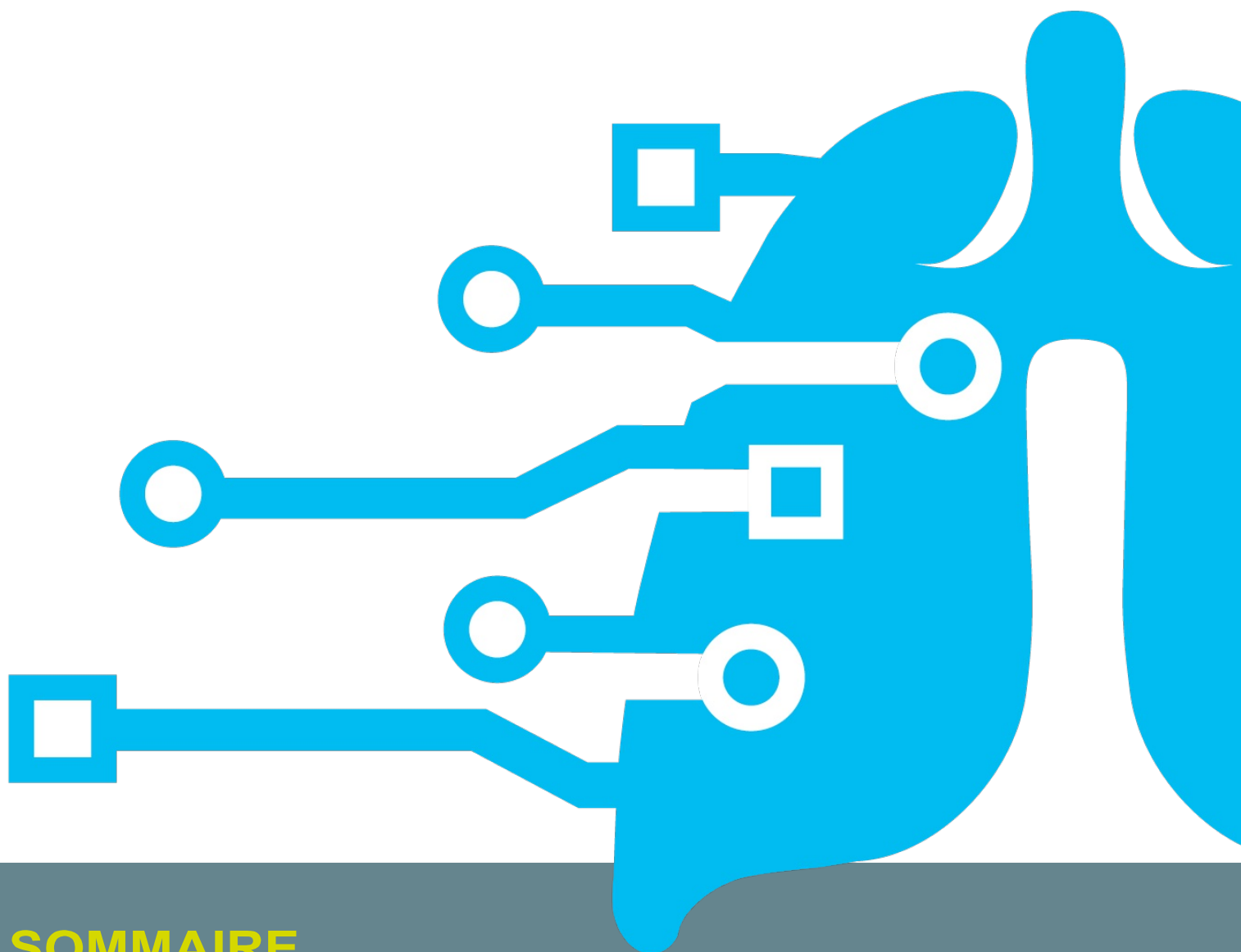


DESTINATION 2024

NEWSLETTER

EDITION 2020



SOMMAIRE

- * Présentation du projet DESTINATION 2024
- * Outils d'imagerie pour mieux détecter, évaluer et traiter l'HTP-TEC
- * Physiopathologie de la maladie des petits vaisseaux pulmonaires dans l'HTP-TEC
- * Étude IMPACT - CTEPH
- * Structuration des activités
- * PORTRAIT : B. SAHRAOUI - Technicienne d'essais cliniques (TEC)
- * Prochains évènements

