



**HAL**  
open science

# Traitement combiné séquentiel par bithérapie orale d'emblée et endartériectomie pulmonaire dans l'hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique

Youssef Trigui

► **To cite this version:**

Youssef Trigui. Traitement combiné séquentiel par bithérapie orale d'emblée et endartériectomie pulmonaire dans l'hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02389934

**HAL Id: dumas-02389934**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02389934>**

Submitted on 2 Dec 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Traitement combiné séquentiel par bithérapie orale d'emblée et  
endartériectomie pulmonaire dans l'hypertension pulmonaire  
thrombo-embolique chronique**

**T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 17 Octobre 2019**

**Par Monsieur Youssef TRIGUI**

**Né le 9 janvier 1990 à Montpellier (34)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de PNEUMOLOGIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Madame le Professeur REYNAUD-GAUBERT Martine</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur CHANEZ Pascal</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur PAGANELLI Franck</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur COLTEY Bérengère</b>	<b>Assesseur</b>





Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Traitement combiné séquentiel par bithérapie orale d'emblée et  
endartériectomie pulmonaire dans l'hypertension pulmonaire  
thrombo-embolique chronique**

**T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 17 Octobre 2019**

**Par Monsieur Youssef TRIGUI**

**Né le 9 janvier 1990 à Montpellier (34)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de PNEUMOLOGIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur REYNAUD-GAUBERT Martine**

**Président**

**Monsieur le Professeur CHANEZ Pascal**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur PAGANELLI Franck**

**Assesseur**

**Madame le Docteur COLTEY Bérengère**

**Assesseur**

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

**Administrateur provisoire**: Georges LEONETTI

**Affaires Générales** : Patrick DESSI  
**Professions Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Asseseurs** :

- aux Etudes : Jean-Michel VITON
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission** :

- 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service** :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

### DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)



**1990**

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)  
J. PORTER (U.S.A.)

**1991**

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)  
W. BURGDORFER (U.S.A.)

**1992**

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)  
D. CARSON (U.S.A.)  
T. YAMAMURO (Japon)

**1994**

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)  
W.J. KOLFF (U.S.A.)

**1995**

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)  
M. MULLER (Suisse)  
V. BONOMINI (Italie)

**1997**

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)  
D. STULBERG (U.S.A.)  
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)  
P.I. BRANEMARK (Suède)

**1998**

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

**1999**

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)  
D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS EMERITE

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERTGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSO François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

---

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
 AGHABABIAN Valérie  
 BELIN Pascal  
 CHABANNON Christian  
 CHABRIERE Eric  
 FERON François  
 LE COZ Pierre  
 LEVASSEUR Anthony  
 RANJEVA Jean-Philippe  
 SOBOL Hagay

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
 FILIPPI Simon

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>dispo oct 2018</i> )	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
GENTILE Gaëtan

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion  
REVIS Joana

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

*CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
*PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

*ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité*  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
*SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre*  
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)  
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYS Jean-Michel (PU-PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 SEITZ Jean-François (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 MONCLA Anne (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH)  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)



**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH)  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
*FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre*  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)  
 RACCAH Denis (PU-PH)  
 VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*  
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**NEPHROLOGIE 5203**

*BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre*  
 BRUNET Philippe (PU-PH)  
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
 MOAL Valérie (PU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)  
 FUENTES Stéphane (PU-PH)  
 REGIS Jean (PU-PH)  
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
 FELICIAN Olivier (PU-PH)  
 PELLETIER Jean (PU-PH)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*  
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

**PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
 POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 MICHEL Justin (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)  
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*  
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*  
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
 SIMON Nicolas (PU-PH)  
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
 MARY Charles (MCU-PH)  
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
 MICHEL Gérard (PU-PH)  
 MILH Mathieu (PU-PH)  
 REYNAUD Rachel (PU-PH)  
 SARLES Jacques (PU-PH)  
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
 BREGEON Fabienne (PU-PH)  
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)  
 FABRE Alexandre (MCU-PH)  
 OVAERT Caroline (MCU-PH)  
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
 BONINI Francesca (MCU-PH)  
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
 REY Marc (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
 LANCON Christophe (PU-PH)  
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
 CHAMOITRE Kathia (PU-PH)  
 GIRARD Nadine (PU-PH)  
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
 JACQUIER Alexis (PU-PH)  
 MOULIN Guy (PU-PH)  
 PANUEL Michel (PU-PH)  
 PETIT Philippe (PU-PH)  
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLESI Fabrice (PU-PH)  
 CHANEZ Pascal (PU-PH)  
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*  
 GREILLIER Laurent (PU PH)  
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)  
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
 PHAM Thao (PU-PH)  
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
 KARSENTY Gilles (PU-PH)  
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
 ROSSI Dominique (PU-PH)

## REMERCIEMENTS

Tout d'abord, merci à tous d'être venu. Ceci est la seule chose que je lis dans une thèse, je vais essayer de bien la garnir pour vous faire plaisir. Dans tous les cas, Merci de faire partie de ma vie. La liste des remerciements est longue grâce à vous. J'ai beaucoup de chance de vous avoir.

**NB : Cette partie n'a pas été relue donc probablement rempli de fautes d'orthographe.**

*Aux membres du jury,*

### **A Madame la Professeure Martine Reynaud-Gaubert,**

Merci d'avoir accepté et de me faire l'honneur de présider ma thèse. Merci pour votre soutien actif dans cette dernière ligne droite et tout au long de mon cursus. Votre implication auprès de vos patients et votre expertise dans des sujets aussi vastes que les maladies rares, la transplantation pulmonaire, les PID, l'HTAP et la mucoviscidose forcent l'admiration et le respect.

### **A Monsieur le Professeur Pascal Chanez,**

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour votre implication dans notre formation, pour cet esprit de critique et de recherche que vous essayez de nous transmettre à chacun des cours ou staff et pour votre écoute. Merci d'avoir animé tous ces soirées « Asthme » le mardi soir qui m'ont permis d'aimer la bronche et d'apprendre auprès de vous. Sans vous, je ne serais pas parti en inter-CHU et n'aurait pas pu présenter ce travail ce soir.

### **A Monsieur le Professeur Franck Paganelli,**

Je tiens à vous remercier de m'honorer de votre présence et d'accepter de juger mon travail. Merci d'avoir toujours été disponible, tout au long de mon cursus, lors de mes sollicitations.

### **A Madame le Docteur Bérengère Coltey,**

Mes premiers pas dans l'HTAP je les ai faits avec toi, merci d'avoir toujours été disponible pour me transmettre ton savoir. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'accepter de juger mon travail. Ces six mois à travaillé ensemble ont été un plaisir tant d'un point de vue professionnel qu'humain.

Je remercie aussi par la même occasion l'ensemble de l'équipe du Kremlin-Bicêtre de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris et plus particulièrement :

### **Monsieur le Professeur Marc Humbert,**

Je tiens à vous remercier pour votre gentillesse dès les premiers instants où nous nous sommes rencontrés au CPLF 2016. Merci de votre confiance et de votre profonde humanité. Vous m'avez accueilli dans votre service et vous vous êtes toujours soucieux de mon parcours, de mon apprentissage et de ma personne. C'est un honneur pour moi d'avoir pu travailler avec vous et de présenter un sujet dans votre thématique.

**Monsieur le Docteur Xavier Jais,**

Merci d'avoir dirigé à distance ce travail de thèse. Au-delà de cela, merci pour ces six mois où tu as pris le temps, chaque jour même le vendredi soir à 20 heures de m'apprendre et de me transmettre ton savoir encyclopédique. Merci aussi pour les discussions qui ont suivi ces enseignements. Cela a été un plaisir d'être l'interne de la « petite aile » et de pouvoir profiter chaque mercredi et chaque vendredi de ta visite. A chacun des moments de la rédaction de cette thèse, j'entendais ta voix qui me disait « de la rigueur Youssef, de la rigueur ».

*Aux Professeurs et médecins que j'ai rencontré tout au long de mon parcours :*

Au Professeur Fabrice Barlesi, merci de m'avoir accueilli lors de mes premiers pas à Marseille, d'avoir toujours été présent à chacune de mes sollicitations. Vous êtes l'incarnation de la droiture et de l'excellence. Merci

Au Professeur Philippe Astoul, merci pour votre enseignement tout au long de mon cursus ainsi que lors de ces six derniers mois. Votre dévouement pour vos patients est un exemple à suivre. Merci

Au Professeur Laurent Papazian, merci pour ces six mois en dehors de la Pneumologie en réanimation et pour tous ces petits coups dans le ventre lorsque je faisais une petite blague.

Au Docteur Hervé Dutau, maître de l'endoscopie rigide et de la petite blagounette. Merci pour toutes ces matinées aux blocs à m'initier à l'EBUS puis à me laisser toucher le fameux DUTAU, tu vas me manquer.

Au Docteur Alain Palot, merci pour tout ce que tu m'as transmis durant ces deux semestres, c'est avec beaucoup de tristesse que je n'ai pas eu le plaisir de travailler avec toi. Merci de m'avoir enseigné la VNI et de m'avoir impliqué dans l'aventure TéléOX.

Au Docteur Danny Jaffuel, merci de nourrir ma curiosité à chacune de nos rencontres.

Au Professeur Samir Jaber, pour votre simplicité et votre affection paternelle à mon égard.

A mes PH préférés du 4 ème B, Marion et Céline pour toutes ces après-midi à l'HDJ, ces séances de méditations et votre amitié.

A Laurie Pahas, merci pour ton aide inconditionnelle et à toutes ces pauses partagées.

*Aux médecins qui m'ont accompagné durant mon DES de Pneumologie :* Aux Professeurs Laurent Greillier, Olivier Sitbon, Antoine Roch, David Montani et Gilles Garcia, aux docteur Pascale Tomasini, Marie-Eve Garcia, Marjorie Baciuchka, Sophie Laroumagne, Faiza Bettayeb, Carine Gomez, Nadine Dufeu, Parent Florence, Bulifon Sophie, Seferian Andrei, Beurnier Antoine, Jutant EM, Savale Laurent Mignard X, Arnal Jean Michel et Armelle Finet merci de votre accueil et de votre gentillesse à mon égard lors de mes stages dans vos unités.

*Mais aussi tous les médecins qui m'ont inspiré et guidé durant mes années Montpelliéraines :*  
Dr Mallet JP, Pr Bourdin, Pr Klouche, Dr Sardinoux, Dr Macia JC, Dr Konaté, Dr André,  
Dr Naccache P et Pr Gallix.

*A ma famille : vous êtes mes repères.*

A mon papa, celui qui m'as toujours soutenu dans tous mes projets, qui m'as transmis son amour du métier et de l'humanité. Merci d'être toujours à mes côtés ou entrain de m'appeler. Je t'aime mon papounet.

A ma maman, tu m'as transmis les plus belles des qualités : la gentillesse, l'empathie et le dévouement pour les autres (et surtout pour nous). Je t'aime ma petite maman.

A mon frère, notre petite différence d'âge nous as permit de jouer et de grandir ensemble. Nos six mois ensemble à Paris nous a encore plus rapproché. Je t'aime mon frérot.

A ma petite mami Gamra, pour tous ces petits berlingots que tu me donnais quand je venais te voir à Sfax.

A mes « futures » sœurs, le lien du cœur est plus important que le lien du sang.

A ma « tata » Anne-Marie et à Mathieu, merci d'avoir toujours été là à nos côtés.

A ma famille congolaise : Régine, Divin et Agneone.

A mon immense famille à Sfax, à Tunis, aux USA, en Belgique, en Allemagne merci. A tous ces étés à Madhia, Nabeul ou Hammamet.

A ceux qui nous ont quittés : Mami Jamila, Papi Mahmoud & Khalifa, tonton Ridha et « Papa » Patrice, une pensée pour vous.

*A ma « famille » biterroise,*

Mathieu, tu seras content d'être cités en premier, tu le mérites, 26 ans déjà que l'on se connaît et se supporte. Un exploit ! Merci de toujours être là pour rappeler à chaque soirée, les plus beaux moments de nos vies. Hâte d'écrire le reste.

Smahane, mon rayon de soleil depuis la maternelle. Un exemple de positivisme et d'abnégation. Ma petite sœur. Je te souhaite que le meilleur dans tes nouvelles aventures parisiennes. Merci à Adil de te rendre encore plus heureuse.

Yazid, je crois que notre amitié a commencé par une compétition pour la première place en sixième. Elle est surtout la conséquence de milliers de foot, de soirée, de voyage et de discussion nocturne dans la rue à côté de chez nous. Tu es un exemple de gentillesse et de joie de vivre.

Vincent Loubière, le génie, le plus grand, la bêtise nous a séparé pendant deux ans, plus jamais. A bientôt à Vienne.

Rémi Barbieri, une autre forme de génie, à toutes ces clopes partagées et à cet OM-ASSE qui restera gravé dans ma mémoire.

Lucas Marmotte, notre amitié est comme le bon vin, elle s'affine et s'améliore avec le temps. Elle m'est essentielle. Merci mon pote.

Margaux et Marie Sophie, merci d'être mes amies, je vous kiffe.

A Séverine, Manon, Paul, Axel et Martin pour toutes ces soirées et ces week-end un peu partout en France.

Rémi Dross, le « grand » frère, tu es ma famille, tu le sais. A tous ces FIFA, ces retours de soirées, ces trajets Montpellier-Béziers, ces voyages et ces discussions interminables sur le sens de la vie. Merci de m'avoir appris à profiter de celle-ci et à se concentrer sur ce qui est essentiel. A jamais ensemble. A Margot qui fait partie de la famille maintenant.

A Tony, Kéké, Roman, Morad, les amis, que de soirée, que de discussion à Béziers ou à Montpellier. Toujours un plaisir de vous voir et de rigoler avec vous.

Aymeric, l'amigo, le militaire. On a découvert Montpellier à deux et on a vécu un sacré bout de temps collée 24h/24 ensemble, que de souvenirs !

*A mes amis Montpelliérains :*

Robin Naccache, mon frerot, si je ne te battais pas à chaque partie d'échec je dirais que l'on est similaire. A toutes ces parties, ces discussions, ces soirées, ces sushis, ces tout... Merci d'être là mon poto, toujours prêt à me mettre un gros steak. A ta fausse arrogance que j'adore.

Gauthier, toutes ces soirées, ces foots, ces discussions. Ce n'est pas parce que tu es parti loin que tu es parti de mon cœur. Tié la famille putain.

Gabriel, mon orthopédiste favori, l'imbécile heureux et le « oh bizuuuuut » resteront gravés. Derrière ta voix grave se cache un ours. A Marion qui te rend heureux.

Imad, l'algérino, que du love bébé. Jacques Chirac nous a quittés. Il reste Dominique.

Polo, le confrère, le roi des bons tuyaux, chef d'une bande épique qui a fait des ravages durant l'externat, mon petit sfaxien préféré, Ins'hallah on y va ensemble manger un jour de bonnes petites daurades.

Loïc, « le sang », merci pour tous ces semestres marseillais, cette coloc apocalyptique et ces verres. A Anais qui te rend si heureux.

A tous les copains/copines de l'externat : RivalCams, Bapt, Benji, JuFlex, Manu, Dhompsy, Thibaut, Coco, Vince, Clara, Marie C, Caroline Aupas, Amir et Nana. On n'a pas fini de rigoler. Il va falloir qu'on arrive à s'organiser un week end. A ma petite Popo et ses fous rires.

A mon petit Bader qui occupe une place spéciale.

A tous les copains de l'ASMM: ce super voyage en Argentine en point d'orgue, cette coupe du monde en Angleterre et ces soirées montpelliéraines, on les a eus ces « pains sucés » : Olivier, Michel, Baptiste, Soliv, Crisp, Alex, Karim, Malaf, Simon. A très vite à La Réunion.

A Chloé & Dadou, mes petites princesses. On se suit depuis la P2 et on s'apprécie toujours autant. A Chloé qui nous supporte avec le Rob, A ces sushis du dimanche soir et ces Fizz endiablés.

A Marie, Camille, Mélissa, Vic, Lana et Laure: pour toutes soirées et ces moments partagés.

A Archi

*A mes amis « marseillais »,*

A Julien, l'hermano, le plus parisien de mes amis, côte à côte pendant ~~un~~ quatre an. A tous ces moments partagés et à cette passion commune. Merci d'être mon ami, d'être présent à chacun des moments importants de ma vie depuis que l'on se connaît et de m'avoir aidé pour cette thèse et le mémoire. A jamais ensemble. A Clara, ta chérie, je t'adore.

A Mathieu et Solène, vous êtes indissociable dans la vie et dans ces remerciements. Merci vous deux pour tout cet amour. Mathieu cet ours au si grand cœur, à cette discussion à Nice.

A Eloi et Di Stefano, merci d'être là les poto, éloi sans qui jamais j'aurais arrêté de fumer et nico pour toutes ces blagues. On aura essayé de faire la révolution dans la pneumologie marseillaise finalement c'est Bertraire qui est passé à la guillotine.

A Alice, il y a des gens qui rentrent dans nos vies et que l'on ne veut jamais voir partir.

A mes cointernes : Jb toujours prêt pour un café, Eva la gourmande, Nico le pédiatre, Domi le corso-antillais, Ph l'abbé, Thomas, Andréa, Diane, Michael, Flo, Thomas, Maelle, Marie, Coralie, Wafa, Arnaud, Mathilde et Sarah. Vous avez été au top.

A ma team réa, merci pour cette salle de garde et ces fous rires : Julie B, Maeliss, Amazigh, Alex, Brunelle, Clarisse, Julie F, PN, Violaine.

A ma team football et marseillaise, Sylvain merci de protéger les artistes chaque mardi, Nourredine merci pour les passes D et ce ramadan 2019, Guillaume merci pour toutes ses blagues/soirées cette colocations, TR, Navid, Raph et Harry.

A mon Gib, le plus beau, à tous ces moments partagés, Michel et cette coloc, ce semestre aixois...

Aux copains de l'internat d'Aix : Domi, Rox, Juju, Mag, Manon, Raph, Flo, Amélie, Pauline, Emilie, Betty... et Lucie. Mon seul semestre hors CHU est sûrement l'un des plus beau grâce à vous.

A mes cointernes actuels, merci du soutien et de votre écoute, à Thibaut la force tranquille, Camille la rousse aux blagues pas très droles, Flavia ma lilloise préféré et Illenia.

