



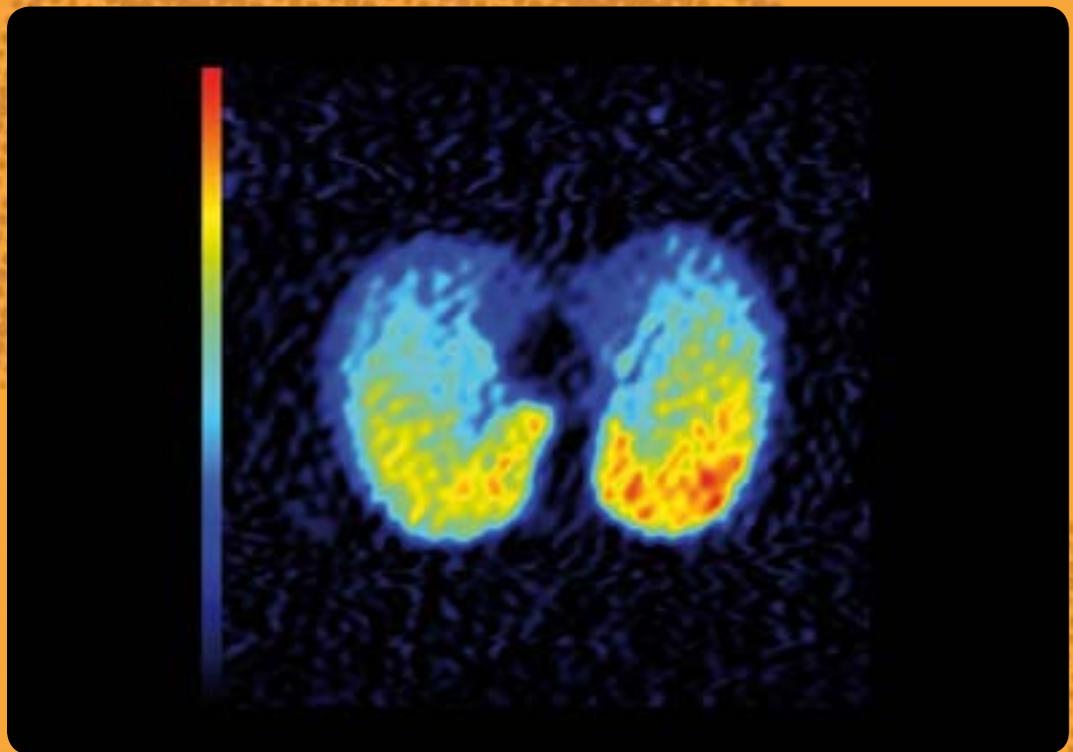
MARC HUMBERT*, DAVID MONTANI*, FRÉDÉRIC PERROS*, PETER DORFMULLER*,
BARBARA GIRERD*, ELIE FADEL**, PHILIPPE DARTEVELLE**, FLORENCE PARENT*,
XAVIER JAÏS*, OLIVIER SITBON*, GÉRALD SIMONNEAU*

Faculté de médecine du Kremlin Bicêtre

* Centre de Référence National de l'Hypertension Artérielle Pulmonaire, Service de Pneumologie
et Réanimation respiratoire, Hôpital Antoine-Béclère

** Service de chirurgie thoracique et transplantation pulmonaire, Centre chirurgical Marie-Lannelongue

Trop de tension dans l'air



© CNRS PHOTOHÉQUE

Identifiée pour la première fois en 1891 par le Docteur Ernst Von Romberg, l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare mais sévère avec une tolérance à l'effort très nettement diminuée et une insuffisance cardiaque droite. Classée parmi les maladies dites orphelines, elle fait depuis vingt ans, l'objet d'intenses recherches qui ont permis des avancées considérables, mais beaucoup reste à faire !

Photo : Imagerie pulmonaire chez l'homme par Résonance Magnétique (IRM).

La circulation sanguine fournit aux cellules de l'organisme, par l'intermédiaire du sang, l'oxygène et les substances dont elles ont besoin pour survivre et jouer leur rôle dans le fonctionnement des organes. Pour ce faire, le sang emprunte deux circuits : le premier, appelé circulation systémique irrigue les organes en sang réoxygéné ; le second appelé circulation pulmonaire permet au sang de se réoxygéner au contact des alvéoles pulmonaires avant de regagner le cœur. Quel que soit le circuit, il est important que la pression artérielle soit suffisante pour que tous les organes soient irrigués et oxygénés. A contrario, une pression artérielle trop forte fatigue le muscle cardiaque. Si l'hypertension artérielle est une pathologie très fréquente dans les pays occidentaux, l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est beaucoup plus rare. Elle est liée à un intense remodelage des petites artères pulmonaires qui obstruent progressivement la lumière du vaisseau, augmentant les résistances à l'écoulement sanguin. Il en résulte une élévation anormale de la pression sanguine dans les artères pulmonaires et une défaillance du cœur droit qui ne peut pas s'adapter de façon durable à ce régime défavorable.

