

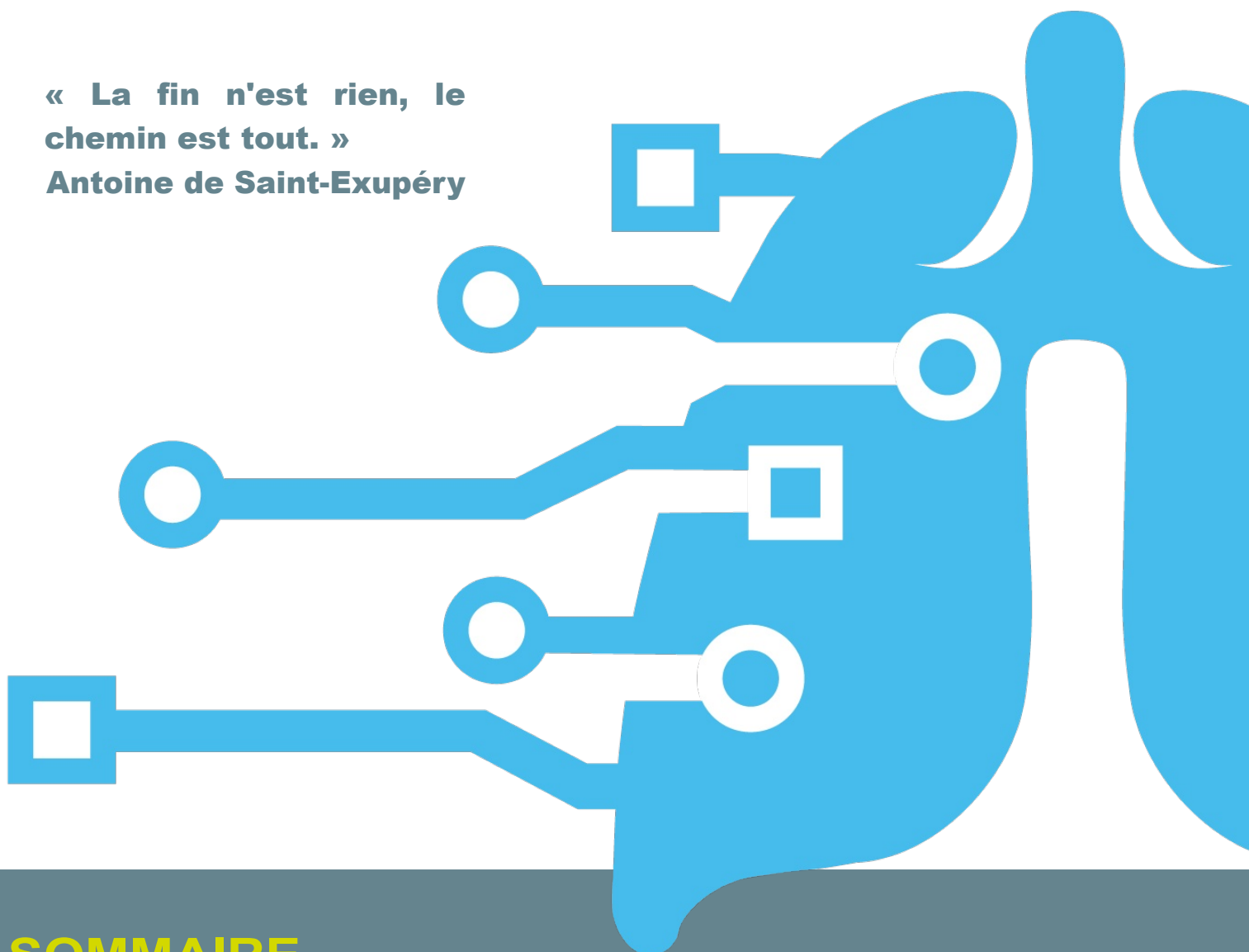
DESTINATION 2024

NEWSLETTER

ÉDITION 2025

« La fin n'est rien, le chemin est tout. »