Présentation du projet DESTINATION 2024

*Pr Marc HUMBERT, Responsable scientifique
et technique du RHU DESTINATION 2024
(Hôpital Bicêtre AP-HP, Inserm UMR S 999 et
Université Paris-Saclay)
Contact: marc.humbert@aphp.fr*

L'embolie pulmonaire est une maladie fréquente. En France, au moins 35,000 embolies pulmonaires sont traitées chaque année. Dans 1 à 3% des cas, la persistance d'une obstruction artérielle pulmonaire cicatricielle associée à des anomalies des petits vaisseaux pulmonaires peut conduire à une hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC). L'HTP-TEC est une cause de handicap, d'insuffisance cardiaque et de mort prématurée en l'absence de traitement. Cette maladie vasculaire pulmonaire grave est un enjeu majeur du fait de la méconnaissance de cette complication d'une maladie fréquente, conduisant à des diagnostics tardifs et au risque de décès.

L'objectif de DESTINATION 2024 est de favoriser le diagnostic précoce, d'évaluer la sévérité et de traiter l'HTP-TEC. Nous souhaitons améliorer toutes les étapes de la prise en charge:

- En améliorant les outils diagnostiques et en permettant une cartographie précise des obstructions artérielles pulmonaires par angioscanner pulmonaire grâce à l'utilisation de l'intelligence artificielle qui permet d'accélérer et d'affiner la description des structures anatomiques de l'arbre artériel pulmonaire
- En mettant au point des outils dédiés à la prise en charge personnalisée des HTP-TEC

qui peuvent être traitées par chirurgie ou angioplastie pulmonaire ("plan de vol")

- En mettant au point un outil de sensibilisation alertant sur la possibilité d'une HTP-TEC à partir des données de l'angioscanner pulmonaire
- En améliorant l'évaluation de la sévérité de l'HTP-TEC par la description de l'importance des anomalies des petits vaisseaux pulmonaires avec de nouveaux protocoles d'angioscanner double énergie optimisés pour l'analyse de la perfusion pulmonaire
- En décrivant les anomalies des petits vaisseaux pulmonaires au cours de l'HTP-TEC humaine et expérimentale avec un intérêt particulier pour l'analyse de la dysfonction endothéliale, afin de justifier l'utilisation de traitements médicaux combinés ciblant la voie du monoxyde d'azote et de l'endothéline-1 comme possible traitement médical de l'HTP-TEC
- En améliorant les stratégies de prise en charge de l'HTP-TEC en comparant l'efficacité de la monothérapie et des traitements médicaux combinés avant traitement par angioplastie pulmonaire

En 2024, nous aurons produit de nouveaux outils de diagnostic et de sensibilisation à l'HTP-TEC et de nouvelles approches thérapeutiques multidisciplinaires qui influenceront les recommandations internationales pour la prise de cette maladie. DESTINATION 2024 a l'ambition de révolutionner le pronostic de l'HTP-TEC, et aussi de permettre de nouvelles avancées dans le domaine de la médecine de précision cardiovasculaire. Plusieurs résultats de nos recherches (cartographie, "plan de vol" et stratégies combinées) seront généralisables à d'autres maladies causées par des obstructions vasculaires chroniques.

Cette e-newsletter, première d'une série de cinq, a pour objectif de communiquer sur l'activité du projet RHU DESTINATION 2024. Si vous souhaitez partager des informations dans la prochaine édition, merci de contacter la manager du projet.



Outils d'imagerie pour mieux détecter, évaluer et traiter l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (work package 1)

Dr Hugo PASQUIER, Leader du work package 1 (GE Healthcare)

Les objectifs scientifiques en lien avec l'imagerie médicale dans le cadre du RHU Destination 2024 sont de détecter précocement l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC), de faciliter l'évaluation de la sévérité de la maladie et enfin d'améliorer la prise en charge thérapeutique.

