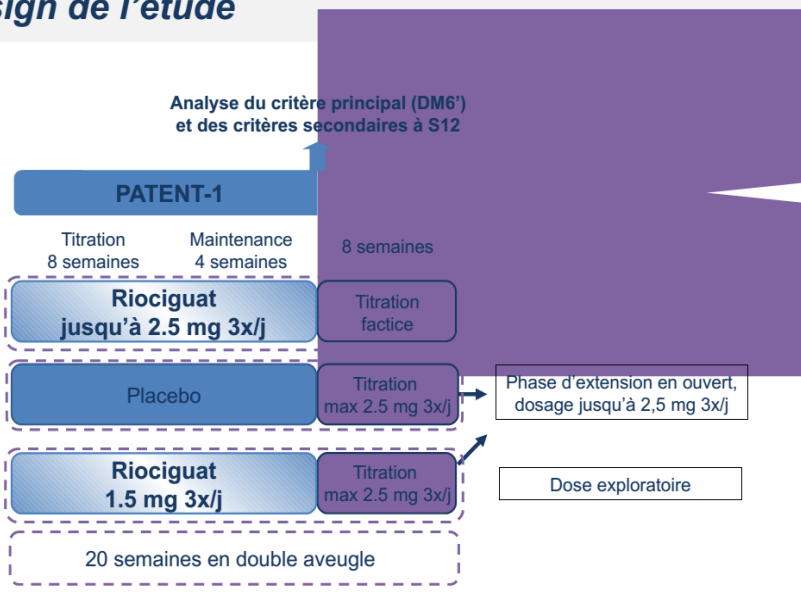
**Riociguat (ADEMPAS)**



# RIOCIGUAT : Etude PATENT (HTAP groupe 1)

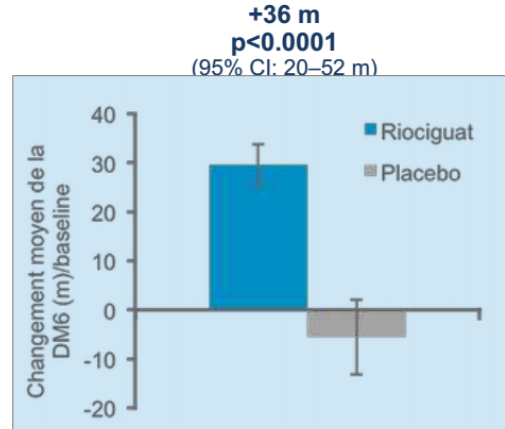


## Design de l'étude

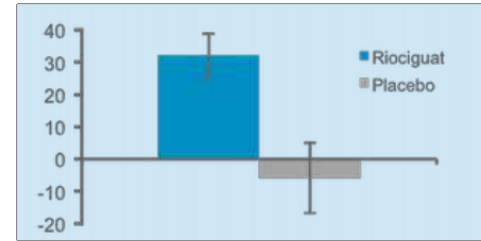


Ghofrani HA, et al. *N Engl J Med* 2013.

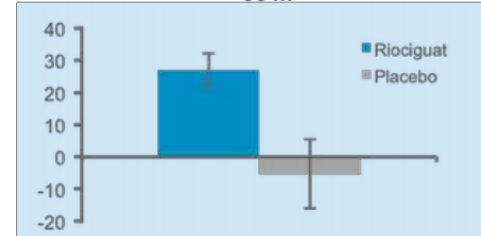
### Critère principal: Population totale (n=254/126)



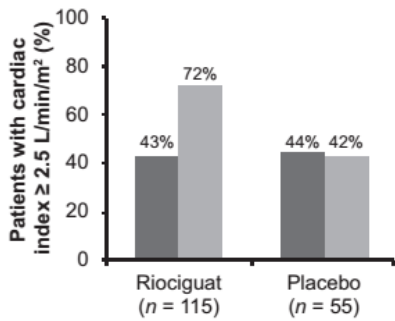
### Population naïve de traitement (n=123/66) +38 m



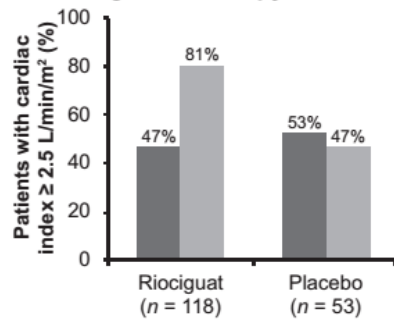
### Population pré-traitée (n=131/60) +36 m