Antoine de Saint-Exupéry



SOMMAIRE

- ◆ DESTINATION FINALE
- ◆ Une session exceptionnelle d'angioplastie pulmonaire avec Pr Hiromi MATSUBARA
- ◆ La voie de l'activine : un nouvel acteur clé dans l'HTP-TEC
- ◆ Comprendre et mieux traiter l'hypertension pulmonaire
- ◆ Vers un outil de détection transversal
- ◆ L'étude IMPACT-CTEPH en chiffres
- ◆ Temps forts & chiffres clés



DESTINATION FINALE

*Pr Marc Humbert
Responsable Scientifique et Technique du
RHU DESTINATION 2024*

*Service de pneumologie et soins intensifs respiratoires
de l'hôpital Bicêtre AP-HP
Centre de Référence de l'Hypertension Pulmonaire
(PulmoTension), Filière de Santé des Maladies
Respiratoires Rares (RespiFIL), Réseau Européen des
Maladies Pulmonaires Rares (ERN-LUNG), Université
Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France.*

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. Le RHU DESTINATION 2024 avait comme objectif de favoriser le diagnostic précoce, de comprendre les mécanismes physiopathologiques et de mieux traiter l'HTP-TEC.

Depuis son lancement, DESTINATION 2024 a permis des avancées décisives dans le contexte d'une meilleure diffusion des connaissances sur cette maladie rare et de l'amélioration permanente du traitement de l'HTP-TEC par des approches médicamenteuses et mécaniques interventionnelles (angioplastie pulmonaire par ballonnet) et/ou chirurgicales (endartériectomie pulmonaire).

Pour les patients, les aidants et les professionnels de santé, DESTINATION 2024 a permis d'apporter des preuves solides pour améliorer la prise en charge de l'HTP-TEC ce qui permettra de rédiger en 2026 un Programme National de Diagnostic et de Soins de l'HTP-TEC qui sera publié par la Filière de Santé des Maladies Pulmonaires Rares RespiFIL et mis en ligne en accès libre sur le portail de la Haute Autorité de Santé (puis traduit en anglais et publié dans une revue scientifique pour une diffusion large des connaissances). Au terme de notre projet, l'HTP-TEC est maintenant une maladie traitable, dont le pronostic a connu une amélioration spectaculaire.

- Sur le plan diagnostique, le projet a permis de préciser la cartographie des obstructions artérielles pulmonaires par angioscanner pulmonaire grâce à l'utilisation de l'intelligence artificielle pour accélérer et affiner la description des structures anatomiques de l'arbre artériel pulmonaire.

- Sur le plan physiopathologique, le projet a permis d'analyser la dysfonction endothéliale pulmonaire au cours de l'HTP-TEC humaine et expérimentale, afin de justifier l'utilisation de traitements médicamenteux ciblant la voie du monoxyde d'azote (riociguat) et de l'endothéline-1 (macitentan).

- Sur le plan thérapeutique, l'étude de stratégie thérapeutique IMPACT-CTEPH a terminé son recrutement et son suivi de 42 semaines. L'analyse des résultats permettra de comparer l'efficacité et la sécurité du traitement médical de référence par riociguat et le traitement médical par l'association riociguat plus macitentan avant traitement mécanique par angioplastie pulmonaire par ballonnet. Cela informera les futures recommandations de prise en charge nationales et internationales.

DESTINATION 2024 a contribué de façon décisive à la transformation du pronostic de l'HTP-TEC.

Une session exceptionnelle d'angioplastie pulmonaire avec le Pr Hiromi MATSUBARA

Pr Olivier Meyrignac

Chef du service de radiologie de l'hôpital Bicêtre AP-HP

Dans le cadre du projet RHU DESTINATION 2024, qui vise à développer et diffuser des techniques innovantes dans la prise en charge de l'hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique (HTP-TEC), une session de formation exceptionnelle s'est tenue début juin à l'hôpital Bicêtre. Nous avons eu l'honneur d'accueillir le Pr Hiromi Matsubara, figure internationale et pionnier de l'angioplastie pulmonaire par ballonnet (Balloon Pulmonary Angioplasty – BPA), chef du service de cardiologie et directeur adjoint du National Hospital Organization Okayama Medical Center (Japon).