L'imagerie scanographique vasculaire pulmonaire est actuellement un standard de référence pour le diagnostic des embolies pulmonaires. Une analyse attentive des premiers angioscanners au moment du diagnostic d'un épisode aigu peut révéler des signes précoces d'une HTP-TEC coexistante (Guérin L, 2014). Cependant, en raison d'une connaissance insuffisante de la maladie, ces cas sont généralement manqués ce qui entraine le développement de signes pathologiques sévères chez les patients. Afin de faciliter le diagnostic précoce de la maladie, GE Healthcare va collaborer avec ses partenaires de l'APHP pour concevoir un outil d'analyse automatique d'angioscanner détectant, chez les patients imagés pour une embolie pulmonaire aiguë, les signes radiologiques directs et indirects associés à l'HTP-TEC (Ruggiero A, 2017). Un score sera alors calculé en fonction des biomarqueurs identifiés pour prévenir les radiologues du risque éventuel de HTP-TEC.

Dans les formes plus avancées de la maladie, il est crucial de produire une description anatomique complète et minutieuse de toutes les éventuelles obstructions afin de planifier la thérapie via des approches chirurgicales, interventionnelles et / ou pharmaceutiques. Cependant, les scanners thoraciques restent

difficiles à lire et nécessitent actuellement plusieurs étapes de reconstruction d'images manuelles pour décrire l'emplacement et l'étendue des lésions cibles (Kim NH, 2019). Ainsi, GE Healthcare propose de développer avec les pneumologues et radiologues de l'Hôpital Bicêtre des outils de post-traitement d'images basés sur de l'intelligence artificielle (IA) permettant la segmentation de l'arbre artériel pulmonaire et la détection automatique des éventuelles obstructions. Ces solutions, apportant aux cliniciens un gain de temps de lecture, seront complétées par des représentations simplifiées des artères pulmonaires associées à un reporting standardisé des lésions endovasculaires pour faciliter la communication pluridisciplinaire et élaborer une stratégie personnalisée de prise en charge du patient.

Dans le cas d'un traitement de l'HTP-TEC par angioplastie par ballonnet, la présence de multiples lésions contraignent les radiologues interventionnels à procéder en plusieurs sessions de désobstruction nécessitant un plan de traitement très précis et un suivi rigoureux du patient. Ainsi, à partir du reporting standardisé des lésions identifiées par les outils d'IA, GE Healthcare va développer avec ses partenaires de la Fondation Hôpital St Joseph – Marie Lannelongue un outil de « plan de vol » permettant de guider le clinicien jusqu'aux artères à traiter, de suivre les zones désobstruées et de planifier la prochaine intervention.

* Guérin L, e. a. (2014). Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost*, 112:598-605.

* Ruggiero A, S. N. (2017). Imaging of acute and chronic thromboembolic disease: state of the art. *Clin Radiol*, 72(5): 375-388

* Kim NH, D. M. (2019). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 53:1801915.