L'émergence de nouvelles thérapeutiques scientifiquement évaluées ainsi que l'amélioration du dépistage et de la prise en charge globale de l'HTAP représentent une source d'espoir importante d'améliorer le pronostic jusqu'ici très sombre de cette maladie orpheline. Ces nouveaux horizons qui s'ouvrent, sont dus en grande partie à la collaboration au niveau international de plusieurs équipes hautement spécialisées. C'est ainsi que l'Université Paris-Sud 11 a été à l'honneur avec la reconnaissance du Centre National de Référence de l'HTAP en 2004 et la mise en place d'un Groupement d'Intérêt Scientifique sur l'HTAP (GIS-HTAP) en 2008.

Qu'est-ce que l'hypertension artérielle pulmonaire ?

Sous le terme d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) sont en fait regroupées, les différentes maladies touchant les artères pulmonaires de petit calibre (moins de 500µm de diamètre) entraînant une augmentation progressive des résistances artérielles pulmonaires et à terme une défaillance cardiaque droite. Des premiers examens permettent de faire un dépistage (notamment une l'échographie cardiaque avec doppler pulsé), mais seul, l'examen appelé « cathétérisme cardiaque » (figure 1) permet de confirmer le diagnostic d'HTAP. L'HTAP est soit « idiopathique » (anciennement appelé « primitive ») c'est-à-dire sans cause apparente, soit secondaire, lorsqu'un facteur de risque est associé comme une maladie auto-immune (sclérodémie, lupus...), une malformation cardiaque, une cirrhose du foie, une infection par le virus du SIDA (VIH) ou par la prise de médicaments coupe-faim qui ont été retirés du marché à la fin des années 1990. En règle générale,

l'HTAP survient sous la forme de cas sporadiques, mais un contexte familial est retrouvé dans près de 5 % des cas. Cette possibilité impose la réalisation d'une enquête parmi les membres de ces familles à la recherche de symptômes passés inaperçus. La classification des HTAP rapproche les HTAP sans cause apparente (idiopathiques) des HTAP associées à ces diverses pathologies car toutes ces situations sont caractérisées par une anomalie de production de médiateurs par les cellules endothéliales qui tapissent la lumière des vaisseaux pulmonaires ce qui justifie une prise en charge clinique identique. Les HTAP dites « secondaires » à une cause bien identifiée n'appartiennent pas à ce groupe de maladies, notamment parce qu'elles peuvent bénéficier d'un traitement spécifique comme le cœur pulmonaire chronique post-embolique (traitement par chirurgie de désobstruction pulmonaire ou endartériectomie pulmonaire), l'insuffisance cardiaque gauche (traitement de la maladie cardiaque causale) ou l'insuffisance respiratoire chronique (administration d'oxygène, ventilation assistée).

FIGURE 1

Réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit chez un patient souffrant d'HTAP au Centre de Référence National de l'HTAP (Hôpital Antoine Bécclère, Clamart, Université Paris-Sud 11). Le cathétérisme cardiaque droit consiste à monter un cathéter doté d'un capteur de pression dans le cœur droit et les artères pulmonaires. En mesurant les pressions et les débits, cet examen va pouvoir confirmer l'élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne et des résistances vasculaires pulmonaires. Ces pressions peuvent aussi être mesurée après inhalation de monoxyde d'azote, une normalisation des pressions permet de prédire la réponse aux inhibiteurs calciques (disponibles par voie orale) ; cette situation est rare (<10%) mais associée à un meilleur pronostic.



