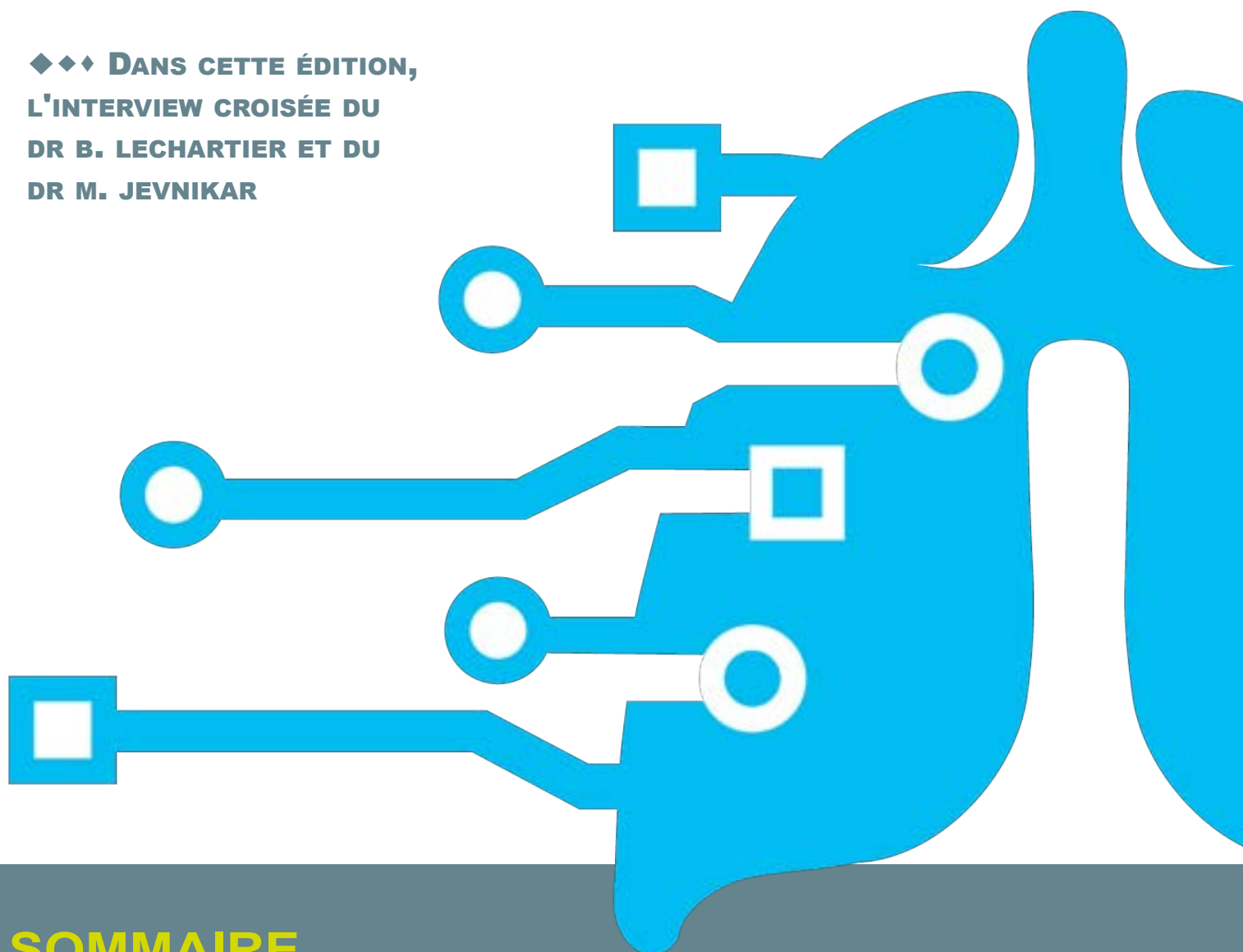




NEWSLETTER

EDITION 2022

◆◆◆ **DANS CETTE ÉDITION,**
L'INTERVIEW CROISÉE DU
DR B. LECHARTIER ET DU
DR M. JEVNIKAR



SOMMAIRE

- ◆ Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique : un succès de la multidisciplinarité
- ◆ Importance de la reconnaissance des symptômes et du diagnostic de l'HTP-TEC
- ◆ L'imagerie scanographique, outil de détection de l'HTP-TEC
- ◆ L'EDS et la Plateforme Mégadonnées en soutien de l'amélioration de la prise en charge des patients HTP-TEC
- ◆ Physiopathologie de la maladie des petits vaisseaux pulmonaires dans l'HTP-TEC expérimentale
- ◆ Inclusions dans l'étude IMPACT-CTEPH
- ◆ Retour sur les journées du réseau français de l'hypertension pulmonaire

Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique : un succès de la multidisciplinarité

Pr Gérald SIMONNEAU, Professeur  m rite (AP-HP)

Pr Marc HUMBERT, Responsable scientifique et technique du RHU DESTINATION 2024 (Hôpital Bicêtre AP-HP, Inserm UMR S 999 et Université Paris-Saclay)

Extrait de l'éditorial de La Lettre du Pneumologue • Vol. XXIV - n  2 - mars-avril 2021

Parmi les différentes causes d'hypertension pulmonaire, l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) représente probablement l'étiologie où l'on a observé le plus de progrès au cours de ces dernières années. Des données récentes rapportent une incidence cumulée d'HTP-TEC après une embolie pulmonaire aiguë comprise entre 0,5 et 1 %. Il est notable que, pour près de 25 % des patients atteints d'HTP-TEC, aucun antécédent d'embolie pulmonaire aiguë n'est mentionné, tandis que plusieurs facteurs de risque ont été rapportés. En revanche, aucune anomalie biologique, en particulier du système fibrinolytique endogène, n'a pu être démontrée. Jusqu'à présent, deux termes étaient utilisés pour décrire les patients symptomatiques présentant une occlusion thromboembolique chronique des artères pulmonaires en fonction de la présence ou de l'absence d'une hypertension pulmonaire au repos : l'HTP-TEC et la maladie thromboembolique chronique. La nouvelle définition de l'hypertension pulmonaire précapillaire avec l'abaissement du seuil de la pression artérielle pulmonaire moyenne de 25 à 21 mmHg associé à la baisse des résistances vasculaires pulmonaires de 3 à 2 unités Wood modifie ainsi la classification de patients auparavant considérés comme ayant une maladie thromboembolique chronique qui se retrouvent maintenant dans la classe des patients ayant une HTP-TEC. Pour résoudre ce dilemme terminologique, il est désormais proposé d'utiliser le terme générique de maladie pulmonaire thromboembolique chronique pour caractériser les patients symptomatiques qui

présentent à la scintigraphie des défauts de perfusion pulmonaire avec une ventilation conservée et des signes spécifiques de caillots sanguins organisés à l'angioscanner thoracique, l'imagerie par résonance magnétique ou l'angiographie pulmonaire conventionnelle après au moins trois mois d'anticoagulation efficace, ces patients pouvant avoir ou non une hypertension pulmonaire au repos.