A la Pneumologie Marseillaise, vous m'avez accueilli les bras ouverts, je ne veux plus vous quitter. A Kim, Julie, Laura, Inès, Jess, Romain, Marie, Bertrand, Camille, François, Benoit, Eleonore, Alice L, Lyria, Lovato, Jeremy B, Manu et Julien G

A mes CCA Préférés : Valérian, Diane T, Clothilde et Xavier : votre bonne humeur me manque. A Romain pour ces journées à la Réa, A Flo pour ces gardes épiques. Aux deux Arnaud pour ces six derniers mois. Estelle P pour ces semaines à la réanimation et en garde aux urgences.

A ma team Aixoise, Marie ma cointerne/Chef merci pour tous ces moments qu'on a passé à râler ensemble. Stéphanie pour ta gentillesse. A Mr Jacqueme pour me faire confiance dans cette nouvelle aventure. Hâte de vous retrouver dans trois semaines. Yves, merci de m'avoir laissé faire mes premières PTP, Fibro et PP seul. A Alexandra, pour toutes ces discussions sur le sens de la vie.

A ma team Parisienne merci pour ces six mois parisiens. Mitja tu m'as appris à être gentil et savoir dire non. A mes cointernes, Alice, Remi, Antoine Claudiuu, Zohra, Déborah, Meriem, Cristina, Amélie merci pour ces cafet', ces verres et ces galères. Spéciale dédicasse à vous qui m'avez trop bien acueilli.

A mes universitaires : Pascale T pour ce travail avec Julien, pour ta classe et ton implication chaque jour pour nous et pour tes patients, merci. Coiffard, pour cette volonté d'excellence que tu nous transmets chaque jour. Samy pour cette rigueur et ta gentillesse.

A tous les IDE, Kinés, Psy, AS, secrétaires et cadres que j'ai rencontrés, merci pour tout. Les Sandra, Emilie, Binta, Manu, Laura, Oriane, Denis, Sylvie H, Nabila, Leila, Justine, Laure, Ingrid, Anais, Sergio, Mélanie, Mathilda le sang, à Patrice Cannone qui m'a fait arrêté de fumer, Yasmine, Sarah, JP, Pierre Anne-Laure Falquéro et bien d'autres.

A mes patients que j'aime, merci à chacun d'entre vous de m'avoir fait confiance, j'ai grandi avec vous.



# Sommaire

<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS.....</b>	<b>1</b>
<b>TABLE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>2</b>
<b>L'HYPERTENSION PULMONAIRE THROMBO-EMBOLIQUE CHRONIQUE .....</b>	<b>3</b>
1. Introduction : l'hypertension pulmonaire.....	3
2. L'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique .....	5
3. Histoire naturelle et anatomopathologie .....	6
4. Physiopathologie .....	9
5. Epidémiologie .....	11
6. Diagnostic de l'HTP TEC et évaluation de l'opérabilité.....	15
7. Prise en charge thérapeutique .....	21
<b>Traitement combiné séquentiel par bithérapie orale d'emblée et endartériectomie pulmonaire dans l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique sévère opérable .....</b>	<b>32</b>
1. Justification de l'étude.....	32
2. Objectif de l'étude .....	33
3. Méthodes .....	34
4. Résultats.....	38
5. Discussion.....	48
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>51</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>52</b>
<b>Résumé .....</b>	<b>60</b>

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 :	Classification diagnostique des hypertensions pulmonaires (8).....	4
Figure 2 :	Angiographie pulmonaire d'un patient atteint d'HTP TEC (15).....	7
Figure 3 :	Mécanismes à l'origine de l'HTP TEC en l'absence d'obstruction proximale .	8
Figure 4 :	Lésions pléxiformes dans le cadre d'une HTP TEC et d'une HTAP.....	8
Figure 5 :	Physiopathologie – mécanisme thromboembolique.....	9
Figure 6 :	Incidence cumulée d'HTP TEC après une embolie pulmonaire .....	12
Figure 7 :	Analyse de survie des patients avec une HTP TEC ayant ou non bénéficié d'un traitement chirurgical.....	14
Figure 8 :	Scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion.....	15
Figure 9 :	Angiographie pulmonaire droite, de face et de profil.....	17
Figure 10 :	Aspect caractéristique de l'épaississement pariétal sur des images tomодensitométriques reconstruites .....	18
Figure 11 :	Redistribution vasculaire avec perfusion dit en mosaïque au scanner thoracique. ....	18
Figure 12 :	Hypertrophie des artères bronchiques à l'angiographie pulmonaire .....	19
Figure 13 :	Mortalité per et post opératoire en fonction des RVP préopératoire.....	20
Figure 14 :	Relation entre résistances pulmonaires totales (TPR) et pourcentage d'obstruction vasculaire.....	20
Figure 15 :	Survie à long-terme après endartériectomie chez des patients avec ou sans HTP persistante .....	22
Figure 16 :	Sièges des lésions dans l'HTP TEC et les différentes options thérapeutiques en 2019 .....	23
Figure 17 :	Algorithme de prise en charge de l'HTP TEC .....	24
Figure 18 :	Voies physiopathologiques dysfonctionnelles et cibles thérapeutiques.....	27
Figure 19 :	Essais contrôlés réalisés dans l'HTP TEC.....	29
Figure 20 :	Survie à long-terme après endartériectomie chez des patients avec ou sans traitements « spécifiques » de l'HTAP.....	31
Figure 21 :	Diagramme des flux.....	39
Figure 22 :	Caractéristiques démographiques, cliniques et fonctionnels au bilan initial....	40
Figure 23 :	Principaux antécédents de la population étudiée.....	41
Figure 24 :	Traitements spécifiques de l'HTAP initiés au bilan initial.....	41
Figure 25 :	Evaluation préopératoire sous bithérapie orale .....	42
Figure 26 :	Effets du traitement combiné sur la capacité d'exercice et l'hémodynamique	43
Figure 27 :	Evaluation postopératoire après endartériectomie.....	45
Figure 28 :	Effets du traitement combiné séquentiel sur la capacité d'exercice et l'hémodynamique .....	46
Figure 29 :	Données aux dernières nouvelles (n=15) .....	47

## TABLE DES ABREVIATIONS

AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ARE :	Antagoniste des récepteurs de l'endothéline
BPCO :	Broncho pneumopathie Chronique Obstructive
BNP :	Peptide natriurétique de type B
CEC :	circulation extracorporelle
CHU :	Centre Hospitalo-Universitaire
CPT :	Capacité pulmonaire totale
CVF :	Capacité vitale forcée
DC :	Débit cardiaque
DLCO :	Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
DM6 :	Distance parcourue au test de marche de 6 minutes
EP :	Embolie pulmonaire
HTAP :	Hypertension artérielle pulmonaire
HTP :	Hypertension pulmonaire
HTP TEC :	Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique
IC :	Index cardiaque
iPDE-5 :	Inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5)
NO:	Monoxyde d'azote
NYHA:	New-York Heart Association
Mm Hg :	Millimètre de mercure
NT-	Pro BNP : Précurseur du BNP
OR :	Odds ratio
PAPm :	Pression artérielle pulmonaire moyenne
PAPO :	Pression artérielle pulmonaire d'occlusion
PAPs :	Pression artérielle pulmonaire systolique
POD :	Pression oreillette droite
PGI <sub>2</sub> :	Prostacycline
RVP :	Résistance vasculaire pulmonaire
SvO <sub>2</sub> :	Saturation en oxygène du sang veineux mêlé
TM6 :	Test de marche de 6 minutes
VEMS :	Volume d'expiration maximal à la première seconde
UW :	Unité Woods

# L'HYPERTENSION PULMONAIRE THROMBO-EMBOLIQUE CHRONIQUE

## **1. Introduction : l'hypertension pulmonaire**

L'hypertension pulmonaire (HTP) est définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) de repos  $\geq 20$  mmHg mesurée lors d'un cathétérisme cardiaque droit à l'état stable.

L'élévation des pressions pulmonaires peut être due à une maladie des vaisseaux pulmonaires, auquel cas on parle d'hypertension précapillaire ou à une élévation passive des pressions capillaires et pulmonaires en cas de cause postcapillaire (Insuffisance cardiaque gauche principalement).

On parle d'HTP précapillaire quand la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) est  $\leq 15$  mmHg avec des résistances vasculaires pulmonaires (RVP)  $\geq 3$  unités Wood (UW) (ou  $210 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$ ) (1).

La première classification diagnostique des HTP a été établie en 1998 lors du deuxième Congrès Mondial de l'HTP à Evian. (2) La dernière révision de cette classification a eu lieu à Nice en 2018 (**Figure 1**). Cette nomenclature permet de classer les HTP en cinq groupes en fonction de caractéristiques anatomopathologiques communes.

L'Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) correspond aux hypertensions pulmonaires du groupe 1. Elle comprend les causes idiopathiques, héréditaires, associées aux connectivites et médicamenteuses principalement. Des traitements médicamenteux « spécifiques » ont été développés et agissent principalement sur les HTAP. En l'absence de traitement, l'augmentation des pressions dans les artères pulmonaires est responsable d'une dysfonction ventriculaire droite, d'une diminution du débit cardiaque par diminution de la pré charge ventriculaire gauche pouvant aboutir au décès du patient.

Le groupe 4 de la classification diagnostique (**Figure 1**) regroupe toutes les HTP caractérisées par une obstruction artérielle pulmonaire. On y retrouve les hypertensions pulmonaires thromboemboliques chroniques (HTP TEC) et les autres causes d'obstructions de l'artère

pulmonaire tels que les sarcomes et autres tumeurs de l'artère pulmonaire. Les HTP TEC sont des HTP pré capillaires associant des lésions d'obstructions vasculaires et une vasculopathie des petits vaisseaux. Elles se différencient des HTP des autres groupes par leur prise en charge thérapeutique spécifique, axée autour de thérapeutiques chirurgicales, médicamenteuses et/ou endovasculaires. (3)(4)

*Figure 1 : Classification diagnostique des hypertensions pulmonaires (8)*

- 
- 1. Hypertension artérielle pulmonaire**
    - 1.1 Idiopathique
    - 1.2 Héritable
    - 1.3 Médicaments et Toxiques
    - 1.4 Associées
      - 1.4.1 Connectivites
      - 1.4.2 Virus de l'immunodéficience humaine
      - 1.4.3 Hypertension portale
      - 1.4.4 Cardiopathies congénitales
      - 1.4.5 Bilharziose
    - 1.5 Répondeurs à long terme aux antagonistes calciques
    - 1.6 HTP avec signes évoquant une maladie veino-occlusive pulmonaire et/ou une hémangiomatose capillaire pulmonaire
    - 1.7 HTP persistante du nouveau-né
  - 2. HTP des cardiopathies gauches**
    - 2.1 Insuffisance cardiaque à FEVG préservée
    - 2.2 Insuffisance cardiaque à FEVG diminuée
    - 2.3 Valvulopathies
    - 2.4 Lésions post capillaires obstructives congénitales
  - 3. HTP des maladies respiratoires et/ou hypoxémies chroniques**
    - 3.1 Bronchopneumopathie chronique obstructive
    - 3.2 Pneumopathies interstitielles
    - 3.3 Autres maladies respiratoires restrictives et/ou obstructives
    - 3.4 Hypoxie sans maladie pulmonaire
    - 3.5 Anomalie du développement
  - 4. HTP lié à une obstruction artérielle pulmonaire**
    - 4.1 HTP TEC
    - 4.2 Autres obstructions artérielles pulmonaires
  - 5. HTP de mécanismes multifactoriels ou incertains**
    - 5.1 Maladies hématologiques
    - 5.2 Maladies systémiques
    - 5.3 Autres
    - 5.4 Maladies cardiaques congénitales complexes

*Légende* : HTP : hypertension pulmonaire FEVG : Fraction éjection du ventricule gauche BPCO : Bronchopneumopathie obstructive chronique TEC : thromboembolique chronique

## **2. L'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique :**

L'HTP TEC est une hypertension pulmonaire précapillaire, définie par une PAPm  $\geq 20$  mmHg associée à une PAPO  $\leq 15$  mmHg et RVP  $\geq 3$  UW au cathétérisme cardiaque droit associée à la persistance de défauts de perfusion non concordant en ventilation observé lors d'une scintigraphie pulmonaire chez un patient ayant bénéficié d'au moins 3 mois de traitement anticoagulant bien conduit. (4) Elle associe une obstruction vasculaire des artères pulmonaires et/ou de ses branches segmentaires et une véritable vasculopathie des petites artères pulmonaires. (5)

### 3. Histoire naturelle et anatomopathologie

L'HTP TEC se développe après un ou plusieurs épisodes thromboemboliques aigus (non constamment retrouvés), suite à la persistance d'un matériel fibreux endoluminal qui s'internalise dans la paroi vasculaire aboutissant à une réduction de la lumière vasculaire.

Lors de ce phénomène, l'intima disparaît et la média devient le siège d'une infiltration cellulaire responsable d'une occlusion complète des branches segmentaires ou sous-segmentaires. (6) Par la suite apparaît une vasculopathie distale caractérisée par des lésions de remodelage vasculaire au niveau des vaisseaux de petit calibre dans les territoires occlus et non occlus. (6)(7) Ces lésions de remodelage vasculaire sont similaires à celles retrouvées dans l'HTAP avec notamment des lésions pléxiformes et un épaississement intimal touchant les artères de calibre inférieur à 600 micromètres (**Figure 4**). (8) Ce remodelage vasculaire participe à l'élévation des pressions pulmonaires et des RVP, au même titre que l'obstruction pulmonaire. Cela explique les différences hémodynamiques, observées au même degré d'obstruction, entre un patient atteint d'embolie pulmonaire aigue et un patient atteint d'HTP TEC ainsi qu'entre deux patients atteints d'HTP TEC.(9,10) (**Figures 2 et 3**).

Dans les territoires non obstrués, l'élévation du débit cardiaque et des pressions au sein des vaisseaux pulmonaires entraînent des forces de cisaillement sur l'endothélium (« shear stress ») et seraient responsables de ce remodelage vasculaire. Les anastomoses avec la circulation bronchique dans les territoires occlus participent probablement aussi à ce phénomène.

Au total, l'HTP TEC est donc caractérisée par une obstruction vasculaire pulmonaire à laquelle s'ajoute une réelle vasculopathie distale de l'ensemble du parenchyme.

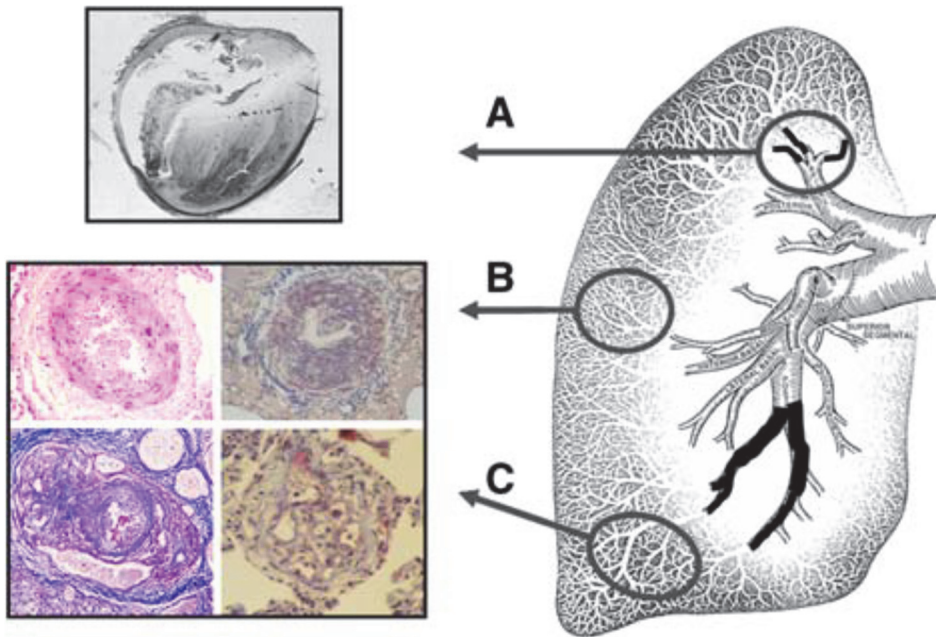
Figure 2 : Angiographie pulmonaire d'un patient atteint d'HTP-TEC (15)



L'occlusion complète de l'artère lobaire moyenne et de la première marginale entraîne une redistribution de la perfusion pulmonaire avec une élévation du débit et la pression dans le lobe supérieur. On observe dans ce lobe un remodelage vasculaire avec apparition de lésions pléxiformes (encadré) due au phénomène de « shear stress ».