Le Pr Matsubara est reconnu pour avoir initié, dès 2004, le développement de cette technique au Japon, où il a réalisé plusieurs milliers de procédures chez des centaines de patients. Son centre est aujourd'hui considéré comme une référence mondiale pour la BPA, avec une expertise unique dans la prise en charge de ces patients complexes. Sa venue en France a offert une occasion rare de partager ce savoir-faire auprès de nos équipes.

La session s'est articulée autour de deux procédures en direct réalisées sur des patients pris en charge à Bicêtre, reproduisant fidèlement les standards techniques japonais. Un praticien hospitalier, un chef de clinique, deux internes et moi-même, tous radiologues, avons participé activement à ces gestes. En marge des procédures, des échanges approfondis ont permis de discuter des subtilités de la technique, des critères de sélection des patients et des stratégies de suivi post-interventionnel. Cette immersion au plus près des pratiques japonaises a été particulièrement enrichissante pour les participants, qui ont

unanimentement salué la qualité pédagogique et la rigueur de l'enseignement japonais. Cette session s'inscrit pleinement dans la dynamique de formation soutenue par le RHU DESTINATION 2024, qui a pour objectif de structurer un réseau de centres experts et de diffuser les meilleures pratiques à l'échelle nationale. Elle vient compléter le travail mené par le Dr Yoichi Sugiyama, cardiologue japonais intégré depuis près de deux ans à l'hôpital Bicêtre, qui contribue au développement quotidien de l'angioplastie pulmonaire au sein du centre.



De gauche à droite : Pr Olivier MEYRIGNAC, Pr Hiromi MATSUBARA et Dr Yoichi SUGIYAMA

Le service de radiologie interventionnelle de Bicêtre est aujourd'hui le troisième centre français de BPA, avec près de cinquante sessions déjà réalisées et deux demi-journées hebdomadaires dédiées à cette activité. Cette progression rapide témoigne du dynamisme des équipes et de la volonté de proposer à chaque patient une prise en charge optimale et personnalisée.

L'accueil du Pr Matsubara a représenté un moment fort pour l'ensemble des participants, renforçant les liens internationaux et la visibilité du centre. Ces collaborations internationales, en offrant un transfert direct de compétences, constituent un levier essentiel pour développer l'excellence française dans la prise en charge de l'HTP-TEC.

La voie de l'activine : un nouvel acteur clé dans l'HTP-TEC

Pr Laurent Savale

Service de pneumologie de l'hôpital Bicêtre AP-HP

L'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) est une maladie complexe résultant à la fois d'une obstruction chronique des artères pulmonaires et d'une microvasculopathie périphérique secondaire affectant les territoires obstrués et non obstrués. Le traitement de référence reste l'endartériectomie pulmonaire, qui permet une désobstruction complète chez les patients présentant des lésions proximales accessibles. Toutefois, près de la moitié des patients ne peuvent pas bénéficier de cette chirurgie en raison de lésions trop distales. Pour ces formes, l'angioplastie pulmonaire par ballonnet représente désormais une alternative efficace. Par ailleurs, les traitements médicamenteux jouent un rôle essentiel pour cibler la microvasculopathie. Ces trois approches complémentaires ont conduit à une prise en charge multimodale et personnalisée à chaque patient.

Malgré ces avancées, l'évaluation précise de la microvasculopathie reste un défi majeur. Environ 30 à 40% des patients présentent une hypertension pulmonaire résiduelle après désobstruction. L'identification de biomarqueurs permettant de prédire ce risque est donc un enjeu clé pour améliorer la stratification des patients et optimiser leur suivi.