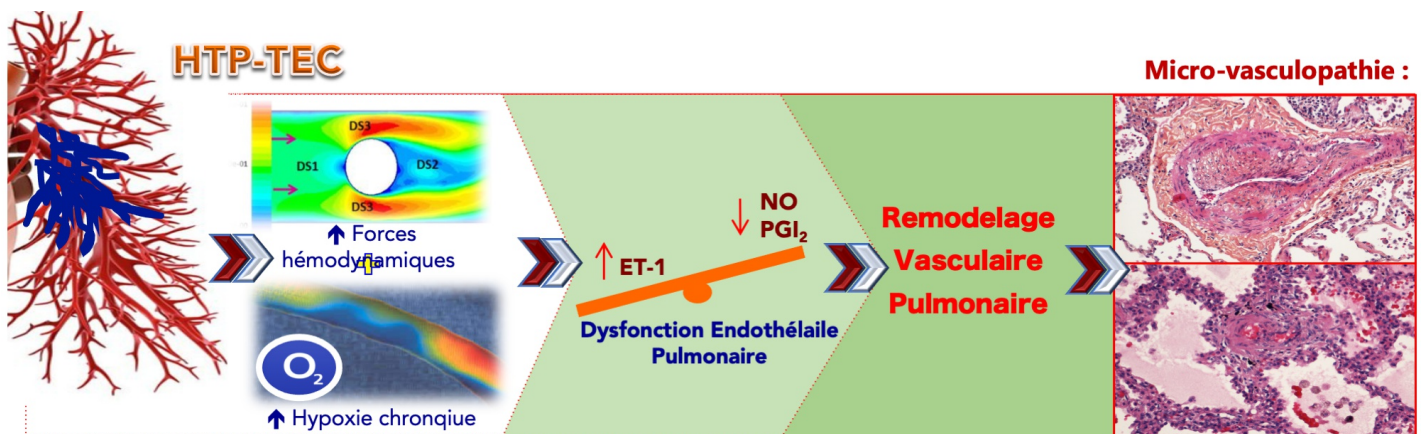
Physiopathologie de la maladie des petits vaisseaux pulmonaires dans l'HTP-TEC (work package 2)

Dr Christophe GUIGNABERT, Leader du work package 2 (Inserm)

Nos objectifs visent à améliorer notre compréhension de la physiopathologie de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC). En effet, les mécanismes impliqués dans le remodelage des petites artères en aval de l'obstruction restent encore mal connus et ceci limite nos moyens d'intervention.

Néanmoins, plusieurs progrès ont été réalisés ces dernières années. Les données de la littérature, auxquelles notre laboratoire a largement contribué, ont permis de mettre en évidence un processus de reperfusion en aval

des obstructions artérielles pulmonaires par des petits vaisseaux qui viennent de la circulation systémique. Cette observation est importante parce qu'il est connu que le sang véhiculé par les vaisseaux systémiques est riche en oxygène (O_2) et est à haute pression, deux éléments qui contrastent avec le sang normalement véhiculé dans ces vaisseaux pulmonaires. C'est pourquoi, nous avons émis l'hypothèse que l'hyperoxie et l'augmentation des pressions pouvaient expliquer le remodelage vasculaire (muscularisation) de petites artères pulmonaires de patients souffrant d'HTP-TEC. Ce phénomène semble d'autant plus pertinent que notre laboratoire a pu mettre en évidence une hypertrophie de la circulation bronchique (d'origine systémique) et une augmentation progressive du nombre d'anastomoses entre circulation pulmonaire et circulation systémique chez ces patients avec HTP-TEC.



Hypothèse de travail : La combinaison d'une exposition à des taux élevés d'oxygène (O_2) et d'une élévation des forces de cisaillement exercées par le sang sur l'endothélium des microvaisseaux pulmonaires pourraient contribuer au remodelage vasculaire associé à l'HTP-TEC

Dans ce travail, notre hypothèse est donc que l'augmentation des taux d'oxygène (O_2) dans les artères pulmonaires associée aux hautes pressions (shear stress) pourraient contribuer au remodelage vasculaire associé à l'HTP-TEC. Plus particulièrement, puisque l'endothélium pulmonaire joue un rôle central dans le maintien de l'équilibre vasodilatation/vasoconstriction, nous recherchons si les changements des taux

d' O_2 et/ou de flux sanguin contribuent aux perturbations des 3 voies de dysfonction endothéliale dans l'HTP-TEC : la voie de l'endothéline (ET)-1, du monoxyde d'azote (NO) et de la prostacycline (PGI_2). Pour cela, nous allons combiner des études in situ, in vivo, et in vitro, afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués et développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Bithérapie orale initiale versus monothérapie orale initiale avant angioplastie pulmonaire par ballonnet chez les patients présentant une hypertension pulmonaire thromboembolique chronique inopérable (WP3)

Dr Xavier JAÏS, Investigateur principal de l'étude IMPACT (AP-HP)