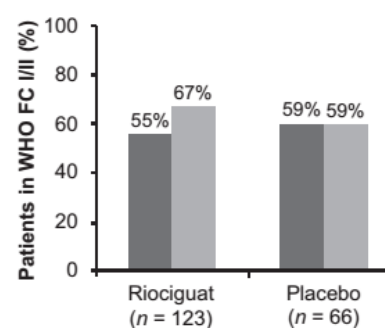
### A Treatment-naïve



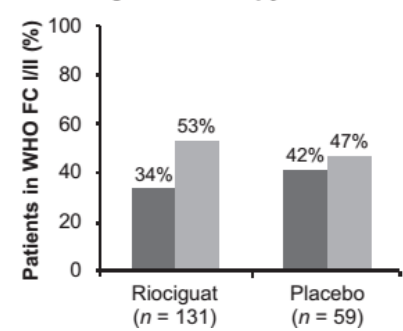
### B Background therapy overall



### A Treatment-naïve



### B Background therapy overall

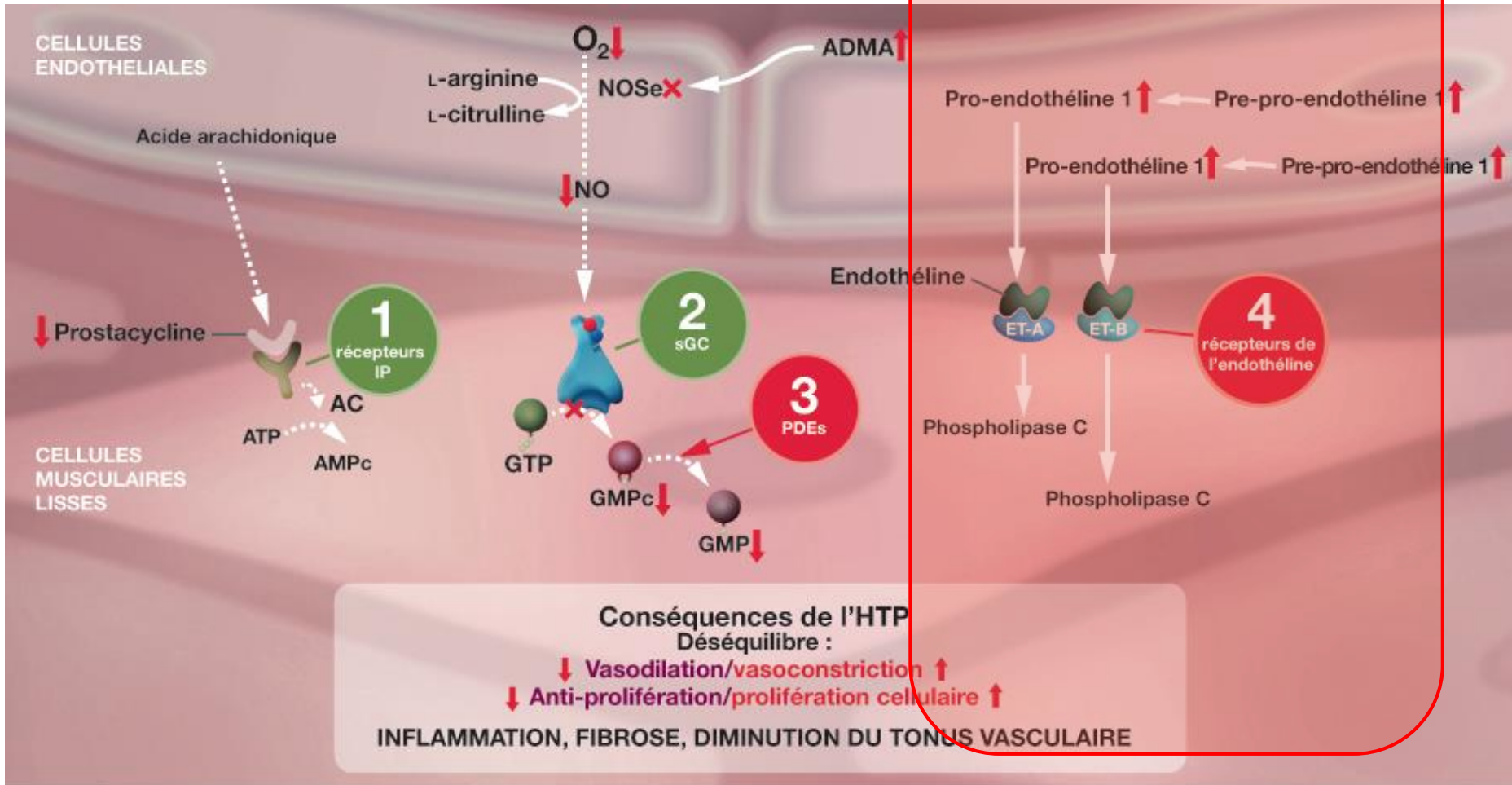




## Voie prostacycline

## voie NO-GMPc

## voie de l'endothéline





## Bosentan

voie orale

CF II et III

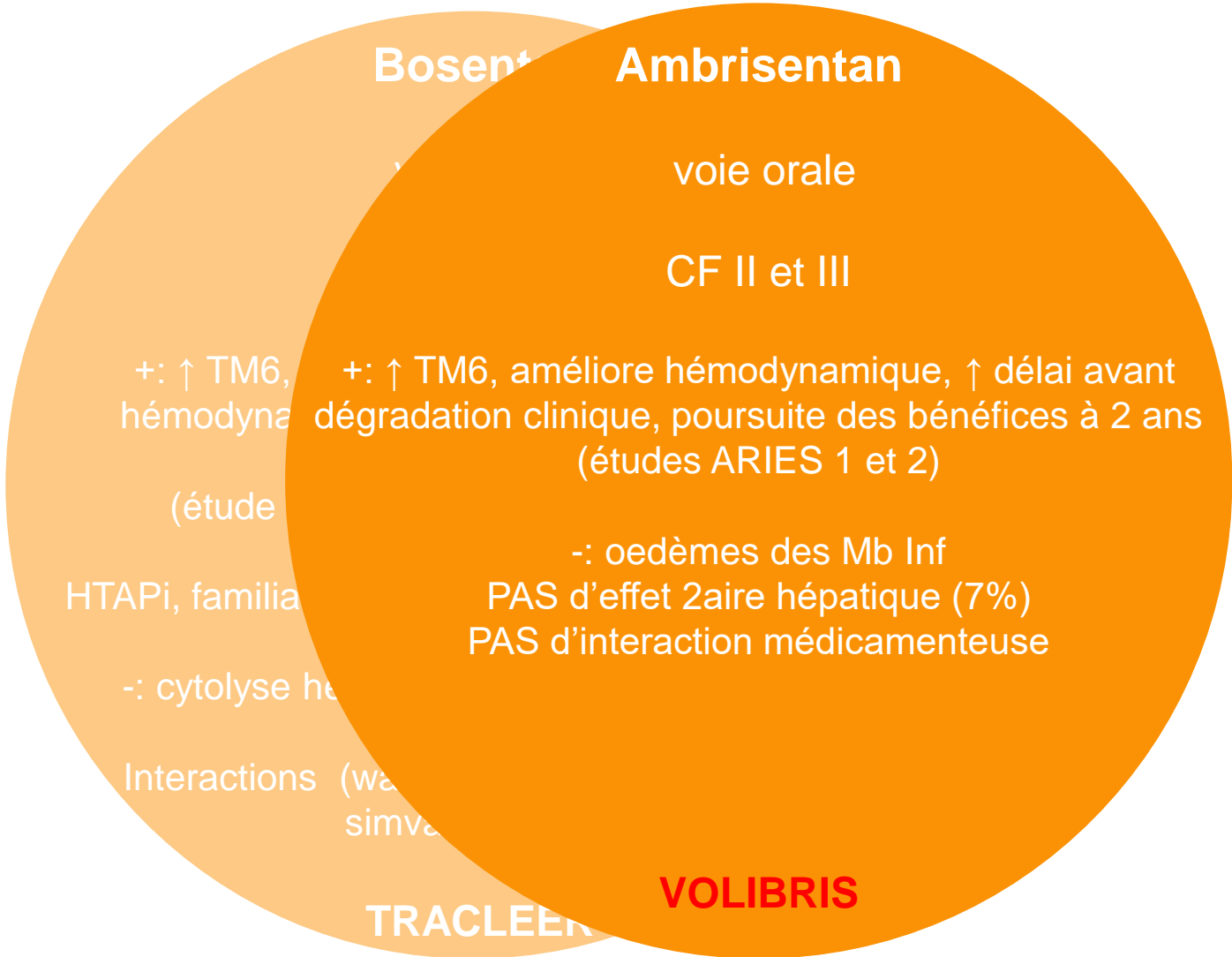
+: ↑ TM6, améliore symptômes, améliore hémodynamique, ↑ délai avant dégradation clinique, ↑ survie  
(étude BREATHE 1, EARLY en CF II)

HTAPi, familiale, connectivites, VIH, Eisenmenger

-: cytolysse hépatique (7%), surveillance bio  
Térogène

Interactions (warfarine, oestroprogestatifs, simvastatine,...)