Sur le plan physiopathologique

L'HTP-TEC est consécutive, d'une part, à l'obstruction chronique des artères pulmonaires par du tissu fibreux secondaire à l'organisation des caillots qui adh rent à la paroi des vaisseaux et, d'autre part, au développement d'un remodelage des artérioles pulmonaires (50-500  m de diamètre) identique à celui retrouvé dans l'hypertension artérielle pulmonaire et qui est prédominant dans le compartiment vasculaire perméable. Dans les territoires obstrués par les caillots chroniques, il existe également, en aval de l'obstruction des artères pulmonaires, un remodelage des veinules et des capillaires pulmonaires.

Sur le plan diagnostique

La scintigraphie pulmonaire de ventilation et perfusion planaire demeure l'examen de référence pour exclure une maladie pulmonaire thromboembolique chronique. Cependant, à l'heure actuelle, la plupart des services de médecine nucléaire utilisent la tomographie de ventilation perfusion par émission monophotonique (SPECT). L'angioscanner thoracique est l'examen de référence pour confirmer le diagnostic et faire le bilan des atteintes, en particulier lorsque l'on dispose de reconstructions biplanaires.

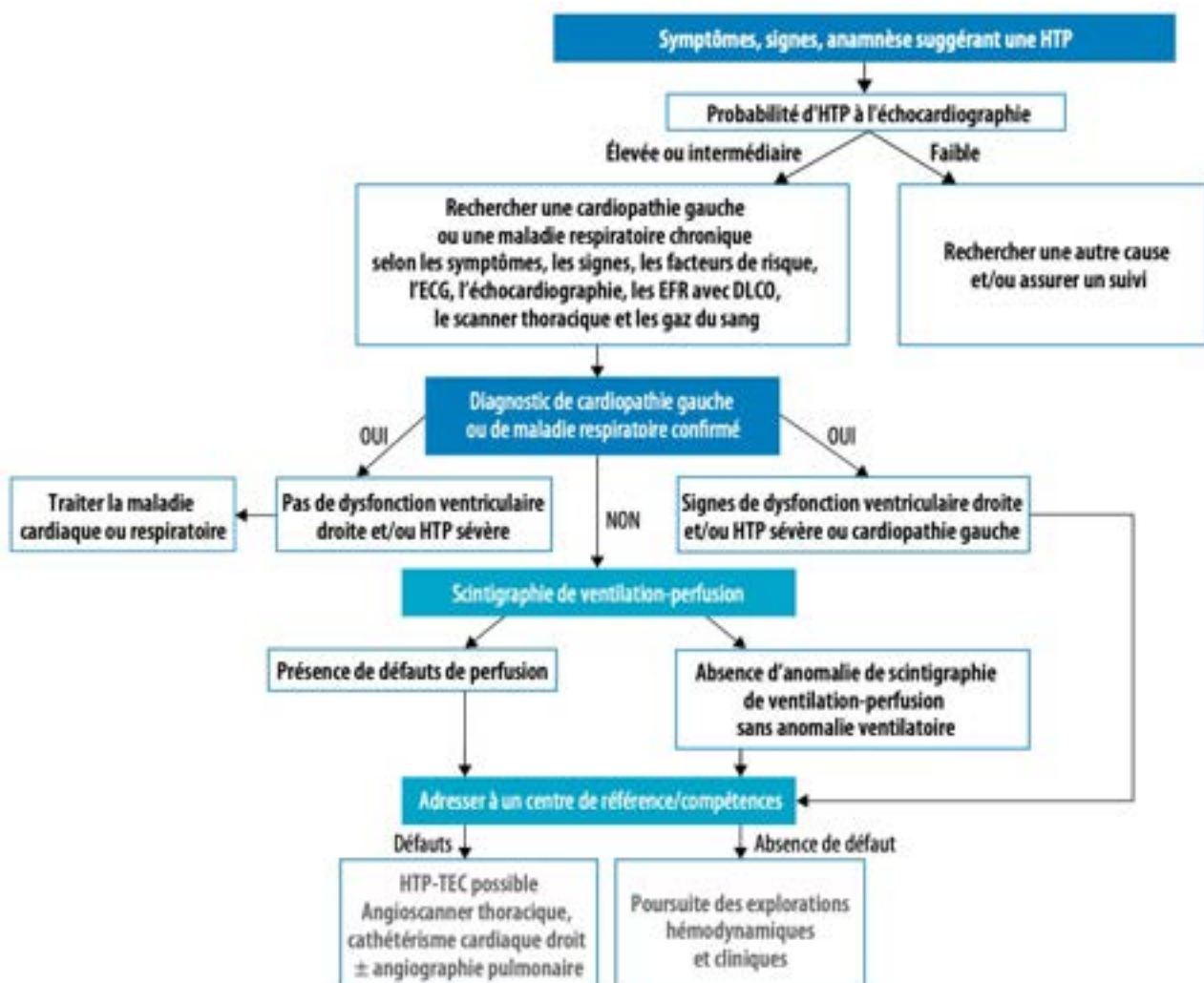
Sur le plan thérapeutique

Le traitement anticoagulant est la base du traitement médical. Il a pour objectif de réduire le risque de récidive de la maladie thromboembolique veineuse, au prix d'une augmentation du risque d'hémorrhagie. Dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse, les antivitamines K sont progressivement remplacées par les anticoagulants oraux directs, ils sont au moins

aussi efficaces que les antivitamines K, réduisent de 50 % le risque d'hémorragie grave, et cela sans surveillance biologique. L'endartériectomie pulmonaire est le traitement de choix quand le patient est jugé opérable après discussion multidisciplinaire dans un centre expert. Elle permet une amélioration majeure, tant hémodynamique que clinique, avec une mortalité postopératoire inférieure à 3%.

Chez les patients considérés comme non opérables ainsi que chez ceux dont l'état de santé est insuffisamment amélioré par la chirurgie, le riociguat est actuellement le seul traitement oral approuvé dans cette indication. Plus récemment, le tréprostinil sous-cutané a démontré son efficacité sur la distance parcourue au test de marche de 6 minutes. L'angioplastie des artères pulmonaires permet de traiter les

patients atteints de formes inopérables. Elle ne se conçoit que dans des centres experts, où l'efficacité après 5 à 6 sessions est remarquable, avec une baisse des résistances vasculaires pulmonaires de plus de 60 %. La mortalité est faible, voire nulle ; cependant, certaines complications restent fréquentes, en particulier les hémorragies intra-parenchymateuses dues à un traumatisme vasculaire au cours de la procédure. Des résultats récents suggèrent qu'un traitement médical qui permet de baisser la pression artérielle pulmonaire moyenne et les résistances vasculaires pulmonaires avant l'angioplastie pourrait entraîner une diminution de la fréquence de ces complications. Enfin, certains patients peuvent bénéficier de l'association successive de ces différentes options thérapeutiques (traitement multimodal).