La voie de l'activine, membre de la superfamille TGF- β , a récemment suscité un fort intérêt dans l'hypertension artérielle pulmonaire, notamment avec le développement du sotatercept, qui a montré une efficacité inédite pour réduire la résistance vasculaire pulmonaire et améliorer la capacité fonctionnelle. En revanche, son rôle dans l'HTP-TEC reste jusqu'ici très peu étudié. Nous avons donc conduit une étude visant à caractériser l'implication de la voie de l'activine dans l'HTP-TEC, en combinant analyses plasmatiques et histologiques. L'étude a inclus 69 patients ayant bénéficié d'une endartériectomie

pulmonaire, dont 29 ont présenté une hypertension pulmonaire résiduelle et 2 sont décédés en post-opératoire. Des analyses histologiques ont également été réalisées sur des explants pulmonaires de patients transplantés pour une HTP-TEC sévère. Nos résultats montrent que les patients atteints d'HTP-TEC présentent des taux circulants significativement plus élevés d'activine-A, d'activine-B et de FSTL3 que les témoins, en parallèle d'une élévation de médiateurs inflammatoires tels que CXCL9, β -NGF et CRP. Le taux préopératoire d'activine-A est associé de manière indépendante à un risque accru d'HTP résiduelle ou de décès post-endartériectomie, même après ajustement sur l'âge, la pression artérielle pulmonaire moyenne et la CRP (OR = 2,47). Sur le plan histologique, les artéioles pulmonaires remodelées sont le siège d'une surexpression des éléments clés de la voie de signalisation activine (inhibine- β A, inhibine- β B, ACTRIIB et FSTL3) associée à une accumulation nucléaire de p-Smad2.

Ces observations suggèrent que l'activine-A pourrait constituer un biomarqueur pronostique utile pour identifier avant la chirurgie les patients à risque d'HTP résiduelle, permettant ainsi une stratification plus fine et un suivi thérapeutique plus intensif. Par ailleurs, elles indiquent que la voie de l'activine n'est pas seulement un marqueur, mais un acteur clé du remodelage microvasculaire dans l'HTP-TEC. L'expérience acquise dans l'HTAP avec le sotatercept laisse entrevoir la possibilité de développer des stratégies ciblant cette voie dans l'HTP-TEC, en complément des approches de désobstruction, dans l'objectif de traiter simultanément l'obstruction proximale et le remodelage distal.

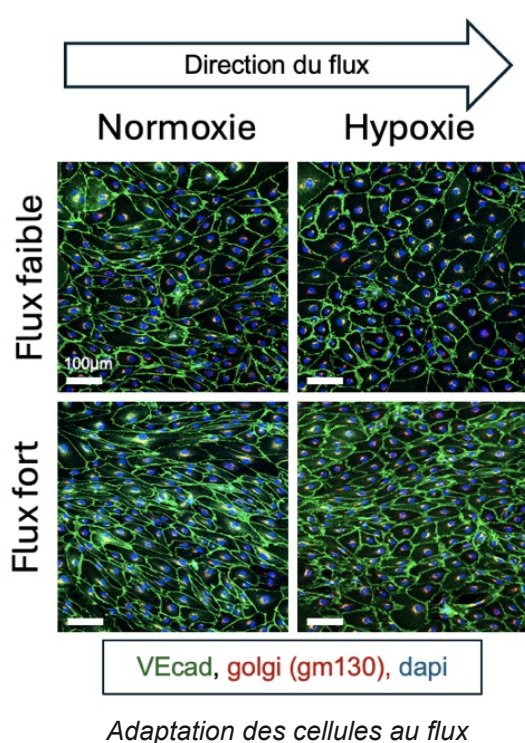
En conclusion, notre étude met en évidence l'importance de la voie de l'activine dans l'HTP-TEC, à la fois comme biomarqueur prédictif et comme cible thérapeutique potentielle. Ces résultats ouvrent des perspectives translationnelles prometteuses, qui devront être confirmées dans des cohortes indépendantes et explorées dans les formes inopérables. À terme, l'association de thérapies ciblant la voie de l'activine et des techniques de revascularisation pourrait permettre d'optimiser le pronostic de ces patients.