Une maladie rare

L'HTAP est une maladie peu fréquente mais de nombreux cas ne sont probablement pas identifiés. Cela est dû à la rareté même de la maladie, au caractère non spécifique des symptômes - le plus caractéristique étant l'essoufflement (dyspnée) à l'effort - et enfin à la difficulté de diagnostique, imposant la réalisation d'un cathétérisme du cœur droit dans un centre expérimenté. Afin de mieux évaluer l'épidémiologie de cette maladie, le Centre de Référence National de l'Hypertension Artérielle Pulmonaire (Hôpital Antoine Bécclère, Clamart, Université Paris-Sud 11) a initié en 2000 la mise en place d'un réseau national permettant la mise en place d'un registre national de l'HTAP. Actuellement, ce registre comporte les informations de plus de 2000 patients répartis sur l'ensemble du territoire. Ces données ont permis d'estimer la répartition des HTAP selon leur cause dans une première publication en 2006 : idiopathique (39,2%), familiale (3,9%), associée à la prise de médicaments coupe-faim (9,5%), aux maladies auto-immunes (15,3%), aux malformations cardiaques (11,3%), aux maladies hépatiques (10,4%) et à l'infection par le VIH (6,2%). La prévalence (nombre de cas à un instant donné) et l'incidence (nombre de nouveaux cas sur une période donnée) minimales de l'HTAP en France ont ainsi pu être estimées

1 Mutations génétiques

BM $PR2$ est un gène codant pour un récepteur de type II de la famille du transforming growth factor bêta (TGFB). Ce récepteur est impliqué dans la différenciation, la prolifération et l'apoptose de nombreux types de cellules, en particulier endothéliales et musculaires lisses, qui sont les principaux composants de la paroi artérielle pulmonaire. Les mutations de *BM $PR2$* sont à l'origine d'une diminution de l'expression de la protéine BM PR -II favorisant une prolifération endothéliale et musculaire lisse vasculaire pulmonaire excessives et à terme une obstruction de la lumière de ces vaisseaux qui sont plus rigides et donc plus résistants à l'écoulement sanguin. Les mécanismes à l'origine de ces modifications font actuellement l'objet d'intenses recherches. Récemment, des HTAP survenant en association avec des malformations vasculaires (maladie de Rendu-Osler) ont permis de montrer que des mutations de gènes codant pour d'autres récepteurs de la famille du TGFB (*ALK1* et *endogline*) peuvent aussi favoriser la survenue d'une HTAP. Toutes ces constatations soulignent l'importance de la voie du TGFB dans l'HTAP, mais expliquent aussi les difficultés actuelles de mise en place d'un test de dépistage génétique de routine car chaque cas est potentiellement caractérisé par une mutation différente.

respectivement à 15 cas par million d'habitants et 2,4 cas par million d'habitants par an.

L'HTAP peut survenir à tout âge avec un pic de fréquence de l'HTAP qui se situe entre 20 et 50 ans et elle est caractérisée par une prédominance féminine avec environ 2 femmes atteintes pour un homme. Chez environ 10% de ces femmes, le diagnostic est posé à l'occasion d'une grossesse. La maladie est souvent diagnostiquée plusieurs mois après le début des symptômes, à un stade évolutif moins accessible aux thérapeutiques disponibles à ce jour. Le pronostic de la maladie est relativement sombre puisque les données issues du registre ont montré que la survie des cas incidents était de l'ordre de 85% à 1 an et 55% à 3 ans du diagnostic initial.

La piste génétique

L'étude détaillée d'HTAP familiales a démontré l'existence fréquente de sujets « porteurs sains » d'une anomalie génétique localisée sur le bras long du chromosome 2. On parle de pénétrance incomplète car, seule une partie des patients porteurs de l'anomalie génétique développera la maladie, ce développement dépendant probablement de facteurs associés encore mal définis (facteurs génétiques ou environnementaux supplémentaires). Un gène de l'HTAP familiale a été identifié : *BM $PR2$* (encadré 1). Plus de 100 mutations ou réarrangements de grande taille de ce gène ont été identifiées à ce jour. Ces mutations sont retrouvées dans environ 75% des cas d'HTAP familiales. Il est très intéressant de souligner que des mutations de *BM $PR2$* sont également présentes chez environ 15 à 20% des HTAP idiopathiques, indiquant que certaines HTAP sporadiques sont en fait le premier cas identifié d'une forme familiale, ignorée jusqu'alors. Plus récemment, il a été montré que d'autres types de mutations pouvaient aussi favoriser la survenue d'une HTAP, en particulier parmi les HTAP associées à la maladie de Rendu-Osler (mutation du gène *ALK-1* et *endogline*). La mise en place d'un test de dépistage génétique de routine est encore prématuré car chaque cas est potentiellement caractérisé par une mutation différente. Récemment, notre équipe a montré pour la première fois que la présence d'une mutation de *BM $PR2$* avait des conséquences sur l'évolution et le pronostic de la maladie. En effet, les patients atteints d'HTAP porteurs de mutation de *BM $PR2$* ont une présentation plus précoce et sévère au diagnostic et meurent plus jeunes que les patients indemnes de mutation.

