



UE3C



# Guérir l'HTAP « fixée » demain ou jamais?

Marilyne Lévy  
Necker – UE3C



# GUERIR

- **Définition : délivrer une personne d'une maladie – retrouver la santé**
- Aucun traitement avant 1990, une quinzaine aujourd'hui
- On ne connaît pas la cause de l'HTAP idiopathique, on agit sur les intermédiaires, pas sur l'initiateur

# L'HTAP définition et classification (Nice 2018)

- 6<sup>ème</sup> congrès mondial : **mPAP > 20mmHg** / RVP > 3UI/ Pcap < 15mmHg
- HTAP = Groupe 1
  - 1.1 Idiopathique
  - 1.2 PAH with long term response to Ca blockers
  - 1.3 Héritable (BMPR2; ALK1; TBX4; EIF2AK4; KCNK3, SMAD4, Sox17....)
  - 1.4 Drugs and toxins induced (+diazoxide)
  - 1.5 Associated : Connective tissue dis; HIV; Portal; CHD; Schistosomiasis
  - 1.6 PVOD
  - 1.7 PPHN

# HyperTensionPulmonaire

- Groupe 2 : post capillary (PV stenosis; TPVR; Left heart, CoA..)
- Groupe 3 : PH due to lung diseases and / or hypoxia
  - BPD, CDH; T21; DAC; lung hypoplasia; surfactant
- Groupe 4 : due to pulmonary obstruction
- Groupe 5: PH of unclear mechanisms
  - Hematologic disorders
  - Systemic disorders
  - Complex CHD

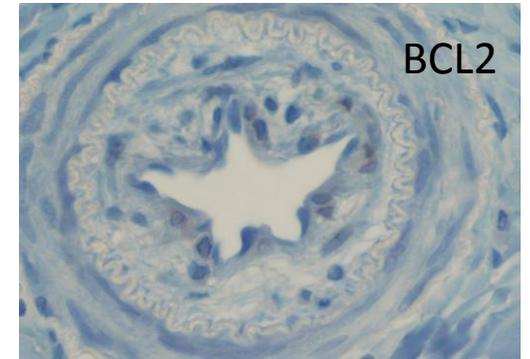
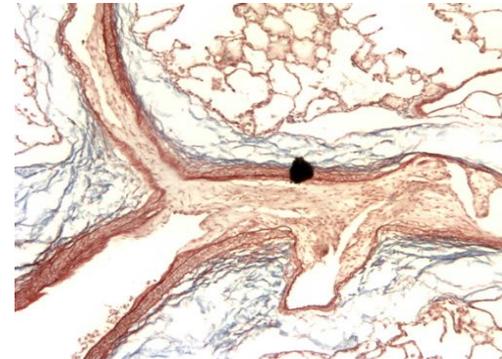
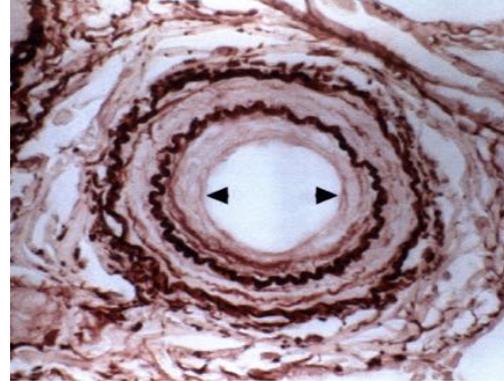
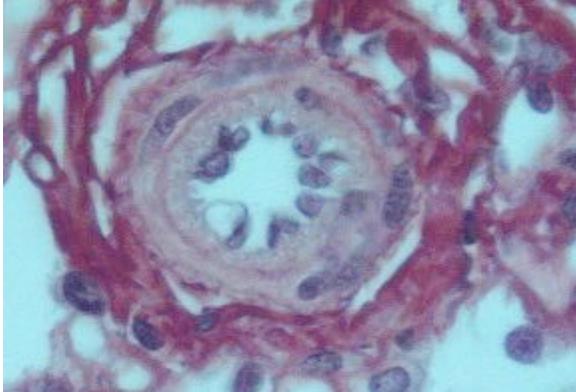
# HTP

- Groupe 2 : post capillary
- Groupe 3 : PH due to lung diseases
  - BPD, CDH; T21; DAC; lung hypoplasia; surfactant
- Groupe 4 : due to pulmonary obstruction
- Groupe 5: PH of unclear mechanisms
  - Hematologic disorders
  - Systemic disorders
  - Complex CHD

**Normalisation des pressions  
Après traitement de la cause**

## « fixée »

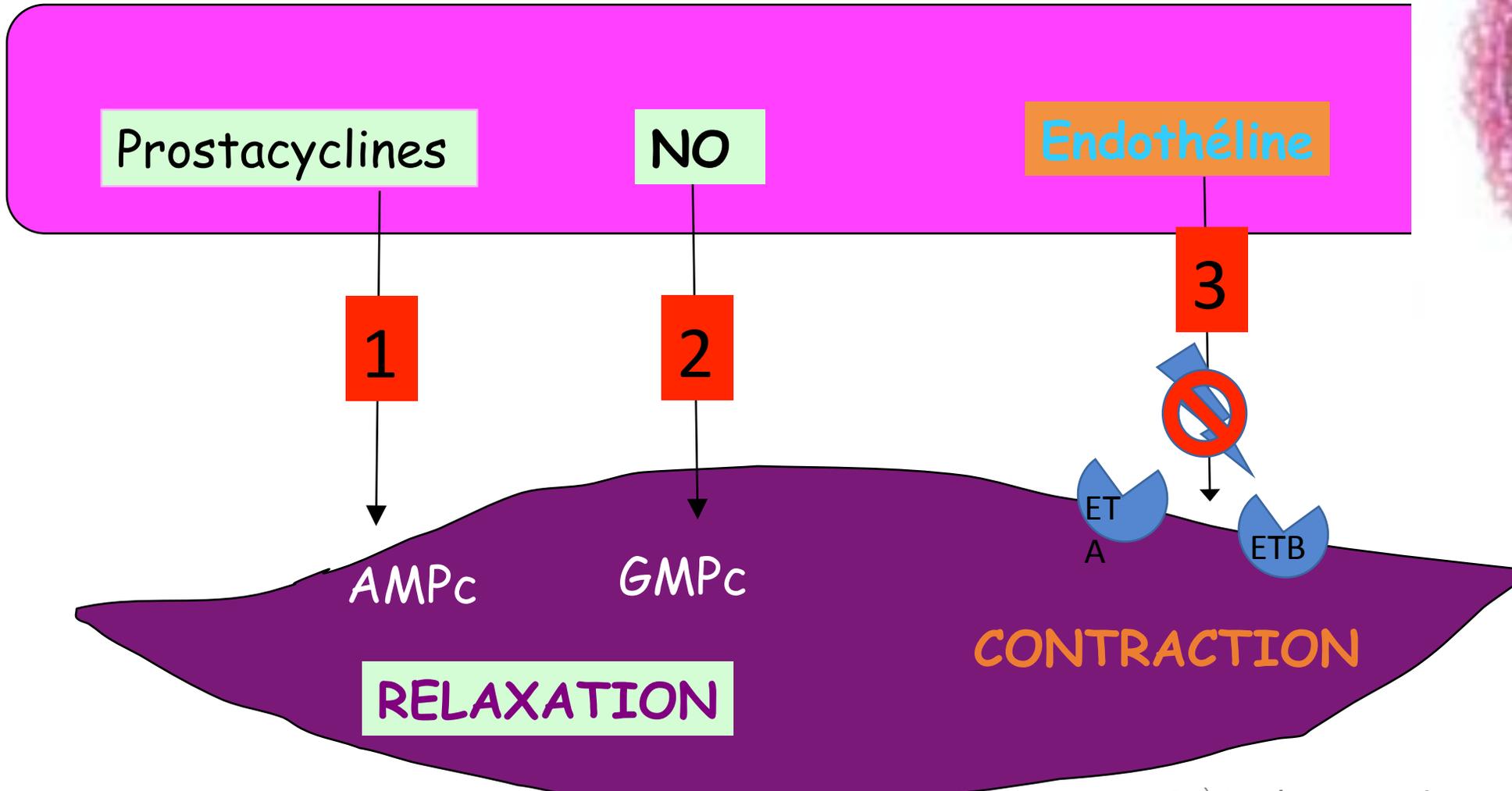
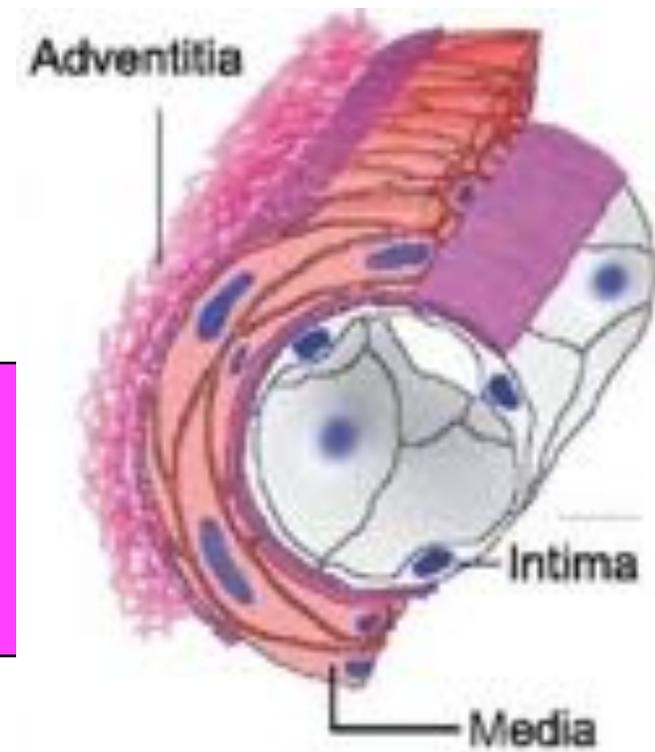
- Lésions histologiques irréversibles
- Lésions vasculaires avec fibrose intimale s'opposant à toute adaptation du lit artériolaire pulmonaire



# Demain ou jamais?

- Demain c'est déjà trop tard pour nombre de patients
- Daniel Sidi nous a tous enseigné :
- « ce que l'intelligence ne fait pas le temps le fera »
- Pas vraiment observé dans l'HTAP
- L'intelligence et la recherche AVANCENT à grands pas
- Et aujourd'hui?

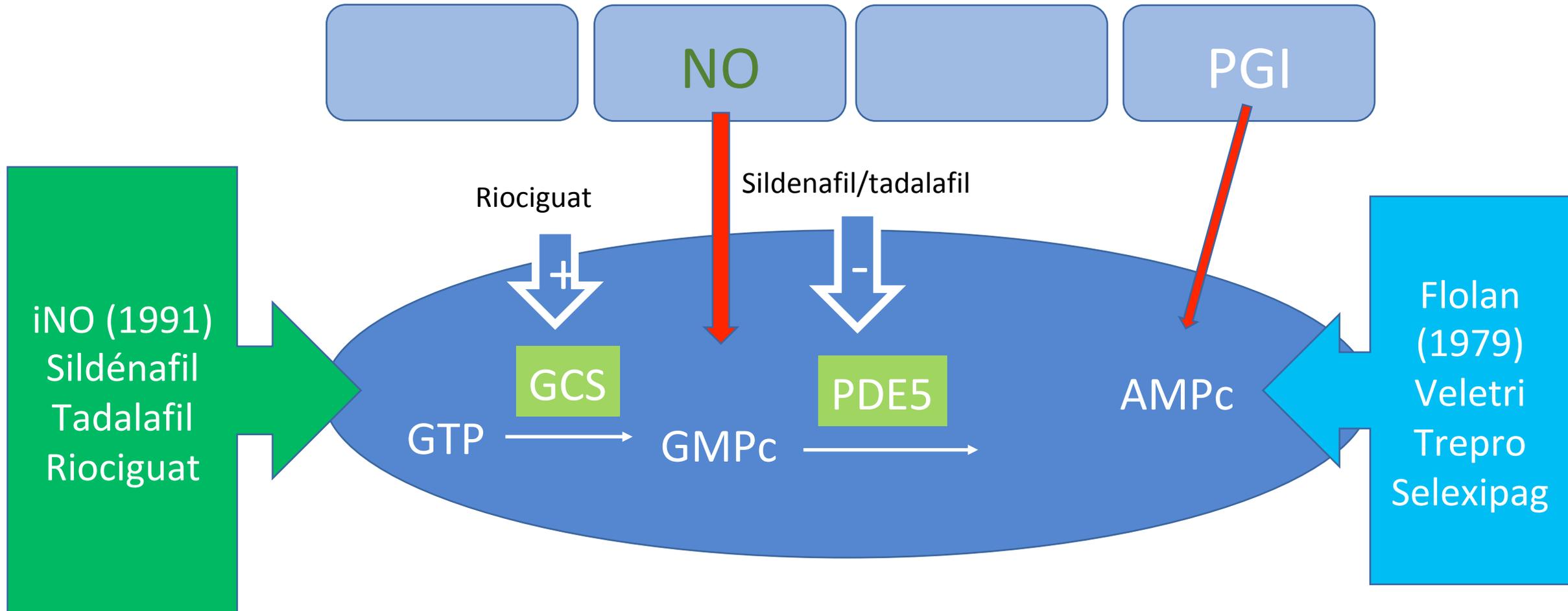
# Les traitements « vasodilatateurs »