Comprendre et mieux traiter l'hypertension pulmonaire

Dr Deborah Gorth
Post-doctorante (AP-HP)

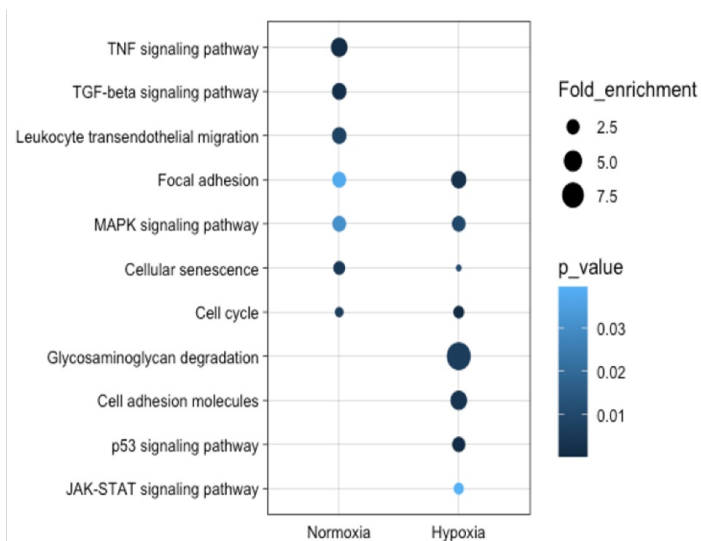
L'hypertension pulmonaire (HTP), maladie grave et chronique, est caractérisée par une pression trop élevée dans les artères des poumons. A ce jour, il n'existe pas encore de traitement permettant une guérison complète, mais des thérapies peuvent améliorer les symptômes et la qualité de vie des patients. Un des grands défis de cette maladie vient de la spécificité de la circulation sanguine dans les poumons. Contrairement au reste du corps, il peut arriver que le sang y circule sans recevoir suffisamment d'oxygène. Comprendre comment les vaisseaux pulmonaires s'adaptent à ces conditions particulières est donc une piste prometteuse pour développer de nouveaux traitements, tout en limitant les effets secondaires.

Dans le cadre du projet, nous nous intéressons plus particulièrement à l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC), où certains patients, après chirurgie, ont encore besoin de médicaments pour améliorer leurs symptômes.



Nous avons examiné comment les cellules endothéliales pulmonaires, qui tapissent l'intérieur des vaisseaux, réagissent au flux sanguin, dans deux conditions : avec un niveau normal d'oxygène et en hypoxie (faible taux d'oxygène). Nous observons que dans le 1^{er} cas, les cellules s'orientent et s'allongent avec le flux sanguin, ce qui contribue à la bonne santé des vaisseaux. Mais sous hypoxie, cette adaptation est moins efficace, ce qui pourrait expliquer certaines anomalies observées chez les patients avec HTP-TEC.

Pour aller plus loin, nous avons effectué des analyses RNA-Seq. Cette technique permet de mesurer l'activité de milliers de gènes pour comprendre les changements dans les cellules selon leur environnement. L'analyse a révélée que la voie TGF-beta est particulièrement active dans un milieu avec un taux d'oxygène normal, mais pas en hypoxie. Ce résultat est intéressant, car un médicament déjà utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), le sotatercept, agit justement sur cette voie.



Les voies surreprésentées en condition de shear stress

Nos résultats ouvrent une nouvelle piste puisque mieux comprendre comment l'adaptation des cellules au flux sanguin est perturbée par le manque d'oxygène pourrait aider à améliorer les traitements existants, ou même à en développer de nouveaux.

Notre prochaine étape sera de confirmer ces observations et de préciser les mécanismes impliqués, avec pour objectif d'apporter de meilleures solutions aux patients avec HTP-TEC.

Vers un outil de détection transversal

Dr Hugo Pasquier

Lead Clinical Scientist & WP1 leader (GE HealthCare)