L'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTPTEC) est caractérisée par une obstruction proximale et/ou distale des artères pulmonaires par des thrombi organisés et par un remodelage vasculaire pulmonaire touchant les artères pulmonaires de moins de 500 µm. La chirurgie par thromboendartériectomie pulmonaire constitue le traitement de référence chez les patients présentant une HTPTEC avec obstruction proximale des artères pulmonaires. Cependant, environ la moitié des patients atteints d'HTPTEC ne sont pas opérables en raison d'une obstruction distale des artères pulmonaires, inaccessible à la chirurgie. Des études internationales ont rapporté des taux de survie respectivement de 88, 79 et 70% à 1, 2 et 3 ans chez les patients présentant une HTPTEC inopérable, soulignant la nécessité de trouver de meilleures stratégies thérapeutiques. Les recommandations actuelles préconisent de traiter les patients inopérables par un traitement médicamenteux associé ou non à une angioplastie pulmonaire par ballonnet (APB). Le traitement médicamenteux et l'APB ont en fait des effets complémentaires puisqu'ils ciblent des lésions différentes. Actuellement, seul le riociguat est approuvé et remboursé en France. La monothérapie par riociguat est, de ce fait, considérée comme le traitement de référence chez les patients présentant une HTPTEC inopérable. Récemment, le macitentan a également démontré son efficacité dans le traitement de l'HTPTEC inopérable. L'angioplastie pulmonaire par ballonnet (APB) permet également d'améliorer l'hémodynamique

pulmonaire, les symptômes et la capacité à l'effort des patients porteurs d'une HTPTEC inopérable. Toutefois, des complications, incluant principalement des lésions vasculaires, peuvent survenir lors de la procédure et il a été montré que le risque de survenue d'une complication liée à l'APB est fortement lié aux valeurs de pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) et de résistances vasculaires pulmonaires (RVP) avant angioplastie. Il est ainsi fortement probable que l'administration d'un traitement médicamenteux avant l'APB puisse réduire les complications liées à l'APB en améliorant l'hémodynamique pulmonaire et puisse optimiser l'efficacité globale.

Dans l'hypertension artérielle pulmonaire, le traitement de référence est la bithérapie orale d'emblée, combinant des médicaments agissant sur la voie du NO et de l'endothéline-1, car elle est plus efficace que la monothérapie orale et elle est bien tolérée.

Il n'existe, en revanche, aucun essai contrôlé ayant comparé l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une bithérapie orale d'emblée à celle d'une monothérapie orale standard chez les patients atteints d'HTPTEC inopérable et naïfs de traitement.

Nous émettons donc l'hypothèse que la bithérapie orale d'emblée est plus efficace que la monothérapie orale standard pour améliorer l'hémodynamique pulmonaire avant APB et pour réduire le risque de complications liées à l'APB.

L'étude IMPACT CTEPH aura donc pour objectif de comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une bithérapie orale d'emblée (riociguat, macitentan) à celles d'une monothérapie orale standard (riociguat, placebo) avant APB chez des patients porteurs d'une HTPTEC inopérable nouvellement diagnostiquée et naïfs de traitement.

Cette étude multicentrique, randomisée (1 :1), contrôlée, en double aveugle contre placebo inclura 96 patients qui seront recrutés grâce au réseau français de l'hypertension pulmonaire.

Structuration des activités

A. Stécy JOMBERT, Manager de projet (AP-HP)

Au cours de cette première année, outre la signature de l'accord de consortium qui stipule les principes régissant les aspects de propriété intellectuelle et les règles de gouvernance, les

modalités de la mise en oeuvre des actions du projet ont été précisées. Le mode de fonctionnement pour le suivi des échéances et des engagements contractuels ont été établis et sont précisés dans les différents documents :

- * le plan de qualité,
- * le diagramme Gantt et
- * le plan de communication.

Retrouvez les documents utiles et les outils du projet sur la plateforme collaborative : <https://whaller.com/sphere/ujphen>

PORTRAIT

**Badria SAHRAOUI –
Technicienne d'essais cliniques
hors pair**

A. Stécy JOMBERT (AP-HP)

« **Faire partie de l'effort collectif. Être un maillon de la chaîne pour mettre sur le marché un traitement pour sauver des vies** ». Ces mots de Mme SAHRAOUI résument l'importance du métier de TEC. Seul essai clinique du RHU DESTINATION 2024, l'étude IMPACT a pour objectif de valider toute une stratégie thérapeutique. Dans l'équipe menée par le Dr Xavier JAÏS, un atout. Badria SAHRAOUI.