Figure 3: Mécanismes à l'origine de l'HTP-TEC en l'absence d'obstruction proximale (9)

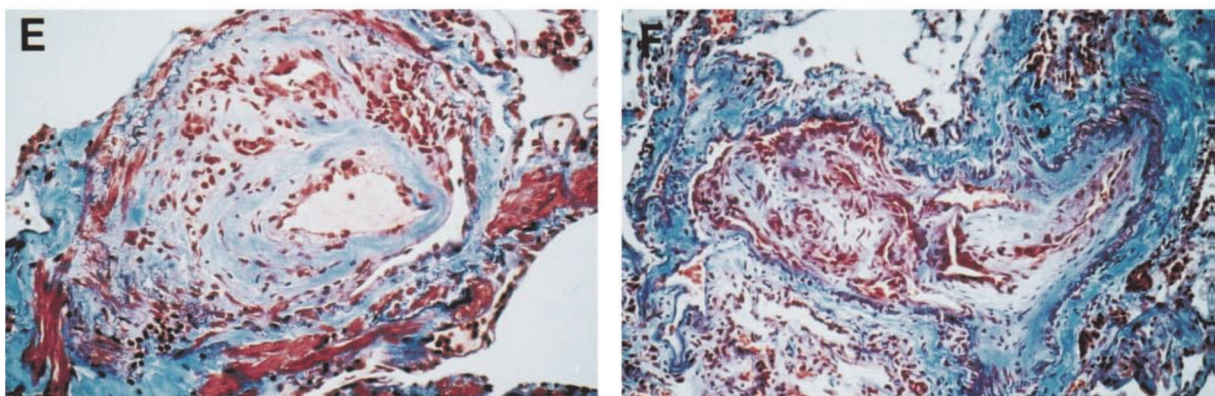


A : Obstruction des vaisseaux sous segmentaires non accessibles à l'endartériectomie

B : Vasculopathie dans les zones non obstruées (prolifération intimale, hypertrophie media, lésions pléxiformes) due au « shear stress »

C : Vasculopathie dans les zones en aval de l'obstruction des vaisseaux segmentaires due aux anastomoses avec la circulation bronchique

Figure 4: Lésions pléxiformes dans le cadre d'une HTP-TEC (à gauche) et d'une HTAP (à droite) (16)



#### 4. Physiopathologie

##### a. Mécanisme thromboembolique

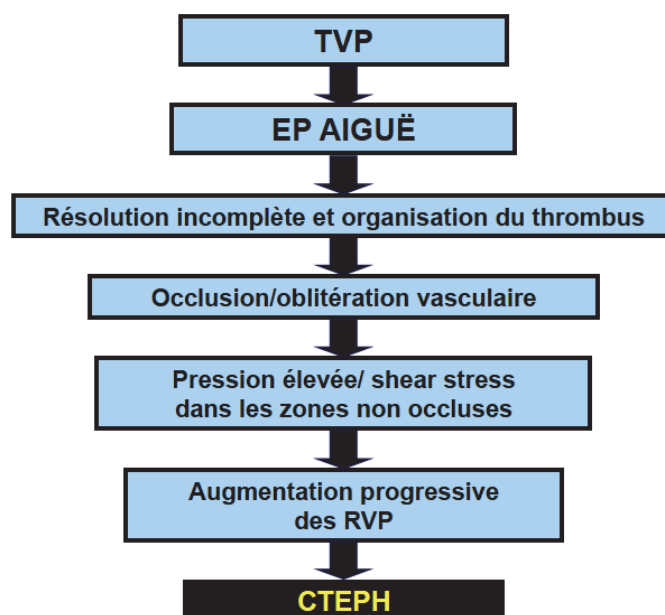
L'obstruction par un thrombus, sans résolution complète, d'une artère pulmonaire ou d'une de ses branches peut entraîner le développement d'une HTP TEC. Ces événements thromboemboliques veineux peuvent avoir été asymptomatiques.

Après une embolie pulmonaire aiguë grave, on observe une normalisation de l'hémodynamique pulmonaire dans les 10 à 21 premiers jours.(11) Cette normalisation est due à la fibrinolyse naturelle du thrombus qui se produit dans les trente jours suivant l'épisode aigu. Ainsi il a été retrouvé que 90% des patients n'ont plus de défauts à 54 jours lors de la réalisation d'une scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion.(12)

Pour un certain nombre de patients, le processus de fibrinolyse va être incomplet et entraîner la persistance et l'internalisation du thrombus responsable d'une occlusion vasculaire, d'une élévation des pressions pulmonaires et enfin d'une augmentation des résistances pulmonaires aboutissant à l'apparition d'une HTP TEC. **(Figure 5)**.

Une dysfibrinogénémie a été décrite, expliquant en partie une résistance à la lyse et à la persistance du thrombus.(13) Cette constatation renforce l'hypothèse que l'HTP TEC n'est pas uniquement le résultat de manifestations emboliques répétées.

*Figure 5 : Physiopathologie – mécanisme thromboembolique*



## **b. Mécanisme inflammatoire : Vasculopathie**

Les lésions d'obstructions vasculaires entraînent une redistribution des flux vasculaires dans l'ensemble de la circulation pulmonaire restante. On observe dans ces zones une majoration des débits et des pressions. Cette augmentation des flux va entraîner des lésions dues aux forces de cisaillement. Ces lésions sont appelées « shear stress » et témoignent d'une dysfonction endothéliale. Ce « shear stress » est également observé dans les cardiopathies congénitales avec shunt gauche-droit à l'origine d'une HTAP. (14)

Ce phénomène de shear stress entraîne une diminution de la production de médiateurs endothéliaux vasodilatateurs/antiproliférants comme la prostacycline (PGI<sub>2</sub>) et le monoxyde d'azote (NO), et un excès d'endothéline (ET-1), substance vasoconstrictrice favorisant la prolifération, le remodelage vasculaire et la fibroprolifération. (15) Le remodelage vasculaire entraînant la réduction de calibre des vaisseaux va favoriser l'élévation des pressions et des résistances vasculaires pulmonaires.

Ces mêmes lésions sont retrouvées dans les territoires obstrués du fait de l'apparition d'anastomoses entre la circulation bronchique et la circulation pulmonaire. La circulation bronchique étant une circulation systémique à haute pression, des lésions de « shear stress » apparaissent. L'absence d'anastomose avec la circulation systémique est par ailleurs un facteur de mauvais pronostic de réussite de l'angioplastie ou de la chirurgie.(10)(16)

En l'absence de prise en charge, il apparaît une dégradation hémodynamique indépendamment de l'apparition de nouvel évènement thromboembolique. La présence d'une vasculopathie importante est retrouvée chez les patients présentant des RVP préopératoire très élevées et a une influence sur la probabilité de succès de l'endartériectomie.(6)(17)(18) Elle est associée à un risque accru d'hypertension pulmonaire résiduelle ou persistante après chirurgie.(19)

## 5. Epidémiologie

Le diagnostic d'HTP TEC est obtenu le plus souvent dans les suites du bilan d'hypertension pulmonaire (55% des cas) ou lors d'un évènement aigu avec la mise en évidence d'une pression artérielle pulmonaire systolique supérieure à 60 mmHg (estimation échographique) (40 % des cas).(20) Le diagnostic n'est établi que dans 5 % des cas dans le suivi d'un évènement thromboembolique aigu. (21)

Les symptômes cliniques, peu spécifiques, rendent son diagnostic difficile. Ils sont ceux de l'HTAP soit une dyspnée d'effort et des signes d'insuffisance cardiaque droite (œdèmes des membres inférieurs, reflux hépato jugulaire, turgescence jugulaire et hépatalgie). Un antécédent d'évènement thromboembolique n'est retrouvé que dans 50 % des cas (22).

La maladie thromboembolique veineuse est fréquente avec au moins 500 cas pour 100000 habitants/an pour les plus de 80 ans aux USA. Un-tiers de ces évènements sont des embolies pulmonaires aiguës versus deux tiers de thromboses veineuses profondes.(22)

Becattini et al. ont montré que seulement 0,8% des patients suivis après une EP développent une HTP TEC.(23) On estime que 0,5% à 1,5% des patients vont développer une HTP TEC après une EP aiguë. (24) Cependant, dans la littérature, cette incidence est plus élevée du fait d'un certain nombre de biais méthodologiques liés à l'absence d'évaluation systématique de la PAP lors des épisodes d'EP aiguë et/ou par l'utilisation de l'échocardiographie sans confirmation hémodynamique par cathétérisme cardiaque droit.

La stratégie de suivi échographique « à visée de dépistage » après un épisode aigu n'est pas codifiée. Ainsi, Ribeiro *et al.* ont observé une PAPs échographique > 50 mmHg chez 44 des 78 patients suivis un an après une EP aiguë. Quatre de ces patients, soit 5,1%, ont effectivement développé une HTP TEC. Le principal facteur de risque retrouvé était un âge > 70 ans et une PAPs > 50 mmHg au diagnostic d'EP. (12)

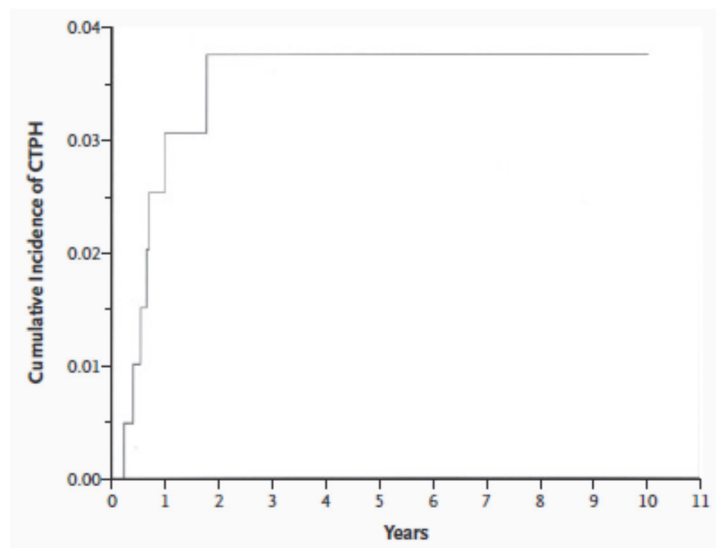
Dans une cohorte prospective de 223 patients suivis après une EP considérée comme aiguë, Pengo *et al* ont trouvé une incidence d'HTP TEC de 3,1% et 3,8% à 1 et 2 ans respectivement (**Figure 6**). Dans cette cohorte, les facteurs de risque d'HTP TEC après épisode aigu d'EP étaient un âge jeune, un antécédent d'EP, une EP idiopathique et la présence de larges défauts de perfusion constatés sur la scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion.(25)

Les différences observées entre ces travaux montrent bien la difficulté à évaluer correctement l'incidence de l'HTP TEC, et ce d'autant que la majorité des patients n'ont pas d'antécédent

thromboembolique avéré. De plus, beaucoup d'épisodes considérés comme aigus sont en fait déjà probablement la manifestation clinique d'une HTP TEC. (26)

Les antécédents d'EP, l'âge jeune, des défauts de perfusion larges et le caractère idiopathique de l'EP semblent être des facteurs de risques indépendants associés au développement d'une HTP TEC après une EP aiguë. (12)

Figure 6 : Incidence cumulée d'HTP TEC après une embolie pulmonaire (32)



Les données du registre international ont permis d'identifier d'autres facteurs de risques :

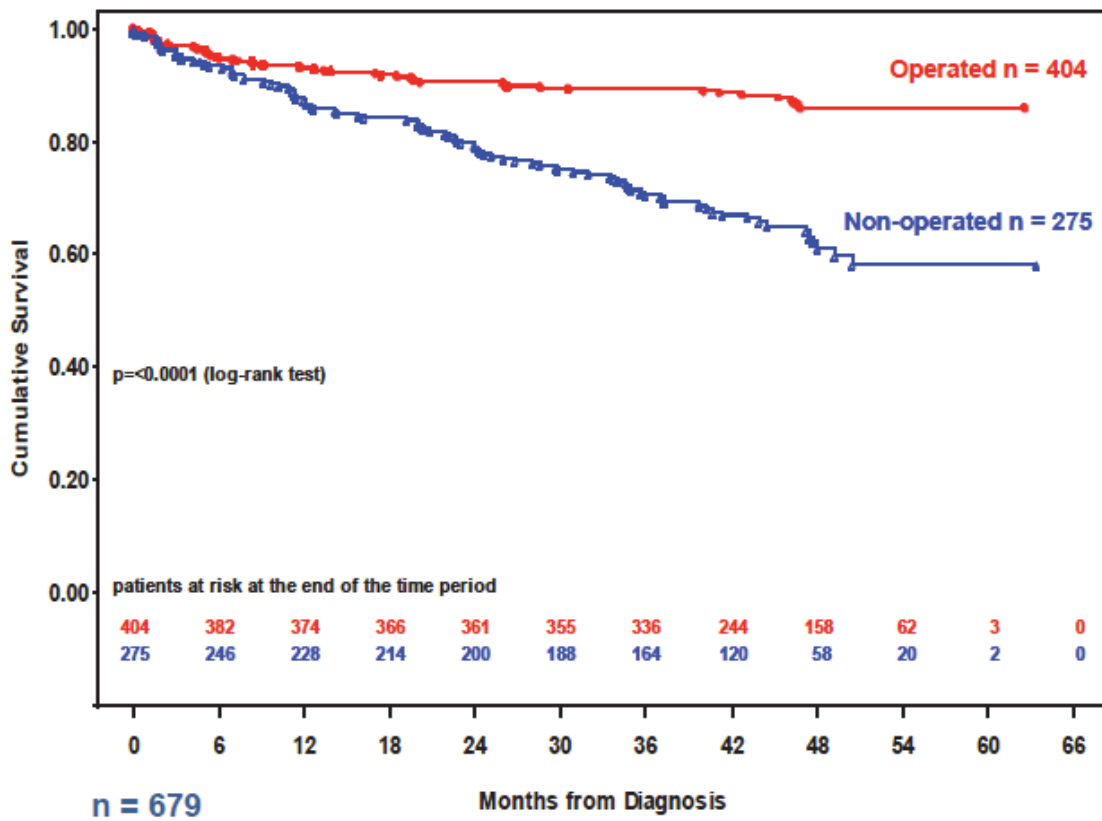
- Sujets splénectomisés (Odd Ratio (OR) 17) (27)
- Shunts ventriculo-atriaux, pace-makers (OR 76) (28)(29)
- Chambres de perfusion implantables ou Port-A-Cath® (Infection du dispositif)
- Maladies inflammatoires chroniques (ostéomyélite, maladie inflammatoire chronique du tube digestif) (11)
- Groupes sanguins non O
- Antécédents de cancers (OR 3,8)
- Traitement hormonal substitutif thyroïdien (OR 6) (28)

Les différentes thrombophilies, maladies connues pour favoriser la survenue d'évènements emboliques aigus, ne sont pas retrouvées de manière plus fréquente chez les patients présentant une HTP TEC.

Aucun lien n'est décrit entre un déficit en antithrombine III (AT-III), protéine S et C, mutation du facteur V ou du facteur II et l'apparition d'une HTP TEC. En revanche Wolf *et al* ont retrouvé une prévalence plus importante d'anticoagulant de type lupique et d'anticorps anti phospholipide, et ce à des taux plus élevés que chez la population saine et même des patients atteints d'HTAP.(30) Il n'y avait aucune différence en termes de déficit en AT-III, en protéine C ou S, ou en ce qui concerne les mutations des facteurs II et V.

En l'absence de traitement, l'évolution de l'HTP TEC se fait comme toutes les HTP vers l'insuffisance ventriculaire droite terminale et le décès. Le traitement anticoagulant prévient uniquement la survenue de nouvel épisode d'EP. Dans l'étude de Riedel *et al.*, la survie à 2 ans était inférieure à 20% chez les patients présentant une PAPm > 50 mmHg au diagnostic d'HTP TEC.(31) Les données plus récentes du registre européen (679 cas incidents diagnostiqués entre janvier 2007 et janvier 2009) montrent que le pronostic est nettement amélioré depuis l'apparition de la chirurgie (60% de patients opérables) et des traitements médicaux. Après un suivi médian de 43 mois, 143 des 679 patients inclus dans le registre étaient décédés. La probabilité de survie était de 93% à un an, 91 % à 2 ans et de 89% à 3 ans dans le groupe opéré et de 88% à un an, 79 % à 2 ans et de 70 % à 3 ans dans le groupe non-opéré. Les causes de décès les plus fréquentes étaient les complications peropératoires (N=22) et la défaillance cardiaque droite (N=64). Les progrès chirurgicaux ont donc permis d'améliorer très significativement la survie des patients opérables. En revanche pour un tiers des patients la chirurgie reste inenvisageable et le pronostic de ces patients est moins bon que celui des patients opérés (**Figure 7**) (21)

Figure 7 : Analyse de survie des patients avec une HTP-TEC ayant ou non bénéficié d'un traitement chirurgical (28)



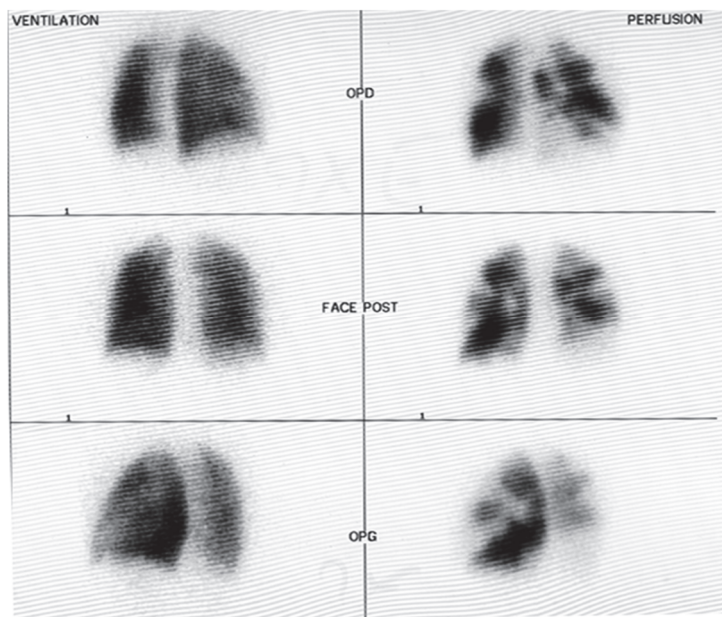
## 6. Diagnostic de l'HTP TEC et évaluation de l'opérabilité

Nous avons donc vu précédemment que le diagnostic d'HTP TEC survenait principalement dans les suites d'un bilan d'HTP ou lors d'un évènement aiguë (Embolie pulmonaire aiguë ou poussée d'insuffisance ventriculaire droite). Les examens permettant d'arriver à celui-ci sont :

### a. *La scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion (VA/Q) :*

Elle est réalisée dans le bilan étiologique de tout nouveau cas d'hypertension pulmonaire. Avec une spécificité de 96-99%, une sensibilité de 90-95% et une valeur prédictive négative (VPN) de 98,5%, la scintigraphie pulmonaire permet de dépister l'HTP TEC avec de meilleurs résultats que l'angioscanner thoracique dont la sensibilité n'est que de 51%, la spécificité de 99% et la VPN de 80%.<sup>(32)</sup> En revanche, elle ne permet pas de préciser le caractère aigu ou chronique des lésions ni de les localiser. En cas de diagnostic positif, on observe des défauts de perfusion non concordant en ventilation dans un ou plusieurs segments. (**Figure 8**).

*Figure 8 : Scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion*



On observe des défauts perfusionnels bilatéraux systématisés non concordant en ventilation.



b. *L'échocardiographie transthoracique (ETT) :*

En présence d'une insuffisance tricuspide et grâce à l'équation de Bernoulli, une estimation des PAPs peut être réalisée par mesure de la vitesse du flux de régurgitation tricuspide (TRJV). Ainsi si celle-ci est supérieure à 2,8 m/s, la PAPS est, sous réserve d'une confirmation par cathétérisme cardiaque, supérieur à 35 mm Hg.

