



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^{ème} 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 (BMP2; 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

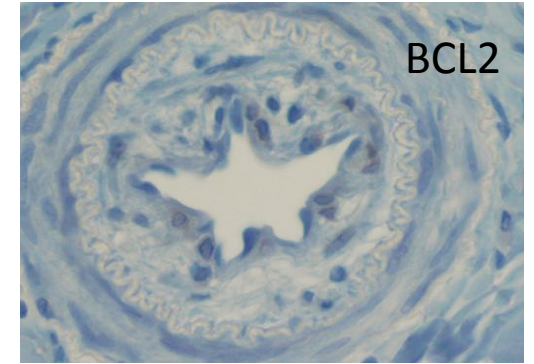
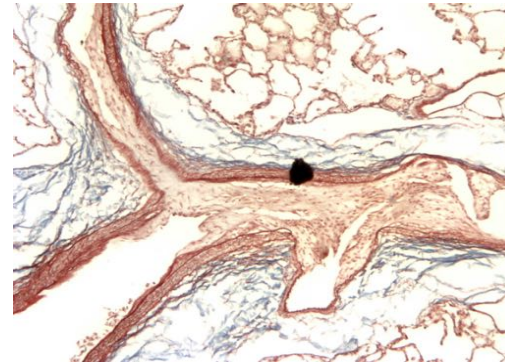
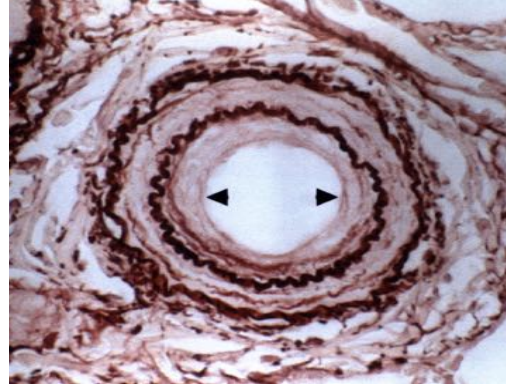
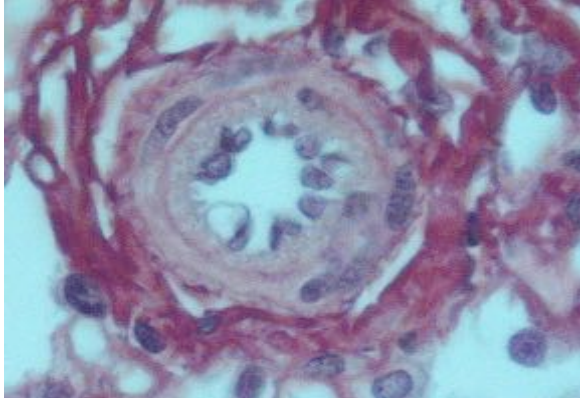
HTP

- 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 »