# Activer la vasodilatation

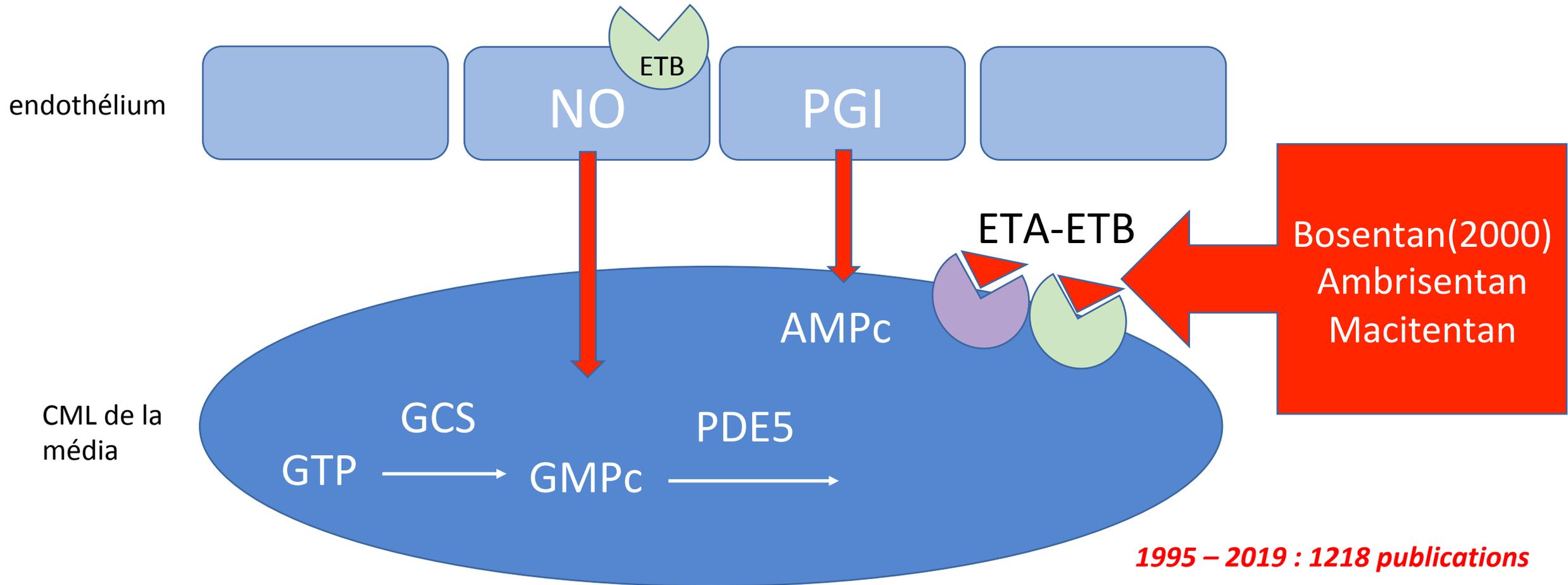
Voie du NO/GMPc

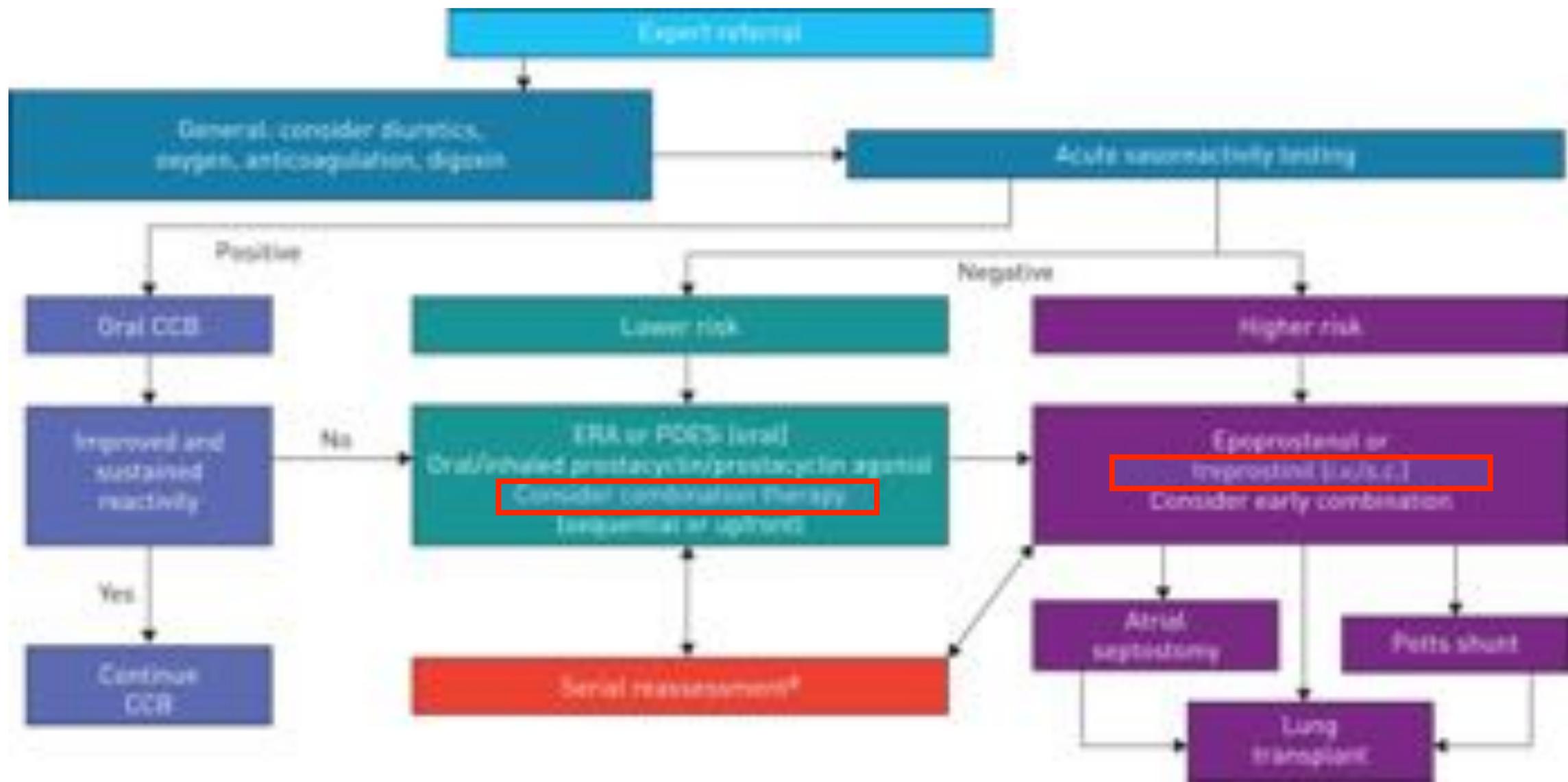
Prostanoïdes /AMPc



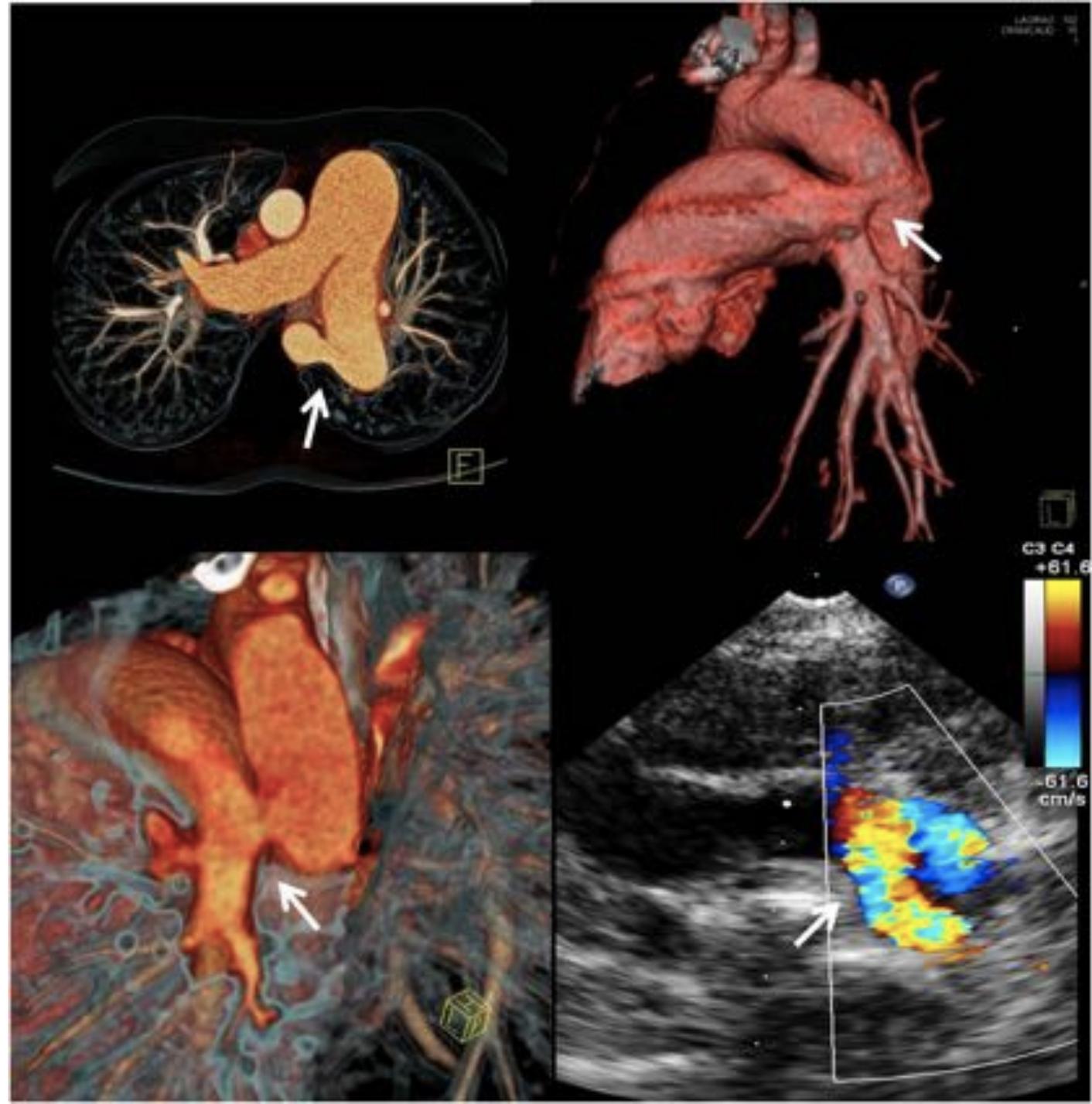
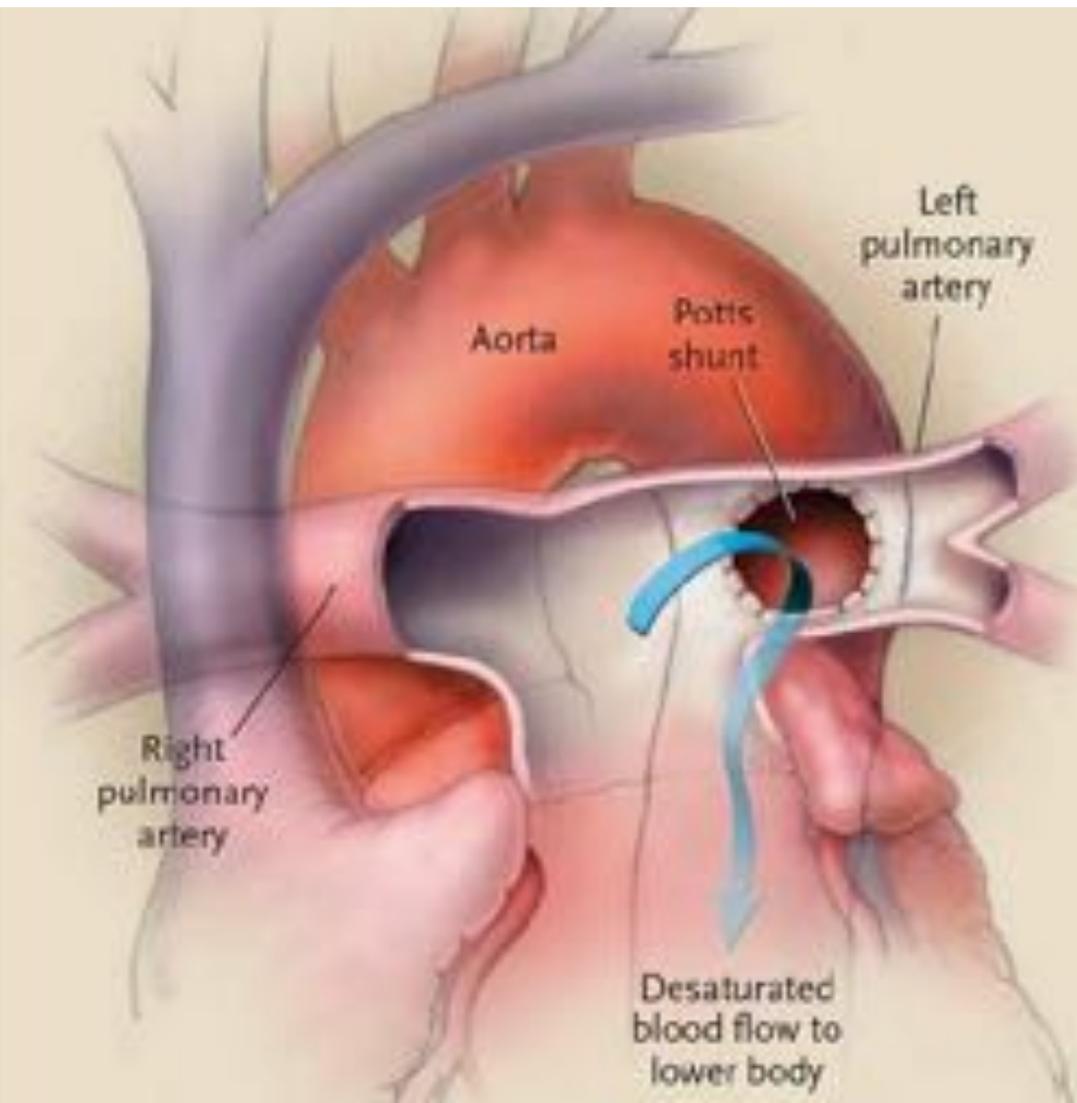
# Bloquer la vasoconstriction

## Antagonistes des récepteurs de l'endothéline



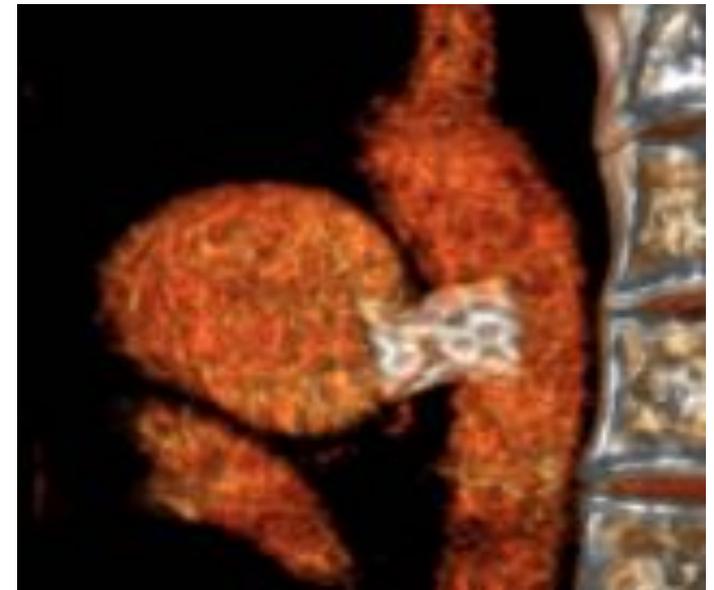
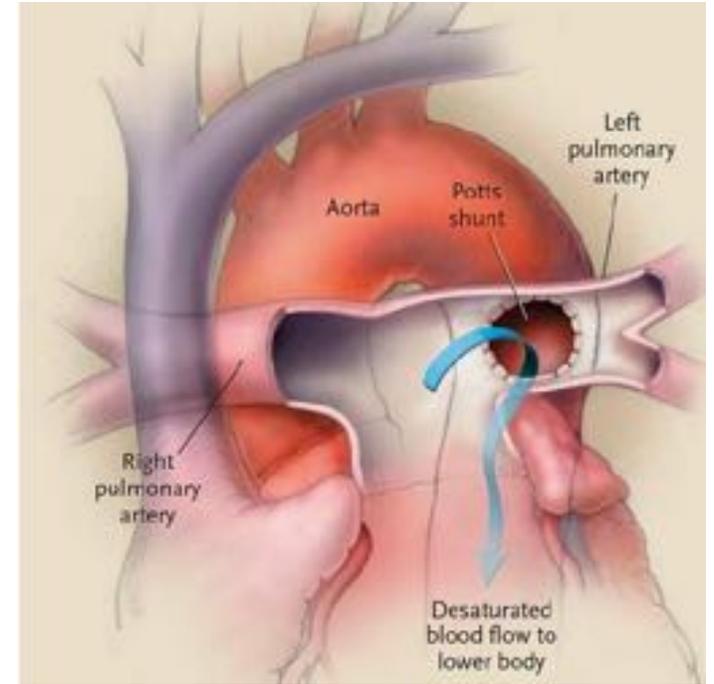