ECG : électrocardiogramme ; EFR : explorations fonctionnelles respiratoires ; DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone ; HTP : hypertension pulmonaire ; HTP-TEC : hypertension pulmonaire thromboembolique chronique.

Approche diagnostique d'une hypertension pulmonaire thromboembolique chronique.

© La Lettre du Pneumologue 2021;XXIV(2):81-4.



De l'importance de la reconnaissance des symptômes et du diagnostic de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique

Interview croisée de Dr Mitja JEVNIKAR et Dr Benoit LECHARTIER

Propos recueillis par Stécy JOMBERT (AP-HP)



Dr Mitja JEVNIKAR
Pneumologue membre du centre de référence de l'hypertension pulmonaire à l'Hôpital Bicêtre (AP-HP)



Dr Benoit LECHARTIER
Pneumologue au service Pneumologie de l'Hôpital Universitaire de Lausanne (CHUV), Suisse

Pierre angulaire du RHU DESTINATION 2024, le centre de référence de l'hypertension pulmonaire est, entre autres, chargé d'organiser la filière de soin, de définir une stratégie de prise en charge et de coordonner les travaux de recherche. Parmi les pneumologues du centre impliqués dans le projet, Dr Mitja JEVNIKAR et Dr Benoit LECHARTIER sont particulièrement sollicités pour leur expertise pour la conception des outils d'aide au diagnostic et à la prise en charge. Venu de Suisse, Dr LECHARTIER (BL) a rejoint l'équipe depuis un an pour travailler sur l'HTP-TEC tandis que Dr JEVNIKAR (MJ), italo-slovène formé à Trieste et Modène, est arrivé pour se spécialiser sur les maladies vasculaires pulmonaires et continue d'œuvrer dans ce domaine depuis plus de cinq ans.

Des démarches différentes ont conduit ces deux pneumologues à intégrer le centre de référence. Le premier, dans le but d'acquérir de nouvelles compétences à faire valoir dans le réseau HTP-TEC en cours de création en Suisse, le second, en qualité de lauréat d'une bourse pour un an d'étude à l'étranger afin de parfaire sa formation.

1. Le RHU DESTINATION 2024 est entièrement consacré à l'HTP-TEC. Pouvez-vous rappeler ce qu'est cette maladie ?

BL : Il s'agit d'une complication rare (1 à 2%) d'une maladie fréquente (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde) où un caillot non résorbé conduit à l'augmentation de la pression dans les artères pulmonaires. Ceci engendre une difficulté à respirer, et peut mener jusqu'à l'insuffisance cardiaque. Cet impact peut être majeur, indépendamment de l'âge du patient, en termes d'autonomie et de périmètre de marche.

MJ : En effet, la maladie survient en raison de la résorption incomplète de lésions thromboemboliques (caillots) dans les artères pulmonaires. La présence de ces lésions est d'abord manifestée par des difficultés à respirer pendant l'effort, puis la maladie progresse pour causer un essoufflement même au repos, jusqu'à entraîner une insuffisance cardiaque voire le décès des patients.

2. Pour quelles raisons avez-vous choisi de travailler sur l'HTP-TEC ?

MJ : J'ai toujours été intéressé par les maladies vasculaires pulmonaires, de plus ce domaine a un fort potentiel de traitements possibles. Les progrès enregistrés au cours de ces 10 dernières années ont permis d'observer des avancées notables dues à l'utilisation de plusieurs types de traitements, notamment l'angioplastie pulmonaire et la thérapeutique médicamenteuse, qui améliorent l'état des malades.

BL : Effectivement, le domaine de l'HTP-TEC est en plein essor et ce projet RHU y contribue. Pour ma part, je suis en contact avec Pr

HUMBERT depuis 2019, et rejoindre le centre de référence me permet de bénéficier de cette expertise afin de l'appliquer ultérieurement à mon retour en Suisse. Ce centre reçoit un nombre de malades parmi les plus élevés au monde. Ainsi, les compétences acquises ici seront primordiales pour contribuer au réseau d'HTP-TEC qui se met en place en Suisse.

3. Pourquoi vouloir mettre en avant l'importance de la détection pour cette maladie ?

MJ : Contrairement à beaucoup de maladies pulmonaires que l'on ne peut que stabiliser ou en limiter l'évolution, l'HTP-TEC est parfois curable. Les avancées thérapeutiques pour traiter la maladie sont notables car par le passé il n'était pas possible d'observer une nette amélioration de l'état des malades voire leur guérison. Il est donc essentiel de détecter plus tôt la maladie pour éviter les complications et permettre à ces patients de retrouver une vie normale.

BL : Certains malades, qui ont une vie active et saine se retrouvent, suite à une embolie pulmonaire, immergés dans une situation où leur qualité de vie est très altérée, avec un impact majeur sur leur quotidien. Il s'avère donc capital d'améliorer la prise en charge de malades que l'on peut potentiellement guérir.

4. Vous mentionnez tous deux la possibilité de guérir les malades. Pourquoi le diagnostic des patients souffrant d'HTP-TEC intervient-il tardivement ?

BL : Dans la 1^{ère} phase, les malades vont signaler qu'ils sont essoufflés de manière inhabituelle et un médecin non sensibilisé n'interprétera peut être pas ces signes. Les malades peuvent également se convaincre que leur état est dû à l'embolie pulmonaire et ainsi banaliser leurs symptômes. La question qui devrait être posée par les soignants est : « Êtes-vous revenu strictement à votre état antérieur à l'embolie ? » Si ce n'est pas le cas, alors il faut lancer une recherche plus approfondie sur les causes de cet essoufflement.

MJ : Les symptômes sont similaires à ceux rencontrés dans plusieurs pathologies

pulmonaires (dyspnée à l'effort). Le diagnostic est également compliqué à poser en raison de la variété de la pathologie qui nécessite une certaine expertise pour reconnaître les signes cliniques souvent associés à des pathologies plus communes. A cet égard, l'angioscanner thoracique et la scintigraphie pulmonaire sont utilisés pour la détecter. A cela s'ajoute la difficulté de reconnaître la chronicité de la maladie sur les images par rapport à une embolie pulmonaire aiguë. Un œil non expert peut passer à côté et cela conduit la maladie à être sous-diagnostiquée. De plus, 20-30% des malades n'ont jamais eu d'embolie pulmonaire ou celle-ci était progressive sans épisode aiguë. Après avoir consulté 3 ou 4 spécialistes, ces patients sont adressés à un centre de compétence. In fine, il s'écoule environ 2-3 ans avant d'obtenir un diagnostic d'HTP-TEC ; années pendant lesquelles les patients ont une limitation à l'effort et un risque de complication voire de décès.