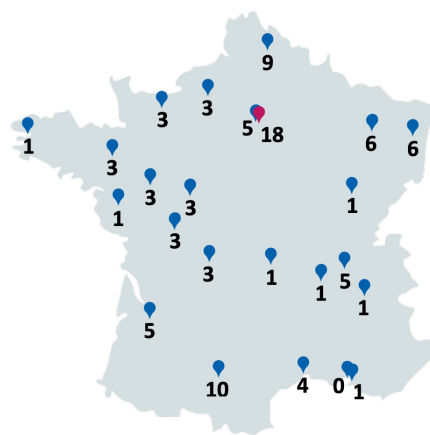
Avec une sensibilité et une spécificité de 92 et 95%¹, le scanner thoracique injecté est un examen de référence pour le diagnostic de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC). En effet, cet examen d'imagerie rapide offre la capacité d'évaluer de manière exhaustive les signes vasculaires d'obstruction chronique des artères pulmonaires et d'identifier des anomalies morphologiques secondaires au niveau des structures cardiopulmonaires caractéristiques de l'HTP-TEC. Malgré la précision de l'angioscanner pulmonaire, les examens restent difficiles à lire même pour les centres experts et de multiples étapes de manipulation des images sont requises afin d'identifier et de localiser l'ensemble des lésions vasculaires primaires pour la caractérisation de la pathologie et la définition de la prise en charge thérapeutique associée. De plus, l'expertise radiologique vis-à-vis de l'HTP-TEC s'avère manquante dans de nombreux centres d'imagerie réalisant des angioscanners lors d'embolies pulmonaires (EP) aiguës dont certains patients présentent déjà des signes concomitants de maladie chronique^{2,3}.

Le RHU DESTINATION 2024 proposait initialement de répondre à ces deux enjeux de mise en évidence de signes radiologiques d'HTP-TEC au moment de l'épisode d'EP aigue et d'aide à la caractérisation de la pathologie au sein de centres experts via le développement de deux solutions d'intelligence artificielle distinctes. Or, au fur et à mesure de l'avancée des travaux et des échanges entre cliniciens et ingénieurs, la stratégie de création de deux algorithmes de détection automatique de lésions distincts – l'un au stade avancé de l'HTP-TEC (Work Package 1.2) et l'autre au stade de l'EP aigue (Work Package 1.4) – a été remise en question. Ainsi, les travaux de détection des lésions primaires d'HTP-TEC qui ont permis d'atteindre à ce jour des sensibilité et spécificité de détection de l'ordre de 80% sur des données d'HTP-TEC et des données contrôles sont

poursuivis en mutualisant tous les jeux de données collectées dans le cadre du projet. L'architecture algorithmique de détection et classification développée jusqu'ici dans la tâche WP1.2 est donc réutilisée pour de nouveaux entraînements incluant désormais des angioscanners contrôles, d'EP aigue, d'HTP-TEC, et d'EP aigue avec signe concomitants d'HTP-TEC. Cela permettra d'aboutir à un seul modèle de détection capable d'identifier les signes radiologiques primaires d'HTP-TEC sur un angioscanner thoracique réalisé soit lors d'une suspicion d'EP aigue au sein d'un service non expert soit au stade avancé de la pathologie lors de la prise en charge dans un centre de référence.

1. He, J. *et al.* Nucl. Med. Commun. 33, 459 (2012).
2. Guérin, L. *et al.* Thromb. Haemost. 112, 598–605 (2014).
3. Ende-Verhaar, Y. M. *et al.* J. Heart Lung Transplant. 38, 731–738 (2019).

L'étude IMPACT-CTEPH en chiffres



Répartition des inclusions



96 inclusions



461 visites hospitalières



916 Unités de traitement dispensées



402 séances d'angioplastie
sur 72 patients



42 mois d'inclusion pour 52 mois d'étude
304 jours de participation en moyenne

TEMPS FORTS & CHIFFRES CLÉS

Depuis son lancement en janvier 2020, le projet RHU DESTINATION 2024 a franchi de nombreuses étapes. Cette rétrospective revient sur quelques moments marquants qui ont rythmé notre parcours commun.