# Potts



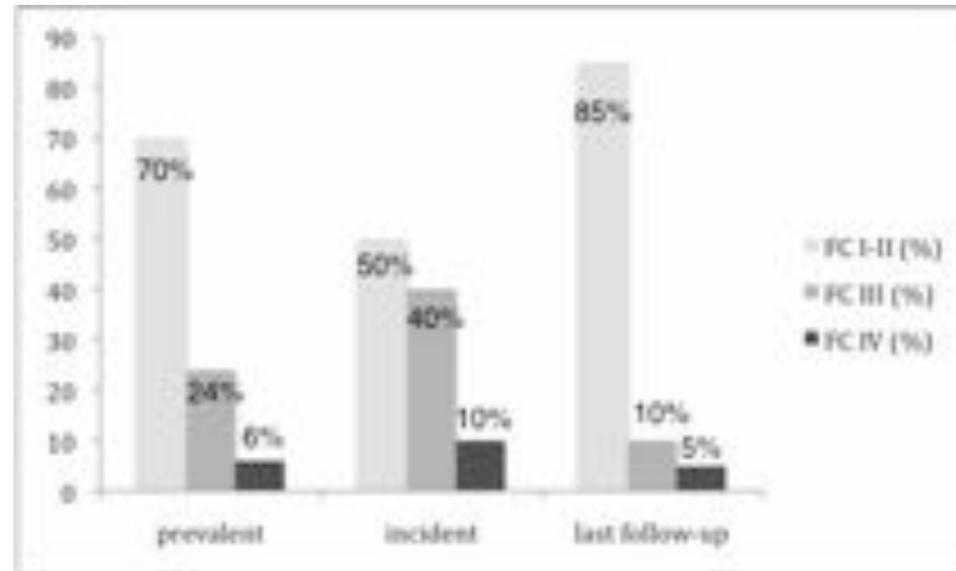
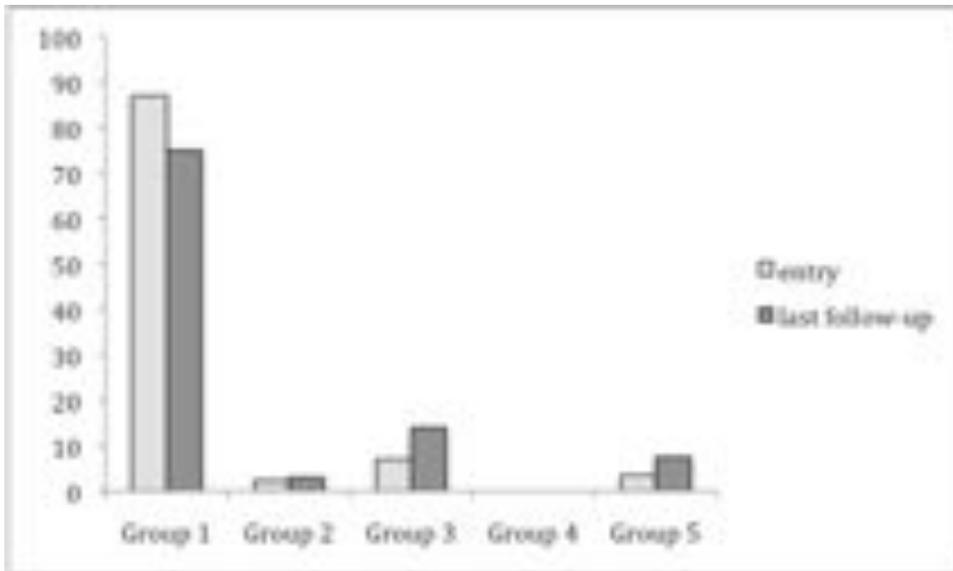
# Potts

- 21 procédure chirurgicale (4 DC)
- 6 stenting de petit canal
- 10 Potts percutanés (3 DC)
  
- Les décès sont survenus chez des patients opérés trop tard
- AVANT détérioration du VD
- Les mesures de PAP au KT ne sont pas le reflet de la réalité...