En outre, la progression de la maladie est difficile à établir. Elle est plus ou moins variable et on ne peut ni prédire comment elle va s'aggraver ni connaître les délais. Par conséquent, les centres reçoivent des patients dont la maladie est avancée et pour lesquels la prise en charge est plus difficile, parfois inefficace. Il est donc impératif de détecter les malades plus tôt pour augmenter les possibilités d'amélioration voir aussi guérison.

5. Comment l'HTP-TEC est-elle diagnostiquée ? Quelle est la prise en charge des patients HTP-TEC ?

MJ : Le diagnostic est établi à partir de l'imagerie thoracique et par un bilan hémodynamique par le cathétérisme cardiaque utilisé pour mesurer la pression pulmonaire. L'angioscanner thoracique est essentiel pour la localisation des lésions thromboemboliques et discuter la prise en charge chirurgicale ou médicale avec une décision collégiale de l'équipe. S'il y a prévalence de lésions accessibles via la chirurgie, alors des endartériectomies (opérations visant à retirer les caillots) seront pratiquées. Sinon, des angioplasties

pulmonaires à ballonnet seront préconisées. En cas de remodelage vasculaire dans les petits vaisseaux, un traitement spécifique est réalisable par voie médicamenteuse.

BL : La démarche diagnostique ne se fait pas partout de manière exhaustive, d'où les difficultés que l'on peut rencontrer pour poser le bon diagnostic. La disparité existant entre les centres de compétence et les hôpitaux ne possédant pas cette expertise peut contribuer à l'errance diagnostique. Il me semble important d'avoir des filières à suivre pour les malades dont les symptômes persistent et ainsi améliorer leur prise en charge.

6. Au vu de vos expériences internationales, en quoi la prise en charge de l'HTP-TEC en France diffère de celles rencontrées à l'étranger ?

MJ : En France, il y a une centralisation du soin avec un centre de référence permettant aux cliniciens de monter en compétences et de participer aux études qui sont particulièrement importantes pour les maladies rares. Ailleurs, les difficultés de centralisation ne permettent pas d'améliorer la gestion des malades et elles entraînent également une perte d'expertise.

BL : En Suisse, il est parfois difficile de regrouper un collège pour uniformiser les pratiques. Ceci a évolué ces dernières années, notamment grâce à certains médecins formés dans des centres expert comme Bicêtre ou l'Hôpital Marie Lannelongue.

7. Le centre de référence accueille régulièrement des médecins étrangers. Les équipes multiculturelles sont connues pour leur créativité et efficacité. Que pensez-vous apporter de différent du fait de vos profils internationaux ?

MJ : Dans mon cas, avoir appris dans différentes équipes me permet d'avoir une ouverture d'esprit. On acquiert plus de flexibilité en étant habitué à changer et à travailler avec plusieurs équipes. On apprend en permanence en travaillant hors de sa zone de confort. Être étranger conduit aussi à partir de zéro et à se remettre en jeu à chaque fois.

BL : Mon cursus était auparavant tourné sur la recherche fondamentale sur la tuberculose. Dans ce cadre, j'ai participé à plusieurs projets translationnels internationaux et suis donc familier de la méthode de travail en mode projet utilisée pour le RHU. A mon avis, tous les projets de recherche bénéficient d'une orientation internationale.

8. Selon vous, quels en sont les avantages pour l'équipe ?

BL : Mitja a une approche plus posée avec du pragmatisme positif. Cela aide à démystifier des situations qui paraissent compliquées et lui permet de garder son calme en situation de stress.

MJ : Benoit apporte des connaissances avec une vision non seulement clinique mais également celle d'un chercheur qui considère les aspects physiopathologiques souvent mis de côté par manque de temps.

9. De votre côté, quels bénéfices en tirez-vous ?

BL : Participer au projet permet d'être moins accaparé par le côté clinique et laisse du temps pour approfondir des sujets. De surcroît, c'est une occasion de travailler dans un centre expert avec autant de personnes impliquées pour une maladie rare et la possibilité de bénéficier d'un nombre important d'experts internationaux. Étant amené à prendre des responsabilités dans le domaine de l'hypertension pulmonaire à Lausanne, cela me permet d'acquérir des compétences à exporter et d'établir des relations sur le long terme. Concernant le volet recherche, cela permet de voir comment les radiologues, pneumologues et ingénieurs interagissent au sein du projet, notamment au travers de la collaboration avec l'Hôpital Marie Lannelongue. Cette expérience sera un atout majeur pour développer des projets de recherche en Suisse.

MJ : La participation à un projet aussi important est pour moi un plaisir. L'argument est très intéressant et essentiel pour la prise en charge de cette pathologie. Il y a un intérêt de santé globale avec la détection précoce de la pathologie. Être en partie responsable de ce projet est pour moi un

motif de très grande satisfaction.

10. Pour conclure, comment aider à ce que l'HTP-TEC soit mieux détectée ?

MJ : Cela passe par des projets d'éducation médicale générale destinés aux collègues afin de leur permettre de reconnaître l'HTP-TEC. D'ailleurs, le lot de travail n°1 du RHU DESTINATION 2024, qui traite des aspects diagnostiques à partir de l'imagerie, aura un rôle majeur. En ce moment, des initiatives pour sensibiliser sur l'HTP-TEC, notamment l'élaboration de fiches explicatives, sont en cours.

BL : Pneumologues, cardiologues et angiologues doivent être particulièrement sensibilisés à cette

entité diagnostique. L'HTP-TEC est une interdépendance entre le cœur et les vaisseaux pulmonaires. Le scanner pulmonaire est regardé de façon différente au centre de référence, où l'on accorde plus d'importance aux vaisseaux pulmonaires. Un pneumologue non sensibilisé se focalisera avant tout sur l'état des poumons et moins sur leur vascularisation.

"Le progrès naît de la diversité des cultures et de l'affirmation des personnalités."