L'ETT fournira aussi des renseignements sur la morphologie des cavités droites, la fonction ventriculaire droite et permettra d'estimer la pression de l'oreillette droite par la mesure de la veine cave inférieure et de rechercher des éléments en faveur d'un autre diagnostic (cardiopathie gauche par exemple). (6)

c. *Le cathétérisme cardiaque droit :*

C'est l'examen de référence pour affirmer le diagnostic d'HTP. Il permet d'affirmer le caractère précapillaire de l'HTP ( $PAPm \geq 20$  mmHg,  $PAPO \leq 15$  mmHg et  $RVP \geq 210$  dyn.s.cm<sup>-5</sup> ou 3 UW), et d'en apprécier la sévérité (pression auriculaire droite, mesure du débit cardiaque, calcul des RVP).

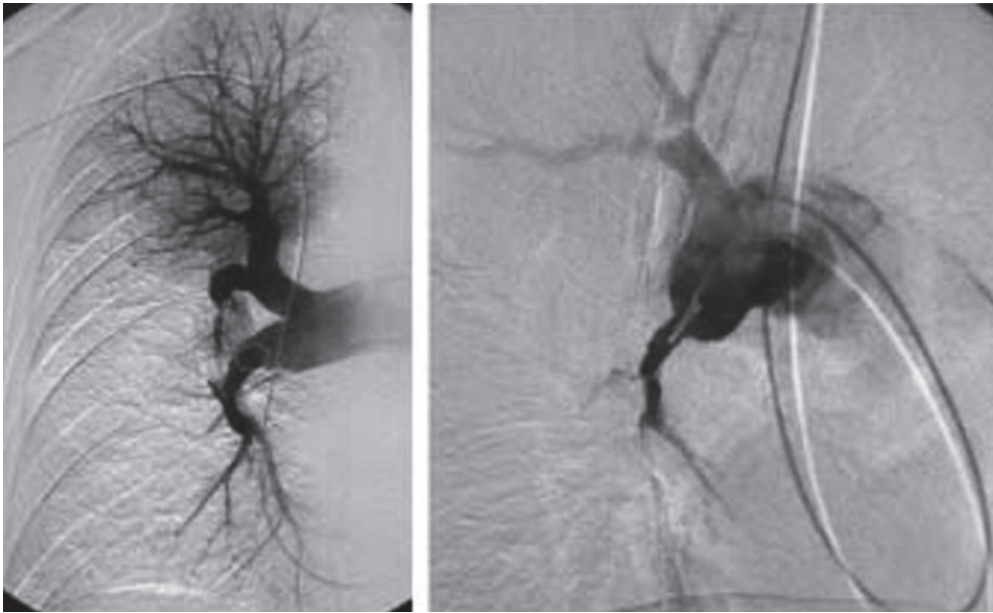
d. *L'angiographie pulmonaire :*

Il reste à l'heure d'aujourd'hui le gold standard pour le diagnostic et la décision thérapeutique.

Les lésions caractéristiques sont les suivantes : (**Figure 9**) (33)

- Arrêt sacciforme par obstruction de l'artère pulmonaire
- Irrégularité des parois artérielles pulmonaires
- Changement brutal de calibre des artères pulmonaires
- Absence d'artère pulmonaire sans parenchymographie
- Bandes transversales (cordages) endoluminales réduisant le calibre du vaisseau.

Figure 9 : Angiographie pulmonaire droite, de face et de profil.(39)

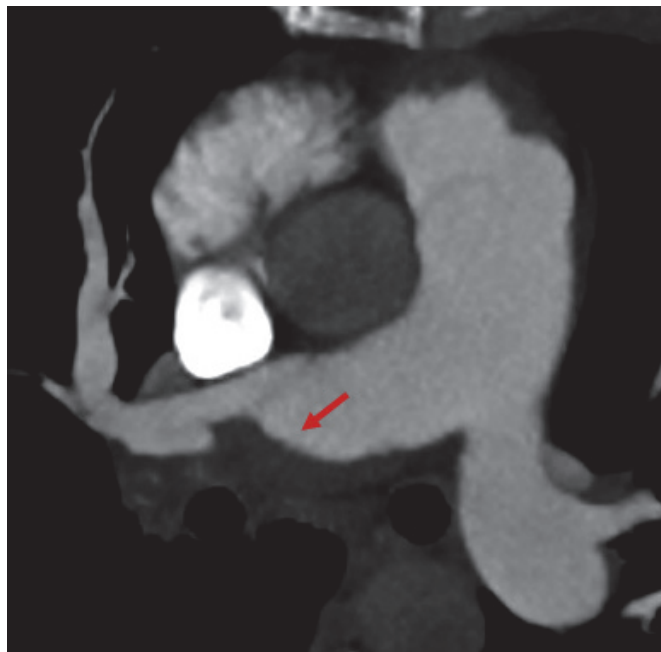


On observe une artériographie d'une obstruction proximale avec l'absence de produit de contraste dans l'artère lobaire moyenne, l'artère apicale du lobe inférieur et dans les principales branches de la pyramide basale.

e. *L'angioscanner thoracique :*

L'angioscanner thoracique complète l'angiographie dans l'évaluation de l'opérabilité de l'HTP TEC surtout dans le cadre de lésions proximales. En présence d'une injection de produit de contraste de qualité, l'examen permet des reconstructions vasculaires dans différents plans de coupes. On peut visualiser le thrombus marginé, l'hypertrophie compensatrice des artères bronchiques et l'épaississement pariétal sur les coupes médiastinales et l'aspect de perfusion en mosaïques, reflet d'une redistribution de la perfusion dans les territoires non occlus (**Figures 10, 11et 12**).

*Figure 10 : Aspect caractéristique de l'épaississement pariétal sur des images tomodensitométriques reconstruites*



*Figure 11: Redistribution vasculaire avec perfusion dit en mosaïque au scanner thoracique.*

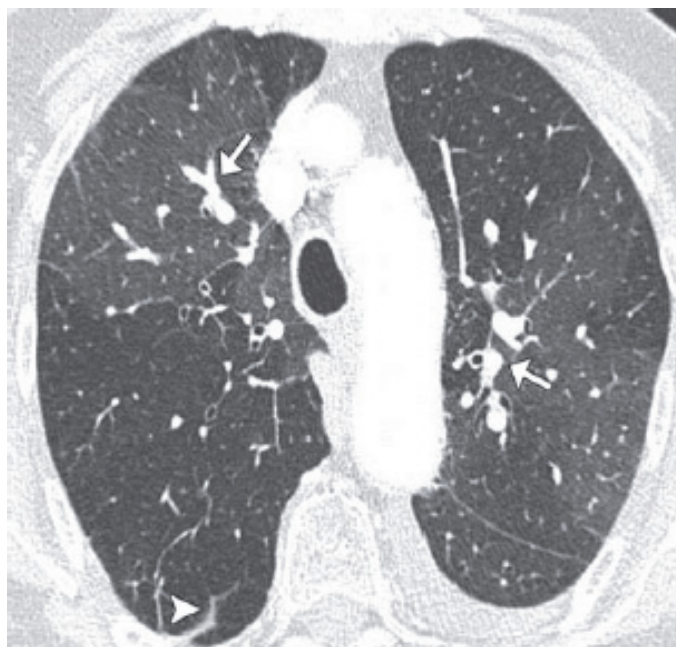


Figure 12: Hypertrophie des artères bronchiques à l'angiographie pulmonaire



**f. Evaluation de l'opérabilité :**

Chaque patient présentant une HTP TEC bénéficie d'une évaluation de son opérabilité lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire comprenant des pneumologues, des radiologues spécialisés dans l'HTP TEC, des médecins réalisant des angioplasties des artères pulmonaires ainsi que des chirurgiens prenant en charge cette affection. L'objectif étant de ne pas omettre une prise en charge chirurgicale, seul traitement potentiellement curatif.

En dehors de la localisation des lésions (gros troncs, lobaires, segmentaires), l'opérabilité dépend également de la corrélation entre obstruction vasculaire et retentissement hémodynamique. En effet il existe une corrélation entre le niveau des RVP et la mortalité périopératoire (**Figure 13**).<sup>(6)(34)</sup>

Un des facteurs de réussite de la chirurgie est la corrélation entre niveau de RVP et obstruction vasculaire. Hors le niveau des RVP évolue de façon exponentielle avec l'obstruction vasculaire (**Figure 14**).<sup>(35)</sup> Des RVP trop élevées sont donc le reflet d'une vasculopathie importante, ce qui d'une part majore le risque périopératoire et d'autre part augmente le risque d'HTP TEC persistante après chirurgie. <sup>(6)(17)(18)(19)</sup> La chirurgie est donc envisagée si on estime qu'une baisse des RVP de plus de 50% est attendue après la désobstruction. <sup>(36)</sup> La chirurgie est donc envisagée d'emblée si les lésions vasculaires pulmonaires sont accessibles (proximales), si le niveau des RVP est en rapport avec l'obstruction vasculaire, et si il n'y a pas de comorbidité majeure.

Figure 13 : Mortalité per et post opératoire en fonction des RVP préopératoire (5)

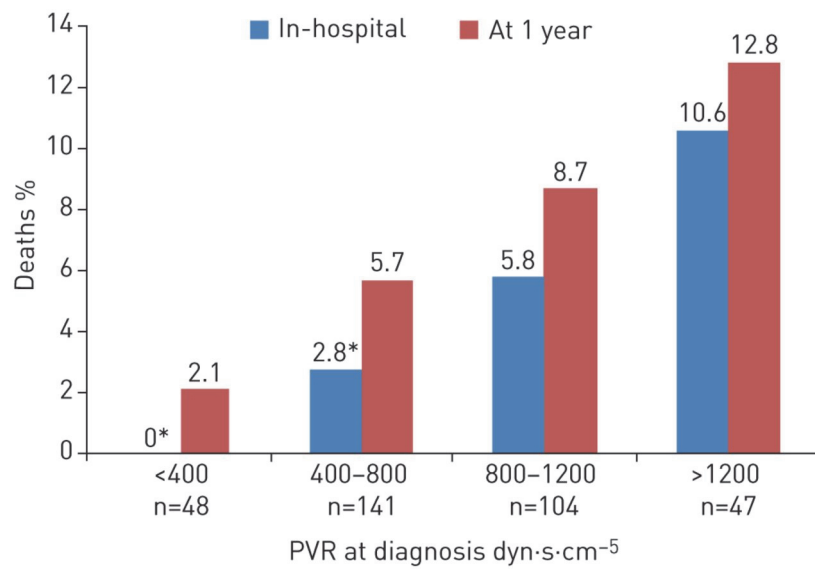
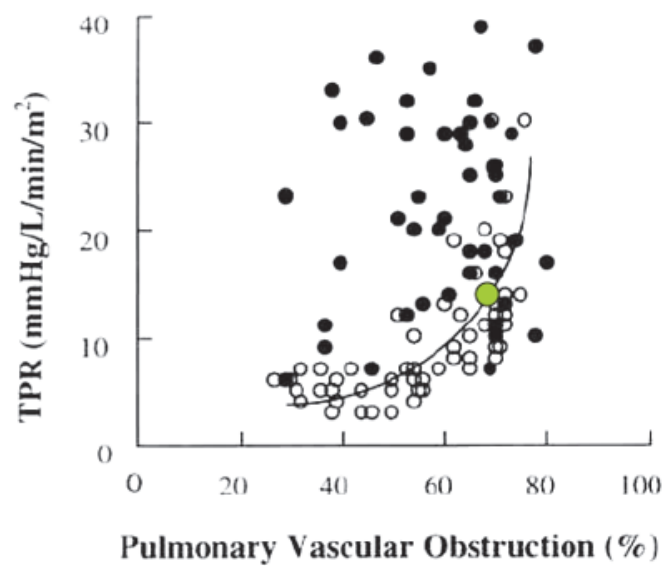


Figure 14 : Relation entre résistances pulmonaires totales (TPR) et pourcentage d'obstruction vasculaire (40)



## 7. Prise en charge thérapeutique

### a. *Endartériectomie*

Technique chirurgicale développée à San Diego (Californie) par Moser et Braunwald en 1973. (37) C'est la seule technique potentiellement curable dans l'HTP TEC avec une potentielle normalisation de l'hémodynamique et de la fonction pulmonaire. L'endartériectomie se développe en Europe et d'abord en France au début des années 1990 avec l'équipe du Pr Dartevelle à l'Hôpital Marie-Lannelongue au Plessis-Robinson.(38) En 2003 l'expérience de plus de 1500 cas réalisée à San Diego est rapportée dans l'article de Kerr.(19)

L'opération consiste en une endartériectomie bilatérale dont l'objectif est la désobstruction endovasculaire des séquelles post-emboliques qui sont internalisées à la paroi, ce qui la différencie de la thrombectomie réalisée dans l'embolie pulmonaire.

La voie d'abord est une sternotomie médiane réalisée sous circulation extra corporelle (CEC).

Le patient est placé en hypothermie profonde jusqu'à -20° en 30 à 75 minutes puis lors d'un arrêt circulatoire de moins de vingt minutes un plan de clivage est réalisé dans la paroi de l'artère pulmonaire droite. Ces conditions extrêmes permettent l'absence de saignement et la réalisation d'une dissection optimale de l'intima avec une désobstruction la plus profonde possible. Une fois l'artère pulmonaire droite désobstruée, l'hypothermie est levée en un peu moins de deux heures le temps de vérifier la viabilité de la branche droite puis c'est au tour de l'artère pulmonaire gauche d'être traitée le tout à nouveau à -20°. (39,40)

Le patient est ensuite surveillé en unité de réanimation puis en service conventionnel. Le traitement anticoagulant est repris dès que possible. L'endartériectomie quand elle est réalisée par des centres experts permet d'obtenir une baisse importante (au moins 50 %) des RVP.

En plus des complications post-opératoires classiques d'une chirurgie cardio-thoracique (atélectasies, saignements, infections, épanchement pleural ou péricardique, paralysie diaphragmatique, arythmie...) le patient peut développer des complications spécifiques de l'HTP TEC du post-opératoires qui sont les saignements importants, l'œdème de reperfusion et l'hypertension pulmonaire persistante. Cette dernière élève la mortalité post-opératoire (41).

L'œdème de reperfusion est une complication fréquente (entre 9 à 10 % des cas selon les registres). Il s'agit d'une complication précoce survenant dans les suites immédiates de la chirurgie (60%) ou dans les 48h (30%). Cette complication peut être mortelle et implique dans

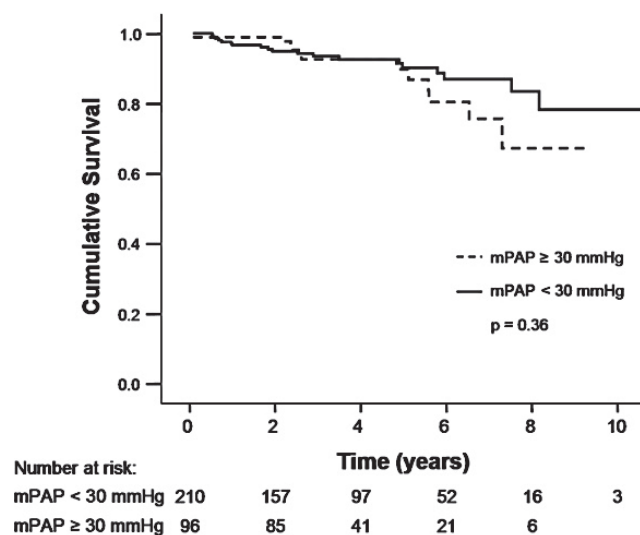
10% des cas l'utilisation d'une assistance circulatoire par une CEC devant une hypoxémie profonde. Elle élève le risque de mortalité. La présence de RVP préopératoire est un facteur de risque. (42,43)

La persistance d'une HTP est de l'ordre de 16,7 % dans le registre international ; elle peut être le reflet de deux problématiques : la présence d'une vasculopathie indépendante de l'obstruction ou le caractère incomplet de la désobstruction surtout en cas de lésions trop distales.(19)

Cette hypertension pulmonaire est évaluée trois à six mois après l'opération car l'hémodynamique peut s'améliorer dans les premiers mois du post-opératoire et un traitement spécifique de l'HTAP peut être envisagé. Dans le travail de Freed *et al* portant sur 314 patients suivis après endartériectomie, le taux d'HTP persistante définie par une PAPm > 30 mmHg était de 10 %.(44)

La majorité des patients présentant une HTP persistante étaient traités par un médicament « spécifique » de l'HTAP. La survie à 3 ans de ces patients n'était pas différente de celle des patients ne présentant pas d'HTP persistante après chirurgie (**Figure 15**).

Figure 15 : Survie à long-terme après endartériectomie chez des patients avec ou sans HTP persistante



Concernant la mortalité périopératoire, dans le registre international elle est de 4,7 %. Ce chiffre est en baisse comparé aux 20 % de mortalité des premières séries. La survie post endartériectomie est estimée à respectivement, 93%, 91% et 89 % à un deux et trois ans

postopératoire.(21) On note par ailleurs que, plus les équipes sont entraînées, plus la mortalité périopératoire baisse, avec notamment une mortalité qui passe de 5,2% dans les 1000 premières endartériectomie à 2,2 % dans les 500 dernières de la cohorte de San Diego.(45)

En France, la mortalité est estimée à moins de 5 %. La persistance d'une HTP est un des principaux facteurs de risque de mortalité.

Ceci pose la question de la prise en charge thérapeutique de ces HTP persistantes après chirurgie survenant en général chez des patients présentant des RVP pré opératoires élevées avec ou sans rapport avec l'obstruction vasculaire.