Ces constatations nous ont incités à mettre en place dans le Centre de Référence National de l'HTAP (Hôpital Antoine Bécclère, Clamart, France) une consultation de conseil génétique permettant d'organiser le dépistage des mutations génétiques (*BM $PR2$* et *ALK-1*) et de proposer un suivi des familles concernées. L'identification d'une mutation par l'étude complète du gène *BM $PR2$* chez les sujets

atteints peut se révéler importante car elle permet de rechercher directement la mutation parmi les membres de la famille, de rassurer les sujets indemnes de la mutation et de proposer un suivi rigoureux chez les sujets porteurs de la mutation. La pénétrance incomplète de la maladie chez les sujets porteurs de la mutation impose une stratégie claire de dépistage et de suivi.

Les traitements médicaux actuels

Le traitement de l'HTAP tente de s'opposer aux effets délétères de la vasoconstriction*, de l'obstruction vasculaire pulmonaire par remodelage (figure 2) et thrombose et de l'insuffisance cardiaque droite. La prise en charge a longtemps été limitée à un traitement symptomatique associant la limitation des efforts, le traitement diurétique permettant de diminuer les signes de surcharge ventriculaire droite, le traitement anticoagulant réduisant les phénomènes de thrombose *in situ* et l'oxygénothérapie si besoin (figure 3). Nous avons montré que seul, un très faible nombre de malades (environ 5%) tirait bénéfice à long terme d'un traitement oral par des médicaments bien connus appelés antagonistes calciques. Ces personnes peuvent être repérées grâce à un test de vasodilatation* effectué lors de l'examen du cathétérisme cardiaque droit. Ce dépistage est essentiel car ces malades ont un très bon pronostic et ces médicaments simples disponibles sous forme de comprimés leur permettent d'espérer un retour à

un état proche de la normale. Pour les autres, c'est-à-dire la très grande majorité des patients, le pronostic est plus sombre et les traitements visent essentiellement à améliorer voire stabiliser la maladie sans malheureusement pouvoir la guérir (encadré 2). Ces traitements correspondent à la prostacycline (époprosténol) et ses dérivés (iloprost, tréprostinil),

FIGURE 2

Obstruction d'une artère pulmonaire chez un sujet atteint d'HTAP avec hypertrophie de la couche musculaire (flèche) et oblitération fibreuse de l'intima (partie interne de l'artère) (étoile).

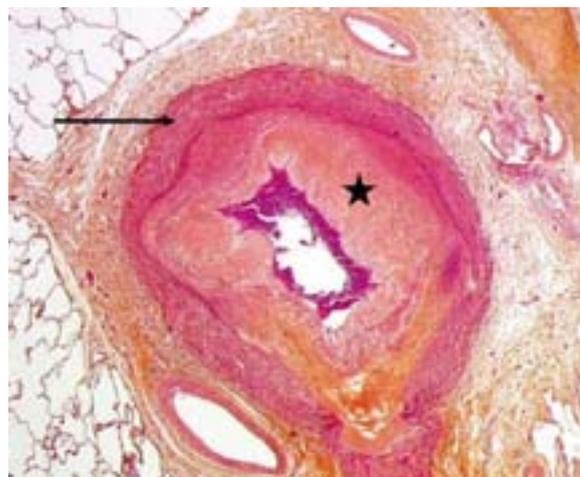


FIGURE 3

Dysfonction endothéliale et cibles des traitements disponibles dans l'HTAP.

La dysfonction des cellules endothéliales (représentées en bleu) des artères pulmonaires se traduit par une diminution de la production de prostacycline et du monoxyde d'azote (NO) associée à une augmentation de la production d'endothéline-1. Ces modifications conduisent à une vasoconstriction et une prolifération des cellules musculaires lisses au niveau des artères pulmonaires.



AMP_C = Adénosine monophosphate cyclique, GMP_C = Guanosine monophosphate cyclique, ET = Endothéline, ET_A = Récepteur A de l'endothéline, ET_B = Récepteur B de l'endothéline, PDE5 = Phosphodiesterases de type 5, PGI₂ = Prostacycline.

les antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1 (bosentan, ambrisentan, sitaxsentan) et les inhibiteurs des phosphodiesterases de type 5 (sildénafil, tadalafil).