Pierre Joliot-Curie

Plus d'information sur l'HTP-TEC : https://fr.wikipedia.org/wiki/Hypertension_pulmonaire_thromboembolique_chronique

IMAGERIE & HTP-TEC

L'imagerie scanographique, outil de détection de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique

*Dr Hugo PASQUIER, Leader du WP1
(GE Healthcare)*

Le diagnostic de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) repose essentiellement sur l'analyse de l'imagerie vasculaire pulmonaire du scanner thoracique qui est le standard de référence. En effet, ce dernier permet une acquisition rapide de l'ensemble du volume pulmonaire avec une excellente résolution spatiale et temporelle offrant la capacité d'évaluer de manière exhaustive les signes vasculaires d'obstruction chronique des artères pulmonaires. L'angioscanner pulmonaire permet également l'identification d'anomalies morphologiques au

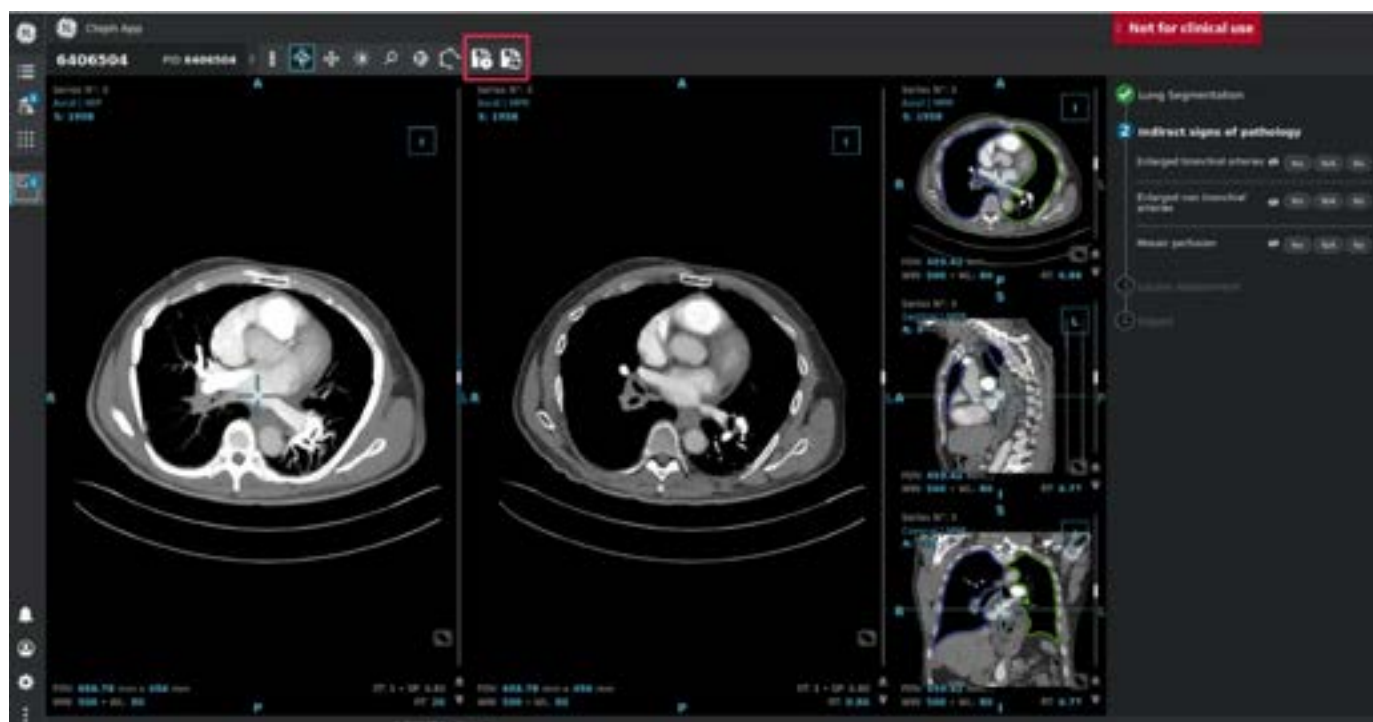
niveau des structures cardiopulmonaires caractéristiques de l'HTP-TEC qui peuvent être manquées en échocardiographie.

Malgré l'excellente sensibilité et spécificité du scanner thoracique pour le diagnostic de l'HTP-TEC, l'identification et la caractérisation de l'ensemble des lésions demeurent chronophages et complexes. Les examens restent difficiles à lire et de multiples étapes de reconstruction manuelle des images sont nécessaires pour décrire la localisation et l'étendue des lésions ciblées.

Les pneumologues et radiologues de l'Hôpital Bicêtre annotent actuellement les signes radiologiques de l'HTP-TEC sur plusieurs centaines d'examens au sein d'une solution de visualisation spécialement développée dans le cadre de ce projet. Les premiers examens enrichis sont d'ores et déjà utilisés par les ingénieurs de GE Healthcare pour le développement d'outils de post-traitement

des images, basés sur l'intelligence artificielle, visant à détecter et caractériser automatiquement et rapidement les éventuelles obstructions

chroniques des artères pulmonaires et autres signes caractéristiques de l'HTP-TEC.



Capture d'écran de l'outil d'annotation des images développé dans le cadre du projet

L'EDS et la Plateforme MégaDonnées en soutien de l'amélioration de la prise en charge des patients HTP-TEC

Dr Marzieh KOHANDANI-TAFRESH, Clinical data scientist (AP-HP)

Aurélien MAIRE, Responsable secteur imagerie de la Plateforme MégaDonnées (AP-HP)

Stécy JOMBERT, Manager de projet (AP-HP)

Les activités menées dans le cadre du premier lot de travail du projet permettront au RHU DESTINATION 2024 d'apporter une réponse globale au traitement de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) en proposant un parcours de soins complet aidant au dépistage précoce, à la planification thérapeutique et à l'accompagnement au traitement interventionnel. Ceci sera possible grâce à l'emploi d'outils d'intelligence artificielle (IA) génériques dont

la combinaison apportera une solution unique et pertinente améliorant la prise en charge des patients. A cet effet, un éventail de solutions sera proposé pour :

- aider au diagnostic,
- assister la planification thérapeutique,
- personnaliser la prise en charge des patients pour le traitement interventionnel et
- faciliter la communication multidisciplinaire à partir des représentations 2D et 3D simplifiées et des rapports standardisés des lésions

La plateforme mégaDonnées de l'AP-HP, hébergée au sein de l'Entrepôt de Données de Santé (EDS) de l'AP-HP, est la structure qui accompagne le développement des outils d'IA nécessaires à l'atteinte de ces objectifs. Cette plateforme facilite l'exploitation de larges volumes de données de santé complexes et variées qui sont récupérés des différentes bases de données de soin de l'AP-HP. Ainsi, un espace de travail dédié et sécurisé, permet l'accès à la base de données de l'EDS contenant les données cliniques HTP-TEC dont

celles du PACS AP-HP (Picture Archiving and Communication System), ainsi qu'à l'ensemble des ressources nécessaires pour l'analyse et la visualisation de données massives, réservées pour le RHU DESTINATION 2024. L'ensemble des données disponibles pour le RHU, ont été standardisées (formats de données) et dé-identifiées en amont de leur l'exploitation, au sein même de la plateforme, ceci à l'aide d'outils développés en interne par les équipes de la plateforme mégadonnées de l'AP-HP.