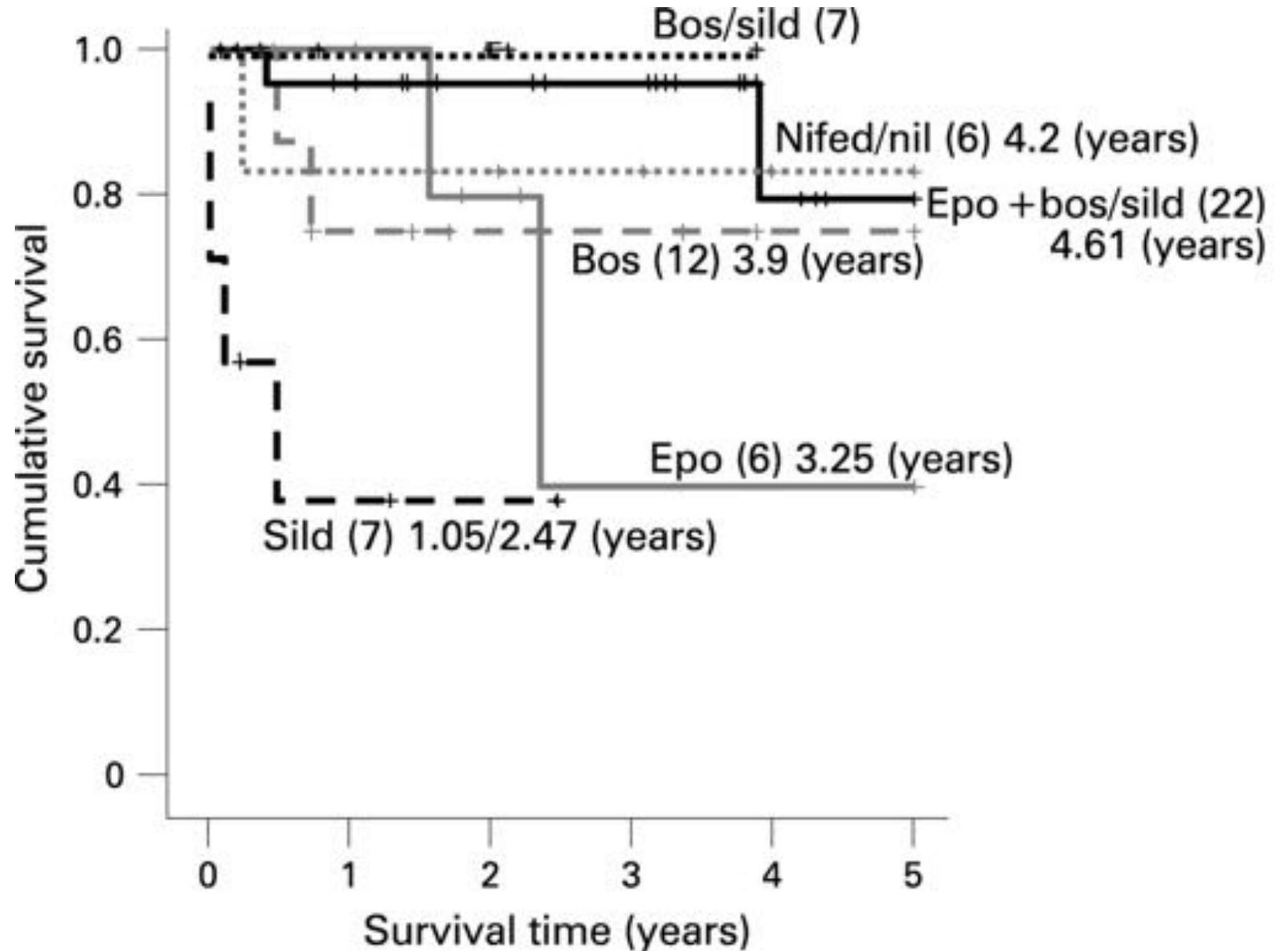


# Amélioration de la survie et de la qualité de vie n = 212

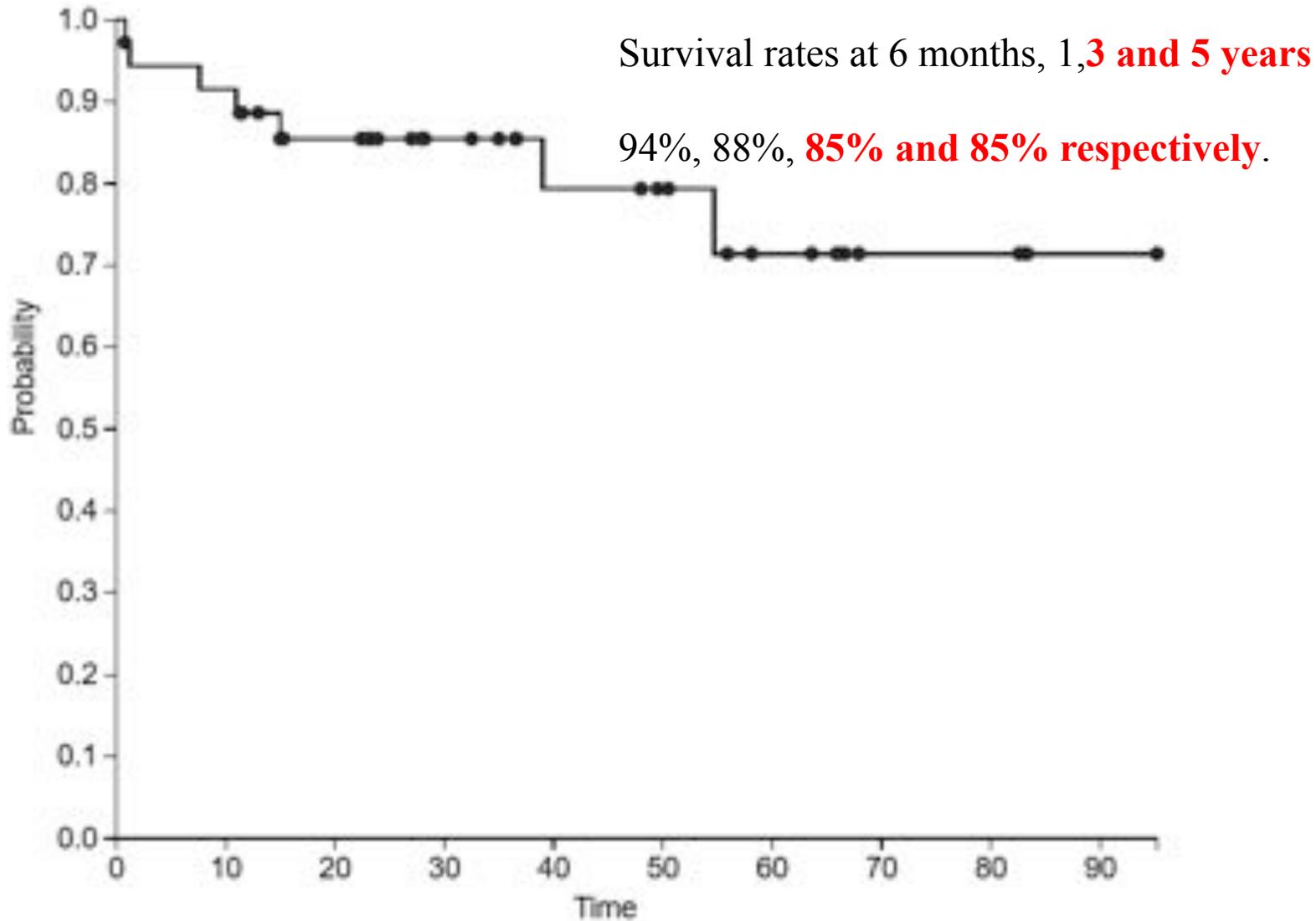


**SURVIE 94% à 3 ans**

Associations  
mieux que  
monothérapie

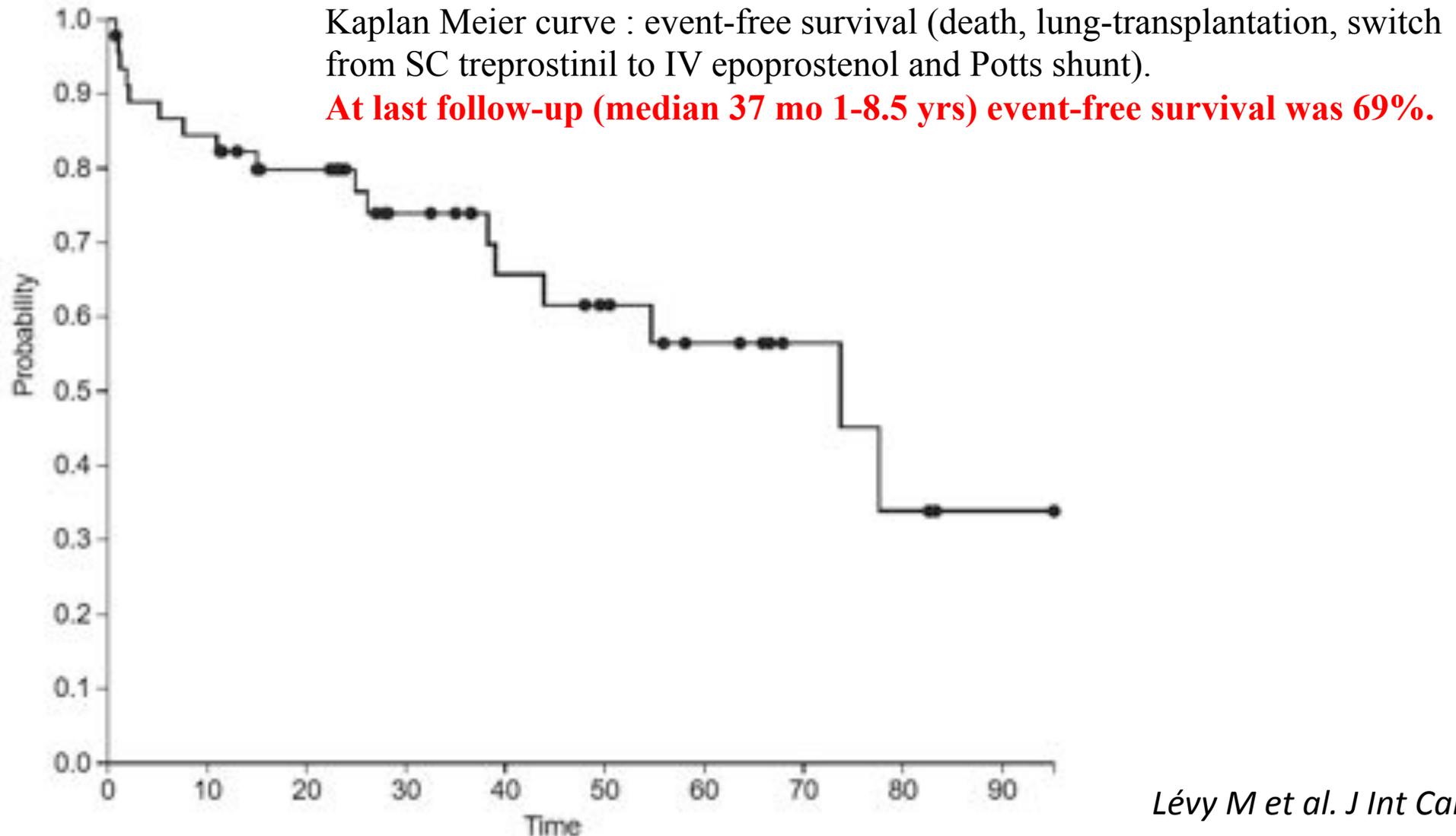


# Survie des patients sous trithérapie



	Pre-Treatment	at 6 months	Last FU
WHO FC I-II	4/56 (7%)	40/48 (83%)	30/36 (83%)
WHO FC III-IV	52/56 (93%)	8/48 (17%)	6/36 (17%)
Death		3 (5.3%)	10 (18%)
Potts		4	11
Tx		1	3 (5.3%)
6MWT (m)	335 ± 140	448 ± 102	455 ± 102
TAPSE	15 ± 4	17 ± 4	19 ± 5
NT-ProBNP	3293 ± 142	223 ± 388	876 ± 340
mPAP	63 ± 20	50 ± 28	
PVRi	16 ± 10	12 ± 10	

# Survie sans évènements graves



Maladie très grave malgré les traitements actuels

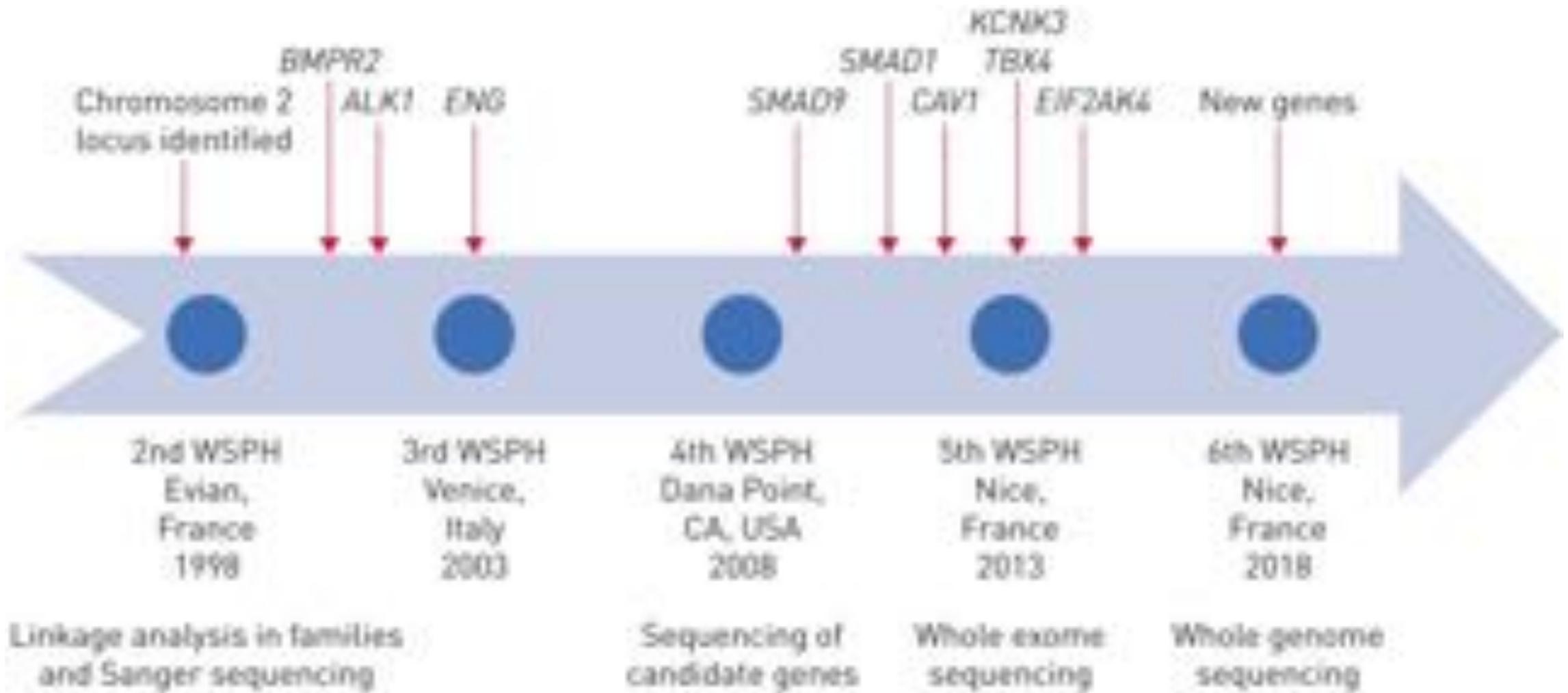
Voies thérapeutiques mécanistiques à développer  
autres qu'une simple modification de la vasoréactivité

Génétique

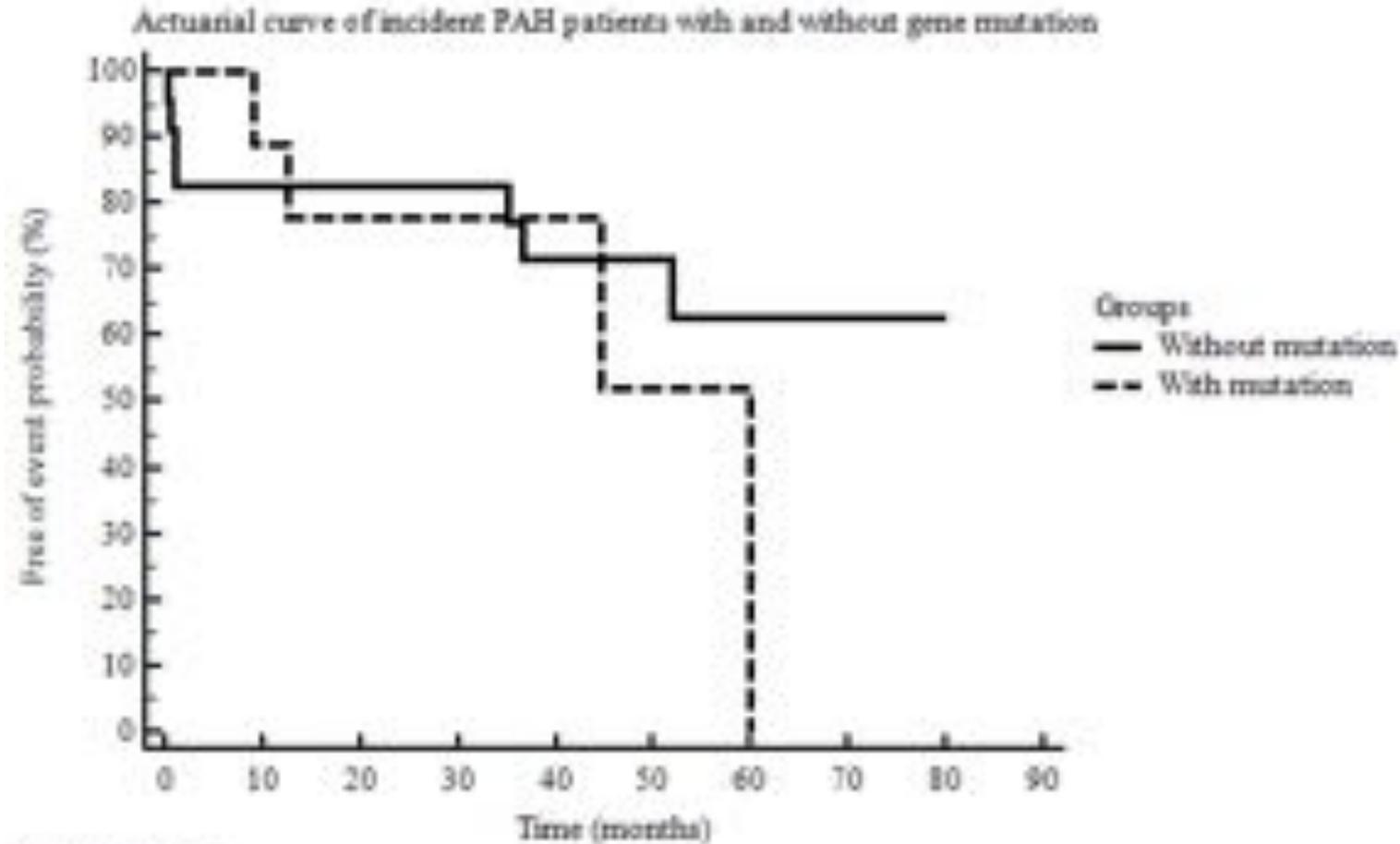
Inflammation

Métabolisme....