L'espoir de la chirurgie

La chirurgie de l'HTAP est une des activités phares du Centre Chirurgical Marie Lannelongue (Le Plessis Robinson, Université Paris-Sud 11). Les patients souffrant d'HTAP séquellaire d'embolie pulmonaire peuvent bénéficier d'une chirurgie de désobstruction par endartériectomie pulmonaire (figure 4). Plus de 500 patients ont maintenant été opérés dans notre Université, principal centre européen et deuxième mondial dans le domaine. Cette chirur-

gie exceptionnelle permet de guérir sans séquelles des patients jusqu'alors condamnés. La transplantation bi-pulmonaire ou cardio-pulmonaire représente la seule alternative en cas d'échec du traitement médical de l'HTAP. Cette technique est réservée aux sujets jeunes (<60 ans) présentant une HTAP sévère réfractaire aux traitements médicaux. Les résultats de la transplantation pulmonaire montrent des survies de plus 75% à 1 an et plus de 50% à 5 ans.

La recherche s'organise

La recherche et le soin sur l'HTAP s'organisent au niveau national par le biais du Plan Maladie Rare du Ministère de la Santé et des Réseaux Thématiques de Recherche et de Soins du Ministère de la Recherche

2 Evaluation clinique des innovations thérapeutiques

Notre centre a participé ces dernières années à l'évaluation clinique des innovations thérapeutiques qui ont découlé de la compréhension des mécanismes de l'HTAP. La prostacycline (époprosténol) est un puissant vasodilatateur, qui apporte une amélioration significative des paramètres cliniques et hémodynamiques ainsi qu'une réduction de la mortalité chez les patients souffrant d'HTAP. Du fait d'une très courte demi-vie, l'époprosténol ne peut être administré que par voie intraveineuse continue à l'aide d'une pompe connectée à un cathéter tunnelisé sous-clavier (figure). Les complications du traitement sont surtout liées au mode d'administration, et sont dominées par les infections ou les thromboses de cathéters centraux. Les analogues de la prostacycline existent sous forme sous-cutanée (trepostinil) et inhalée (iloprost), mais les données à long terme sont encore rares. Le traitement par époprosténol intraveineux continu constitue encore aujourd'hui le traitement médical de référence des formes d'HTAP sévère. De nombreuses équipes tentent actuellement de développer des formes orales de ce traitement. Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline représentent une autre classe thérapeutique importante de l'HTAP. Le bosentan est une forme orale d'antagoniste des récepteurs A et B de l'endothéline qui a montré une efficacité clinique et hémodynamique chez des patients atteints d'HTAP. De nouveaux antagonistes sélectifs des récepteurs A sont maintenant disponibles (ambrisentan, sitaxsentan). Les inhibiteurs des phosphodiesterases de type 5 (sildénafil), disponibles par voie orale, ont un effet vasodilatateur pulmonaire et ont montré leur intérêt dans la prise en charge de l'HTAP. Le sildénafil est bien connu pour son utilisation dans la dysfonction érectile (Viagra). Au cours de l'HTAP les doses administrées sont importantes au rythme de 20mg trois fois par jour à vie.

FIGURE

L'époprosténol intraveineux est considéré comme le médicament de référence des formes sévères d'HTAP. L'administration se fait à l'aide d'un cathéter tunnelisé inséré au niveau pectoral et relié à une pompe permettant son administration continue. La mise en route de ce traitement justifie l'éducation du patient et de sa famille et la formation du personnel soignant (infirmier, médecins). La courte demi-vie du médicament entraîne un risque de rebond de l'HTAP en cas d'arrêt inopiné du traitement.



et de l'Enseignement Supérieur. L'Université Paris-Sud 11 a été à l'honneur avec la reconnaissance du Centre National de Référence de l'HTAP en 2004 et la mise en place d'un Groupement d'Intérêt Scientifique sur l'HTAP (GIS-HTAP) en 2008. Le GIS-HTAP regroupe des équipes spécialisées dans le domaine des maladies vasculaires pulmonaires dont quatre font partie de l'Université Paris-Sud 11 (**encadré 3**). Le GIS-HTAP a pour objet de soutenir la recherche et le soin sur l'HTAP. Cette structure regroupe les acteurs principaux de l'enseignement, du soin et de la recherche dans le domaine de l'HTAP en une structure unique, multidisciplinaire et compétitive. Grâce au soutien logistique du registre national de l'HTAP, des banques d'ADN, de plasma et de tissus et de laboratoires spécialisés, ce Groupement soutient l'étude de mécanismes impliqués dans l'HTAP humaine et expérimentale avec comme objectif l'identification de cibles thérapeutiques innovantes et le développement de nouvelles stratégies de soin.