L'angioplastie des artères pulmonaires et/ou les traitements spécifiques de l'HTAP sont des alternatives en cas de non opérabilité ou en cas d'HTP persistante ou récurrente après endartériectomie. (**Figure 16**) A l'heure actuelle, nous ne savons pas encore quelle est la meilleure stratégie à adopter en cas de non opérabilité. L'étude « RACE » devrait nous apporter des premières réponses. Pour l'instant le clinicien peut utiliser cet algorithme de prise en charge de l'HTP TEC de la Task Force ERS/ESC de 2015 (**Figure 17**)(46)

Figure 16 : Sièges des lésions dans l'HTP TEC et les différentes options thérapeutiques en 2019

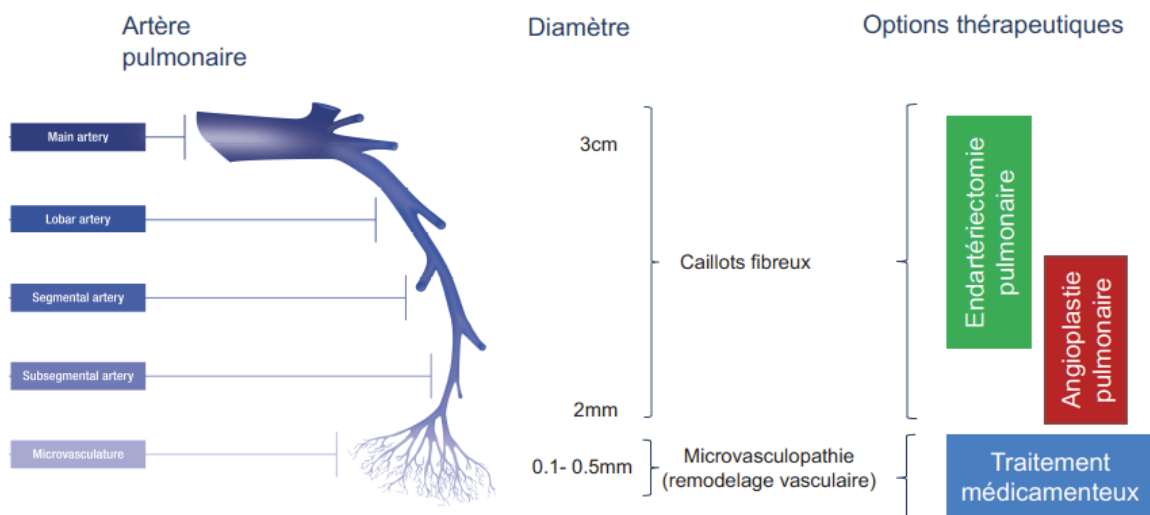
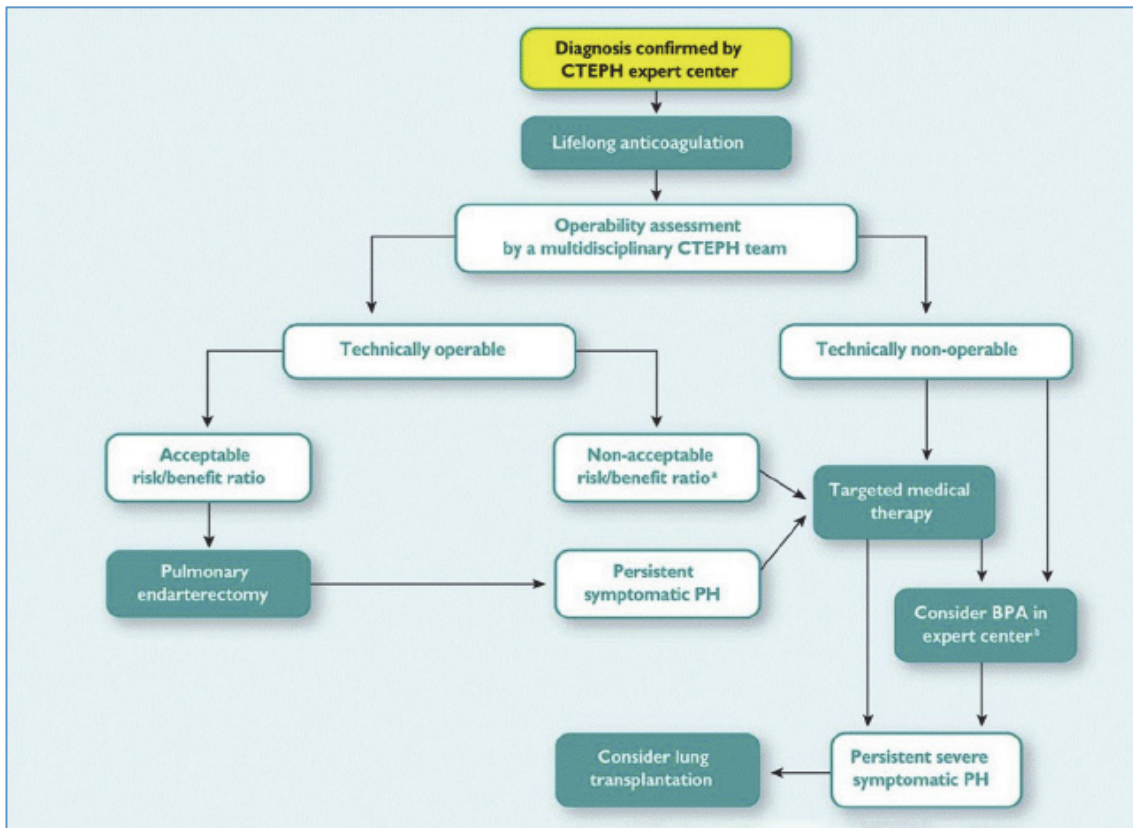




Figure 17 : Algorithmme de prise en charge de l'HTP TEC (53)



Liste des abréviations : PH : Hypertension Pulmonaire, CTEPH : HTP TEC, BPA : angioplastie pulmonaire

### ***b. Angioplastie pulmonaire***

L'angioplastie des artères pulmonaires est une technique en plein essor depuis 2012 notamment grâce aux équipes japonaises. Une sonde d'angioplastie est introduite par voie fémorale et permet de dilater, à l'aide d'un ballonnet au bout de la sonde, un à plusieurs segments. La technique se rapproche de l'angioplastie des artères coronaires.(47) En France, cette technique est pratiquée dans deux 2 centres, à l'hôpital Marie Lannelongue et au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Grenoble.

Les lésions accessibles sont déterminées par l'analyse fine de la vascularisation artérielle pulmonaire. L'occlusion complète ne peut pas être reperméabilisée. Un flux artériel doit persister avant la procédure. Les lésions accessibles sont les sténoses dits « webs » et les cloisons intravasculaires les « slits ». Une évaluation hémodynamique a lieu avant chaque séance et une angiographie sélective du territoire traité est réalisée. (48,49)

En gonflant le ballonnet, l'opérateur écrase contre la paroi artérielle le matériel fibreux intravasculaire. Différents diamètres de ballonnet sont disponibles afin de reperméabiliser au

maximum le segment dilaté. Chaque séance dure environ 2 heures et il faut en réaliser en moyenne 4 pour apprécier le résultat hémodynamique. Un intervalle de trois semaines est nécessaire entre chaque session de deux séances.

Les premières séances se situent dans les lobes inférieurs où la perfusion est la plus importante, quelques segments sont dilatés. Le nombre de segments à dilater par procédures dépend de l'hémodynamique. Plus l'hémodynamique s'améliore, plus l'opérateur peut dilater de segments dans une même séance.

Les complications perprocédures sont l'hémoptyisie (10-15 % des procédures dans notre centre) et les poussées d'hypertension pulmonaire. Elles sont souvent bénignes. Rares sont les hémoptyisies ayant besoin d'être embolisées dans notre série française.(50)

Deux principales complications post procédure ont été décrites : l'œdème de reperfusion et les perforations artérielles pulmonaires. Raison pour laquelle les patients sont surveillés en soins intensifs ou continue après angioplasties. Ces complications sont d'autant plus fréquentes que le patient à une hémodynamique sévère. (51)

L'œdème de reperfusion est la complication la plus fréquente (10 à 60 % selon les séries et mes moyens de dépistages). Elle se manifeste par une hypoxémie, une hémoptyisie et/ou l'apparition d'un syndrome de condensation alvéolaire sur l'imagerie au niveau des territoires traités. Elle correspond à un saignement intra pulmonaire. Les tableaux sévères nécessitant la mise sous ventilation mécanique restent rares, 0 à 7% selon les séries (47). La mortalité au décours de la procédure est de 0 à 3,5%. (52)(53)(54) L'un des moyens de diminuer son incidence est de sous gonfler le ballonnet, de limiter les segments dilatés/sessions et d'utiliser les traitements médicamenteux afin de baisser l'hémodynamique avant la procédure. (55)

Les perforations artérielles pulmonaires peuvent être des ruptures/dissections sont rares et sont souvent simplement surveillées.

Il existe une courbe d'apprentissage avec une diminution au cours du temps de la survenue de complications. On ne note aucun décès depuis août 2016 dans notre centre de Marie Lannelongue. (50)

Les cohortes de patients traités par angioplasties sont plus petites que celles traitées par endartériectomie et les résultats à long terme sont encore mal évalués. L'étude « RACE » nous permettra aussi de déterminer sa place exacte dans la prise en charge des patients atteints d'HTP TEC inopérable.

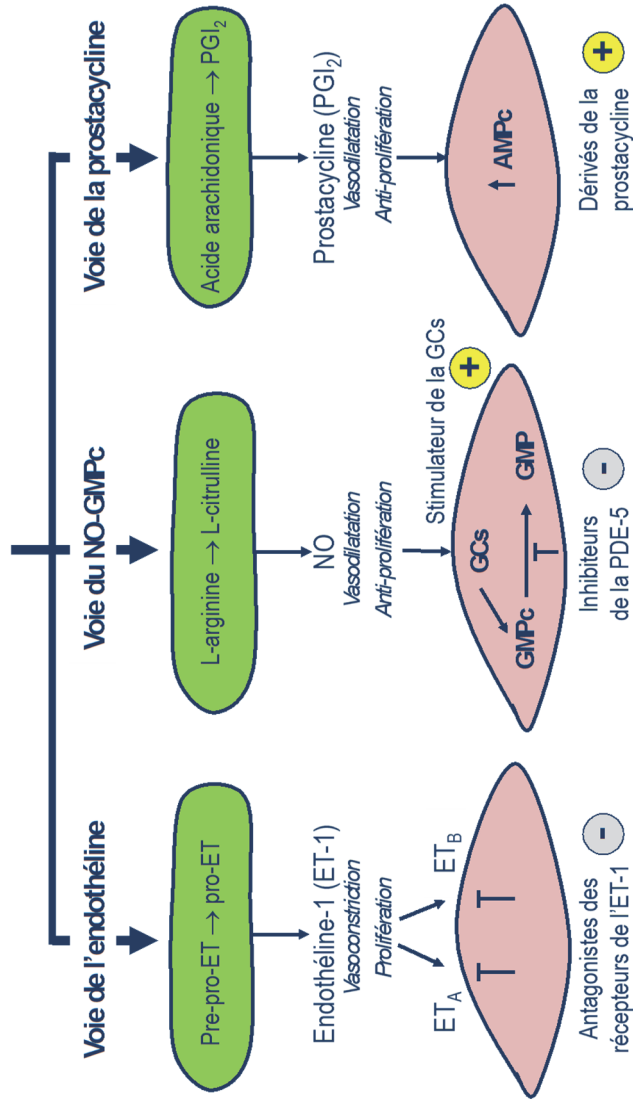
### *c. Traitement médical*

Les données du registre international de l'HTP TEC montrent une augmentation de la mortalité en cas de contre-indication à la chirurgie, de présence d'une HTP persistante après endartériectomie et en présence d'une hémodynamique préopératoire ou préangioplastie sévère. Les traitements médicamenteux « spécifiques » de l'HTAP dans l'HTP TEC ont donc été envisagés dans différentes situations :

- 1) Dans les formes non opérables
- 2) Dans l'hypertension pulmonaire persistante ou récidivante après TBE.
- 3) En séquentiel avant chirurgie notamment dans les formes opérables mais sévères ou avant les séances d'angioplasties.
- 4) De façon combinée dans les formes non opérables.

La justification de l'emploi des médicaments utilisés dans l'HTAP (antagonistes des récepteurs de l'endothéline, inhibiteurs de la PDE-5, stimulateur de la guanylate cyclase, prostacyclines) repose sur la constatation de lésions anatomopathologiques similaires dans l'HTAP et dans l'HTP TEC. Devant la constatation de la même dysfonction endothéliale, les mêmes cibles thérapeutiques ont pu être ciblées. (**Figure 18**). De plus, les résultats de l'étude AMBITION ont montré un intérêt de l'administration des traitements « spécifiques » de l'HTAP de façon combinée.(56) Cette possibilité a donc naturellement été envisagée dans l'HTP TEC non opérable où la vasculopathie est une des cibles principales des traitements.

Figure 18 : Voies physiopathologiques dysfonctionnelles et cibles thérapeutiques



*Abbreviations :* AMPc : adenosine monophosphate cyclique ; ETA : récepteur A de l'endothéline ; ETB : récepteur B de l'endothéline ; GCs : guanylate cyclase soluble ; GMPc : guanosine monophosphate cyclique ; NO : monoxyde d'azote ; PDE-5 : phosphodiesterase de type 5 ; pre-pro-ET : pre-pro-endothéline ; pro-ET : pro-endothéline.

Initialement plus d'une dizaine d'études ont été publiées sur l'effet des traitements « spécifiques » de l'HTAP chez le patient présentant une HTP TEC non opérable. Les limites de ces études étaient le faible nombre de patient inclus, leur évaluation hémodynamique à court terme et le caractère ouvert et non contrôlé.(57) Les patients atteints d'HTP persistante ou résiduelle après endartériectomie étaient inclus.

L'hypertension pulmonaire persistante ou récidivante après endartériectomie était définie dans ces travaux par la présence d'une PAPm  $\geq 25$  mm Hg, une PAPO  $\leq 15$  mm Hg et de RVP  $\geq 300$  dyne.s.cm<sup>-5</sup> trois à six mois après la chirurgie. Les données d'une série anglaise l'associent à un moins bon pronostic à moyen terme. Sa prévalence augmente selon le niveau de sévérité hémodynamique préopératoire.

Cinq études contrôlées versus placebo en double aveugle ont été réalisées par la suite dans l'HTP TEC non opérable. Elles sont résumées dans le **Figure 19**. Les cinq retrouvent un bénéfice hémodynamique mais seulement trois études ont retrouvé une modification de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (DM6). (58–60) Le Riociguat est le seul traitement à avoir cependant l'AMM dans l'indication HTP TEC non opérable ou persistante/récurrente après chirurgie en France. La phase d'extension de CHEST montrent un profil de tolérance satisfaisant et la survie est de 97 % (IC 93-98%) à 1 ans et 93 % (IC 89-96%) à 2 ans.(58,61) .

Figure 19 : Essais contrôlés réalisés dans l'HTP TEC

Etude	Traitement	Critère de jugement	Effet sur la DM6	Effet sur les RVP
<b>BENEFIT(62)</b>	Bosentan	Principal : $\Delta$ DM6 et $\Delta$ RVP	+2.2 m, p=0.54	<b>-24%, p=0.0001</b>
<b>SILDENAFIL(63)</b>	Sildenafil	Principal: $\Delta$ DM6 Secondaire: $\Delta$ RVP	+17.5 m, p=0.38	<b>-22%, p=0.044</b>
<b>CHEST-1 (58)</b>	Riociguat	Principal: $\Delta$ DM6 Secondaire: $\Delta$ RVP	<b>+46 m, p&lt;0.0001</b>	<b>-32%, p&lt;0.0001</b>
<b>MERIT-1 (60)</b>	Macitentan	Principal: $\Delta$ RVP Secondaire : $\Delta$ DM6	<b>+34 m, p=0.033</b>	<b>-16%,p=0.04</b>
<b>CTREPH (59)</b>	Treprostinil	Primaire: $\Delta$ DM6 Secondaire: $\Delta$ RVP	<b>+41 m, p=0.0016</b>	<b>-25% (high dose) vs +9% (low dose), p&lt;0.0001</b>

*Abréviations* : + : positif ; - : négatif ;  $\Delta$ DM6 : changement de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes ;  $\Delta$ RVP : changement des résistances vasculaires pulmonaires (RVP)

Dans les formes opérables, le rationnel de l'utilisation des traitements « spécifiques » de l'HTAP repose sur la présence d'une morbidité périopératoire élevée en cas de RVP supérieure à 800 dyn.s.cm<sup>-5</sup>. Cette condition est souvent associée à la présence d'une vasculopathie importante.

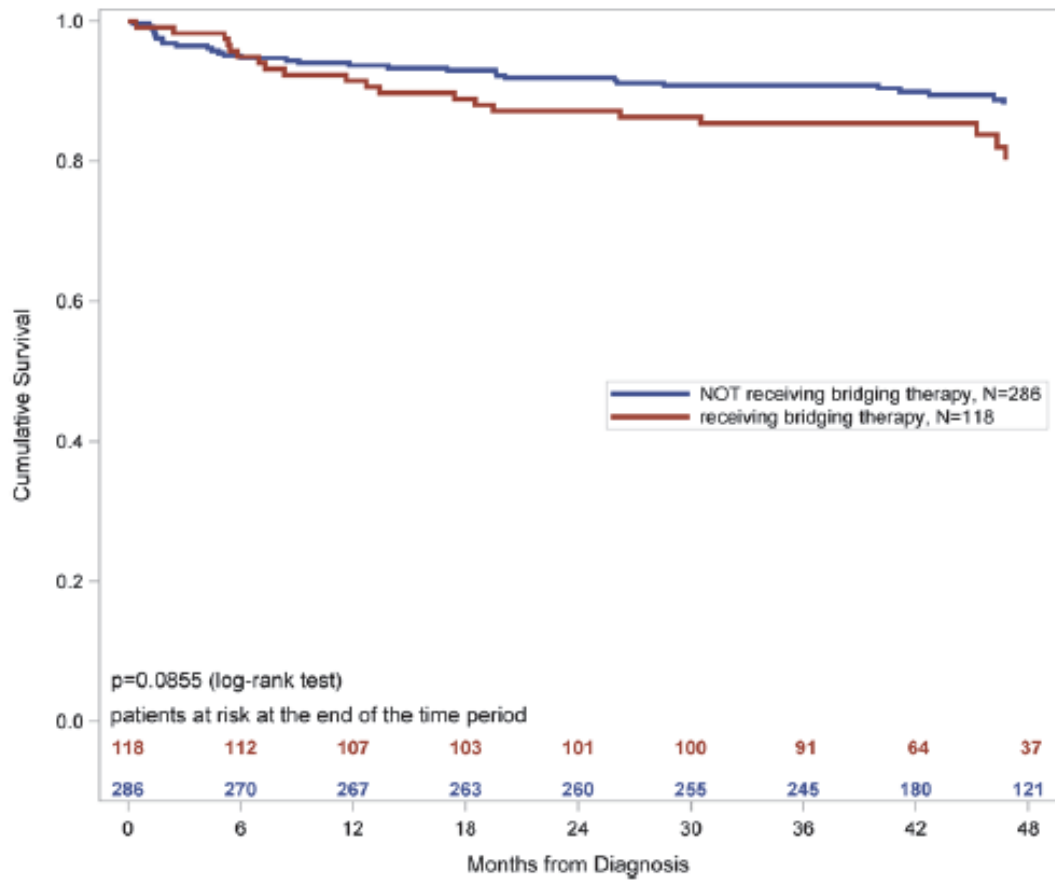
L'hypothèse est que l'amélioration de l'hémodynamique pulmonaire, en traitant cette vasculopathie, avant endartériectomie pourrait réduire la mortalité qui est de plus de 8 % dans cette situation.