**TRACLEER**



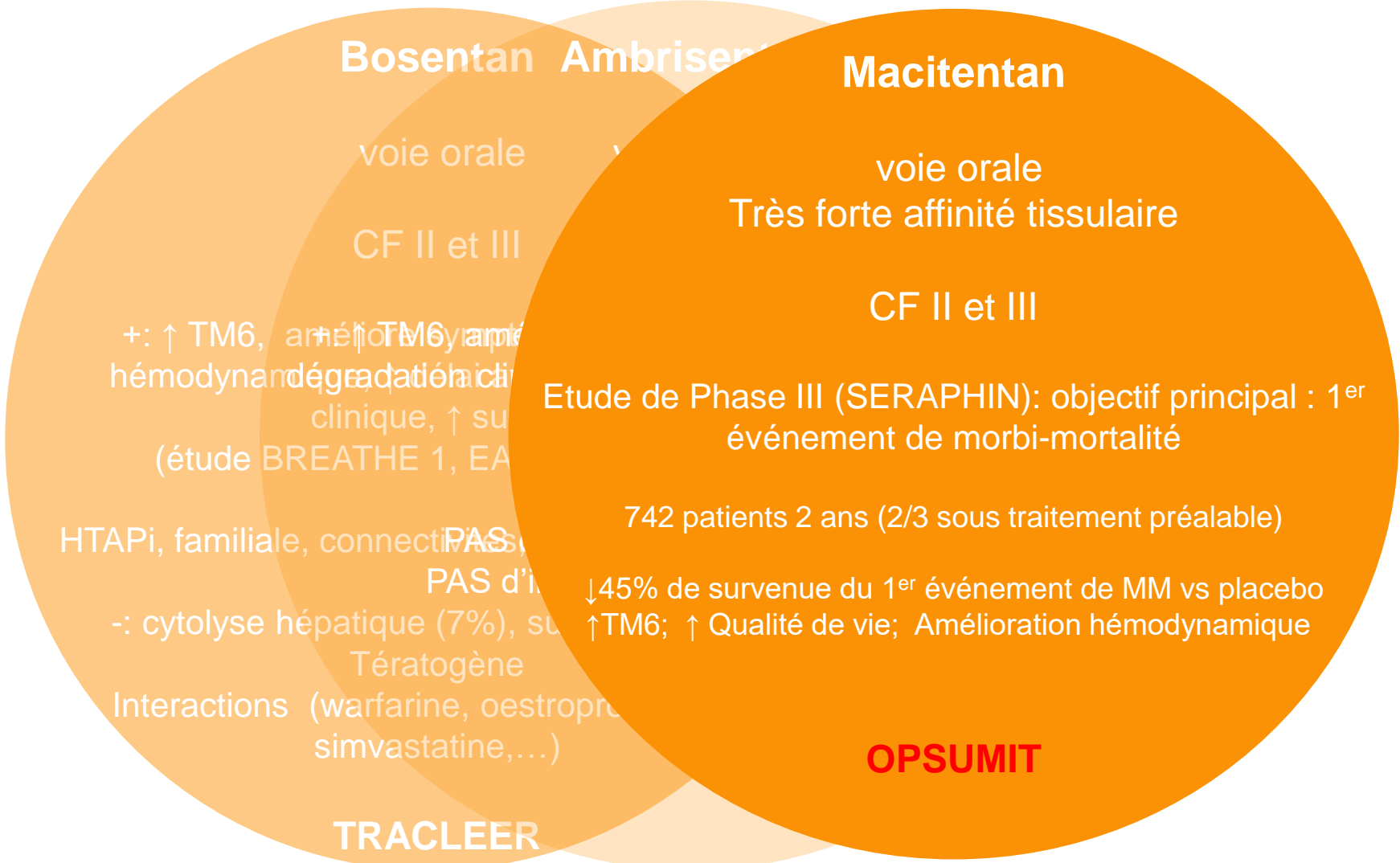
HTAPi, familia

-: cytolyse hé

Interactions (wa  
simva

TRACLEER







**Table 2. Primary and Secondary End Points for Events Related to Pulmonary Arterial Hypertension and Death.\***

End Point	Placebo (N=250)	Macitentan, 3 mg (N=250)	Macitentan, 10 mg (N=242)	Macitentan, 3 mg, vs. Placebo		Macitentan, 10 mg, vs. Placebo	
				Hazard Ratio (97.5% CI)	P Value	Hazard Ratio (97.5% CI)	P Value
<i>number of patients (percent)</i>							
<b>Event related to PAH or death as the first event</b>							
All events	116 (46.4)	95 (38.0)	76 (31.4)	0.70 (0.52–0.96)	0.01	0.55 (0.32–0.76)	<0.001
Worsening of PAH	93 (37.2)	72 (28.8)	59 (24.4)				
Death from any cause†	17 (6.8)	21 (8.4)	16 (6.6)				
Prostanoid initiation	6 (2.4)	1 (0.4)	1 (0.4)				
Lung transplantation	0	1 (0.4)	0				
<b>Death due to PAH or hospitalization for PAH as the first event</b>							
All events	84 (33.6)	65 (26.0)	50 (20.7)	0.67 (0.46–0.97)	0.01	0.50 (0.34–0.75)	<0.001
Hospitalization for PAH	79 (31.6)	56 (22.4)	45 (18.6)				
Death due to PAH‡	5 (2.0)	9 (3.6)	5 (2.1)				
Death from any cause	19 (7.6)	21 (8.4)	14 (5.8)	0.97 (0.48–1.98)	0.92	0.64 (0.29–1.42)	0.20
Death due to PAH§	14 (5.6)	14 (5.6)	7 (2.9)	0.87 (0.37–2.04)	0.72	0.44 (0.16–1.25)	0.07
Death from any cause by the end of the study¶	44 (17.6)	47 (18.8)	35 (14.5)	1.05 (0.65–1.67)	0.83	0.77 (0.46–1.28)	0.25

**Groupe macitentan 10 mg:**

-réduction du risque d'événement de morbidimortalité vs placebo : 45%

-50% sur les hospitalisations

**↑PM6:**

M6: contrôles: - 9,4 m

Macitentan 3 mg : + 7,4m soit + 16,8m vs placebo

Macitentan 10 mg: + 12,5m soit + 22 m vs placebo (p 0,008)

**↑Qualité de vie**

**↑ Paramètres hémodynamiques**

**Effets indésirables:**

Anémie (13,2%)

Céphalées (13,6%)

Rhinopharyngite (14%)

**PAS d'atteinte hépatique**



Table: Events Related to Pulmonary Arterial Hypertension and Death.\*

End Point	Macitentan, 10 mg (N=242)	Macitentan, 3 mg, vs. Placebo		Macitentan, 10 mg, vs. Placebo	
		Hazard Ratio (97.5% CI)	P Value	Hazard Ratio (97.5% CI)	P Value
<b>Event related to PAH or death as the first event</b>					
All events	116 (47.9)	0.55 (0.32-0.76)	<0.001		
Worsening of PAH	93 (37.2)				
Death from any cause†	17 (6.8)	21 (8.7)			
Prostanoid initiation	6 (2.4)	1 (0.4)			
Lung transplantation	0	1 (0.4)			
<b>Death due to PAH or hospitalization for PAH as the first event</b>					
All events	84 (33.6)	65 (26.0)	50 (20.7)	0.67 (0.46-0.98)	0.0003
Hospitalization for PAH	79 (31.6)	56 (22.4)	45 (18.6)		
Death due to PAH‡	5 (2.0)	9 (3.6)	5 (2.1)		
Death from any cause	19 (7.6)	21 (8.4)	14 (5.8)	0.97 (0.48-1.98)	0.92
Death due to PAH§	14 (5.6)	14 (5.6)	7 (2.9)	0.87 (0.37-2.04)	0.72
Death from any cause by the end of the study¶	44 (17.6)	47 (18.8)	35 (14.5)	1.05 (0.65-1.67)	0.83

**Groupe macitentan 10 mg:**  
 - HR du 1<sup>er</sup> événement de morbimortalité vs placebo : 0,45  
 -50% sur les hospitalisations

↑PM6:  
 M6: contrôles: - 9,4 m  
 Macitentan 3 mg : + 7,4m soit + 16,8m vs placebo  
 Macitentan 10 mg: + 12,5m soit + 22 m vs placebo (p 0,008)

↑Qualité de vie  
 ↑ Paramètres hémodynamiques

**Effets 2aires:**  
 Anémie (13,2%)  
 Céphalées (13,6%)  
 Rhinopharyngite (14%)  
**PAS d'atteinte hépatique**

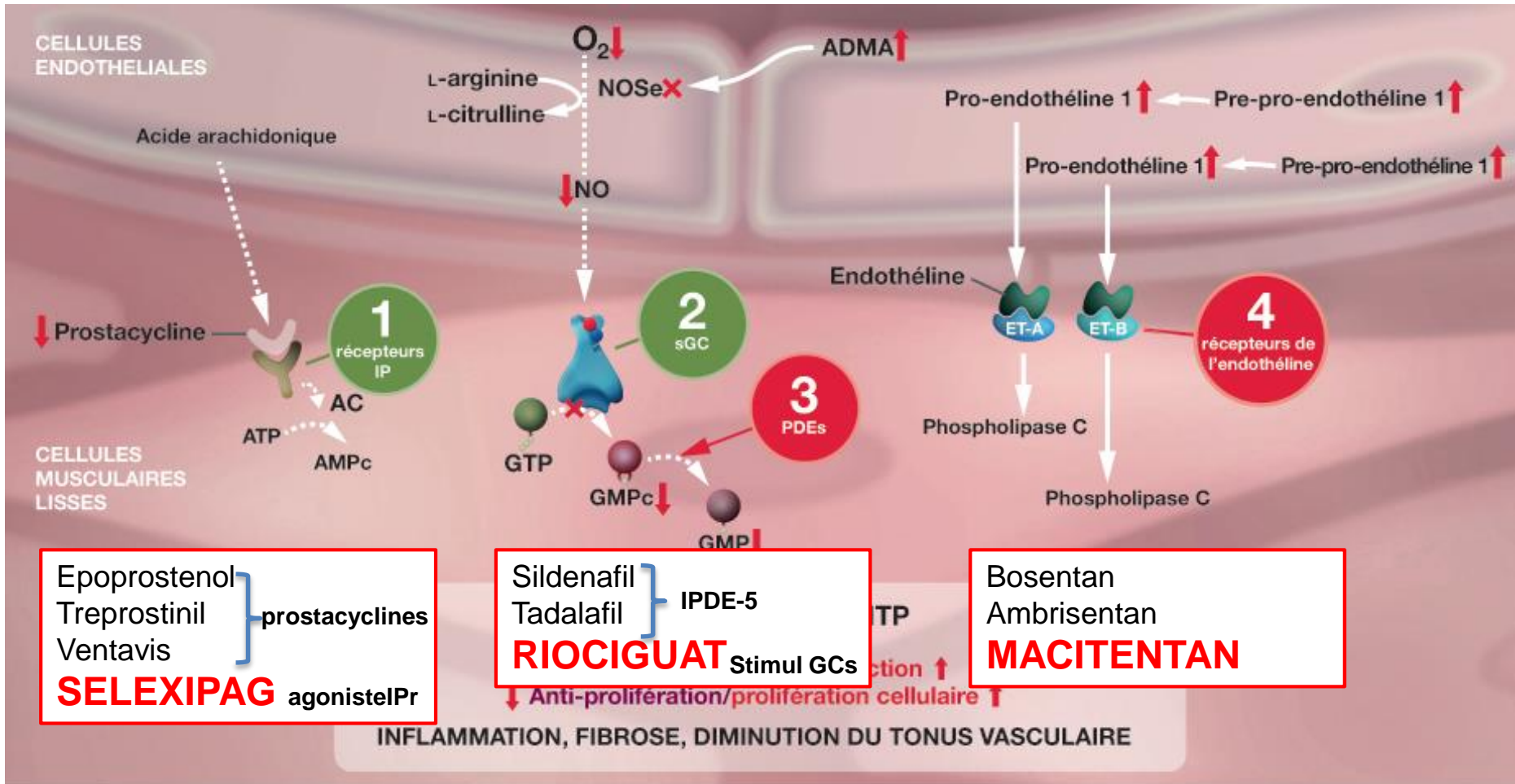
PAS DISPONIBLE EN FRANCE... POUR L'INSTANT