Recherche expérimentale

Ces dernières années, le développement de modèles animaux reproduisant en partie la maladie humaine, nous a permis de mieux comprendre ses mécanismes. Ainsi, il est possible d'étudier sur le rat, le développement de l'HTAP induite par l'exposition à une toxine, la monocrotaline. Cette exposition peut être associée à une pneumonectomie* afin de majorer la sévérité de l'HTAP et ses conséquences sur le cœur droit. Le développement de modèles d'HTAP « hypoxique » chez la souris élevée en atmosphère pauvre en oxygène, permet de mieux comprendre la physiopathologie de l'HTAP associée aux maladies respiratoires chroniques ou à l'altitude. L'équipe du laboratoire de chirurgie expérimentale développe également des modèles sur gros animaux (cochons) permettant de mieux aborder les problématiques chirurgicales, en particulier dans le domaine de l'HTAP post-embolique.

Création d'une banque de tissus

L'année 2008 aura été marquée par la mise en place au sein du GIS-HTAP d'une banque de tissus constituée de prélèvements pulmonaires issus de patients atteints d'HTAP. Cette « tissuthèque » constitue une opportunité exceptionnelle de promouvoir et de développer de nouveaux programmes de recherches fondamentaux et cliniques et de renforcer les interactions entre médecins, chirurgiens et chercheurs. Cette tissuthèque sera principalement constituée de tissus pulmonaires obtenus chez les malades ayant bénéficié de transplantation pulmonaire. On y associera des cultures primaires de cellules endothéliales et musculaires lisses d'artères pulmonaires.

3 Les équipes de Paris-Sud 11

Le GIS-HTAP regroupe plusieurs équipes spécialisées dans le domaine des maladies vasculaires pulmonaires avec au sein de notre Université :

- Le **Centre National de Référence de l'Hypertension Artérielle Pulmonaire**, Hôpital Antoine Bécclère, Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Université Paris-Sud 11, Clamart.
- Le **Département de Chirurgie thoracique et de Transplantation Pulmonaire**, Centre Chirurgical Marie-Lannelongue, Université Paris-Sud 11, Le Plessis Robinson.
- Le **Laboratoire de Chirurgie Expérimentale**, Centre Chirurgical Marie-Lannelongue, Université Paris-Sud 11, Le Plessis Robinson.
- L'équipe « **Cytokines, Chimiokines et Inflammation Pulmonaire** » de l'Unité INSERM 764, Université Paris-Sud 11 Clamart.

La piste biochimique

L'efficacité du système immunitaire dépend de la mobilité des différents types cellulaires qui ne cessent de circuler entre le sang, les tissus périphériques et les organes lymphoïdes. Au cours de leur développement ou de leur activation, les capacités migratoires de ces cellules évoluent afin de leur permettre de quitter les organes où elles ont été produites, comme le thymus ou la moelle osseuse, de se positionner dans des sites stratégiques ou encore d'interagir avec d'autres partenaires cellulaires pour éliminer les agents pathogènes. Cette circulation permanente est très organisée. Dans cette organisation, les cellules dendritiques sont connues principalement pour leur rôle de cellules présentatrices d'antigènes, réalisant le lien entre réponse immunitaire innée et adaptative. Notre équipe a montré à partir de tissus pulmonaires issus de patients souffrant d'HTAP, la présence d'un intense recrutement de cellules dendritiques immatures au sein des lésions artérielles pulmonaires caractéristiques de l'HTAP humaine. De plus, nous avons observé le même recrutement de cellules dendritiques au sein des lésions vasculaires dans le modèle expérimental animal (rat) d'HTAP sévère induite par la monocrotaline. A partir de prélèvements pulmonaires chirurgicaux de patients atteints d'HTAP, nous avons montré la surexpression de deux protéines de la famille des chimiokines fortement suggestives d'une activité des cellules dendritiques, CX3CL1 (fractalkine) et CCL5 (RANTES) dans les zones de remodelage vasculaire (**figure 5A**). Nous avons également montré

que CX3CL1 induisait la prolifération des cellules musculaires lisses d'artères pulmonaires *in vitro*. De nouvelles biothérapies visant à interférer avec ces mécanismes encore mal connus sont en cours d'élaboration.