Processus pour la livraison d'images adaptées aux besoins

Pour répondre aux nouveaux défis apportés par le RHU DESTINATION 2024, l'AP-HP met en place de nouvelles stratégies au sein même de la plateforme mégadonnées au travers d'un partenariat gagnant-gagnant avec GE Healthcare, une entreprise clé de l'imagerie médicale. Celui-ci se matérialise par la co-construction d'outils d'analyse et de valorisation des données qui en plus d'accompagner la réalisation du RHU DESTINATION 2024, ont été pensés pour être mutualisés à d'autres projets à venir. Dans ce partenariat et ce projet, GE Healthcare est le premier grand groupe qui relève le challenge de déployer ses nouveaux outils de façon pérenne dans l'environnement de l'EDS de l'AP-HP, au travers d'une plateforme complexe, multi-briques et multi-aspects, qui offre aux chercheurs et médecins de l'AP-HP de nouveaux outils d'annotation et de visualisation, spécifiquement pensés et adaptés aux problématiques adressées par le projet RHU.

Cette plateforme d'annotation inédite bénéficie pour son déploiement des expertises complémentaires des ingénieurs de la plateforme mégadonnées et de GE Healthcare,

ainsi que des médecins radiologues et pneumologues de l'AP-HP. A terme, elle permettra de fluidifier et accélérer l'annotation des images d'angioscanners thoraciques et la phase d'apprentissage des outils d'IA.

Ces images, qui sont au cœur des travaux, seront formatées par la plateforme mégadonnées avant d'être exploitées. Ce sera fait via un processus, incluant data mining, standardisation, dé-identification et anonymisation, mené notamment par Dr Marzieh KOHANDANI-TAFRESH, cheffe de projet technique et membre de l'équipe Imagerie. En étroite collaboration avec les ingénieurs de l'équipe Imagerie, elle suit chaque étape du projet, depuis la définition et la réalisation des besoins technico-fonctionnels jusqu'à l'accompagnement des médecins dans l'utilisation des outils déployés à l'EDS ainsi que des data scientists dans l'exploitation des données pour la recherche en intelligence artificielle.

Le grand nombre d'images, issues de la plateforme mégadonnées de l'AP-HP, disponibles pour le projet aidera le RHU DESTINATION 2024 à accroître la robustesse des outils d'imagerie, à affiner l'évaluation faite de l'état des patients et à standardiser la prise en charge des patients. Cela facilitera le parcours de soin des patients atteints de l'HTP-TEC et contribuera à réduire l'errance diagnostique.

RESSOURCES DE LA PLATEFORME MÉGADONNÉES :

- ~2 Po (2.000 To) D'ESPACE DISQUE
- ~1 500 COEURS (3 000 THREADS) CPU
- ~15 To DE RAM
- 80 GPU's : 24 NVIDIA P40, 32 NVIDIA V100, 24 NVIDIA T4

DONNÉES INTÉGRÉES PAR LA PLATEFORME MÉGADONNÉES :

- INTÉGRATION DE PLUS DE 10 APPLICATIONS MÉTIERS + IMAGERIE MÉDICALE + DONNÉES PHYSIO (EN COURS)
- FLUX D'ALIMENTATION QUOTIDIEN DE PLUS DE 30 Go
- 12 M DE PATIENTS, 30 M DE DOSSIERS PATIENTS
- 25 M D'ACTES, 25 M DE DIAGNOSTICS
- 350 M DE RÉSULTATS LABO, 70 M DE DOCUMENTS
- >6G D'IMAGES MÉDICALES

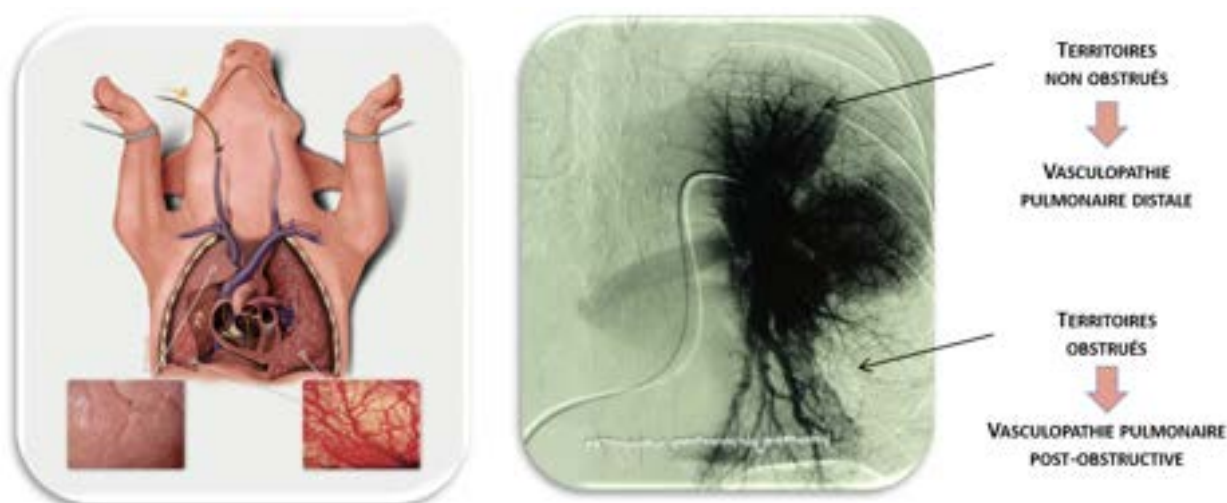
ACTIVITÉS PRÉ-CLINIQUE ET CLINIQUE

Physiopathologie de la maladie des petits vaisseaux pulmonaires dans l'HTP-TEC expérimentale

Dr Frédéric PERROS, Leader du WP2.2 (Inserm)

Les mécanismes de survenue et de développement de l'HTP-TEC font apparaître des territoires vasculaires pulmonaires soumis à des conditions de flux et de taux d'oxygène très différents : 1) Les territoires en aval de la thrombose et non perfusés sont des zones ischémiques à faible débit sanguin, 2) les territoires en aval de la thrombose et reperfusés par la circulation systémique (circulation bronchique) sont exposés à un débit, des pressions sanguines, et un taux d'oxygène élevés, 3) les territoires vasculaires recueillant la redirection du flux sanguin pulmonaire depuis les zones thrombosées sont soumises à un flux sanguin caractérisé par un hyper débit et un faible taux

d'oxygène. Chez les malades HTP-TEC, ces différents territoires ne ségrègent pas dans des zones anatomiques localisées du parenchyme pulmonaire. Cette mosaïque de territoires rend l'analyse des tissus explantés humains difficile à interpréter. Afin de disséquer les mécanismes physiopathologiques à l'œuvre sous ces différentes conditions, nous étudions dans le work package 2.2, un modèle porcin d'HTP-TEC dans lequel les territoires obstrués et non obstrués sont clairement isolés. Ce modèle mime fidèlement les conséquences hémodynamiques de l'occlusion proximal (modélisée par une ligature de l'artère pulmonaire gauche et une embolisation répétée du lobe inférieur droit) sur le lit vasculaire perfusé (ici le lobe supérieur droit) entraînant une microvasculopathie distale et des phénomènes d'angiogenèse. De plus, les caractéristiques anatomiques et physiologiques du système cardiopulmonaire du cochon sont un bien meilleur reflet des caractéristiques humaines que ne le sont celles des rongeurs.