## Voie prostacycline

## voie NO-GMPc

## voie de l'endothéline



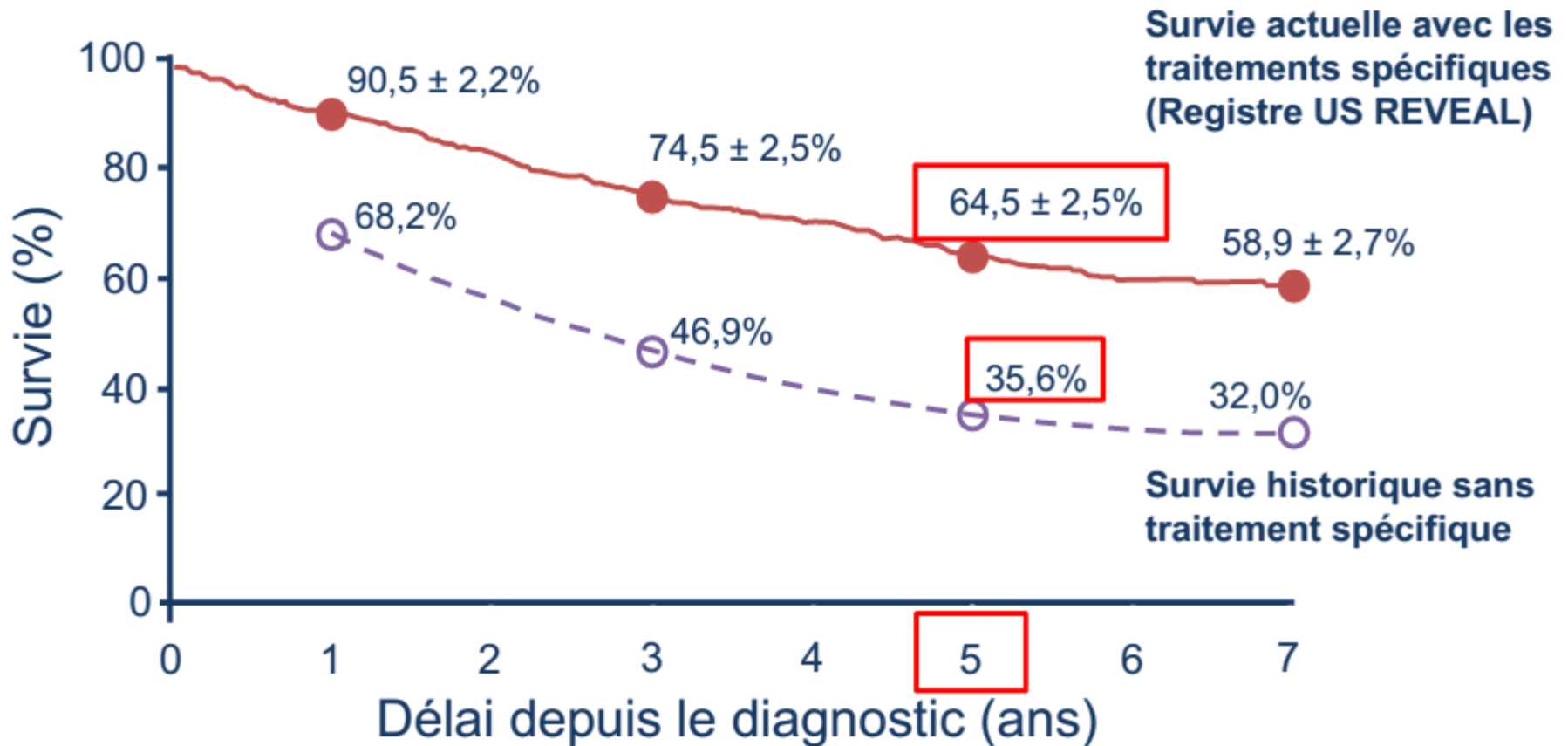
Epoprostenol  
 Treprostinil  
 Ventavis  
**SELEXIPAG** agoniste IPr

Sildenafil  
 Tadalafil  
**RIOCIQUAT** Stimul GCs

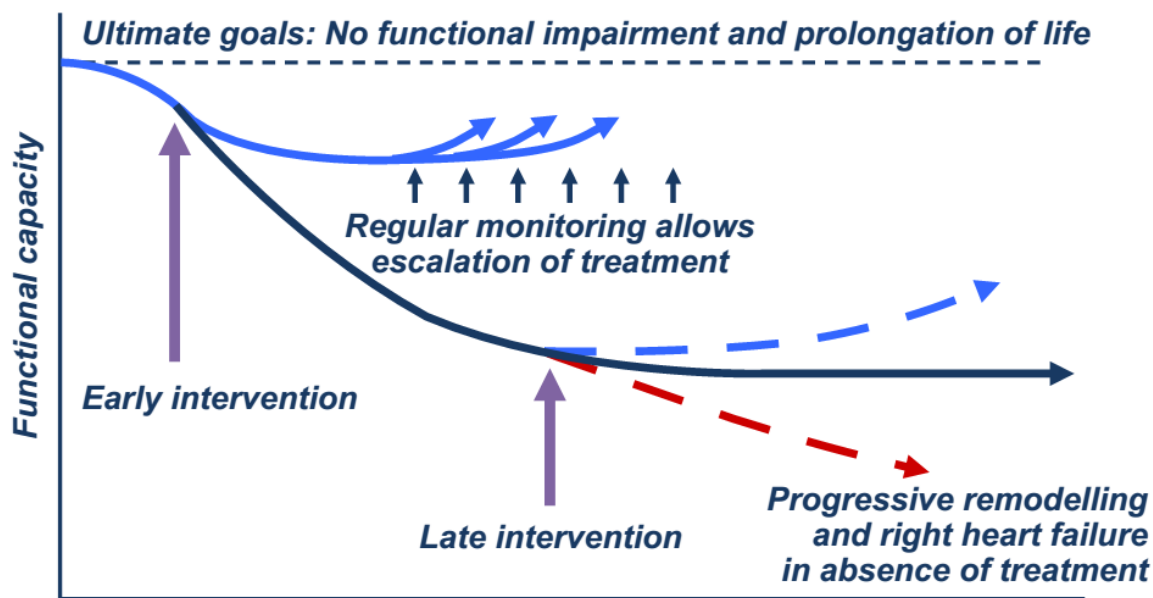
Bosentan  
 Ambrisentan  
**MACITENTAN**



## Malgré les progrès thérapeutiques, le pronostic à long terme de l'HTAP est insatisfaisant



- Stratégie thérapeutique qui inclut
  - L'évaluation initiale du risque => oriente vers le meilleur choix thérapeutique
  - L'évaluation précoce de la réponse au traitement
  - **Traitement plus précoce et plus agressif**





- À réaliser tous les 3 à 6 mois dans un centre de référence ou de compétences chez les patients stables (I-C)
- Sur la base d'un ensemble de paramètres (I-C)

<b>Cliniques</b>	Signes d'insuffisance ventriculaire droite, progression des symptômes, syncope
<b>Mesure de la capacité à l'effort</b>	Classe fonctionnelle NYHA : marqueur pronostique +++
	Distance parcourue au test de marche de 6 minutes et/ou épreuve d'effort

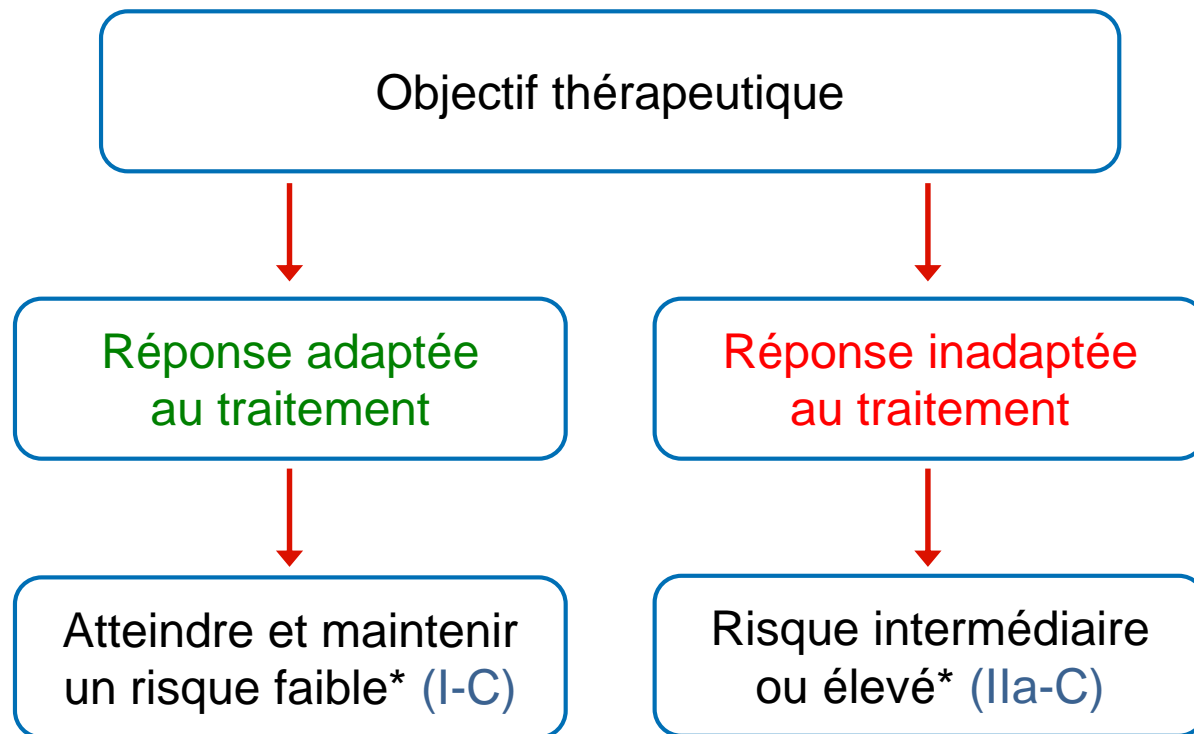
<b>Évaluation de la fonction ventriculaire droite</b>	Taux plasmatique de NT-proBNP
	Imagerie (échocardiographie, IRM)
	Hémodynamique