Juillet: Avis favorable du Comité Scientifique et Ethique de l'Entrepôt de Données de Santé de l'AP-HP
Collecte des échantillons de tissus humains pour l'étude *in situ*

Novembre: Soumission aux autorités du protocole de l'étude IMPACT-CTEPH

4 bases de données d'angioscanners créées



2 doctorantes formées



2021

Septembre: 1ère version de l'algorithme de détection des signes radiologique de l'HTP-TEC
Obtention d'une cohorte de 14 cochons HTP-TEC et 12 cochons contrôles

Octobre: Avenant au protocole de l'étude IMPACT-CTEPH pour faciliter les inclusions de patients

4 radiologues formés à l'angioplastie



>12 communications lors de congrès



2023

Mai: Fin des travaux initialement prévus dans le WP2

Juin: Fin des inclusions pour l'étude IMPACT-CTEPH avec l'objectif du 96 patients inclus atteint

Octobre: Séminaire DESTINATION CTEPH 2024

Lancement de la formation à l'angioplastie pulmonaire par ballonnet

2 événements organisés et 1 à venir



6,5 années de projet



2025

2020



6 partenaires



>50 participants

Mars: Constitution des bases de données d'exams d'angioscanner: 500 scans HTP-TEC, 500 scans contrôles et 100 scans d'embolies pulmonaires aiguës

Juin: 1ère visite du 1er patient de l'étude IMPACT-CTEPH

Novembre: Identification de la surexpression du récepteur à l'endothéline ETA dans le muscle lisse des vaisseaux pulmonaires remodelés

2022



2 biomarqueurs de microvasculopathie identifiés



>19 publications scientifiques

Avril: Présentation des résultats du modèle de détection automatique des lésions HTP-TEC

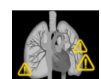
Juin: Observation d'une augmentation notable de la quantité d'ET-1 circulante et du récepteur ETA chez les cochons HTP-TEC

Octobre: Évènement A ROADMAP TO A CURE FOR CTEPH

2024



Critère de jugement principal évalué pour 95% des patients



650 angioscanners thoraciques exploités

Avril: Regroupement des travaux des tâches WP1.2 et WP1.4 pour obtenir un seul outil de détection des lésions HTP-TEC

Juin: Dernière visite du dernier patient de l'étude IMPACT-CTEPH

Décembre: Contribution au Protocole National de Diagnostic et de Soins de l'hypertension pulmonaire



THIS IS THE END.



Parcourez la grille et retrouvez tous les mots listés ci-dessous et découvrez le message secret. Les mots peuvent être cachés horizontalement, verticalement ou en diagonale.

T H A A N S K V M Y O R U F O N S M S H
R R E P A T L E A D I O N G O N R Y Y T
A Q Y H C N A N R U S T W O I E N P R N
D C T P A A C T G N K A L E S C E C M A
M Y A O F L I I O N Q L V N O R N I A L
S S S R X P N L I P A I I P T E C N R U
H L I P C X I A R B I D E E S B B O G G
P P E L N E L T E F H O N S X L X R O A
X W E D O E C I T U I S N Z E R Y H I O
Q E T T O B A O R U I A R D O R G C D C
H E M J C M M N A O J V O Y E H P R R I
A I X O P Y H E N W L M R T G M H K A T
E N D O T H E L I A L A R H Q L Y O C N
D E S T I N A T I O N A T R B O P X O A
I M P A C T C I L O B M E O B M O R H T
E M B O L I S M M G N U L M A P X H C R
Z G N O I T A L U G A O C B N A E U E I
E C W N J M U Y A L C A S U R R M J A A
A K Y G G P T C E J O R P S Q I I U G L
N O I T A Z I R E T E H T A C S A Z D A

ANR;	Hypertension;
Anticoagulant;	Hypoxemia;
APHP;	Hypoxia;
Arteriogram;	Impact;
Artery;	Inserm;
Balloon;	Janssen;
Catheterization;	Lung;
Chronic; Clinical;	Model;
Coagulation;	Models;
CTEPH;	Paris; project;
CTPA;	Pulmonary;
Destination;	RHU;
Dyspnea;	Saclay;
Echocardiogram;	Syncope;
Embolism;	Thromboembolic;
Embolism;	Thrombus;
Endothelial;	Trial;
Explants;	Vasodilator;
GE;	Veins;
HML;	Ventilation

Ne ratez pas le message caché !



**DETECTION, ASSESSMENT AND TREATMENT OF
CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION**

Contact us at contact.destination2024@aphp.fr



This work has benefited from a State funding managed by the National Research Agency according to the Investments for the Future program integrated into France 2030, under the reference ANR-18-RHUS-0006