Modèle porcin d'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique consistant en une ligature de l'artère pulmonaire gauche et une embolisation répétée dans le lobe inférieur droit.

Reproduced with permission of the © ERS 2021: European Respiratory Journal 41 (5) 1200-1206; DOI: 10.1183/09031936.00101612 Published 30 April 2013

Dans le WP2.2, nous recherchons des perturbations de 3 voies de dysfonction endothéliale : la voie de l'endothéline-1 (ET-1), du monoxyde d'azote (NO) et de la prostacycline (PGI2) dans les différentes zones fonctionnelles pulmonaires de ce modèle unique d'HTP-TEC développé au sein de notre consortium. Pour ce faire, nous analysons l'expression génique et protéiques d'acteurs clés de la stimulation et de la transduction des signaux de ces voies,

dans les différents territoires vasculaires décrits ci-avant. Le même type d'analyse est en cours sur les cellules et les tissus humains d'HTP-TEC (WP2.1 et WP2.3). En combinant les données humaines et expérimentales, l'objectif du WP2 est de justifier, le cas échéant, l'utilisation de traitements médicaux combinés ciblant la voie du NO et de l'ET-1 comme possible traitement médical de l'HTP-TEC.

Inclusions dans l'étude IMPACT-CTEPH

*Véronique JOUIS, Chef de projet
Kim MOLLET et Océane T'SYEN,
Attachées de recherche clinique
Unité de Recherche Clinique St-Louis
Lariboisière, Fernand Widal (AP-HP)*

Après des débuts ralentis par les conséquences de l'épidémie de Covid-19, le rythme des inclusions de l'étude IMPACT-CTEPH a augmenté. Un second avenant au

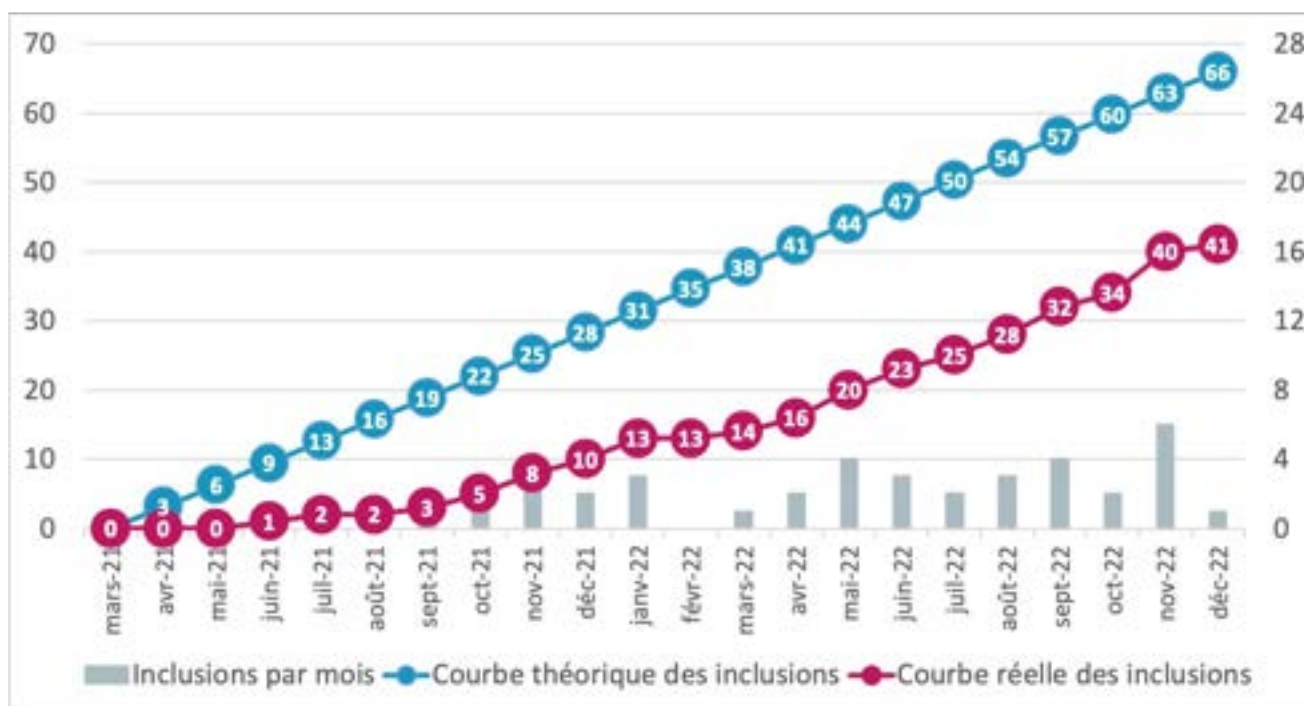
protocole, prolongeant la durée de validité des résultats des cathétérismes cardiaques droits ainsi que la durée de l'étude, a été validé par l'ANSM et le CPP en octobre 2022. L'objectif est d'atteindre les 96 patients inclus.

"Une dizaine de nouveaux cas d'HTP-TEC sont identifiés au cours des réunions hebdomadaires du centre de référence du réseau français d'hypertension pulmonaire. Nous sommes confiants de pouvoir inclure les 96 patients de l'étude sous réserve de maintenir un rythme d'une à deux inclusion(s) par semaine." Dr Xavier JAÏS, investigateur principal de l'étude.