- **Information pronostique** (risque faible, intermédiaire, élevé) de décès à 1 an
- **À individualiser pour chaque patient** (étiologie de l'HTAP, rapidité de la progression de la maladie, symptômes, comorbidités, âge et traitements)

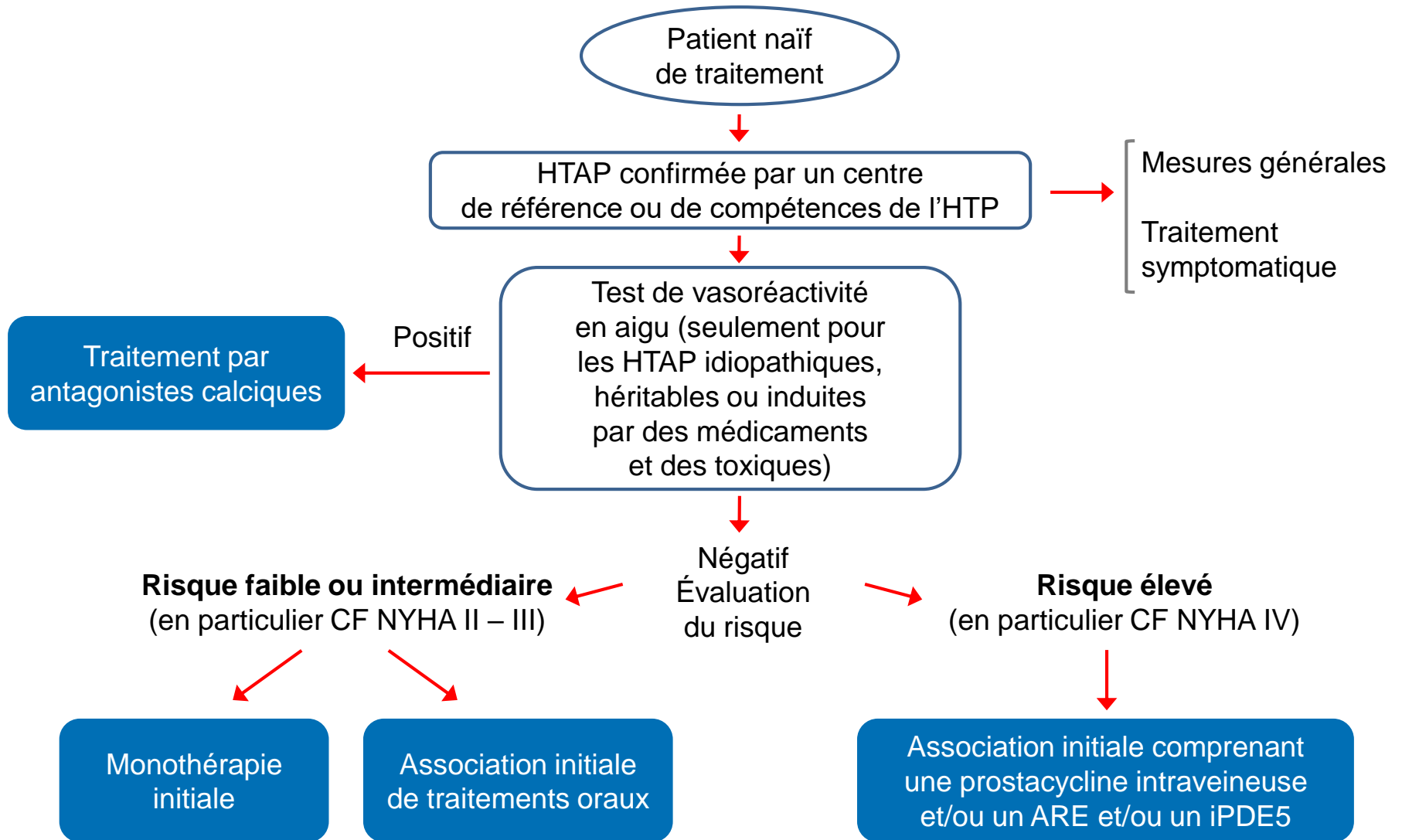
# Evaluation du risque de décès à 1 an des patients HTAP

Risque de décès à un an	Risque faible < 5 %	Risque intermédiaire 5 – 10 %	Risque élevé > 10 %
Signes cliniques d'IVD	Non	Non	Oui
Progression des symptômes	Non	Lente	Rapide
Syncopes	Non	Occasionnelles	Répétées
CF OMS/NYHA	I, II	III	IV
DM6'	> 440 m	165 – 440 m	< 165 m
Epreuve d'effort	Pic VO <sub>2</sub> > 15 mL/min/kg (> 65 % prédite) Pente VE/VCO <sub>2</sub> < 36	Pic VO <sub>2</sub> 11–15 mL/min/kg (35 – 65 % prédite) Pente VE/VCO <sub>2</sub> 36–44,9	Pic VO <sub>2</sub> < 11 mL/min/kg (< 35 % prédite) Pente VE/VCO <sub>2</sub> ≥ 45
BNP/NT-proBNP	BNP < 50 ng/L NT-proBNP < 300 ng/L	BNP 50 – 300 ng/L NT-proBNP 300 – 1 400 ng/L	BNP > 300 ng/L NT-proBNP > 1 400 ng/L
Imagerie d'échographie ou d'IRM cardiaque	Surface OD < 18 cm <sup>2</sup> Pas d'épanchement péricardique	Surface OD 18 – 26 cm <sup>2</sup> Pas d'épanchement péricardique ou épanchement péricardique minime	Surface OD > 26 cm <sup>2</sup> Epanchement péricardique
Cathétérisme cardiaque droit	POD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 L/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> > 65 %	POD 8 – 14 mmHg IC 2,0–2,4 L/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60–65 %	POD > 14 mmHg IC < 2,0 L/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> < 60 %

## Objectif thérapeutique à individualiser pour chaque patient



\* La plupart des valeurs utilisées pour l'évaluation du risque repose sur des avis d'experts.  
Les facteurs individuels du patient sont à prendre en compte.



## Monothérapie initiale

- Toutes les classes de traitements de l'HTAP approuvées en France pour les CF NYHA II – III
- Différent(e)s classes de recommandation et niveaux de preuve pour chaque médicament selon les résultats des données cliniques contrôlées
- Certains médicaments ont démontré un effet sur le délai avant aggravation clinique comme critère principal dans des essais contrôlés randomisés ou sur la mortalité toutes causes (I-A ou I-B)

Ou

## Association orale initiale

- Rationnel
  - Mortalité élevée dans l'HTAP
  - Analogie avec d'autres domaines thérapeutiques
  - Nouvelles données cliniques
- Associations ARE + iPDE5 (I-B ou IIa-C)
- Différent(e)s classes de recommandation et niveaux de preuve selon les données cliniques
- Une association ARE + iPDE5 a montré un effet sur le délai jusqu'à l'échec clinique comme critère principal dans une étude contrôlée randomisée (I-B)



Pour en savoir plus



Pour en savoir plus

## Recommandations pour la monothérapie initiale *(adapté du tableau 19)*

Associations de traitements		Classe de recommandation / niveau de preuve			
		CF NYHA II	CF NYHA III	CF NYHA IV	
Antagonistes calciques		I-C <sup>1</sup>	I-C <sup>1</sup>	-	
ARE	Ambrisentan	I-A	I-A	IIb-C	
	Bosentan	I-A	I-A	IIb-C	
	Macitentan <sup>2</sup>	I-B	I-B	IIb-C	
iPDE5	Sildénafil	I-A	I-A	IIb-C	
	Tadalafil	I-B	I-B	IIb-C	
Stimulateurs de la guanylate cyclase	Riociguat		I-B	I-B	IIb-C
Analogues de la prostacyline	Époprosténol	intraveineux <sup>2</sup>	-	I-A	I-A
		inhalé	-	I-B	IIb-C
	Tréprostinil	sous-cutané	-	I-B	IIb-C
		intraveineux <sup>3</sup>	-	IIa-C	IIb-C
Agoniste des récepteurs IP	Selexipag <sup>4</sup>		I-B	I-B	-

1. Uniquement chez les patients répondeurs au test de vasodilatation en aigu : classe I pour l'HTAP idiopathique, héréditaire ou induite par des médicaments ou des toxiques ; classe IIa pour les conditions associées à l'HTAP.  
 2. Délai avant aggravation clinique comme critère principal dans des essais contrôlés randomisés ou effet démontré de médicaments sur la réduction de la mortalité toutes causes.  
 3. Chez les patients intolérants à la forme sous-cutanée.  
 4. Non encore approuvé en Europe.