L'idée de réaliser un traitement médicamenteux séquentiel de la chirurgie est donc rapidement apparue après le développement des premiers traitements.

Deux études non contrôlées et une étude contrôlée ont montré un effet bénéfique des Prostacyclines et du Bosentan sur l'hémodynamique pulmonaire préopératoire mais pas sur l'hémodynamique postopératoire.(64–66)

L'analyse des données du registre international de l'HTP TEC montre un effet possiblement délétère de ces traitements.(21) (**Figure 20**) Devant ces données contradictoires et après l'expérience de l'HTAP et du CTEPH non opérables, nous nous sommes posé la question de la réponse à une stratégie plus agressive par un traitement combiné par bithérapie orale d'emblée.

Figure 20: Survie à long-terme après endartériectomie chez des patients avec ou sans traitements « spécifiques » de l'HTAP





# Traitement combiné séquentiel par bithérapie orale d'emblée et endartériectomie pulmonaire dans l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique sévère opérable

## 1. Justification de l'étude

Nous avons vu précédemment que la présence d'une vasculopathie distale dans l'HTP TEC est reliée à l'élévation des RVP. Cette vasculopathie est responsable de lésions similaires à celles retrouvées dans l'HTAP notamment dans les zones non obstruées. Cette similitude explique le bénéfice hémodynamique, et sur la survie des traitements « spécifiques » de l'HTAP dans les formes non opérables, et dans l'hypertension pulmonaire persistante après la chirurgie. (10)

Nous avons vu par ailleurs que l'utilisation d'un traitement « spécifique » avant angioplastie permettait une diminution des complications per et postprocédure tout en s'accompagnant d'un bénéfice hémodynamique complémentaire. (50,55,67) Les différentes solutions thérapeutiques semblent donc pouvoir s'associer de façon séquentielle et apporter un bénéfice additionnel.

Les traitements « spécifiques » de l'HTAP ont donc aussi été testés, de façon séquentielle à la chirurgie dans les formes opérables principalement chez les patients atteints d'une forme sévère. Les données du registre international de l'HTP TEC montrent une augmentation importante de la morbidité, dans les formes opérables, en cas de RVP préopératoire supérieures à  $800 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$ . (21) Les traitements « spécifiques » de l'HTAP ont donc été testés afin de baisser l'hémodynamique préopératoire et donc *in fine* améliorer la survie. Mais leur bénéfice hémodynamique, dans leur administration séquentielle avant endartériectomie, est controversé voire délétère. (21,64–66) Toutes les études n'ont cependant évalué qu'une stratégie basée sur une monothérapie ou sans réelle stratégie « séquentielle ». Hors l'expérience de la prise en charge de l'HTAP nous montre qu'une stratégie combinée fait mieux qu'une administration séquentielle de ces mêmes traitements « spécifiques ». (56) Les données du registre français de l'HTAP montrent aussi un bénéfice à une stratégie par traitement combiné par bithérapie orale versus traitement séquentiel, à association similaire, dans l'HTP TEC non opérable. (68)

Nous nous sommes donc demandé si une stratégie plus agressive, par traitement combiné par bithérapie orale avant endartériectomie, permettrait de trouver un bénéfice au traitement séquentiel dans les HTP TEC sévère opérable.

## **2. Objectif de l'étude**

L'objectif de ce travail est d'évaluer une stratégie thérapeutique associant un traitement combiné séquentiel par bithérapie orale d'emblée et endartériectomie pulmonaire dans l'HTP TEC sévère opérable (RVP préopératoires  $> 800 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$ ).

### 3. Méthodes

#### *a. Description de l'étude*

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, unicentrique menée à partir des données renseignées dans le registre français des HTP, registre accessible en ligne par identifiant personnel & mot de passe, et approuvé par la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) le 24 mai 2003 (Numéro 842063). Tous les patients ont signé une lettre d'information stipulant que leur dossier médical pouvait être utilisé, après anonymisation, à des fins de recherche médicale.

Nous avons recueilli les données de tous les cas incidents d'HTP TEC opérables admis dans le centre de référence de l'HTP (Université Paris Sud, Kremlin Bicêtre) entre janvier 2012 et mars 2019, et pour lesquels un traitement combiné oral d'emblée par l'association d'un ARE (Bosentan ou Ambrisentan) et d'un médicament agissant sur la voie du NO (Riociguat ou Sildenafil ou Tadalafil) a été initié avant une prise en charge chirurgicale.

#### *b. Patients*

Tous les patients consécutifs présentant une HTP TEC de diagnostic récent (< 6 mois, ce qui permettait de se limiter aux cas incidents) et dont les données étaient colligées dans le registre national entre juillet 2012 et mars 2019 ont été inclus.

##### *i. Critères d'inclusion*

- HTP TEC confirmée par l'existence au cathétérisme cardiaque droit d'une PAPm > 25 mm Hg et d'une PAPO < 15 mm Hg, associée à la persistance de défauts de perfusion non concordant en ventilation à la scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion, après au moins trois mois de traitement anticoagulant bien conduit
- Patients incidents : diagnostic d'HTP TEC < 6 mois
- Opérabilité confirmée par l'analyse en réunion multidisciplinaire médico-chirurgicale des données cliniques (sévérité de l'HTP, comorbidités...) et hémodynamiques, et des documents radiologiques (angioscanner thoracique et/ou angiographie pulmonaire).
- Résistances vasculaires pulmonaires préopératoires > 800 dyn.s.cm<sup>-5</sup>
- Mauvaise corrélation entre obstruction vasculaire et niveau des résistances vasculaires pulmonaires constatée lors de la réunion multidisciplinaire médico-chirurgicale

- Absence de traitement « spécifique » de l'HTAP (ARE, Prostaglandine ou médicament de la voie du NO) instauré préalablement à l'inclusion (patients naïfs de traitement).
- Anticoagulation curative initiée depuis au moins trois mois.

### *ii. Critères d'exclusion*

- HTP n'appartenant pas au groupe 4 (HTP TEC) de la classification des HTP
- Patients recevant en première intention une monothérapie par ARE ou médicament de la voie du NO ou Prostaglandines
- Patients considérés comme opérables d'emblée
- Patients non opérables après avis de la RCP
- Contre-indication à l'utilisation d'ARE ou d'un traitement agissant sur la voie du NO

### *iii. Traitements administrés*

Le type d'association de traitement « spécifique » dépendait du choix initial du clinicien prescripteur. Six associations étaient possibles :

- Bosentan (Tracleer<sup>®</sup>) + Sildenafil (Revatio<sup>®</sup>)
- Bosentan (Tracleer<sup>®</sup>) + Tadalafil (Adcirca<sup>®</sup>)
- Bosentan (Tracleer<sup>®</sup>) + Riociguat (Adempas<sup>®</sup>)
- Ambrisentan (Volibris<sup>®</sup>) + Sildenafil (Revatio<sup>®</sup>)
- Ambrisentan (Volibris<sup>®</sup>) + Tadalafil (Adcirca<sup>®</sup>)
- Ambrisentan (Volibris<sup>®</sup>) + Riociguat (Adempas<sup>®</sup>)

Les doses utilisées pour chaque médicament étaient les suivantes :

- Bosentan : 62,5 mg x 2 par jour pendant 4 semaines, puis 125 mg x 2 par jour
- Ambrisentan : 5 mg une fois par jour, dose pouvant être augmentée à 10 mg une fois par jour en cas d'effet jugé insuffisant.
- Sildenafil : 20 mg x 3 par jour
- Tadalafil : 40 mg une fois par jour
- Riociguat 1 mg trois fois par jour avec protocole d'augmentation de doses jusqu'à 2.5 mg trois fois par jour

### *c. Données recueillies*

Les données de chaque patient ont été colligées sous la forme suivante :

- Un bilan initial, correspondant à la date de mise en route du traitement juste au décours du bilan diagnostique et d'évaluation de l'HTP TEC,
- Une évaluation préopératoire, correspondant à la réévaluation sous bithérapie orale
- Une prise en charge chirurgicale comprenant un compte rendu opératoire et du séjour qui a suivi (réanimation et service conventionnel)
- Une évaluation postopératoire plus de trois mois après l'intervention.
- Une évaluation finale, correspondant à la dernière évaluation clinique disponible.

Les données recueillies étaient les suivantes :

- Caractéristiques démographiques et cliniques : âge, sexe, poids (kg), taille (cm), indice de masse corporelle ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), comorbidités et les traitements spécifiques de l'HTAP à chaque visite.
- Caractéristiques fonctionnelles de l'HTP au diagnostic et au cours des visites de suivi : classe fonctionnelle NYHA, DM6 (m), Epreuves fonctionnelles respiratoires, gazométrie artérielle et NtPro BNP ou BNP.
- Caractéristiques hémodynamiques obtenues par cathétérisme cardiaque droit au diagnostic et au cours du suivi : POD (mm Hg), PAPm (mm Hg), PAPO (mm Hg), débit cardiaque DC (L/min), index cardiaque IC ( $\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ ). Les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) ont été calculées selon la formule :  $\text{RVP} = (\text{PAPm} - \text{PAPO}) / \text{DC}$ . Les RVP sont exprimées en  $\text{dyn.s.cm}^{-5}$ .

Les effets secondaires graves imposant l'arrêt d'un traitement de l'HTAP ont été colligés tout au long de l'étude. Les effets secondaires mineurs et attendus n'ont pas été colligés.

#### ***d. Analyses statistiques***

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel Statel<sup>®</sup> (Ad Science, Paris) pour MS Excel. Les données démographiques, cliniques et biologiques sont exprimées en moyenne ( $\pm$  écart type). La distribution normale des variables a été vérifiée par un test de Shapiro-Wilk. Les variables catégorielles ont été comparées par un test du Chi<sup>2</sup> (Stuart-Maxwell/Bhapkar). Pour les variables continues, les comparaisons entre deux échantillons pairés (données initiales vs première réévaluation) ont été réalisées en utilisant un test t de Student pairé lorsque la distribution des variables était normale, ou un test de Wilcoxon dans le cas contraire. Pour les comparaisons multiples (bilan initial vs 1<sup>ère</sup> et deuxième réévaluations), nous avons réalisé une ANOVA pour séries appariées lorsque la distribution des variables était normale, et un test non paramétrique de Friedman pour les variables de distribution non normale. Si besoin, les comparaisons *a posteriori* ont été faites en utilisant le Test de Newman & Keuls ou un test non paramétrique de Wilcoxon. Les valeurs de p ont été ajustées par correction de Bonferroni dans tous les tests statistiques de comparaison multiples.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec des hypothèses bilatérales et le seuil de significativité de p était de 0,05.

## 4. Résultats

### *a. Caractéristiques de la population étudiée*

Sur la période de janvier 2012 à mars 2019, 796 patients ont été pris en charge dans le centre chirurgical de Marie Lannelongue. Dans cette population, 21 patients ont été traités en première intention par l'association d'une bithérapie orale avant chirurgie.

Au moment de l'analyse, l'évaluation préopératoire à 3-6 mois de l'introduction de la bithérapie était disponible pour les 21 patients. Quatre patients sont en attente d'être convoqués pour réaliser la chirurgie. 17 patients ont bénéficié de l'endartériectomie pendant notre période d'analyse.

Sur les 17 patients opérés, 15 patients seulement ont été réévalués à distance de la chirurgie comme montrés dans la **Figure 21**. Deux sont en attente de réévaluation (nécessité d'un délai de trois mois après chirurgie).

Les caractéristiques démographiques, cliniques et hémodynamiques des patients inclus sont résumées dans le **Figure 22**. L'âge moyen à l'inclusion est de  $58 \pm 16$  ans avec une prédominance masculine (52% d'hommes). La majorité des patients avaient des symptômes sévères puisque 86 % d'entre eux étaient en classe fonctionnelle III ou IV de la classification NYHA. Leurs paramètres hémodynamiques, au bilan initial, témoignaient de cette sévérité avec une pression oreillette droite moyenne élevée (POD moyenne de  $11 \pm 5$  mm Hg), des RVP à  $1102 \pm 280$  dyn.s.cm<sup>-5</sup> et un bas débit cardiaque (Débit cardiaque moyen  $< 3,5 \pm 0,7$  l/min/m<sup>2</sup>).

Figure 21 : Diagramme des flux

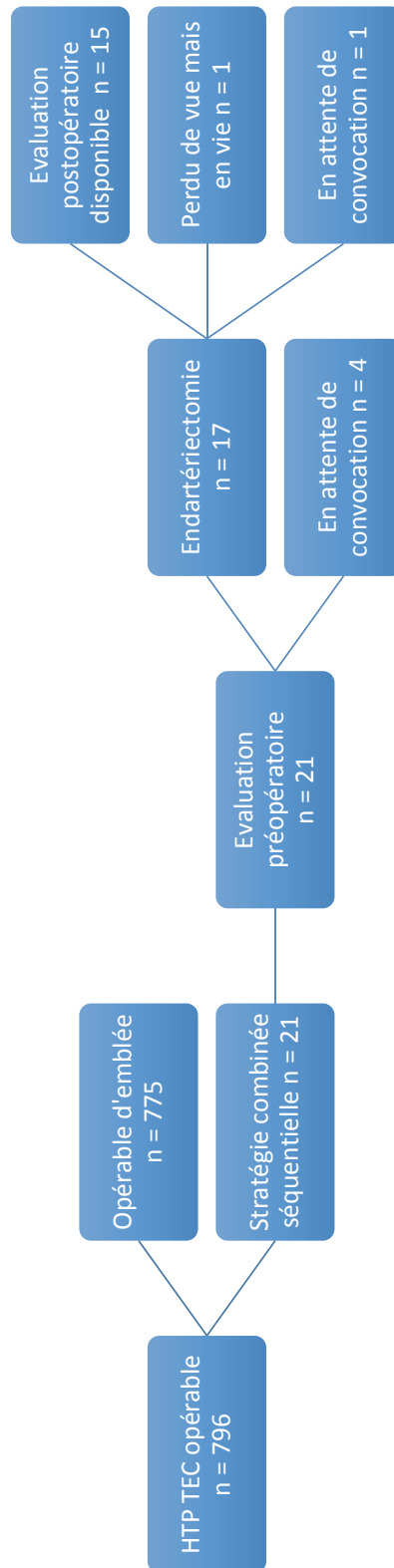




Figure 22 : Caractéristiques démographiques, cliniques et fonctionnelles au bilan initial.

<b>Caractéristiques de la population au bilan initial (n= 21)</b>	
<b>Femme/homme, n</b>	10/11
<b>Age, années</b>	58 ± 16
<b>Indice de masse corporelle (IMC), kg/m<sup>2</sup></b>	25 ± 4
<b>CF NYHA (I / II / III / IV), n</b>	0 / 3 / 14 / 4
<b>Distance parcourue au TM6, m</b>	337 ± 119
<b>NT pro-BNP, ng/l</b>	2088 ± 1156
<b>CVF, % de la valeur prédite</b>	96 ± 19
<b>VEMS, % de la valeur prédite</b>	84 ± 18
<b>CPT, % de la valeur prédite</b>	86 ± 16
<b>DLCO, % de la valeur prédite</b>	58 ± 12
<b>PaO<sub>2</sub> / PaCO<sub>2</sub>, mmHg</b>	61 ± 13 / 33 ± 4

Résultats exprimés en moyenne ± écart-type, sauf si spécifié

Liste des abréviations : IMC: Indice de masse corporelle CF NYHA : classe fonctionnelle de la New York Heart Association ; TM6 : test de marche de 6 minutes, NT- Pro BNP : précurseur du BNP, VEMS : volume expiratoire maximal à la première seconde, CVF : capacité vitale forcée, CPT capacité pulmonaire totale, DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone, PaO<sub>2</sub> pression partielle de l'oxygène PaCO<sub>2</sub> : pression partielle du CO<sub>2</sub>, mm Hg : millimètre de mercure

Les principaux antécédents de la population étudiée et les facteurs de risque de maladie thromboembolique sont résumés dans le **Figure 23**.

Figure 23 : Principaux antécédents de la population étudiée

<b>Principaux antécédents de la population au bilan initial</b>	
<b>Antécédents thromboemboliques, n (%)</b>	17 (81%)
<b>Maladie hématologique (SAPL, thrombophilie...)</b>	5 (23,8%)
<b>Antécédent de cancer solide</b>	2 (9,5%)
<b>Présence d'une chambre de perfusion implantable (Port-A-Cath®)</b>	1 (4,8%)
<b>BPCO</b>	1 (4,8%)
<b>Splénectomie</b>	0 (0%)
<b>Insuffisance cardiaque gauche</b>	0 (0%)
<b>Hypothyroïdie</b>	0 (0%)

Liste des abréviations : BPCO : Broncho Pneumopathie Obstructive chronique, SAPL : syndrome des anti phospholipides

Les différents traitements administrés après le bilan initial sont résumés dans le **Figure 24**. L'association Bosentan et Riociguat était la plus prescrite, dans 48% des cas.