# Les gènes



# Génétique chez l'enfant (n=66 dont 40 i+hPAH)



Number at risk

Group: Without mutation

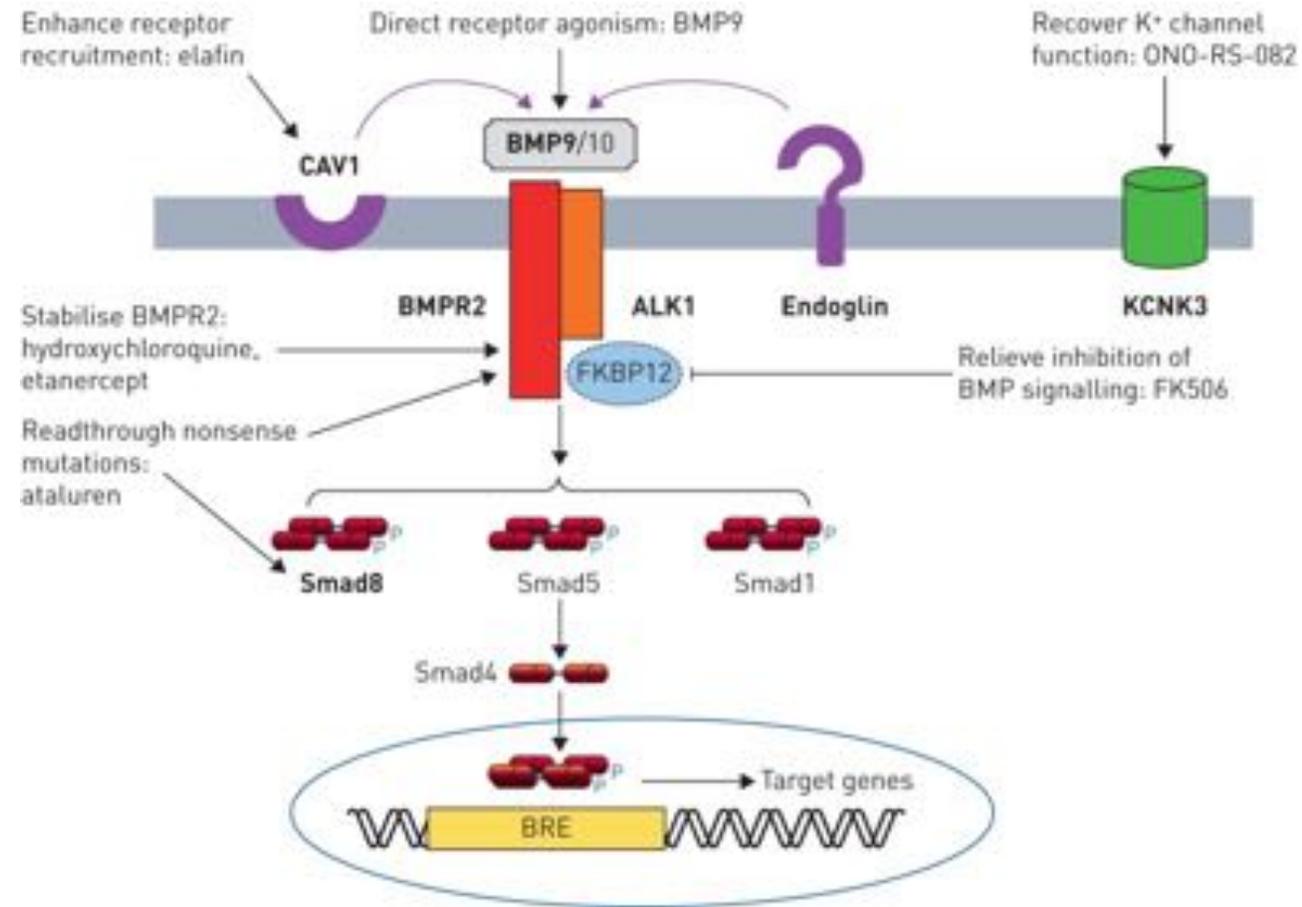
23 19 19 16 12 8 4 1 1 0

Group: With mutation

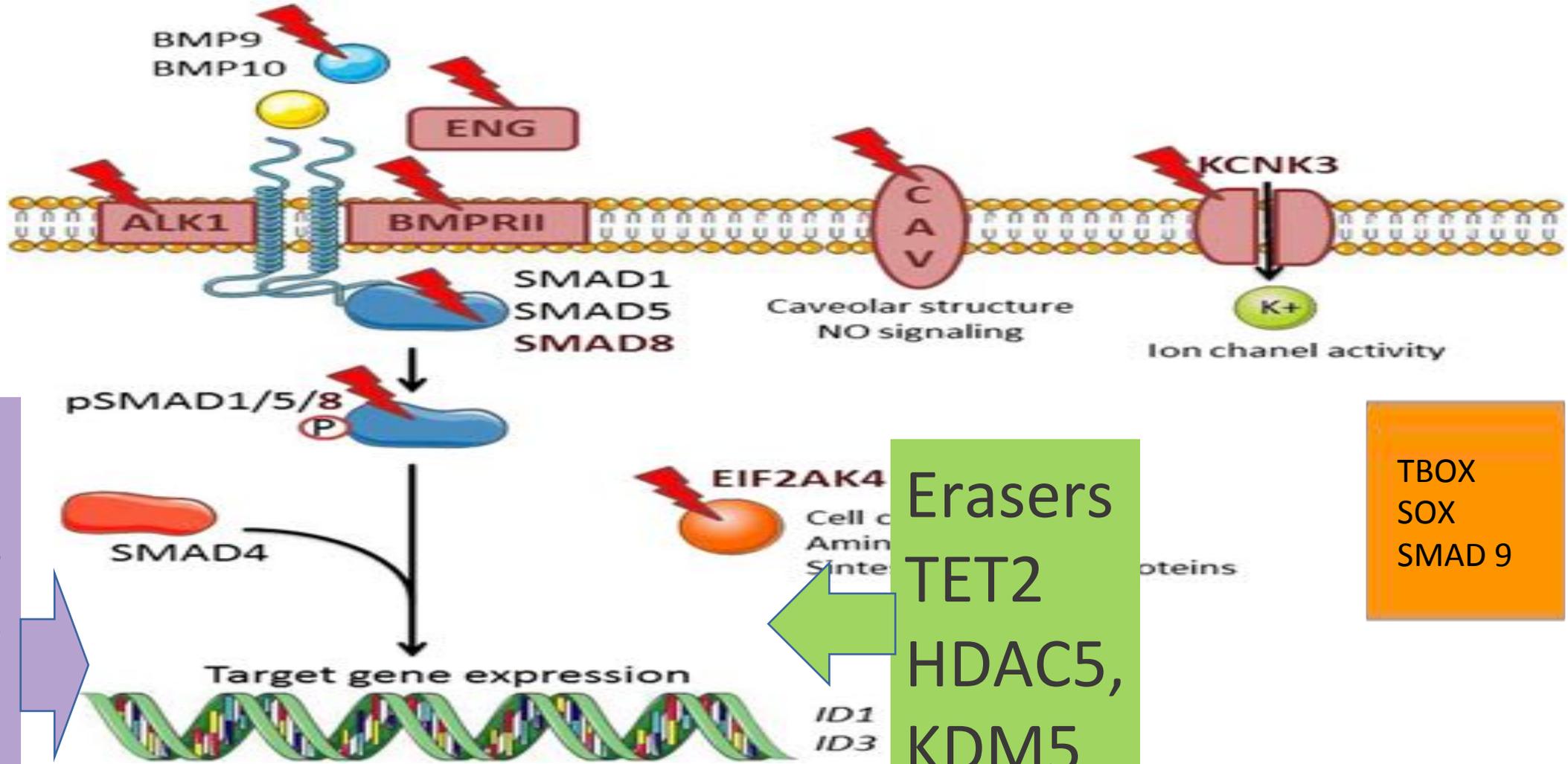
10 8 7 5 3 2 0 0 0 0

# La génétique et les cibles thérapeutiques de DEMAIN

- Enhancing BMPR2 signaling  
PPARgamma repair DNA (Morrell ERJ 2019)
- Selective BMP9 inhibition protects against PAH
- Genetically determined targets  
tacrolimus TGFB/BMPR2 phase 2



# Génétique et épigénétique en 2019



Writers  
DNMT1  
DNMT3  
HAT  
PMRT

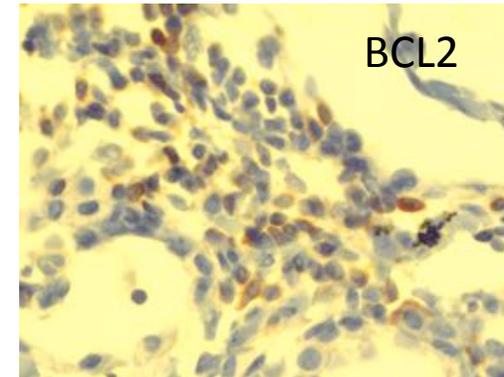
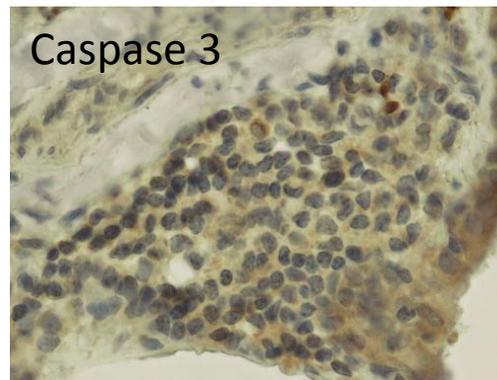
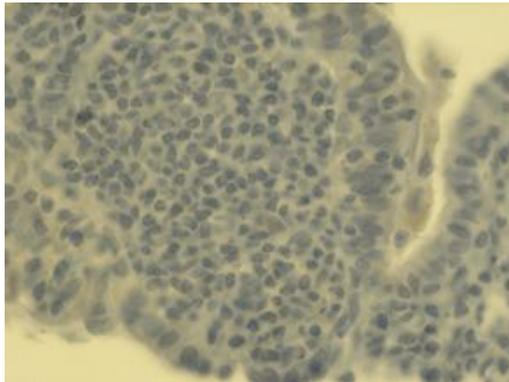
Erasers  
TET2  
HDAC5,  
KDM5

TBOX  
SOX  
SMAD 9

DNMT : DNA Methyl Transferase; TET : ten eleven translocation

# Rôle de l'inflammation

- Première autopsie d'HTAP en 1865 à Vienne : « endartérite pulmonaire oblitérante »
- Heath Edwards en 1958 décrivent des C inflammatoires

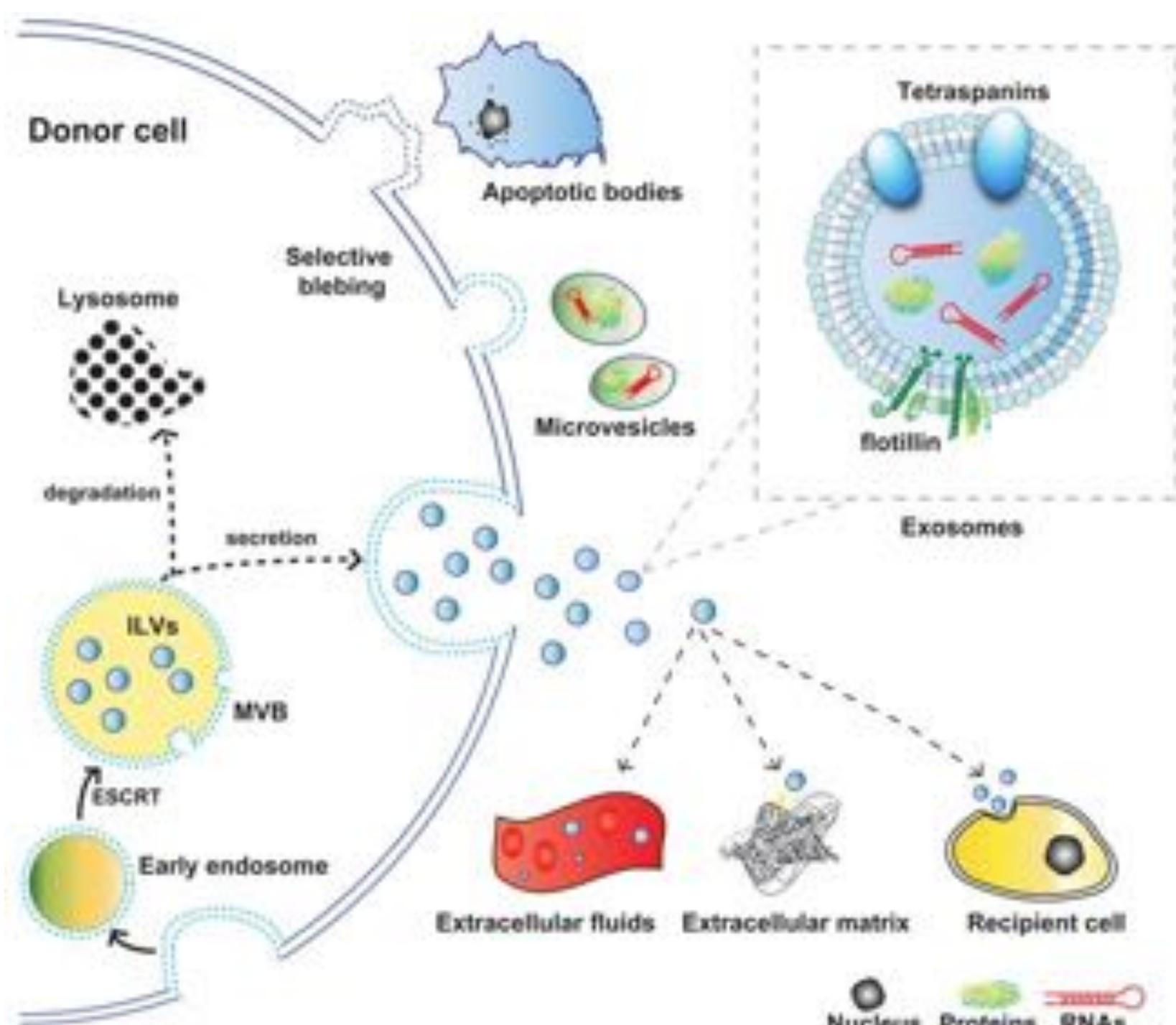


# Inflammation

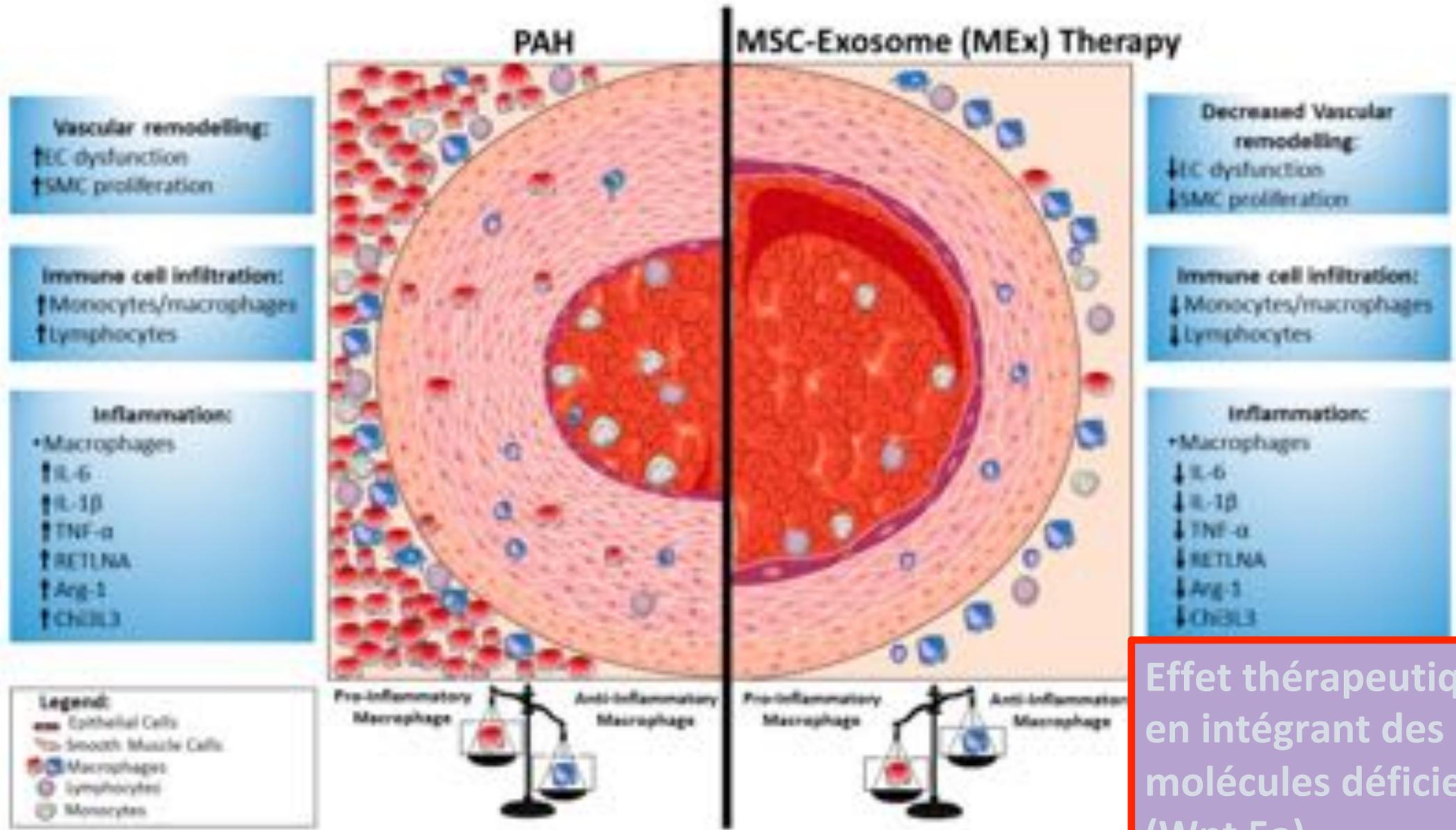
- IL6, IL6 receptors (Tamura et al. JCI 2018.128)
- Interféron
- Macrophages produisent PDGF (Sheikh et al. Cell Resp 2018;24:1152-65)
- Déficience en Lymphocytes Natural Killer induit PAH par production d'IL23 par les macrophages (Ratsep et al. AJP Lung 2018;315:L977-90)
- IL23 facteur d'autoimmunité via T humoral 17
- Lymphocytes T protègent les femelles de l'HTAP (Tamosiuniene Circ Res 2018;122:1689-922)