Une dizaine d'essais cliniques à son actif, avec pour point d'orgue RACE, essai multicentrique sur l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique pour lequel elle fut la TEC de l'établissement coordinateur qui contribua fortement à la réussite du projet. Sa mission consiste à accompagner les médecins tout au long des recherches cliniques. Participer aux réunions collégiales pluridisciplinaires pour la sélection des malades, organiser les visites de suivi, recueillir et faire remonter les données, assurer la détection et la notification des effets indésirables, sont les savoir-faire utilisés au quotidien par les TEC. Ces compétences sont

complétées par l'art de communiquer, composante fondamentale de la fonction car, aux yeux de Mme SAHRAOUI, les relations humaines sont au cœur du métier et la qualité de ces dernières constitue un élément clé. D'ailleurs, c'est son souhait de travailler auprès des malades qui l'a conduite à s'orienter vers la recherche clinique après des études en biochimie. Ainsi, son socle de connaissances, hérité de ses études, s'avère utile pour aider à suivre les sujets dans de bonnes conditions.

Celle qui se rend disponible n'a de cesse de prendre le temps, d'être à l'écoute et de considérer une personne dans sa globalité et sa



Mme Badria SHARAOUÏ (AP-HP)

singularité. Ces qualités expliquent qu'elle réussit à établir une relation de confiance avec les participants aux essais. Sa sincérité se reflète dans ces échanges notamment quand, très émue, elle se remémore sa dernière visite à une patiente condamnée. Ce métier, de par les contacts privilégiés avec les sujets, lui permet de s'enthousiasmer de l'amélioration de leur santé, ceci surtout quand ces derniers apparaissent transformés après six mois de traitement.

Par ailleurs, la satisfaction qu'elle éprouve pour le travail bien fait nourrit son engagement.

Organisation, rigueur et souci du détail sont les qualités essentielles de cette femme de poigne dont rien n'entrave la volonté quand il s'agit de s'assurer que les examens soient réalisés et de récupérer les données. Par conséquent, l'étude IMPACT va bénéficier de la détermination d'une TEC vigilante qui a démontré son talent à travers ses années d'expérience.

« La force de la chaîne est dans le maillon »
Proverbe d'Amérique latine

PROCHAINS ÉVÈNEMENTS

RHU DESTINATION 2024

Assemblée Générale du RHU DESTINATION 2024 : vendredi 11 décembre à 14h (visioconférence)
Lancement de la période de reporting pour l'année 2020 : le 18 janvier 2021

HTP-TEC

International CTEPH Conference 2021. Les 4 et 5 juin 2021 à Hessen en Allemagne.

The United States CTEPH Proceedings 2021. Les 10 et 11 juin 2021 au College of Physicians of Philadelphia du Mutter Museum, Philadelphie, USA.

3rd Baltic Pulmonary Hypertension and Circulation Conference. Main session II: Treatment of CTEPH, which modality for which patient consacrée à la CTEPH. Le 1^{er} octobre 2021 à Tallinn en Estonie.

Pro-Con debate session 2: medical vs surgical or interventional therapy for CTEPH. Webinar interactif n°11 du Pulmonary Vascular Research Institute, le 15 décembre 2021.



DÉPISTAGE, ÉVALUATION ET TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION PULMONAIRE THROMBOEMBOLIQUE CHRONIQUE

Pour en savoir plus, merci de contacter :

Pr Marc HUMBERT, responsable scientifique - marc.humbert@aphp.fr

A. Stécy JOMBERT, manager de projet - alice.jombert@aphp.fr



Ce travail a bénéficié d'une aide d'Etat gérée par l'Agence Nationale de la Recherche au titre du programme Investissement d'Avenir portant la référence ANR-18-RHUS-0006.