Figure 24 : Traitements spécifiques de l'HTAP initiés au bilan initial

<b>Traitements spécifiques initiés après le bilan initial</b>	
<b>Bosentan + Riociguat</b>	10 (48%)
<b>Bosentan + Tadalafil</b>	6 (29%)
<b>Bosentan + Sildénafil</b>	3 (14%)
<b>Ambrisentan + Tadalafil</b>	1 (4,8%)
<b>Ambrisentan + Sildénafil</b>	1 (4,8%)

### b. Évaluation préopératoire après traitement combiné oral initial

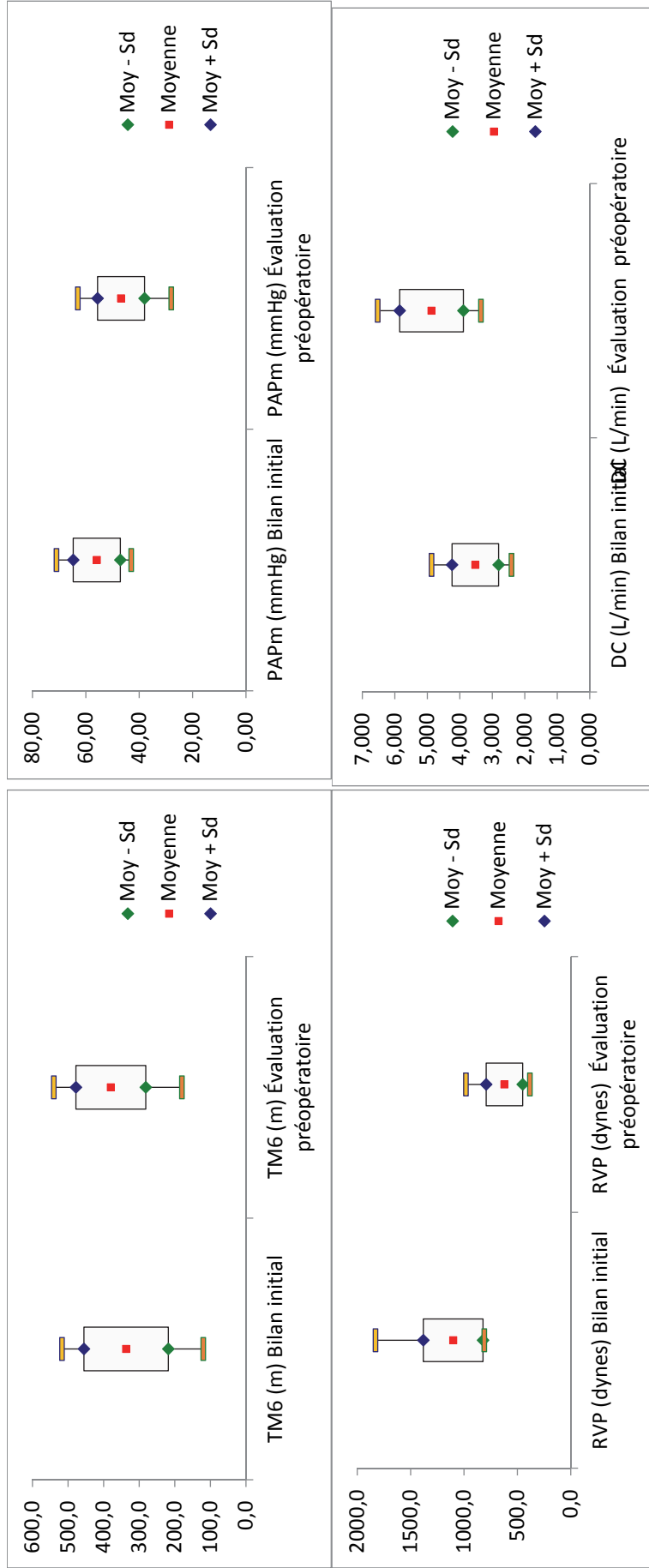
Tous les patients ayant reçu un traitement combiné initial ont été pu être réévalués. Les patients étaient sous bithérapie orale depuis une période moyenne de 4,4 mois [2,6 – 6,5 mois]. Les résultats du traitement combiné oral initial sur l'hémodynamique et sur les capacités à l'effort comparé au bilan initial sont présentés dans la **Figure 25** et la **Figure 26**.

Figure 25 : Evaluation préopératoire sous bithérapie orale (n=21)

Population = 21 sujets	Bilan Initial	Évaluation préopératoire	p-value
CF NYHA (I / II / III / IV), n	0 / 3 / 14 / 4	2 / 7 / 10 / 2	0,01
Distance parcourue au TM6, m	337 ± 119	380 ± 98	0,0016
NT pro-BNP, ng/l	2088 ± 1156	1264 ± 1165	0,033
POD, mmHg	11 ± 5	8 ± 4	0,019
PAPm, mmHg	56 ± 9	47 ± 9	0,0001
PAPo, mmHg	9 ± 3	10 ± 3	0,05
Débit cardiaque, L/min	3,5 ± 0,7	4,9 ± 1	0,00001
Index cardiaque, L/min/m <sup>2</sup>	1,99 ± 0,3	2,77 ± 0,4	0,00001
RVP, dynes.s.cm <sup>-5</sup>	1102 ± 280	622 ± 171	0,00001
SvO <sub>2</sub> , %	57 ± 7	63 ± 5	0,000057

Liste des abréviations : CF NYHA : Classe fonctionnelle de la New York Heart Association ; TM6 : test de marche de 6 minutes ; POD : pression auriculaire droite ; PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ; PAPo : pression artérielle pulmonaire occluse ; RVP : résistance vasculaire pulmonaire ; PAPm : pression artérielle moyenne ; SvO<sub>2</sub> : saturation en oxygène du sang veineux mêlé

Figure 26 : Effets du traitement combiné oral sur la capacité d'exercice (A : TM6) et l'hémodynamique (B : PAPm ; C : RVP D : DC ; )  $p < 0.05$



Liste des abréviations : RVP : Résistances vasculaires Pulmonaires, TM6 : test de marche de 6 minutes, DC : débit cardiaque ; PAPm : Pression artérielle Pulmonaire moyenne

Les patients au bilan initial étaient principalement en classe III/IV de la classification NYHA (18/21), ils ne sont plus que 12/21 à l'évaluation préopératoire.

Sous traitement combiné oral, on note une amélioration significative de l'hémodynamique avec une PAPm qui passe de  $56 \pm 9$  mmHg à  $47 \pm 9$  mmHg ( $p = 0,0001$ ), les RVP s'améliorent de façon significative et passent de  $1102 \pm 280$  dynes.s.cm<sup>-5</sup> à  $622 \pm 171$  dynes.s.cm<sup>-5</sup> ( $p = 0,00001$ ). La distance parcourue moyenne au TM6 est significativement augmentée ( $337 \pm 119$  mètres au bilan initial versus  $380 \pm 98$  mètres à l'évaluation préopératoire ( $p=0,0016$ )).

### *c. La prise en charge chirurgicale : l'endartériectomie*

A la fin de la période d'analyse, seulement 17 patients avaient bénéficié de l'endartériectomie. Les quatre patients restants étaient encore en attente de leur convocation par le centre chirurgical de Marie-Lannelongue. Le délai moyen d'admission en chirurgie était de 5,7 mois [4-7,3 mois] après le bilan initial dans notre centre. Aucun décès ni aucune transplantation n'a eu lieu durant le séjour. La durée moyenne de séjour était de  $29 \pm 23$  jours dont  $11 \pm 10$  jours en réanimation. 60 % des patients ont eu un œdème de reperfusion durant le séjour. Les traitements « spécifiques » de l'HTAP ont été interrompus chez 11 patients (64 %) durant le séjour dans le centre chirurgical. Cinq de ces patients ne les ont jamais repris aux dernières nouvelles. Six patients ont bénéficié d'une reprise d'un traitement dès l'évaluation postopératoire.

### *d. Évaluation postopératoire*

A la fin de la période d'analyse, seulement 15 patients ont été réévalués dans notre centre, un patient est en attente de sa convocation et un des patients ne s'est jamais présenté à ses rendez-vous. Ce patient est cependant en vie aux dernières nouvelles. Les patients ont été réévalués en moyenne  $7 \pm 1.8$  mois après la chirurgie soit  $12,9 \pm 2.5$  mois après la première évaluation. Les résultats du traitement combiné séquentiel sur l'hémodynamique et sur les capacités à l'effort comparés au bilan initial sont présentés dans la **Figure 27** et la **Figure 28**.

14 des 15 patients analysés étaient en classe III/IV de la NYHA au bilan initial, ils n'en reste plus qu'un à l'évaluation postopératoire.

Après endartériectomie, on note une amélioration significative de l'hémodynamique avec une PAPm qui passe de  $47 \pm 9$  mmHg à  $28 \pm 11$  ( $p = 0,000055$ ). Les RVP passent de  $622 \pm 171$  dynes.s.cm<sup>-5</sup> à  $260 \pm 111$  dynes.s.cm<sup>-5</sup> ( $p = 0,00001$ ) comparé à l'évaluation préopératoire. La distance parcourue moyenne au TM6 est significativement augmentée ( $411 \pm 94$  mètres au bilan initial versus  $321 \pm 110$  mètres au bilan initial ( $p=0,004$ )).

Figure 27 : Effets du traitement combiné séquentiel par bithérapie orale et endartériectomie, (n=15)

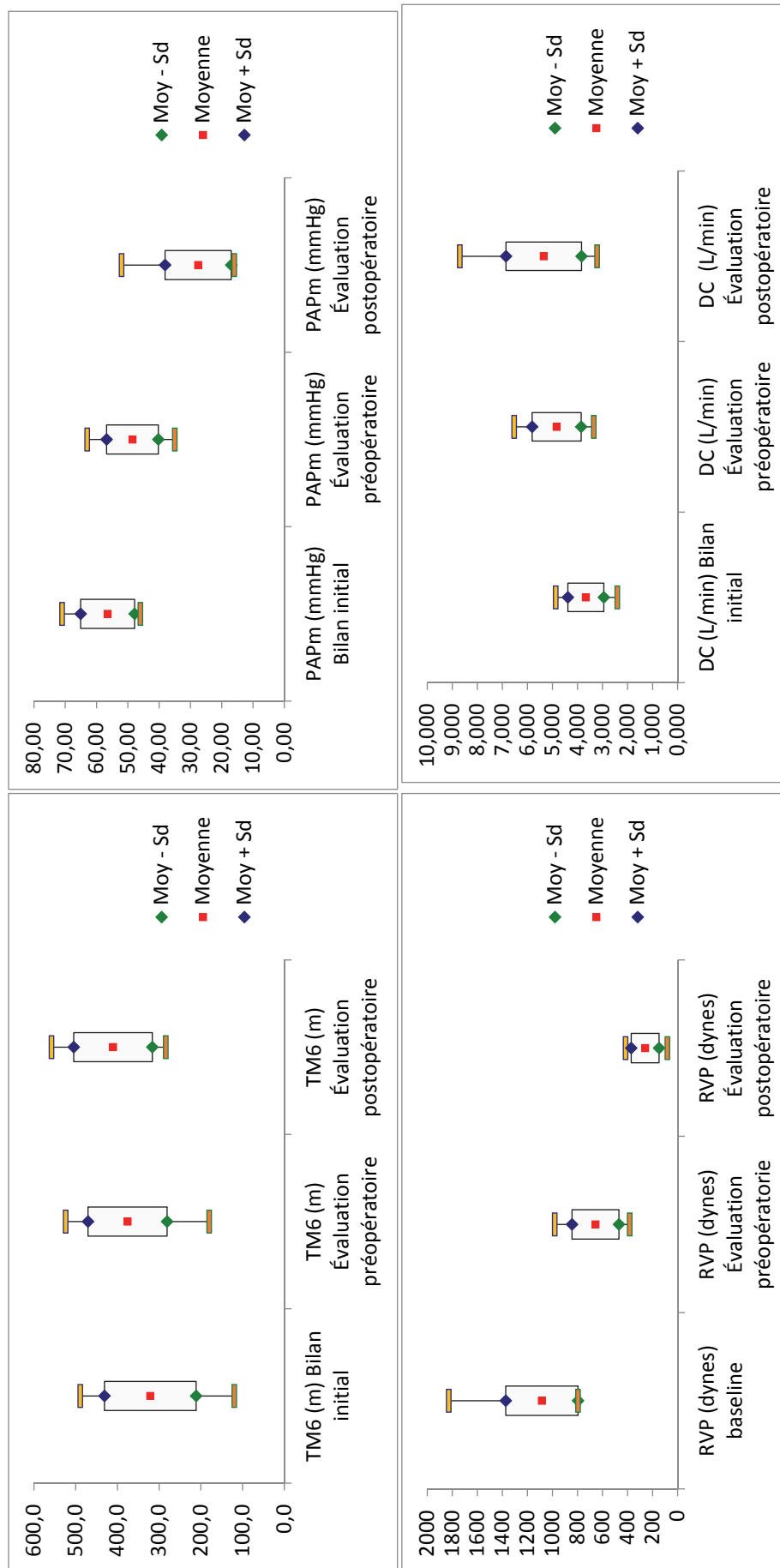
Population = 15 sujets	Bilan initial	Évaluation préopératoire*	Évaluation postopératoire**	p-value***
CF NYHA (I / II / III / IV), n	0/1/11/3	2/5/6/2 <sup>#</sup>	5/9/1/0 <sup>#¶</sup>	0,013
Distance parcourue au TM6, m	321±110	376±95 <sup>#</sup>	411±94 <sup>#</sup>	0,004
POD, mm Hg	10 ± 4	8 ± 3	7±2	0,1
PAPm, mm Hg	56 ± 9	49 ± 8	28 ± 11 <sup>#¶</sup>	0,000055
PAPo, mm Hg	8 ± 2	10 ± 2	11 ± 4	0,13
Débit cardiaque, L/min	3,7 ± 0,7	4,8 ± 1 <sup>#</sup>	5,3 ± 1,5 <sup>#</sup>	0,00003
Index cardiaque, L/min/m <sup>2</sup>	2,08 ± 0,32	2,74 ± 0,45 <sup>#</sup>	2,97 ± 0,73 <sup>#</sup>	0,000048
RVP, dynes.s.cm <sup>-5</sup>	1085 ± 289	657± 187 <sup>#</sup>	260± 111 <sup>#¶</sup>	0,00001
SVO <sub>2</sub> , %	58± 7	64 ± 5 <sup>#</sup>	66±6 <sup>#</sup>	<0,05

\*Moyenne 4,4 mois [2,6-6,5 mois]; \*\*Moyenne 12,9 mois [9-18,5mois];

\*\*\*Test du Chi<sup>2</sup> (Stuart-Maxwell/Bhapkar), CF NYHA), test ANOVA pour séries appariées (TM6), test de Friedman (PAPm, PAPO, DC, IC, RVP, SVO<sub>2</sub>); <sup>#</sup>p< 0,05, comparaison à la valeur initiale (test à posteriori de Wilcoxon pour PAPm, DC, IC, RVP, SVO<sub>2</sub>); <sup>#</sup>p< 0,05, comparaison à la valeur initiale (test à posteriori de Newman et Keuls), <sup>¶</sup>p< 0,05 comparaison à la valeur mesurée lors de l'évaluation sous bithérapie orale (test de Wilcoxon)

Listes des abréviations : CF NYHA : Classe fonctionnelle de la New York Heart Association ; TM6 : test de marche de 6 minutes ; POD : pression auriculaire droite ; PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ; PAPO : pression artérielle pulmonaire occluse ; RVP : résistance vasculaire pulmonaire SvO<sub>2</sub> : saturation en oxygène du sang veineux mêlé

Figure 28 : Effets du traitement combiné séquentiel sur la capacité d'exercice (A : TM6) et l'hémodynamique (B : PAPm ; C : RVP ; D : DC)  $p < 0.05$



Liste des abréviations : RVP : Résistances vasculaires Pulmonaires, TM6 : test de marche de 6 minutes, DC : débit cardiaque ; PAPm : Pression artérielle Pulmonaire moyenne

**e. Données de survie et aux dernières nouvelles**

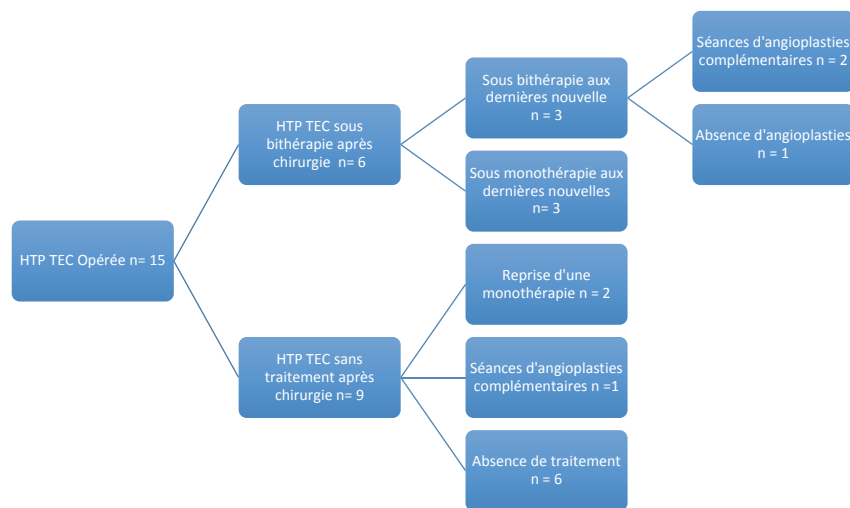
Au cours du suivi (durée moyenne de  $34,4 \pm 22,7$  mois), aucun des 21 patients n'est décédé durant cette période. Leur évolution est rapportée dans la **figure 29**.

Sept patients sont actuellement sans traitements « spécifiques » de l'HTAP. Huit patients le sont encore dont trois sous bithérapie et cinq sous monothérapie.

D'un point de vue hémodynamique, trois patients ne présentent pas d'HTP persistante ou résiduelle après endartériectomie. Ces mêmes patients ne bénéficient plus de traitements « spécifiques » de l'HTAP.

Trois patients ont eu besoin de séances d'angioplastie pulmonaire.

Figure 29 : Données aux dernières nouvelles (n=15)



**f. Données de tolérance :**

Aucun traitement n'a dû être interrompu durant l'ensemble de la période étudiée.



## 5. Discussion

Les résultats de notre étude montrent une amélioration significative et importante de l'hémodynamique après un traitement combiné par bithérapie orale chez des patients présentant une HTP TEC opérable avec des RVP élevées. L'addition de l'endartériectomie continue d'améliorer de façon significative l'hémodynamique de nos patients. La mortalité peropératoire et à un an est nulle dans notre cohorte. On ne note aucun décès après une période de suivi moyen supérieure à 30 mois. Le profil de tolérance de cette stratégie combinée séquentielle est acceptable.