Monothérapie initiale

Association orale initiale

## Recommandations pour les associations initiales de traitements (adapté du tableau 20)

Associations de traitements	Classe de recommandation / niveau de preuve		
	CF NYHA II	CF NYHA III	CF NYHA IV
Ambrisentan + tadalafil	I-B	I-B	IIb-C
Autres ARE + iPDE5	IIa-C	IIa-C	IIb-C
Bosentan + sildénafil + époprosténol i.v.	-	IIa-C	IIa-C
Bosentan + époprosténol i.v.	-	IIa-C	IIa-C
Autres ARE + iPDE5 + tréprostinil s.c.	-	IIb-C	IIb-C
Autres ARE ou iPDE5 ou autre analogue de la prostacycline i.v.	-	IIb-C	IIb-C





# Traitement initial : risque faible ou intermédiaire (en particulier CE NYHA II – III) (3)

HTAP à l'ESC 2015

Monothérapie  
Recc

Associations de

Ambrisentan + t

Autres ARE + iP

Bosentan + sildé

Bosentan + épo

Autres ARE + iP

Autres ARE ou il  
de la prostacycli

Table 4. Primary and Secondary Efficacy End Points.\*

Etude AMBITION

End Point	Combination-Therapy Group (N=253)	Pooled-Monotherapy Group (N=247)	Ambrisentan-Monotherapy Group (N=126)	Tadalafil-Monotherapy Group (N=121)
<b>Primary end point</b>				
First event of clinical failure — no. of participants (%)	46 (18)	77 (31)	43 (34)	34 (28)
Death	9 (4)	8 (3)	2 (2)	6 (5)
Hospitalization for worsening pulmonary arterial hypertension	10 (4)	30 (12)	18 (14)	12 (10)
Disease progression	10 (4)	16 (6)	12 (10)	4 (3)
Unsatisfactory long-term clinical response	17 (7)	23 (9)	11 (9)	12 (10)
Hazard ratio, combination therapy vs. monotherapy (95% CI)	Reference	0.50 (0.35 to 0.72)	0.48 (0.31 to 0.72)	0.53 (0.34 to 0.83)
P value	—	<0.001	<0.001	0.005
<b>Secondary end points</b>				
NT-proBNP level†				
Percentage change in geometric mean from baseline to week 24	-67.2	-50.4	-56.2	-43.8
P value	Reference	<0.001	0.01	<0.001
Satisfactory clinical response at week 24 — no. of participants/total no. (%)‡				
Yes	91/234 (39)	66/226 (29)	35/113 (31)	31/113 (27)
No	143/234 (61)	160/226 (71)	78/113 (69)	82/113 (73)
Unknown	19/253 (8)	21/247 (9)	13/126 (10)	8/121 (7)
Odds ratio, combination therapy vs. monotherapy (95% CI)	Reference	1.56 (1.05 to 2.32)	1.42 (0.88 to 2.31)	1.72 (1.05 to 2.83)
P value	—	0.03	0.15	0.03
6-Minute walk distance — m§				
Median (IQR) change from baseline to week 24	48.98 (4.63 to 85.75)	23.80 (-12.25 to 64.53)	27.00 (-14.00 to 63.25)	22.70 (-8.25 to 66.00)
P value	Reference	<0.001	<0.001	0.003

Évaluation de la réponse au traitement



**Réponse inadéquate au traitement  
(risque intermédiaire ou élevé)**

Évaluer l'éligibilité  
à la transplantation  
pulmonaire



Escalade thérapeutique jusqu'à la trithérapie  
(association thérapeutique séquentielle)



Réponse inadéquate  
au traitement



Adresser les patients éligibles au centre  
de transplantation pulmonaire

Patient déjà  
traité





# HTP thrombo embolique chronique



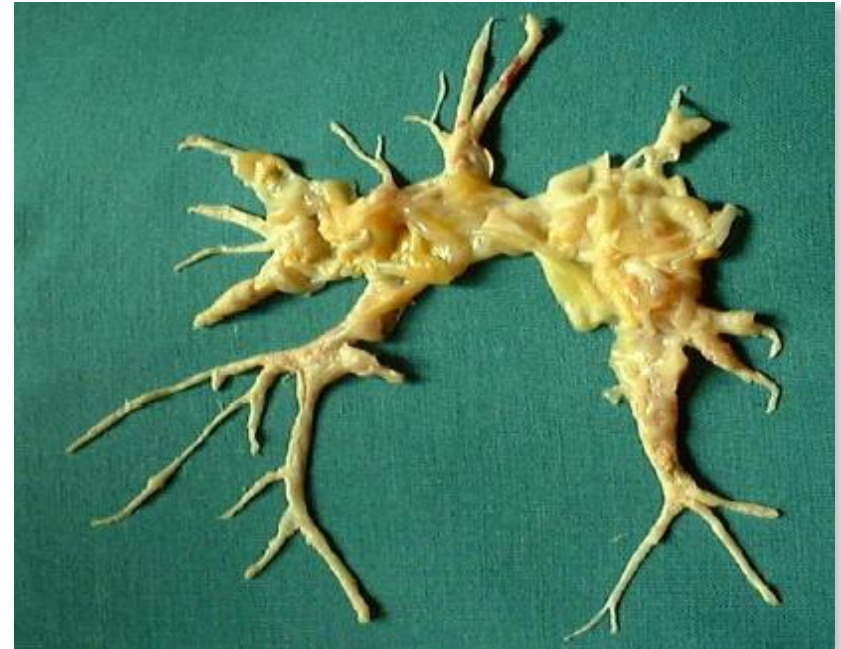
# L'HTP-TEC est différente de l'embolie pulmonaire



HTAP à l'ESC 2015



**Dans une embolie pulmonaire,  
du sang coagulé bouche l'artère.**



**Une obstruction plus fibreuse est  
responsable de l'HTP-TEC.**

HTP-TEC : hypertension pulmonaire thromboembolique chronique ;  
EP : embolie pulmonaire.

Images gracieusement fournies par le Pr B. Yildizeli, hôpital universitaire de Marmara, Turquie.

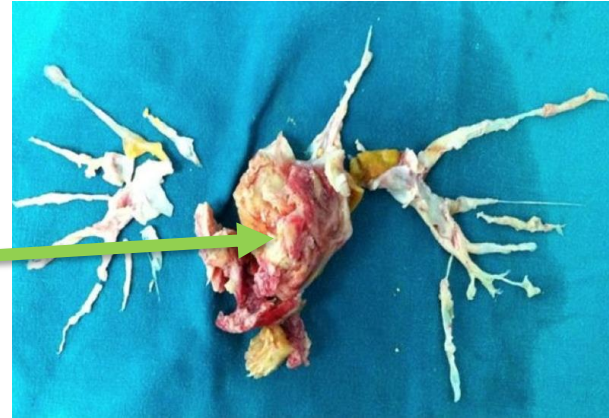
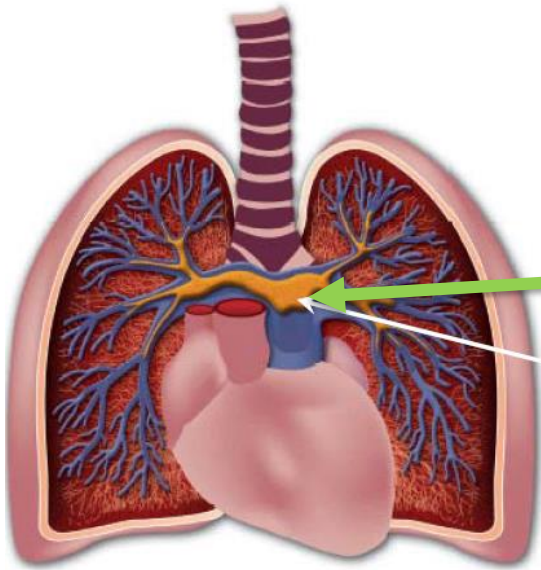




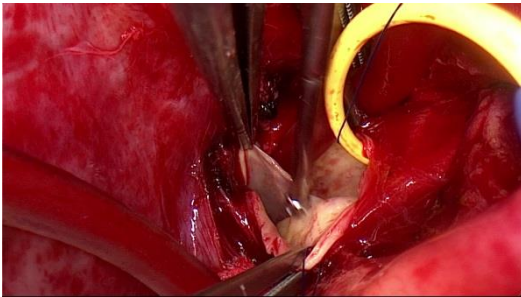
# Thromboendarterectomie: Désobstruction du matériel thrombotique organisé



HTAP à l'ESC 2015



Matériel thrombotique organisé



- Sous CEC en hypothermie profonde + arrêt circulatoire
- **LESIONS PROXIMALES**
- **Restaure immédiatement la perfusion de l'arbre artériel occlus**
- **Diminution progressive de la microvasculopathie dans les territoires artériels pulmonaires non obstrués**
- **150 TBE/an (CCML) sur 250 patients adressés par centres experts (60% opérables)**
- **ATC EP : ~ 75%**
- **Prévalence après EP ~2%, soit ~ 800 cas/an**