# Exosomes

Messenger intercellulaire  
Régulation énergétique  
SCM /EC via  
mitochondrie



E  
X  
O  
S  
O  
M  
E  
S



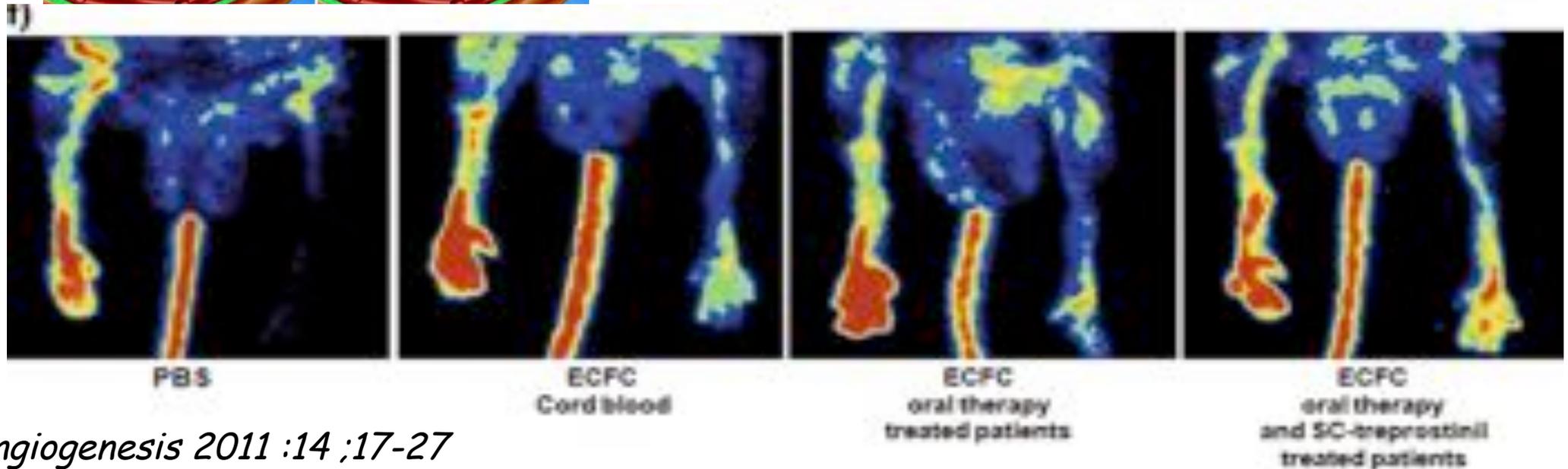
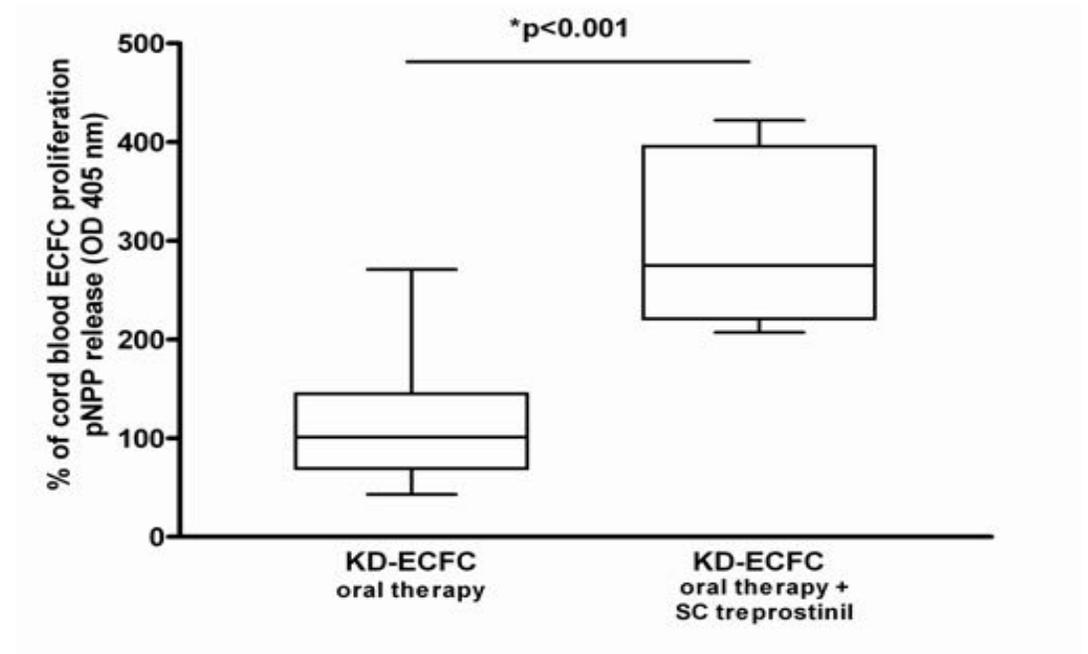
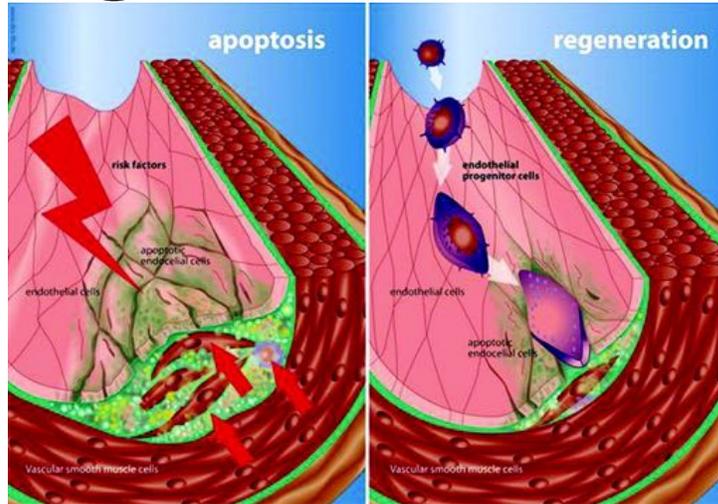
Effet thérapeutique en intégrant des molécules déficientes (Wnt 5a)

Willis GR. *Int J Mol Sci.*2018;19

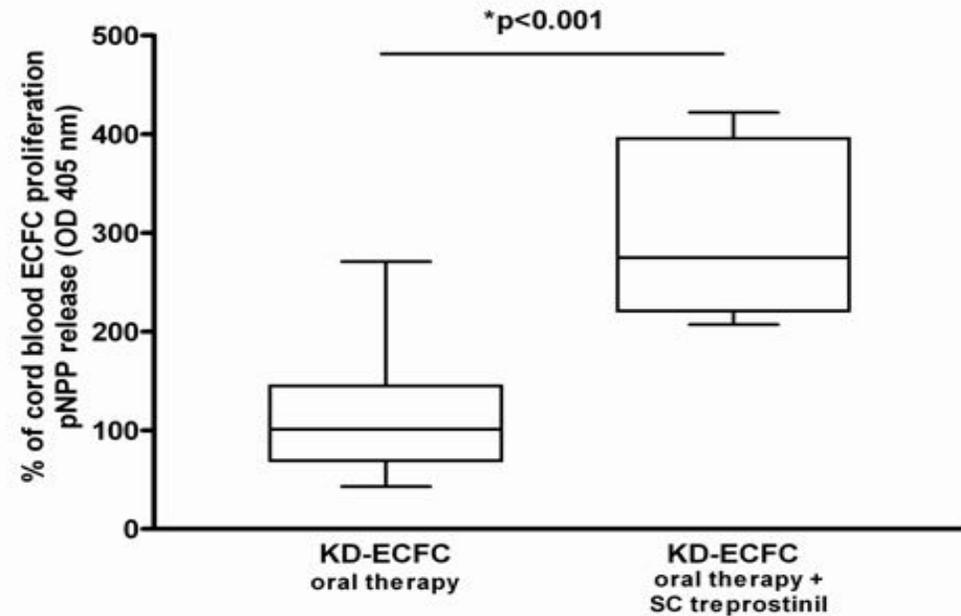
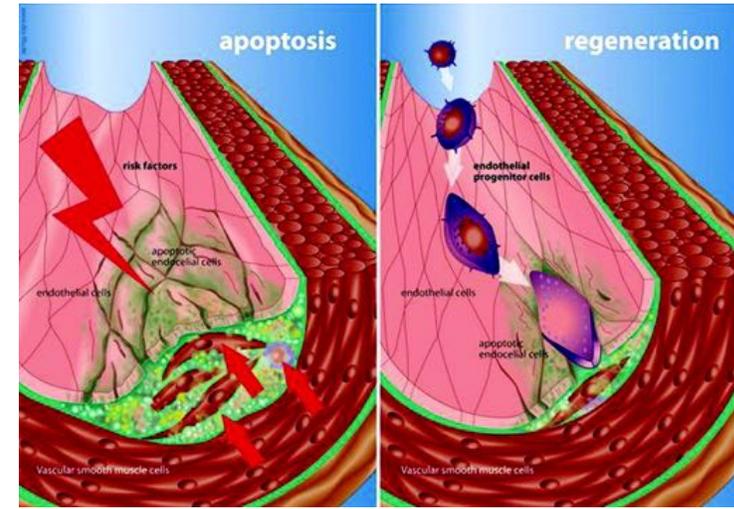
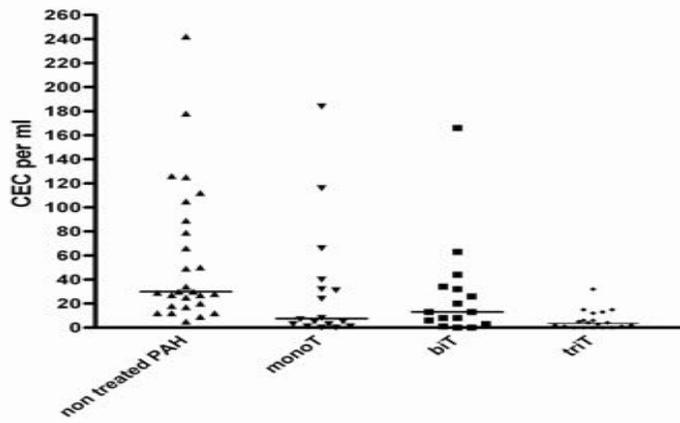
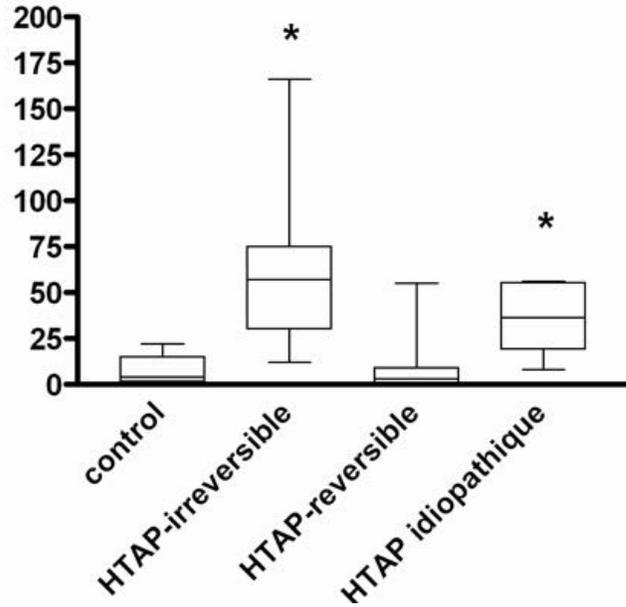
Hogan SA et al. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2019

Yan K et al. *Circulation* 2018

# Traitement régénérateur Progéniteurs



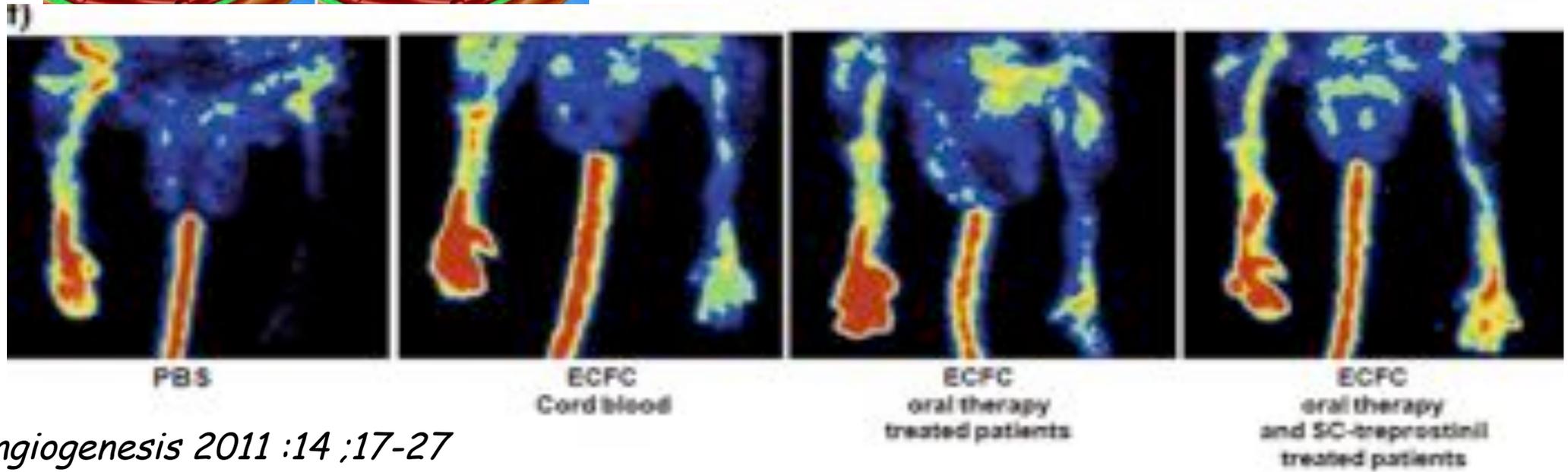
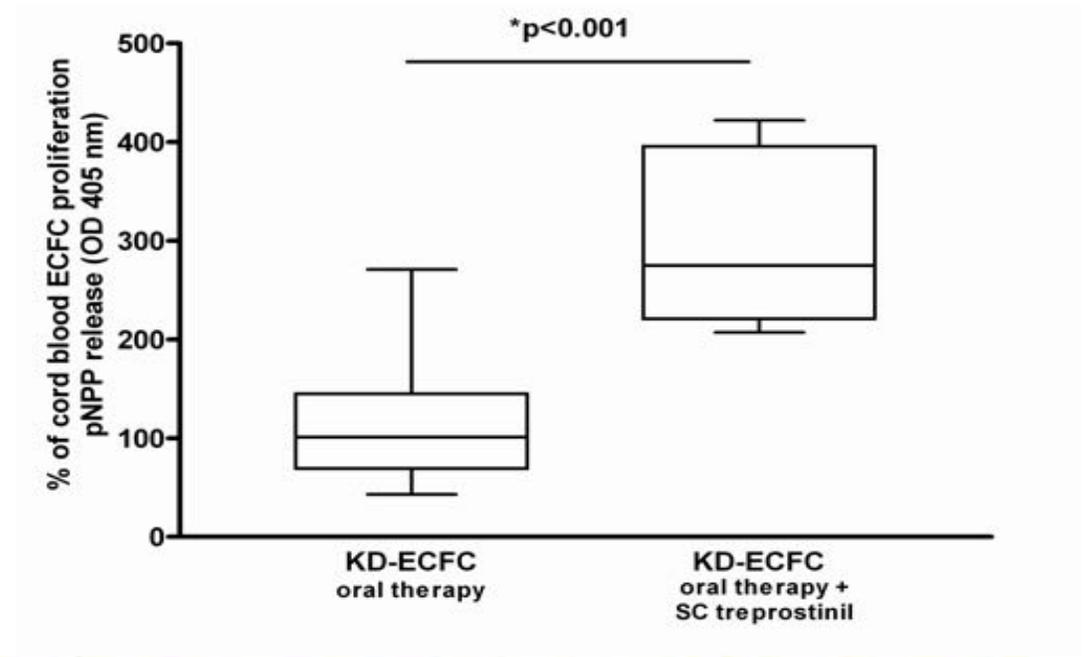
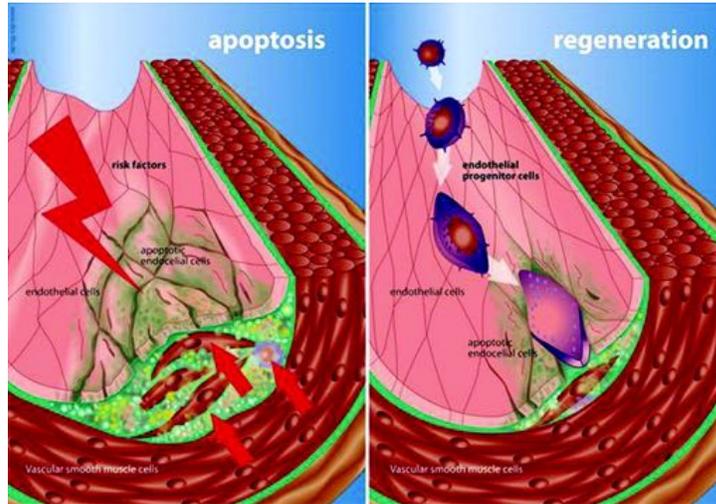
# Traitement régénérateur Progéniteurs