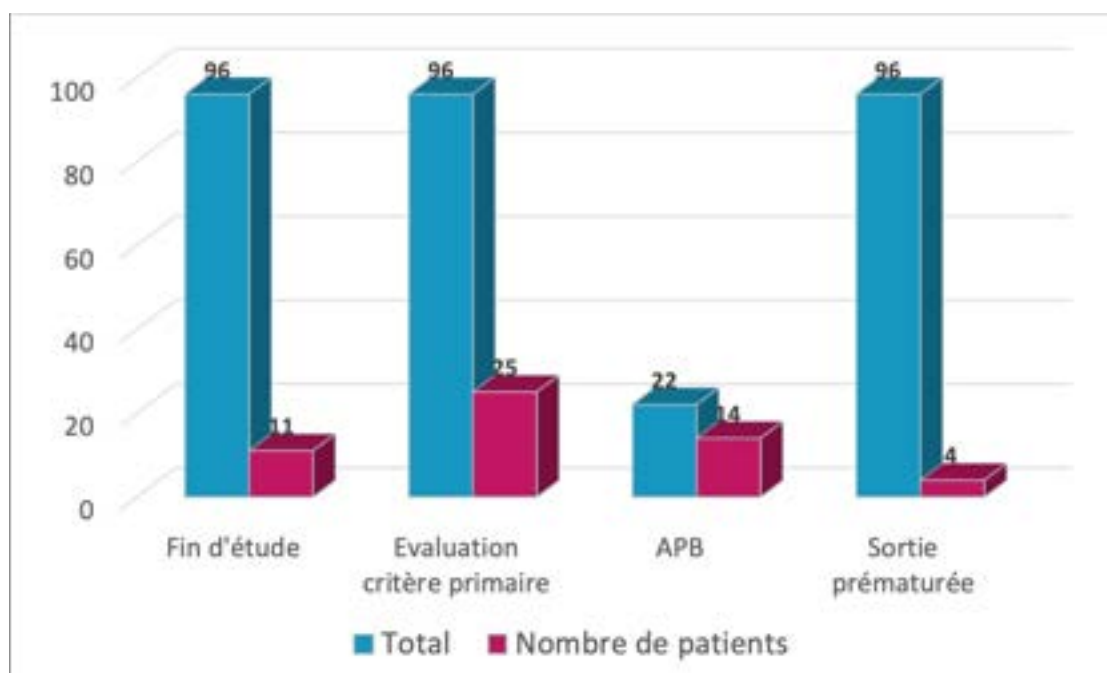
ÉTUDE IMPACT-CTEPH

LE 32^{ÈME} PATIENT A ÉTÉ RANDOMISÉ LE 4 OCTOBRE 2022 !

LE TIERS DES INCLUSIONS EST DÉPASSÉ !!!



ÉTUDE IMPACT-CTEPH : INCLUSIONS DES PATIENTS AU 15 DÉCEMBRE 2022



ÉTUDE IMPACT-CTEPH : CHIFFRES CLÉS AU 15 DÉCEMBRE 2022

✿ **MERCI À TOUS LES CENTRES QUI RENDENT CELA POSSIBLE** ✿
MAINTENONS UN RYTHME DE 4 À 5 INCLUSIONS/MOIS !

Retour sur les journées du réseau français de l'hypertension pulmonaire

Stécy JOMBERT, Manager de projet (AP-HP)

Les journées du réseau français de l'hypertension pulmonaire, organisées par le centre de référence, se sont tenues les 6 et 7 octobre 2022 à Paris. Cette rencontre a eu lieu en présentielle après un hiatus de 2 ans en raison de la pandémie. Ce fut l'occasion de partager les dernières connaissances sur l'évaluation de la sévérité de la maladie et sur les nouvelles cibles thérapeutiques, ainsi que de présenter les recommandations, pour les différentes catégories d'hypertension pulmonaire, qui ont été publiées fin août 2022. Outre les hypertensions pulmonaires des maladies obstructives et des pathologies interstitielles, l'HTP-TEC a été abordée, notamment via ses facteurs de risque, son algorithme diagnostique et la stratégie de prise en charge pour laquelle quelques changements sont retrouvés dans les nouvelles recommandations.

Cette actualisation de 2022 préconise, notamment, l'utilisation d'un traitement par AVK ou par AOD à l'exception des traitements phospholipides. L'approche multimodale, pour les formes opérables et inopérables, est le grand changement des recommandations. L'intérêt de celle-ci réside dans le ciblage de lésions localisées dans des

vaisseaux de tailles différentes. Ainsi, un traitement chirurgical par endartériectomie pulmonaire pourra être complété par une angioplastie pulmonaire, voire par un traitement médicamenteux pour traiter les lésions situées dans les vaisseaux inaccessibles. De plus, quel que soit le traitement retenu, un suivi sur le long terme est requis.

Pour les formes d'HTP-TEC inopérables, les recommandations de 2015 privilégiaient les traitements médicamenteux. Néanmoins, depuis que le bénéfice de l'angioplastie pulmonaire en complément du traitement médicamenteux (avec riociguat) a été démontré, notamment dans l'étude RACE, les nouvelles recommandations préconisent la combinaison de ces deux traitements. En effet, dans cette étude, les malades traités d'emblée par angioplastie pulmonaire présentaient trois fois plus de complications que ceux ayant reçu un traitement par riociguat au préalable.

Pour résumer, la stratégie de prise en charge a été simplifiée et l'approche multimodale sera proposée à beaucoup de malades. Il a également été précisé que pour l'hémodynamique pulmonaire, évaluée 3 à 6 mois après traitement, l'obtention de résistances inférieures à 3 unités Wood est considérée comme un retour à la normale.

L'objectif pour l'HTP-TEC demeure le retour à une vie normale des patients, contrairement aux autres formes d'hypertension pulmonaire.



Présentation des nouvelles recommandations pour l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique.

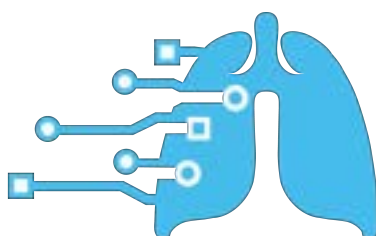


PROCHAINS ÉVÈNEMENTS



- ♦ **Colloque "Hémostase et Thrombose"**. Le 6 février 2023 à l'auditorium du bâtiment recherche, Faculté de Médecine Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre. <https://www.medecine.universite-paris-saclay.fr/actualites/colloque-hemostase-et-thrombose-06/02/23>
- ♦ **16th Annual Conference of the Saudi Association for Pulmonary Hypertension (SAPH2023)**. Du 16 au 18 février 2023 au Méridien, Al Khobar, Arabie Saoudite. <http://www.saphconference.com/index.php/welcome-message.html>
- ♦ **Pulmonary Hypertension: State of the Art and Therapeutic Opportunities** on Molecular and Cellular Biology. Du 25 au 28 juin 2023 à Eldorado Hotel & Spa, Santa Fe, Nouveau Mexique, États-Unis.
- ♦ **PH Professional Network Symposium**. Du 28 au 30 septembre 2023 à Arlington, Virginie, États-Unis.
- ♦ **ICC 2023**. Du 29 au 30 septembre 2023 à San Diego, États-Unis. <https://www.cteph-association.org/icc-2023.html>

Cette e-newsletter a pour objectif de communiquer sur l'activité du projet RHU DESTINATION 2024. Si vous souhaitez y partager des informations, merci de contacter la manager du projet.



DESTINATION 2024

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

Pour plus d'informations, écrivez-nous à contact.destination2024@aphp.fr



Ce travail a bénéficié d'une aide de l'État gérée par l'Agence Nationale de la Recherche au titre du programme d'investissements d'avenir intégré à France 2030, portant la référence ANR-18-RHUS-0006