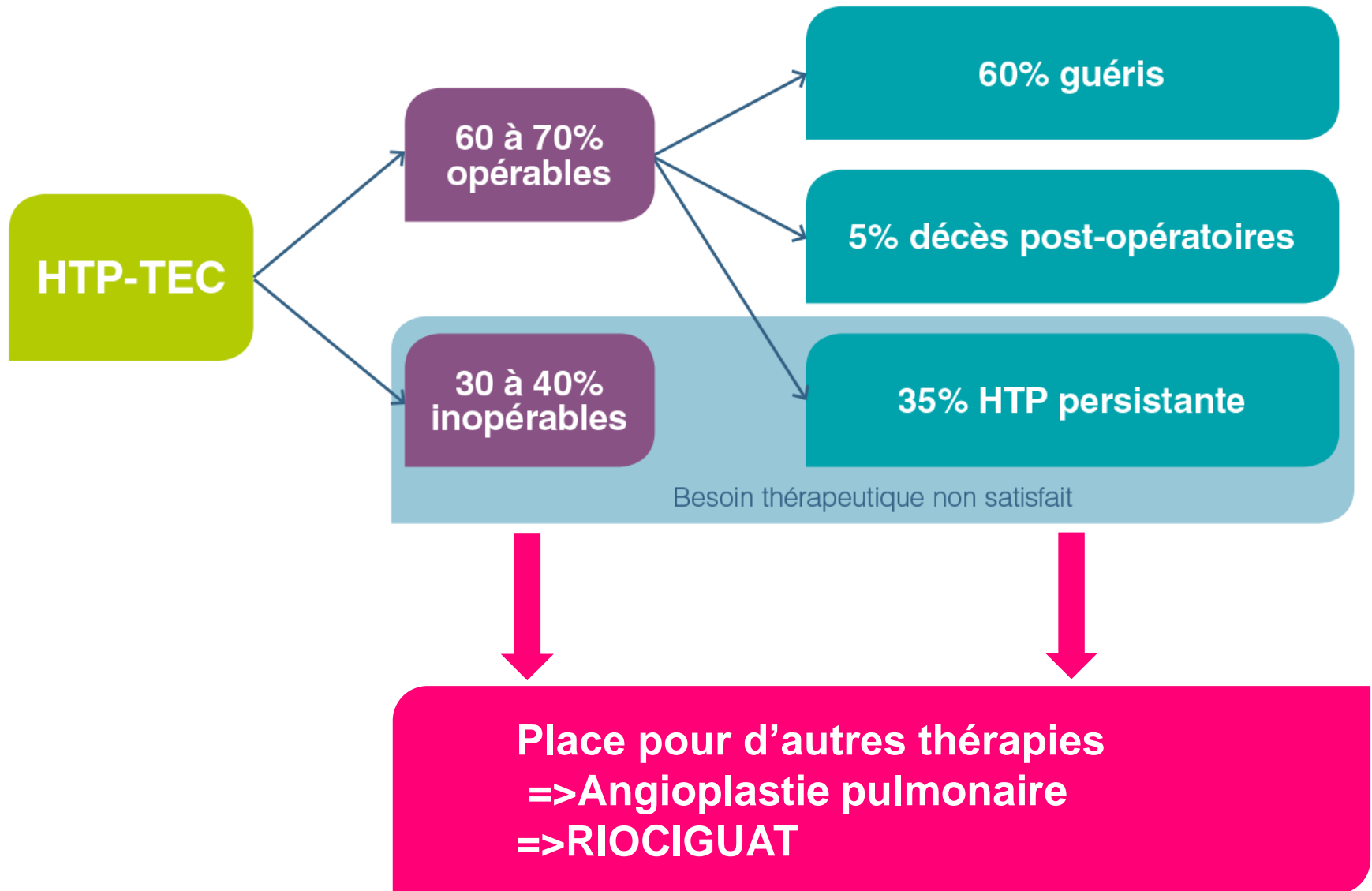




# Besoin thérapeutique non satisfait dans l'HTP-TEC<sup>(1,2)</sup>



HTAP à l'ESC 2015

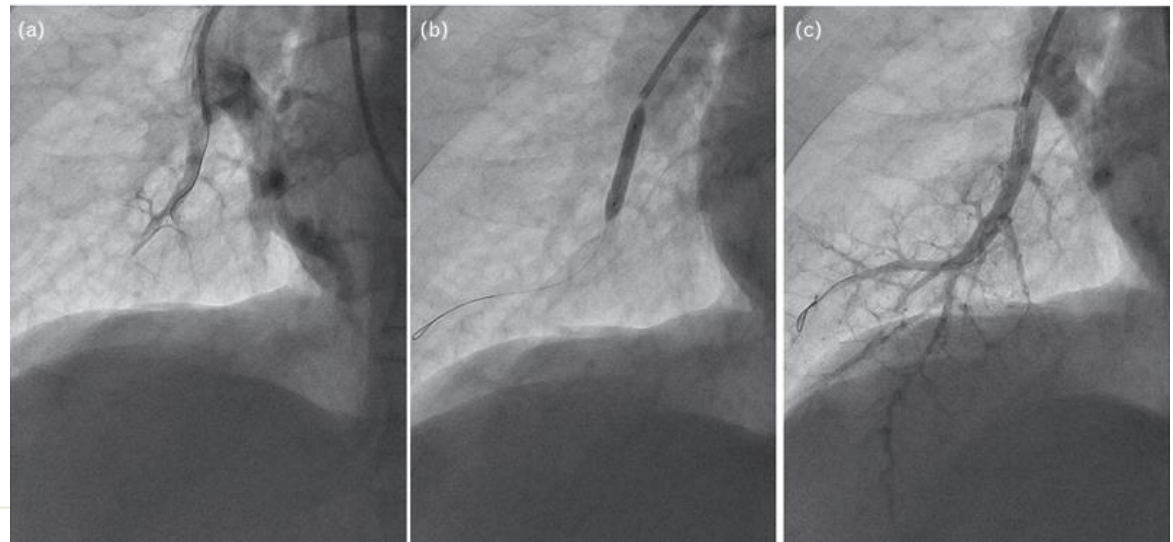
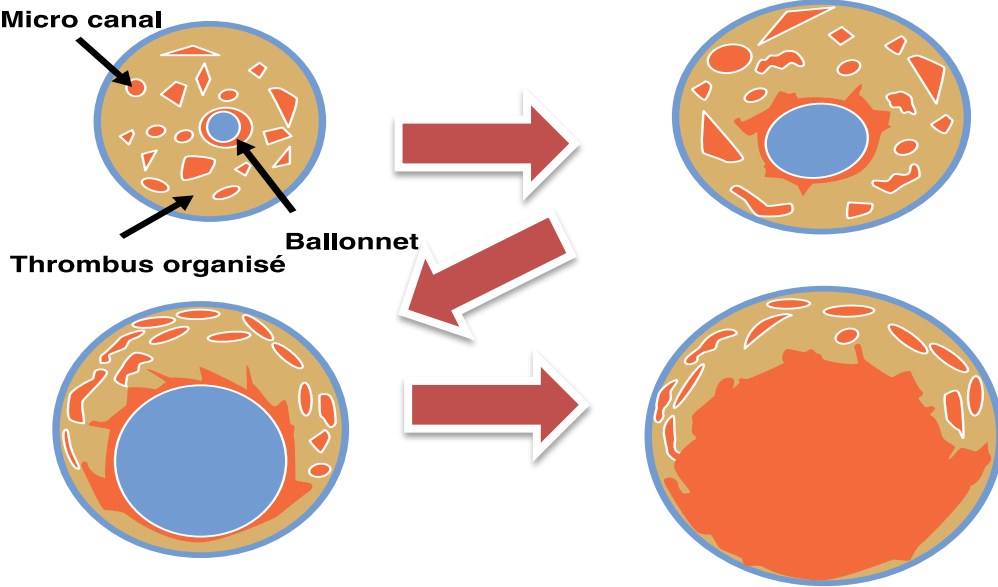




# Principe de l'angioplastie pulmonaire



HTAP à l'ESC 2015



Courtesy of Dr Matsubara, Okayama, Japan



# RIOCIGUAT: CHEST 1



HTAP à l'ESC 2015

- Etude multicentrique (30 pays), randomisée, double insu contrôlée vs placebo
- 261 patients avec CTEPH – **inopérable** ou **postOP** (HTAP persistante - récurrente)
- 16 semaines (dont 8 sem de titration) : dose optimale atteinte par titration individuelle 2,5mg de riociguat



- **Critère I** (Test 6 mn marche) : ↗ 46m  $p < 0,0001$
- **Critères II** : **amélioration des RVP**, marqueur biol, classe fonctionnelle
- Bonne tolérance & safety : effets II, céphalées, vertiges, dyspepsie, diarrhées