Lévy M et al. *Circulation* 2009  
Smadja Det al. *Angiogenesis* 2011 :14 ;17-27

# Exosomes ?

## Traitement régénérateur



# Les traitements de demain

- **Growth factors** : Imatinib inhibits PDGF receptors : +32m mais hémorragies
- **Métabolisme** : limiter insulinoresistance : metformine (*Goncharov DA. AJRCCM 2018*)
- **E2 signal** : blocage de l'aromatase qui transforme les androgènes en estrogène
- **Inflammation** : Ac monoclonal anti CD20 rituximab et anti-elastase (Elafine)
- **Dénervation** effet positif sur PAP et 6MWT (*Zhang H et al JACC Cardiovasc Interv 2019*)
- **Gene modified Mesenchymal Stem Cells**
- **Exosomes cell to cell communication** (MSC, EC.....) transporting microRNA....régulateurs post-transcriptionnels

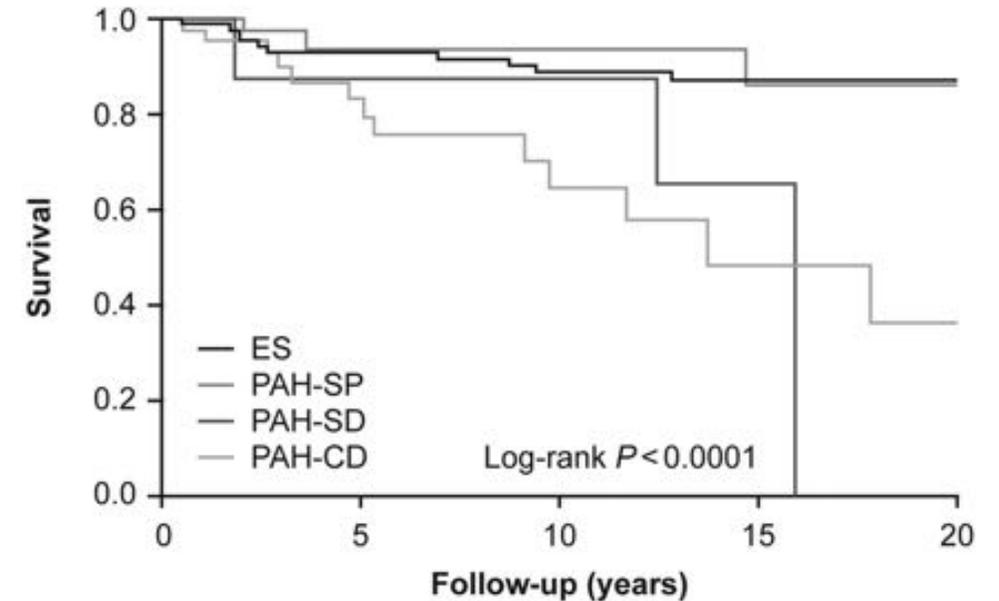
# Aujourd'hui faisons nous bien?

- HTAP algorithme
- HTP groupe 3 mal pris en charge par les néonatalogistes et les pneumopédiatres- TRAITEMENT DE LA CAUSE
- HTAP des cardiopathies congénitales
  - Groupe 1 ou A : Eisenmenger
  - Groupe 2 ou B : shunt à RVP élevées
  - Groupe 3 ou C : petit shunt
  - Groupe 4 ou D : postopératoire

# Fait-on bien aujourd'hui?

- Shunt G-D RVP > 4 UI

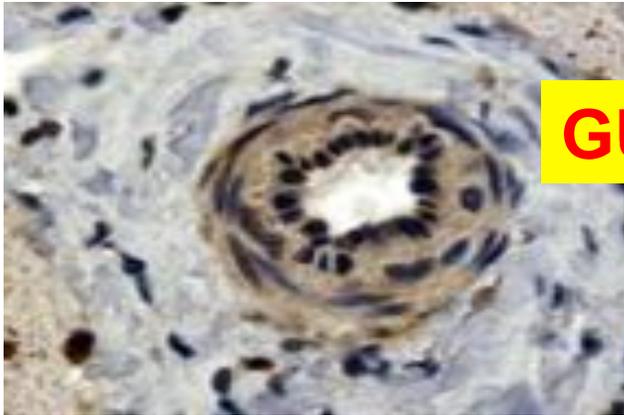
Pulmonary vascular resistance index WU·m <sup>2</sup>	Pulmonary vascular resistance WU	Correctability/favourable long-term outcome
<4	<2.3	Yes
4–8	2.3–4.6	Individual patient evaluation in tertiary centres
>8	>4.6	No



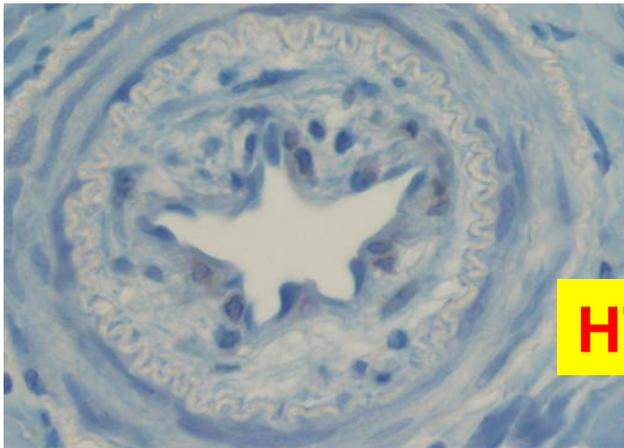
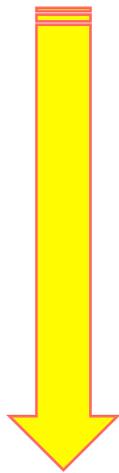
Patients at risk

	0	5	10	15	20
ES	90	71	59	52	48
PAH-SP	48	22	18	11	10
PAH-SD	10	4	4	2	0
PAH-CD	44	22	12	4	3

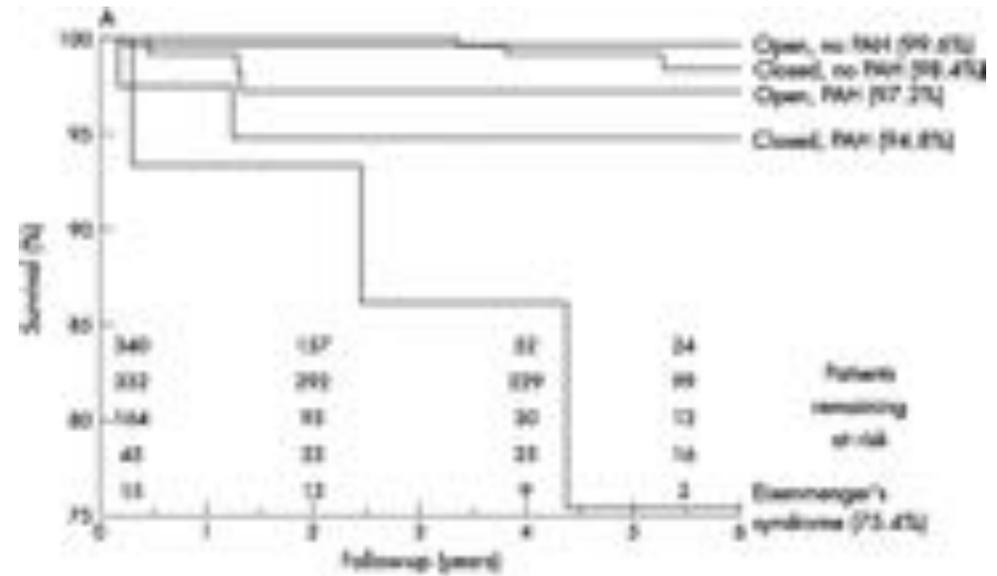
# Eisenmenger pc effroyable



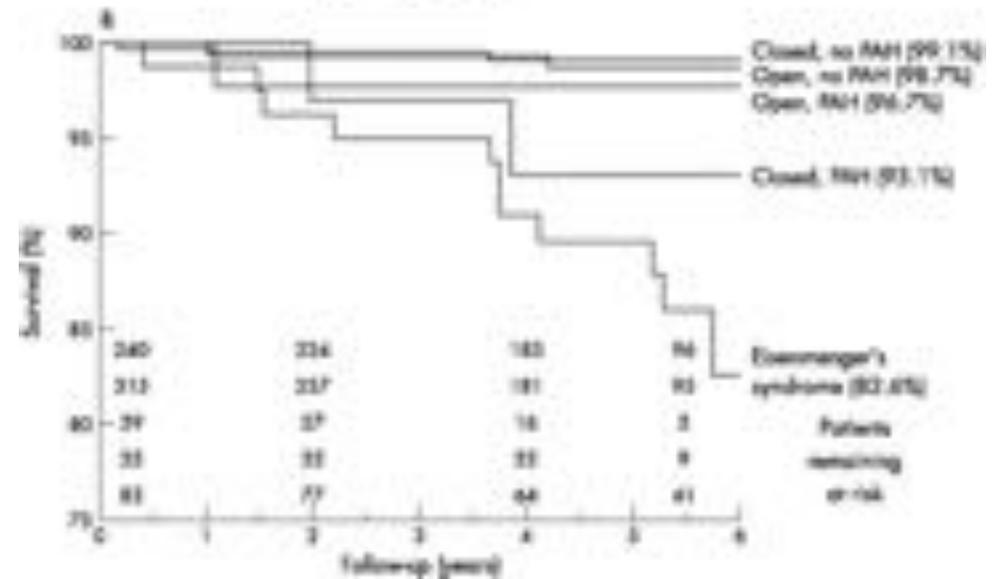
**GUERISON**



**HTAP fixée**

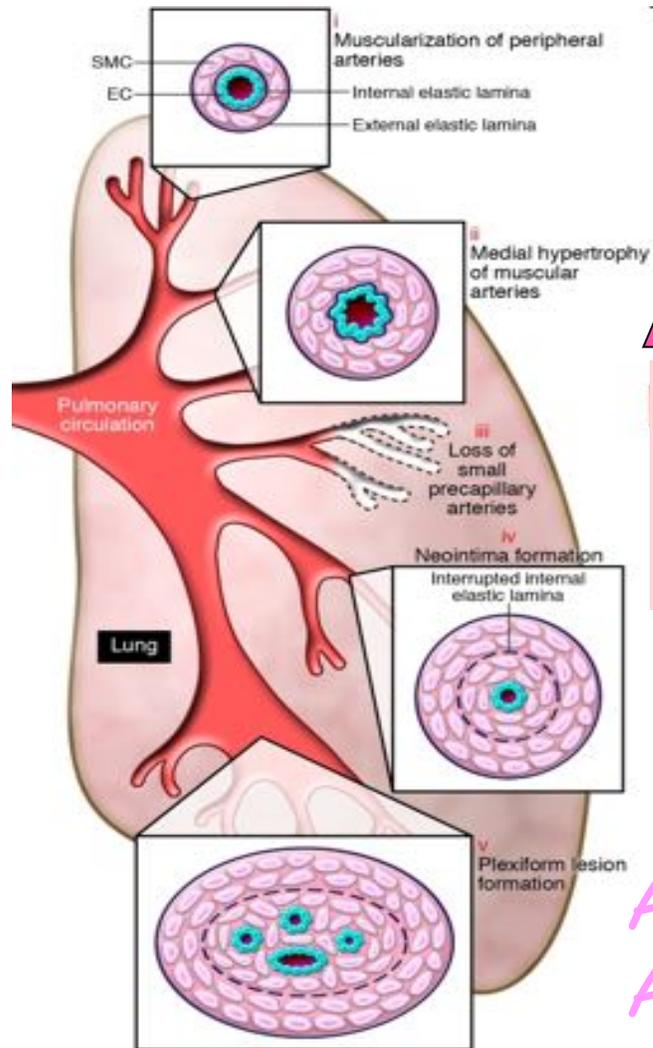


ASD



VSD

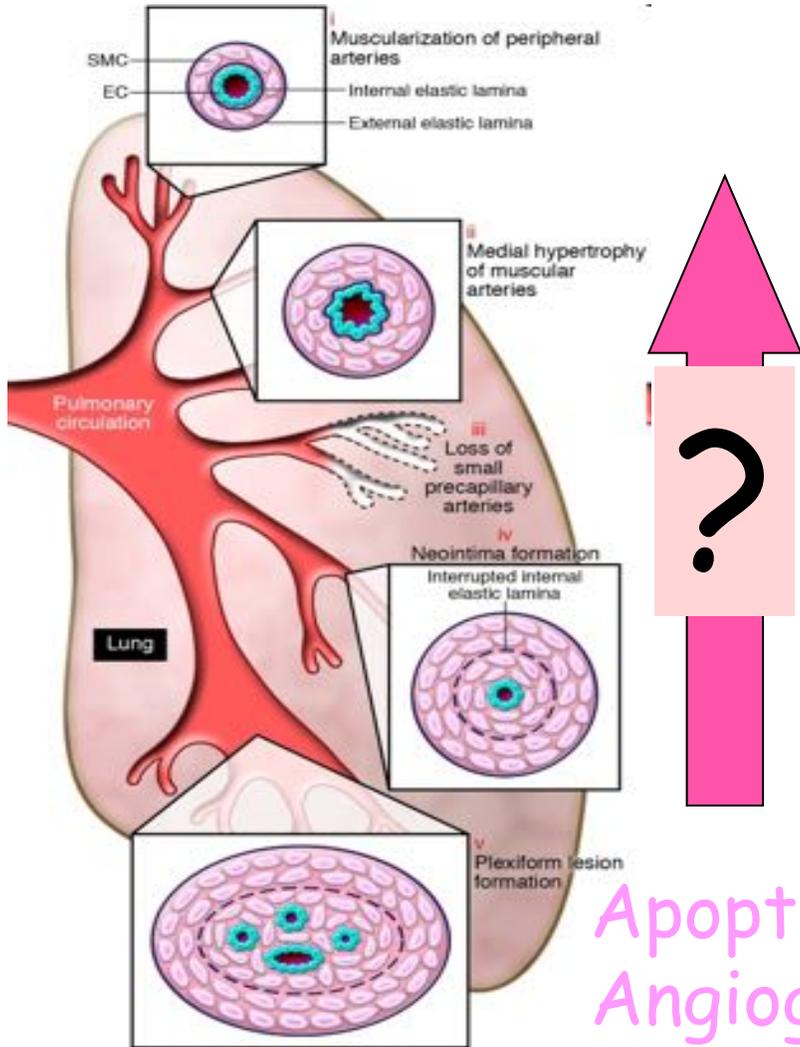
# Comment revenir à hier?