Facteurs de croissance et innovation thérapeutique

Notre équipe s'intéresse également au rôle de certains facteurs de croissance* au cours de l'HTAP humaine et expérimentale. En effet, ces médiateurs pourraient constituer des cibles thérapeutiques innovantes de cette maladie. Parmi eux, le platelet-

derived growth factor (PDGF) peut être synthétisé par les cellules impliquées dans l'HTAP au premier rang desquelles les cellules musculaires lisses, les cellules endothéliales et les cellules inflammatoires. Le PDGF a la capacité d'induire la prolifération et la migration des cellules musculaires et des fibroblastes. Nous avons étudié l'expression de l'ARN messager de PDGF et de ses récepteurs dans l'HTAP humaine. Ces analyses d'expression de l'ARN messager ont pu être réalisées au sein même des artères pulmonaires remaniées, après microdissection laser des lésions obtenues à partir de tissus pulmonaires obtenus lors de transplantations pulmonaires. L'étude immunohistochimique* à partir de ces tissus pulmonaires de malades a permis de montrer une augmentation de

FIGURE 4

Scanner thoracique montrant une obstruction de l'artère pulmonaire gauche (*flèche*) chez un patient souffrant d'HTAP secondaire à des séquelles d'embolie pulmonaire (*à gauche*). Tissu à l'origine de l'obstruction des artères pulmonaires retiré par endartériectomie pulmonaire (*à droite*).

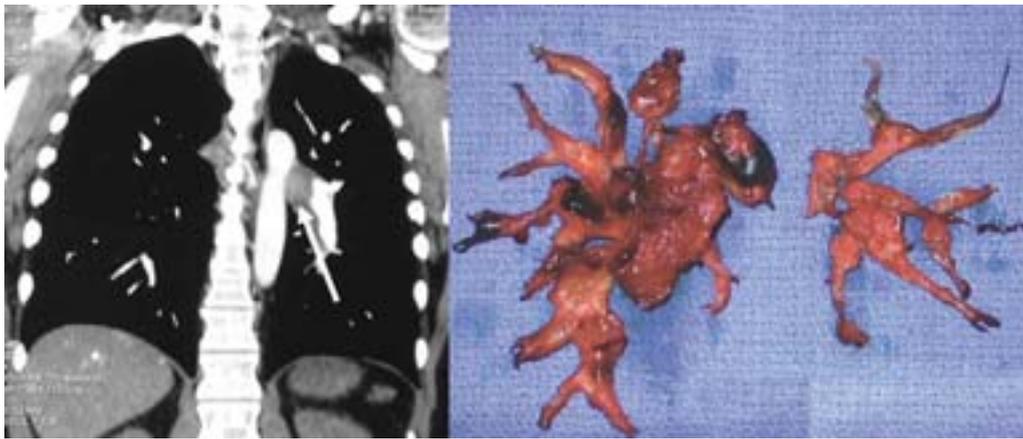
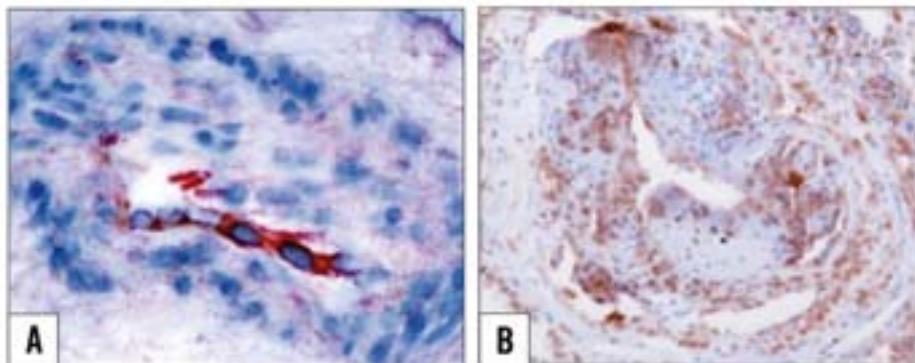


FIGURE 5A ET 5B

A/ Expression de CX3CL1 (fractalkine) dans une artériole d'un patient atteint d'HTAP sévère.

B/ Expression du récepteur du PDGF sous sa forme active phosphorylée au sein d'une lésion artérielle d'un sujet atteint d'HTAP.



l'expression du PDGF et de ses récepteurs (**figure 5B**). Nous avons étudié l'effet du PDGF et de l'imatinib, un traitement bloquant la voie du PDGF, sur les cellules musculaires lisses d'artères pulmonaires humaines en culture. Nous avons ainsi montré que le PDGF induisait la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses d'artères pulmonaires humaines et que l'imatinib inhibait cette prolifération et cette migration. Cette étude a permis de mettre en évidence le rôle de la voie du PDGF et l'intérêt potentiel de l'imatinib dans l'HTAP humaine. Ces données expérimentales sur l'HTAP humaine ont justifié la mise en place d'études cliniques analysant l'efficacité des traitements bloquant la voie du PDGF dans cette maladie.