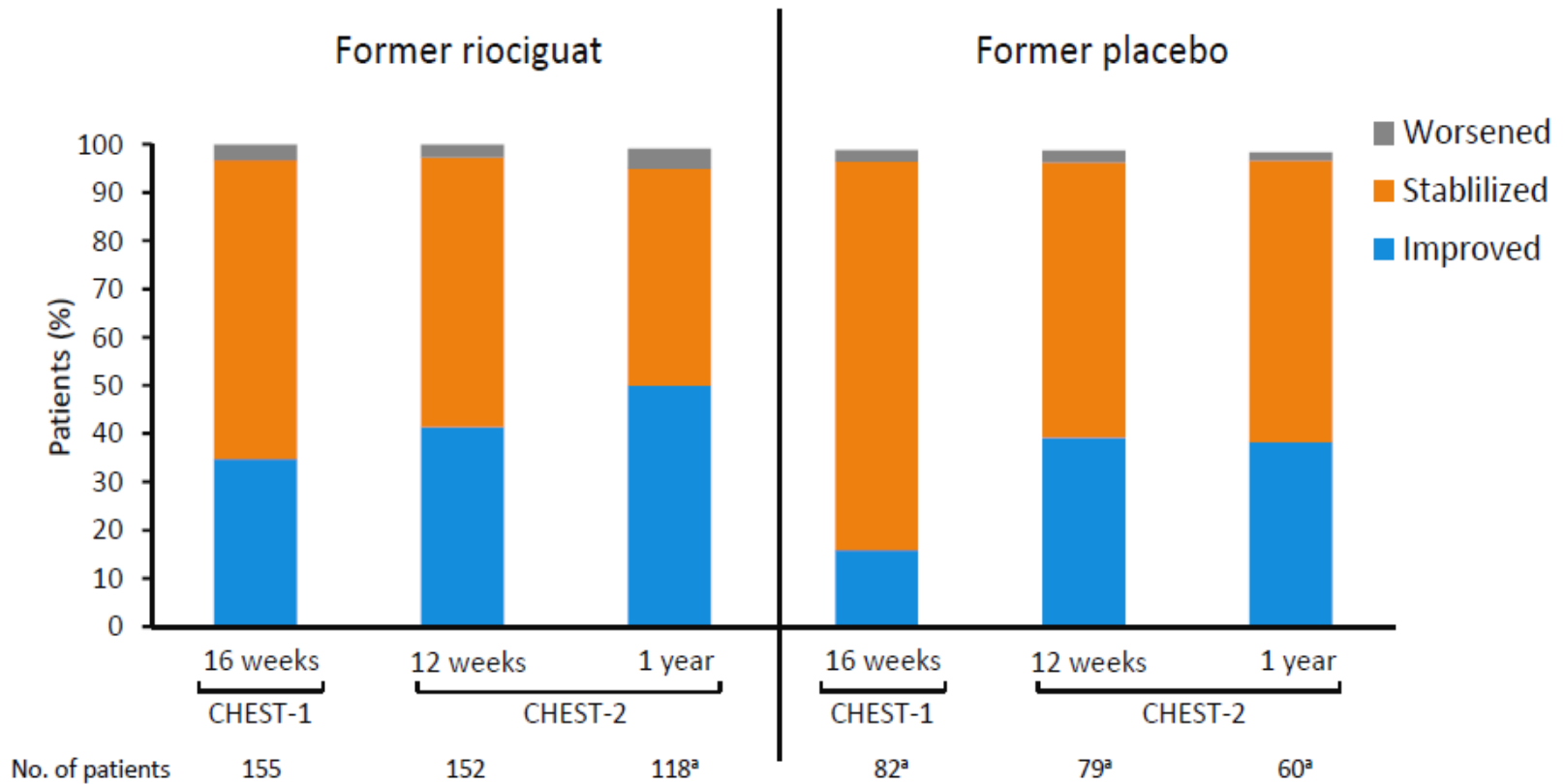


# CHEST 2



HTAP à l'ESC 2015

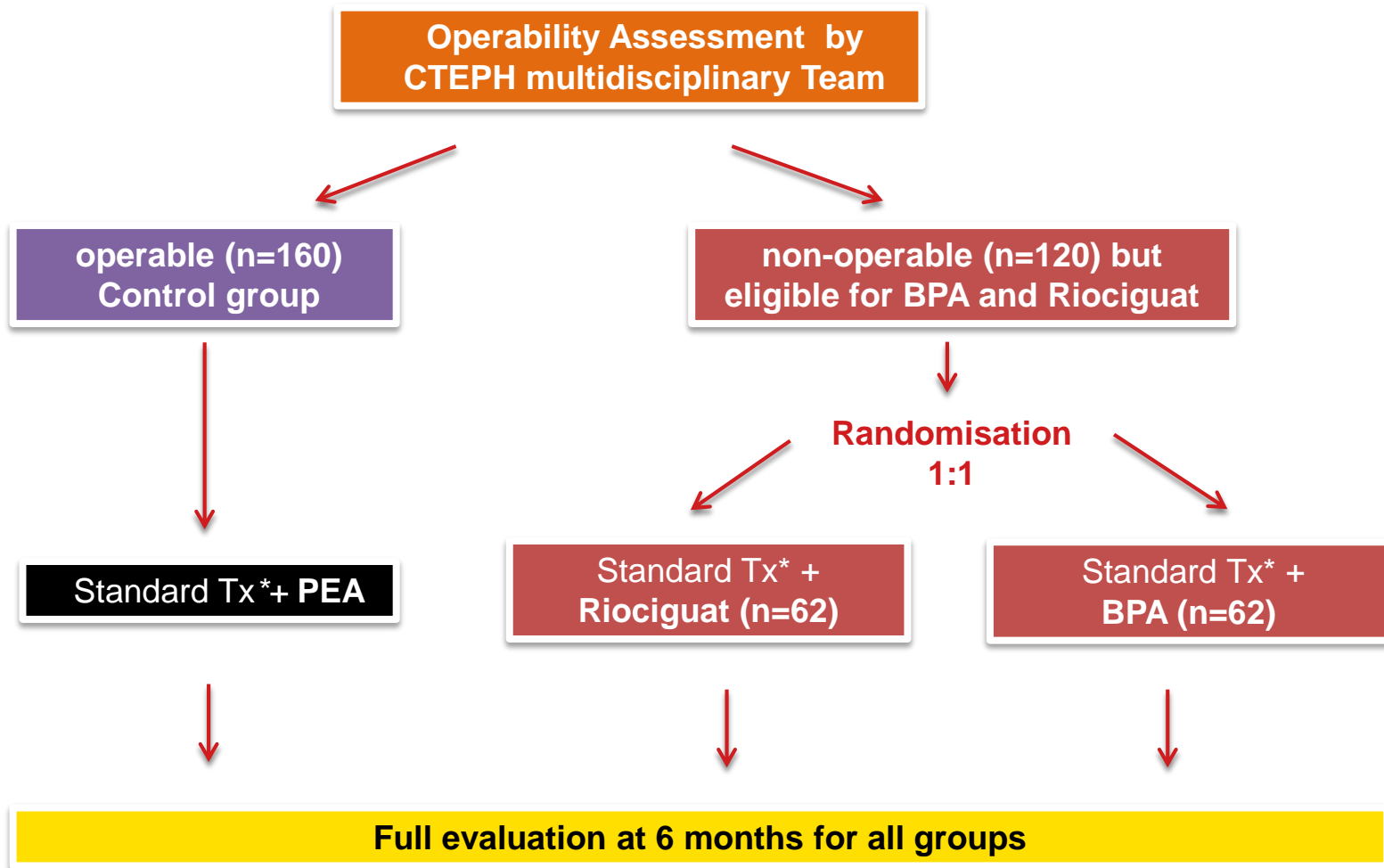
## Effet du riociguat sur les critères fonctionnels de l'OMS



<sup>a</sup>Data missing for 1 patient  
Data shown are observed values



# Design de l'étude RACE



\*Standard Tx: standard treatment including VKA ± diuretics ± oxygen;  
PEA= pulmonary endarterectomy;  
BPA= balloon pulmonary angioplasty



***HTAP = Maladie au pronostic sombre. Prise en charge par les Centres de compétences***

***Intérêt d'un dépistage le plus précoce possible***

***Nombre de traitements spécifiques limité, ttt complémentaires, pouvant s'associer en bi voire trithérapie / niveau de sévérité => nouvelle stratégie de prise en charge plus agressive.***

- Monothérapie (I-A) ou traitement combiné oral d'emblée (I-B) en risque cas de risque faible/intermédiaire
- Epoprosténol IV en cas de risque élevé. Association d'emblée doit être envisagée

***Traitement spécifique NON RECOMMANDE dans les groupes 2, 3, 5***

***Nouvelles molécules innovantes grâce à une recherche active ; progrès dans la prise en charge particulière de l'HATP et de l'HTP-TEC***