VEGF & Rho-kinases Inhibitors  
PDGF  
Elafine  
Glivec  
Exosomes  
Dénervation

Apoptotic Dysregulation  
Angiogenesis

# Comment revenir à hier?



VEGF & Rho-kinases Inh  
PDGF  
Elafine  
Glivec  
Exosomes  
Dénervation

Apoptotic Dysregulation  
Angiogenesis

« plus facile » de laisser le patient évoluer vers un Eisenmenger que prendre le risque opératoire et celui de voir une HTAP persister ou s'aggraver....



MAIS population différente

# Supprimer le shunt pour éviter l'aggravation des lésions

- Surveillance post-op plus rigoureuse
- Traitements disponibles en cas d'HTAP post-opératoire
- Expériences partagées de patients opérés malgré la théorique CI, très stable depuis des années sous traitement
- Treat and repair strategy

# Supprimer le shunt pour éviter l'aggravation des lésions

- Surveillance post-op plus rigoureuse et traitements
- Expériences partagées de patients opérés malgré la théorique CI, très stable depuis des années sous traitement
- Treat and repair strategy n = 28 (6 ans au diag et 8 à la chir)

	Pre-traitement	Pre-op	Post-op
mPAP	48± 16	36 ± 13 (p=0.01)	29 ± 9
PVRI	7.7 ± 4.9	4.1 ± 2.2 (p=0.004)	5.6 ± 2.9
QP/QS	1.7 ± 0.7	2 ± 0.9	1.2 ± 0.2
CI	3.8 ± 1.4	3.6 ± 1	3.7 ± 1

FU med 3.4 ans (1-10a)  
Krishnan U et al. UCSF 2019

# Conclusion 1

**aujourd'hui faisons mieux**

en ne laissant pas évoluer vers l'Eisenmenger les cas douteux  
en traitant plus énergiquement par traitements combinés  
en faisant un Potts avant que le VD ne lache

# Conclusion 2

## **Demain**

Les nouvelles cibles thérapeutiques très prometteuses  
sauront GUERIR

Quand tous les mécanismes auront été disséqués

Hypoxia  
Ion channels

Shear stress  
Growth factors

Cytokines  
Chemokines

PPAR- $\gamma$ 1, MEF2,  
FoxO1, p53, KLF4

Anti-proliferative,  
anti-inflammatory  
gene expression

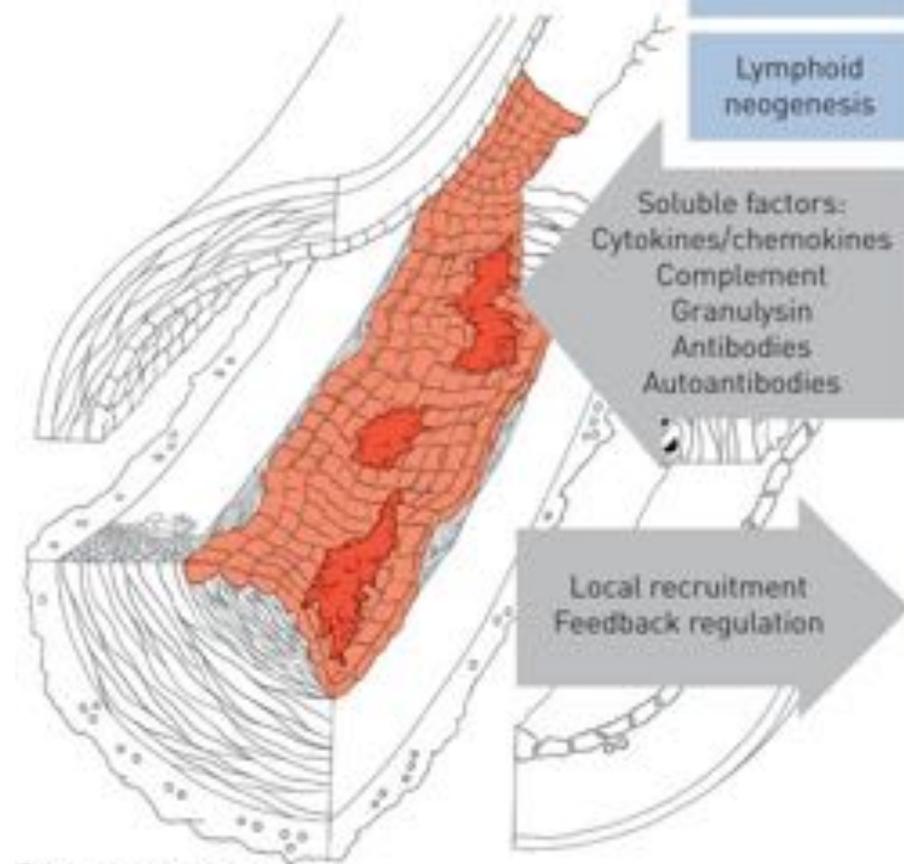
Transcription  
factors

HIF, CEBP, RUNX, AP-1,  
CtBP1, FoxM1, PKM2, NF- $\kappa$ B,  
 $\beta$ -catenin, TWIST1, SLUG

Pro-proliferative,  
pro-inflammatory  
metabolic gene expression

PH development/progression

Normal pulmonary artery

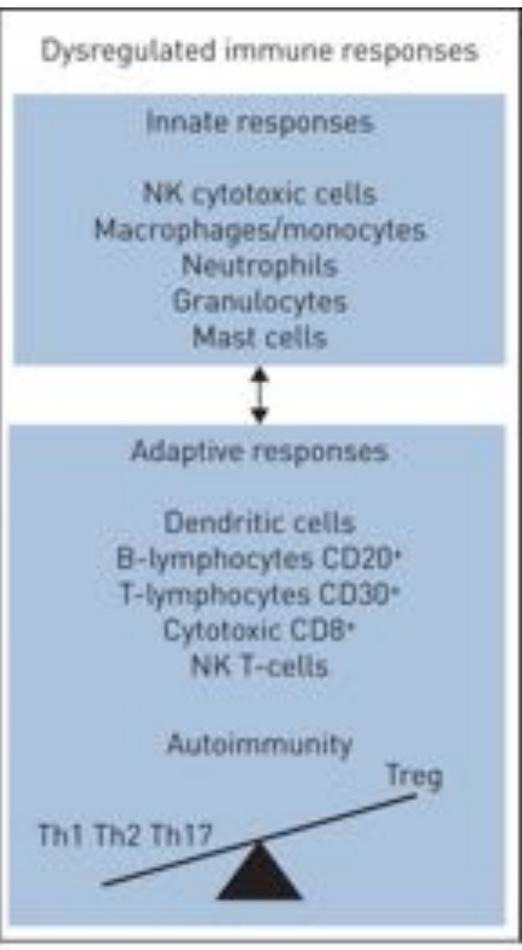


PAH pulmonary artery

**PEUT ETRE APRES DEMAIN ?**

Ce que l'intelligence n'a pu faire aujourd'hui,  
Elle le fera demain,

**Daniel Sidi a finalement raison!**

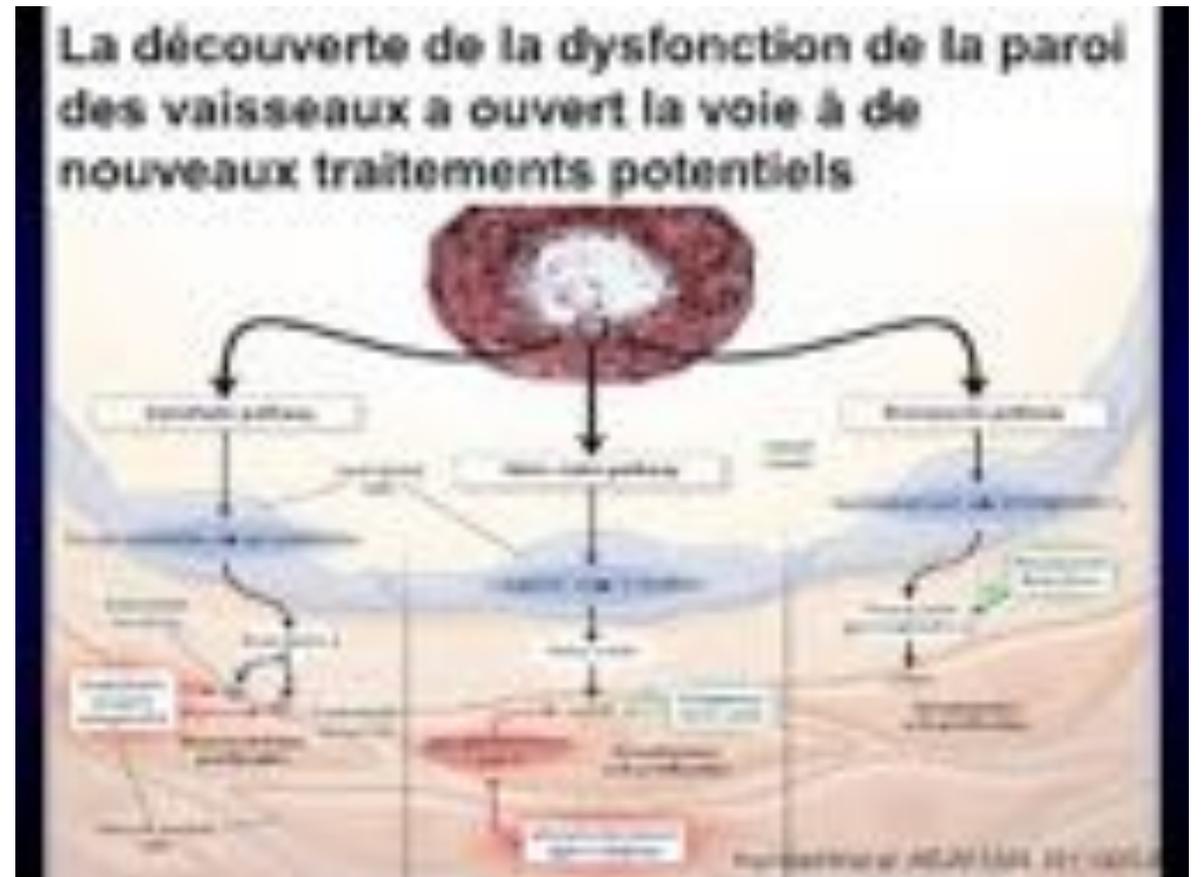
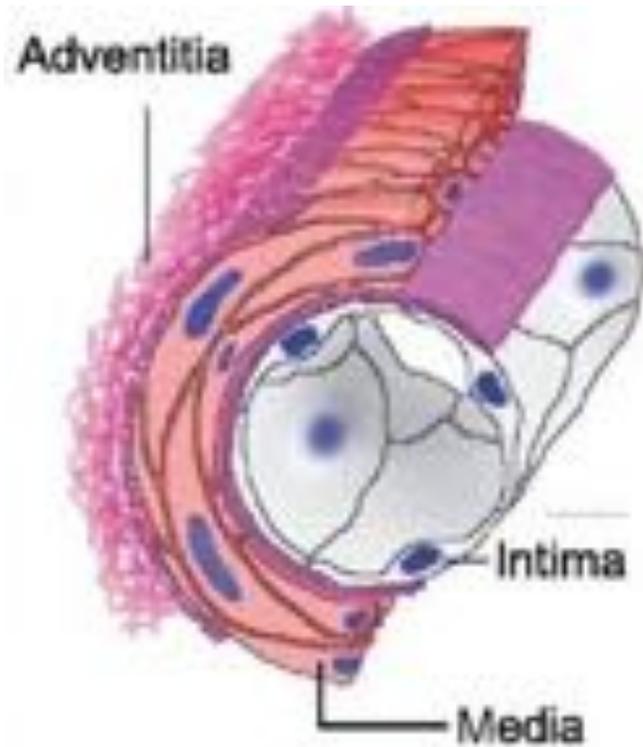


MERCI

# DNMT3A & TET2 gene expression

- RNA Micro-Array of peripheral blood cells in 121 PAH patients
  - 41 controls
  - 30 iPAH
  - 50 SSc-PAH
- TET2 is down regulated in 96.7% of PAH patients
- DNMT3A is down regulated in 93.3% of PAH patients
- Hematopoietic TET2 depletion induces PH in mice associated with vascular remodeling and increased inflammation

# Les traitements et le couple CE/CML



# Fait-on bien aujourd'hui?

- Shunt G-D RVP > 4 UI
- Evolution naturelle

Pulmonary vascular resistance index WU·m <sup>2</sup>	Pulmonary vascular resistance WU	Correctability/favourable long-term outcome
<4	<2.3	Yes
4–8	2.3–4.6	Individual patient evaluation in tertiary centres
>8	>4.6	No