Nos sujets étaient atteints d'une HTP TEC sévère avec, dans l'immense majorité des cas, une dyspnée de classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA, un taux de BNP/NT-pro-BNP élevé et des critères hémodynamiques de gravité définis par une pression auriculaire droite élevée (en moyenne  $> 11 \pm 5$  mm Hg), un débit cardiaque diminué ( $3,5 \pm 0,7$  l/mn/m<sup>2</sup>) et des RVP élevées ( $1102 \pm 280$  dyn.s.cm<sup>-5</sup>). (21)(69)

La stratégie consistant à abaisser les RVP avant endartériectomie chez les patients présentant une hémodynamique sévère semble efficace. Cela est d'autant plus important que cette population présente une mortalité peropératoire et postopératoire importante.

Les hauts niveaux de RVP retrouvés chez nos malades pourraient s'expliquer par le développement d'une vasculopathie importante. (9,10,35) Celle-ci expliquant, probablement, la réponse hémodynamique à la bithérapie orale et l'absence de mortalité peropératoire et à un an dans notre effectif. Cette réponse hémodynamique, aux traitements « spécifiques » en séquentiel est retrouvée chez les patients atteints d'HTP TEC non opérable accessibles à un traitement par angioplasties. Dans une étude prospective allemande, le traitement séquentiel par Riociguat avant angioplastie des artères pulmonaires a permis de baisser significativement les RVP et de diminuer les complications perprocédures. On observe, par ailleurs, un effet complémentaire et additionnel des séances d'angioplastie au traitement médicamenteux dans le registre français. (67)

L'HTP TEC comprend plusieurs atteintes : une obstruction mécanique par la persistance d'un matériel fibrineux endoluminal ainsi qu'une atteinte inflammatoire due au développement d'une vasculopathie distale. Les lésions d'obstruction vasculaire sont éligibles à un traitement chirurgical et/ou endovasculaire. L'atteinte distale de type vasculopathie est, quant à elle, accessible à un traitement médicamenteux comme nous l'a montré l'étude CHEST-1 dans les cas d'HTP TEC non opérable ou persistante après chirurgie.(61) Les différentes solutions

thérapeutiques, en ciblant des lésions différentes, peuvent donc probablement s'associer et non s'opposer.

Les précédentes études ayant étudié la place des traitements médicamenteux dans l'HTP TEC opérable avant endartériectomie ont retrouvé des résultats contradictoires.

La Prostacycline a été testée dans deux études de façon prospective versus traitement conventionnel en séquentiel de l'endartériectomie. Dans l'étude de Nagaya et al (2003) les patients étudiés présentaient des profils hémodynamiques sévères et on retrouvait une diminution significative de l'hémodynamique préopératoire sous prostacycline avec des résultats sur la mortalité encourageants.(66) Dans l'étude de Bresser et al (2004), les patients présentaient quant à eux des profils hémodynamiques différents, et on retrouvait une tendance à l'amélioration des paramètres hémodynamiques chez certains patients, sans atteindre le seuil de significativité, ce qui sous-entend néanmoins la possibilité de patients « répondeurs » à un traitement médicamenteux.(65) Le Bosentan a montré une amélioration significative, versus endartériectomie seule, de l'hémodynamique préopératoire dans une étude publiée par Reesink et al (2010). Ces résultats s'accompagnaient d'une baisse de la mortalité versus placebo.(64)

Mais ces résultats ne sont pas retrouvés dans les données analysées de façon rétrospective dans le registre International et dans celui du centre américain de San Diego. Ces registres ont permis d'évaluer « en vrai vie » l'impact de ces thérapies sur l'hémodynamique et sur la morbidité. Dans ces deux registres, on note une augmentation des prescriptions de ces traitements sans que cela ne s'accompagne de bénéfice hémodynamique. Dans le registre international et en analyse multivariée, on retrouve même une augmentation de la mortalité dans le groupe traité (**Figure 20**) et une absence de différence significative dans le registre américain.(21,70) Deux explications sont possibles à cet échec : le délai avant chirurgie et l'absence de sélection des patients qui ont des profils hémodynamiques variés.

Une étude est actuellement en cours d'inclusion pour étudier la place d'un traitement séquentiel en monothérapie par Riociguat versus placebo, avant TBE. Les patients inclus ont en commun une hémodynamique sévère avec des RVP supérieures à  $800 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$ . L'un des biais de cette étude est cependant le délai avant chirurgie dans le groupe contrôle qui diffère de la prise en charge conventionnelle. (71)

Les principales limites de notre étude résident dans sa nature rétrospective et l'impossibilité, du fait de la sélection des patients, d'obtenir un groupe contrôle avec une hémodynamique, un âge et un sexe similaires. Le caractère unicentrique de notre travail est un biais pondéré par le caractère centralisé de la prise en charge des HTP TEC opérables en France avec un seul centre chirurgical et un centre de référence national. La faible taille de notre effectif est aussi une

limite pour interpréter les résultats sur la mortalité mais on a un signal positif en faveur d'un traitement combiné et séquentiel.

Il n'existe à l'heure actuelle pas de moyen valide d'estimer le degré de vasculopathie d'un patient atteint d'HTP TEC pour établir les candidats les plus appropriés à cette stratégie séquentielle.(72) Dans notre centre, la sélection des patients s'effectue en réunion de concertation pluridisciplinaire (comprenant radiologues, pneumologues et chirurgiens spécialisés dans l'HTP TEC) en analysant les données hémodynamiques et de l'imagerie (angiographie et angioscanner des artères pulmonaires).

Le choix du traitement mis en place était à la discrétion du clinicien, la combinaison associant le Riociguat au Bosentan était le plus souvent prescrite sans que nous sachions à l'heure actuelle laquelle des combinaisons est la plus efficace. Il semblerait toutefois que celle-ci devrait comprendre au moins du Riociguat au vu des résultats obtenus dans CHEST et dans les travaux rétrospectifs où une combinaison thérapeutique a été initiée.(58,68)

A notre connaissance, Il s'agit, à ce jour, du premier travail qui évalue la stratégie d'un traitement combiné d'emblée séquentiel par bithérapie dans l'HTP TEC opérable. Nos résultats, comme ceux cités dans l'angioplastie vont dans le sens d'un traitement séquentiel. L'objectif étant de baisser les RVP afin de diminuer les complications. La prise en charge médicamenteuse semble être complémentaire de la chirurgie ou de l'angioplastie chez les patients atteints d'HTP TEC avec hémodynamique sévère afin d'améliorer leur pronostic.(50,55,67)

## **CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

Dans cette étude, observationnelle et rétrospective, un traitement combiné d'emblée par une bithérapie orale avant endartériectomie améliore significativement l'hémodynamique préopératoire des patients présentant une HTP TEC opérable sévère.

Cette amélioration des paramètres hémodynamiques avant endartériectomie semble améliorer le devenir post opératoire chez ces patients qui présentent, initialement, une mortalité élevée.

L'impact réel de cette stratégie plus agressive est difficile à évaluer en l'absence de groupe contrôle. Néanmoins, l'absence de mortalité mise en évidence dans nos résultats, ainsi que l'amélioration des paramètres fonctionnels et hémodynamiques, et ce malgré un délai plus important à la prise en charge chirurgicale, tendent à suggérer un bénéfice à l'abaissement des RVP en pré opératoire, chez des patients sélectionnés.

Devant ce signal positif, Il semble maintenant important de confirmer ces résultats de façon prospective, en comparant une prise en charge opératoire d'emblée par endartériectomie avec une stratégie comprenant un traitement séquentiel par bithérapie orale puis chirurgie, avec pour critère de jugement principal la morbimortalité.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan;53(1).
2. Rich S, Rubin LJ, Abenhail L, et al. Executive Summary From the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension (Evian, France; September 6– 10, 1998). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1998:1–27.
3. Madani M, Ogo T, Simonneau G. The changing landscape of chronic thromboembolic pulmonary hypertension management. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2017 Dec 31;26(146).
4. Mahmud E, Madani MM, Kim NH, Poch D, Ang L, Behnamfar O, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Evolving Therapeutic Approaches for Operable and Inoperable Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018 29;71(21):2468–86.
5. Galiè N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 2006 Sep;3(7):571–6.
6. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Hervé P, de Perrot M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004 Apr;23(4):637–48.
7. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2017 Mar 31;26(143).
8. Azarian R, Wartski M, Collignon MA, Parent F, Hervé P, Sors H, et al. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1997 Jun;38(6):980–3.
9. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1993 Mar;103(3):685–92.
10. Dorfmüller P, Günther S, Ghigna M-R, Thomas de Montpréville V, Boulate D, Paul J-F, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J*. 2014 Nov;44(5):1275–88.
11. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension--not so rare after all. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2236–8.
12. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation*. 1999 Mar 16;99(10):1325–30.
13. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, Magaña MM, Liang N-C, Soler X, et al. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood*. 2009 Aug 27;114(9):1929–36.
14. Rabinovitch M. Pulmonary hypertension: pathophysiology as a basis for clinical decision making. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 1999 Nov;18(11):1041–53.

15. Southwood M, MacKenzie Ross RV, Kuc RE, Hagan G, Sheares KK, Jenkins DP, et al. Endothelin ETA receptors predominate in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Life Sci.* 2016 Aug 15;159:104–10.
16. Mercier O, Fadel E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: animal models. *Eur Respir J.* 2013 May;41(5):1200–6.
17. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg.* 2000 Mar;37(3):165–252.
18. Thistlethwaite PA, Mo M, Madani MM, Deutsch R, Blanchard D, Kapelanski DP, et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002 Dec;124(6):1203–11.
19. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg.* 2003 Nov;76(5):1457–62; discussion 1462-1464.
20. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol.* 1971 Sep;28(3):288–94.
21. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D’Armini AM, Snijder R, et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation.* 2016 Mar 1;133(9):859–71.
22. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I4-8.
23. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest.* 2006 Jul;130(1):172–5.
24. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006 Apr 25;113(16):2011–20.
25. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004 May 27;350(22):2257–64.
26. Guérin L, Couturaud F, Parent F, Revel M-P, Gillaizeau F, Planquette B, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2014 Sep 2;112(3):598–605.
27. Jaïs X, Ioos V, Jardim C, Sitbon O, Parent F, Hamid A, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax.* 2005 Dec;60(12):1031–4.
28. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers H-J, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009 Feb;33(2):325–31.
29. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Schemper M, Kyrle PA, Schönauer V, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost.* 2005 Mar;93(3):512–6.

30. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege V, Jaillet H, Meyer D, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2000 Feb;15(2):395–9.
31. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982 Feb;81(2):151–8.
32. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2007 May;48(5):680–4.
33. Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, Buchbinder M, Peterson KL. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology*. 1992 Feb;182(2):393–8.
34. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Mar;141(3):702–10.
35. Azarian R, Wartski M, Collignon MA, Parent F, Hervé P, Sors H, et al. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1997 Jun;38(6):980–3.
36. Azarian R, Brenot F, Sitbon O, Musset D, Grimon G, Boyer-Neumann C, et al. [Pulmonary arterial hypertension of chronic thrombo-embolic origin. 70 patients]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 1994 Jun 11;23(22):1017–22.
37. Moser KM, Braunwald NS. Successful surgical intervention in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1973 Jul;64(1):29–35.
38. Dartevelle P, Fadel E, Chapelier A, Macchiarini P, Cerrina J, Leroy-Ladurie F, et al. [Pulmonary thromboendarterectomy with video-angiography and circulatory arrest: an alternative to cardiopulmonary transplantation and post-embolism pulmonary artery hypertension]. *Chir Memoires Acad Chir*. 1998 Feb;123(1):32–40.
39. Guth S, Wiedenroth CB, Kramm T, Mayer E. Pulmonary endarterectomy for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(6):673–84.
40. Madani M, Mayer E, Fadel E, Jenkins DP. Pulmonary Endarterectomy. Patient Selection, Technical Challenges, and Outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 3:S240-247.
41. Jenkins D. Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2015 Jun;24(136):263–71.
42. Lee KC, Cho YL, Lee SY. Reperfusion pulmonary edema after pulmonary endarterectomy. *Acta Anaesthesiol Sin*. 2001 Jun;39(2):97–101.
43. Levinson RM, Shure D, Moser KM. Reperfusion pulmonary edema after pulmonary artery thromboendarterectomy. *Am Rev Respir Dis*. 1986 Dec;134(6):1241–5.

44. Freed DH, Thomson BM, Tsui SSL, Dunning JJ, Sheares KK, Pepke-Zaba J, et al. Functional and haemodynamic outcome 1 year after pulmonary thromboendarterectomy. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2008 Sep;34(3):525–9; discussion 529-530.
45. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, et al. Pulmonary Endarterectomy: Recent Changes in a Single Institution's Experience of More Than 2,700 Patients. *Ann Thorac Surg*. 2012 Jul 1;94(1):97–103.
46. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67–119.
47. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012 Dec;5(6):756–62.
48. Taniguchi Y, Miyagawa K, Nakayama K, Kinutani H, Shinke T, Okada K, et al. Balloon pulmonary angioplasty: an additional treatment option to improve the prognosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2014 Aug;10(4):518–25.
49. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012 Dec;5(6):748–55.
50. Brenot P, Jaïs X, Taniguchi Y, Garcia Alonso C, Gerardin B, Mussot S, et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 May;53(5).
51. Inami T, Kataoka M, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, Taguchi H, et al. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 Jul;6(7):725–36.
52. Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K, et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J*. 2014 May;43(5):1394–402.
53. Inami T, Kataoka M, Ando M, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. A new era of therapeutic strategies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension by two different interventional therapies; pulmonary endarterectomy and percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *PLoS One*. 2014;9(4):e94587.
54. Taniguchi Y, Miyagawa K, Nakayama K, Kinutani H, Shinke T, Okada K, et al. Balloon pulmonary angioplasty: an additional treatment option to improve the prognosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2014 Aug;10(4):518–25.



55. Aoki T, Sugimura K, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, et al. Comprehensive evaluation of the effectiveness and safety of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: long-term effects and procedure-related complications. *Eur Heart J*. 2017 Nov 7;38(42):3152–9.
56. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):834–44.
57. Pepke-Zaba J, Ghofrani H-A, Hoeper MM. Medical management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2017 Mar 31;26(143).
58. Ghofrani H-A, D’Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013 Jul 25;369(4):319–29.
59. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, Torbicki A, Skoro-Sajer N, Campean I-A, et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019 Mar;7(3):239–48.
60. Ghofrani H-A, Simonneau G, D’Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jaïs X, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(10):785–94.
61. Simonneau G, D’Armini AM, Ghofrani H-A, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*. 2015 May;45(5):1293–302.
62. Jaïs X, D’Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopEerable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Dec 16;52(25):2127–34.
63. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, Goldsmith K, Soon E, Toshner MR, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2008 Aug;134(2):229–36.
64. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, Tan HL, Tepaske R, Fedullo PF, et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Jan;139(1):85–91.
65. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Robbins IM, Kerr KM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004 Apr;23(4):595–600.
66. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2003 Feb;123(2):338–43.

67. Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Adameit MSD, Breithecker A, Haas M, Kriechbaum S, et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2018 Sep;8(3):2045894018783996.
68. Gabrielly M. Initial dual oral combination therapy in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *The European Respiratory Journal* [Internet]. 2018 Sep 15; Available from: [https://erj.ersjournals.com/content/52/suppl\\_62/PA3053](https://erj.ersjournals.com/content/52/suppl_62/PA3053)
69. Cannon JE, Su L, Kiely DG, Page K, Toshner M, Swietlik E, et al. Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort. *Circulation*. 2016 May 3;133(18):1761–71.
70. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, Kim NH, Test VJ, Ben-Yehuda O, et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation*. 2009 Sep 29;120(13):1248–54.
71. Pepke-Zaba J. A Phase 2, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre, Prospective Study to Assess Efficacy of Riociguat in Patients With Operable CTEPH Prior to Pulmonary Endarterectomy With High Preoperative Pulmonary Vascular Resistance. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03273257>
72. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):25S-32S.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.



## **Résumé :**

**Introduction :** L'endartériectomie pulmonaire reste le traitement de référence dans l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP TEC). La mortalité peropératoire est de 2 % mais augmente en cas de résistances vasculaires pulmonaires (RVP) supérieures à 800 dynes. Cette situation se retrouve en cas de vasculopathie importante. Les traitements « spécifiques » de l'HTAP n'ont pas montré de bénéfice en monothérapie avant endartériectomie mais on ne dispose pas de données sur les effets de thérapies combinées d'emblée avant chirurgie.

**Méthodes :** Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective chez 21 patients consécutifs présentant une HTP TEC opérable recevant un traitement séquentiel par bithérapie orale d'emblée suivi d'une TBE entre 2012 et 2019.

**Résultats :** L'âge moyen au diagnostic était de  $58 \pm 16$  ans et le sex-ratio F :H de 52 :48. 81 % ont eu un antécédent de maladie thromboembolique aiguë. La distance moyenne parcourue au test de marche de 6 minutes (DM6) était de  $337 \pm 119$  m et 86 % des patients sont en classe fonctionnelle NYHA III ou IV, la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) de  $56 \pm 9$  mm Hg et les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) de  $1102 \pm 280$  dynes. La principale association prescrite était le Bosentan et Riociguat (n=10). Vingt et un patients ont été réévalués après bithérapie en préopératoire avec une amélioration significative de la dyspnée selon NYHA et du DM6, de même que l'hémodynamique avec une baisse moyenne des RVP de 56%. Ces améliorations se poursuivent de façon significative pour les quinze patients qui ont été réévalués, à distance de la TBE, avec une baisse moyenne de 76 % des RVP associée à une amélioration clinique. Aucun patient n'est décédé durant la période de suivi qui est de 34,4 mois en moyenne.

**Conclusion :** Nos résultats suggèrent le bénéfice hémodynamique, des capacités d'effort et clinique d'un traitement combiné séquentiel par bithérapie orale suivi d'une endartériectomie. L'impact de cette stratégie sur l'évolution à long terme reste à déterminer.

**Mots-Clés :** Hypertension pulmonaire ; maladie thromboembolique chronique ; stratégie thérapeutique ; séquentiel ; combinée ; endartériectomie.