Les différents services cliniques médicaux et chirurgicaux ainsi que les laboratoires impliqués dans le domaine de l'HTAP se sont développés au cours des 20 dernières années dans notre Université et se sont réunis dans une structure unique de recherche et de soin, le Groupement d'Intérêt Scientifique sur l'HTAP. Ces équipes ont fait l'objet d'un soutien européen lors des 5^e et 6^e PCRD et travaillent en grande proximité avec les associations de patients française (HTAP-France), européenne (PHA Europe) et nord-américaine (PHAssociation). Ces efforts ont permis des avancées considérables dans le domaine de l'HTAP humaine, mais des progrès sont encore nécessaires pour optimiser la prise en charge de cette maladie orpheline pulmonaire grave. ■

Glossaire

Endartériectomie :

Intervention chirurgicale consistant à ouvrir l'artère bouchée et à enlever les zones comportant des caillots et des obstacles à l'écoulement de sang.

Facteurs de croissance :

Ce sont des molécules composées de sucres et de protéines qui stimulent la croissance, la prolifération et la différenciation de cellules. Leur rôle est important dans la production cellulaire excessive de certains cancers, mais ils sont aussi utilisés dans leur traitement.

Etude immuno-histochimique :

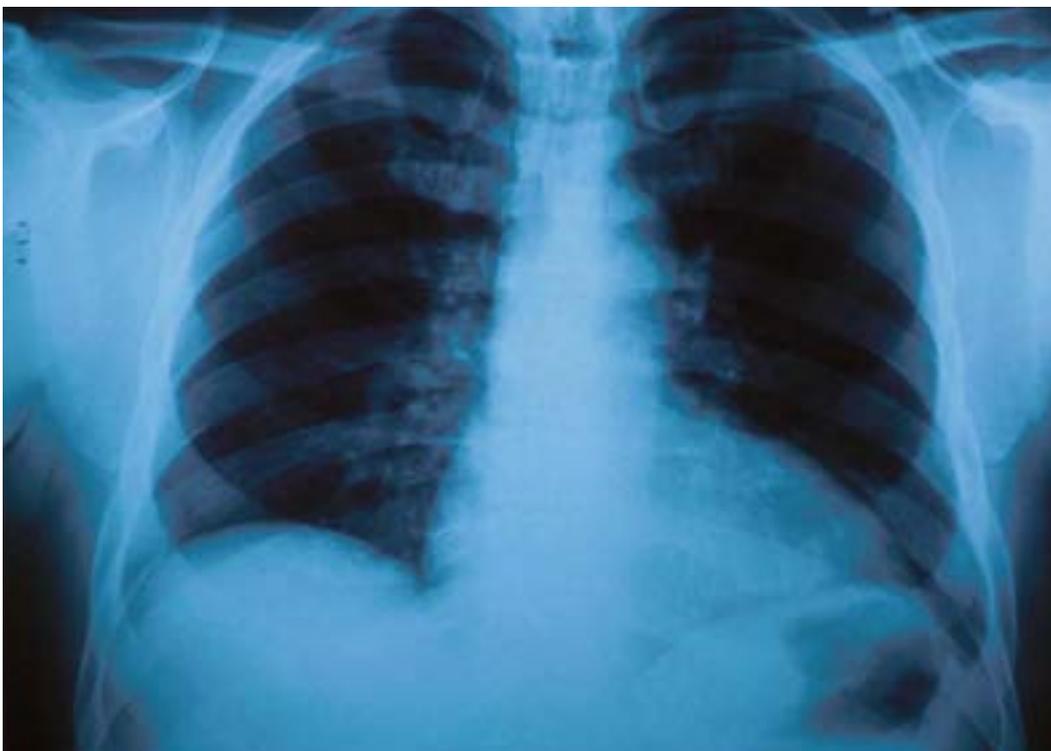
Elle consiste à révéler sur coupe de tissu, par réaction antigène-anticorps, la présence d'antigènes cellulaires intranucléaires, membranaires ou cytoplasmiques.

Pneumectomie :

Une pneumectomie est une opération chirurgicale qui consiste à enlever la totalité du poumon. Dans les modèles animaux d'HTAP, elle peut être associée à l'injection d'un poison, la monocrotaline, ce qui permet le développement d'un modèle d'HTAP sévère.

Vasoconstriction / vasodilatation :

Spasme des artères qui entraîne la diminution du flux sanguin / dilatation des artères qui entraîne l'augmentation du flux sanguin.



© INSERM / DEPARDEU MICHEL

Cage thoracique en expiration.