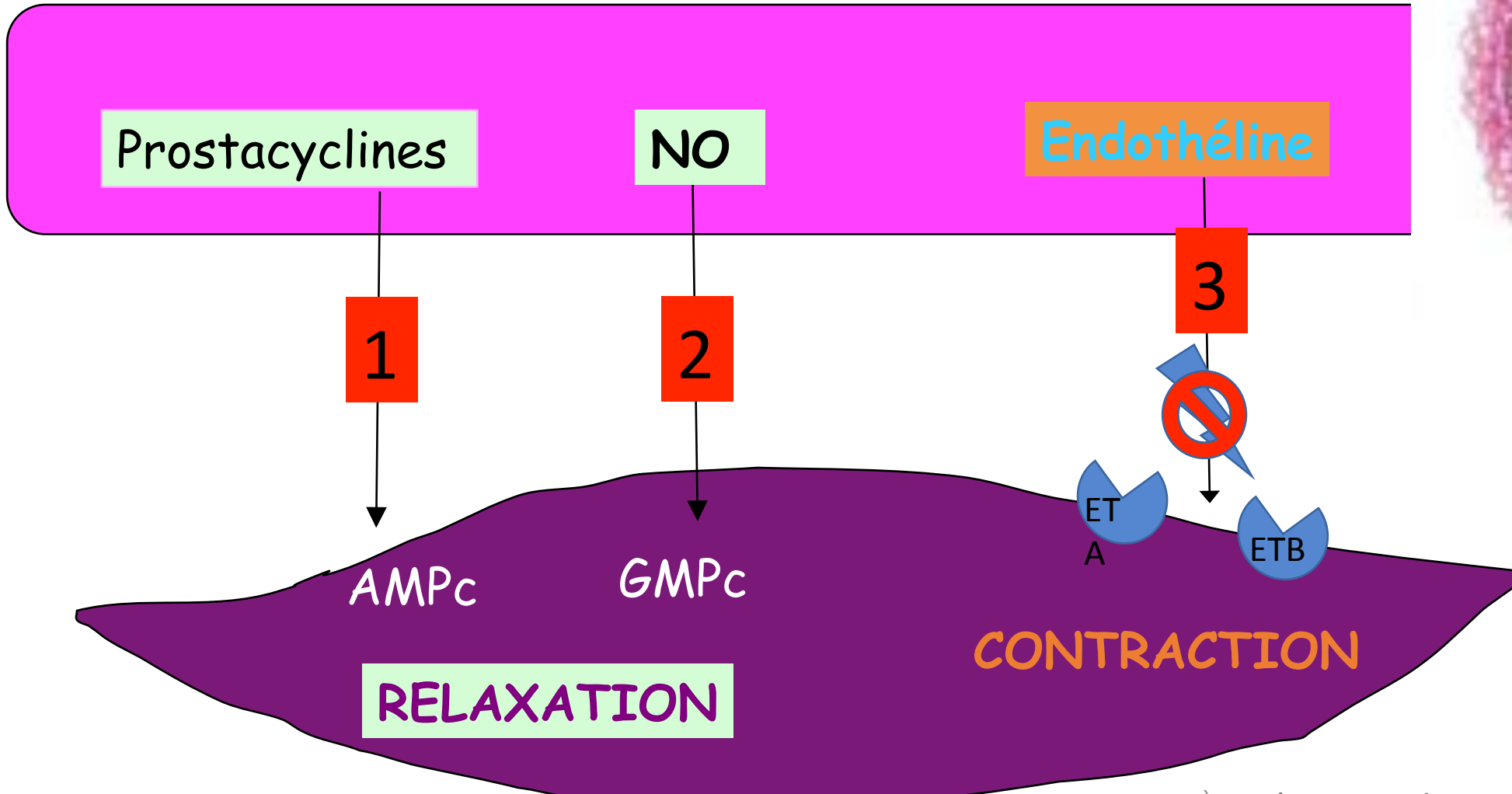
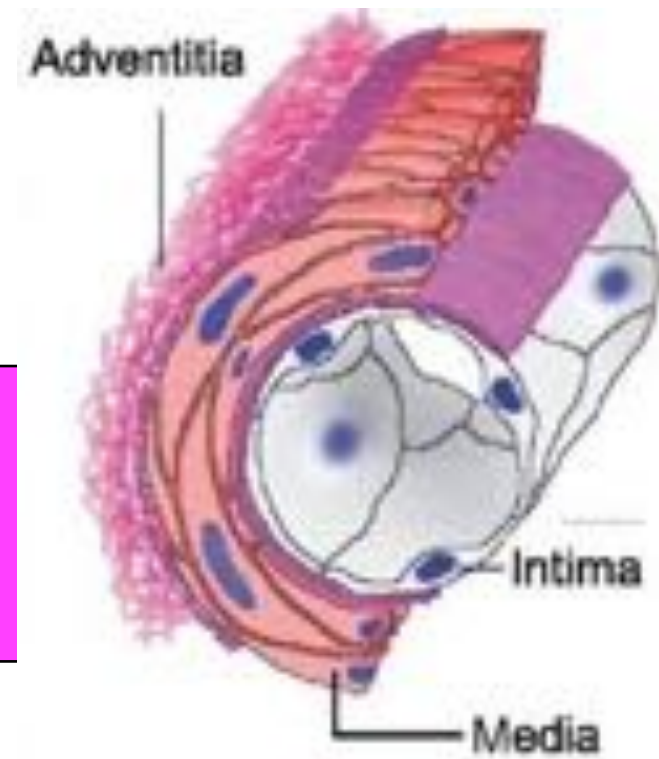
- Lésions histologiques irréversibles
- Lésions vasculaires avec fibrose intimale s'opposant à toute adaptation du lit artériolaire pulmonaire



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?

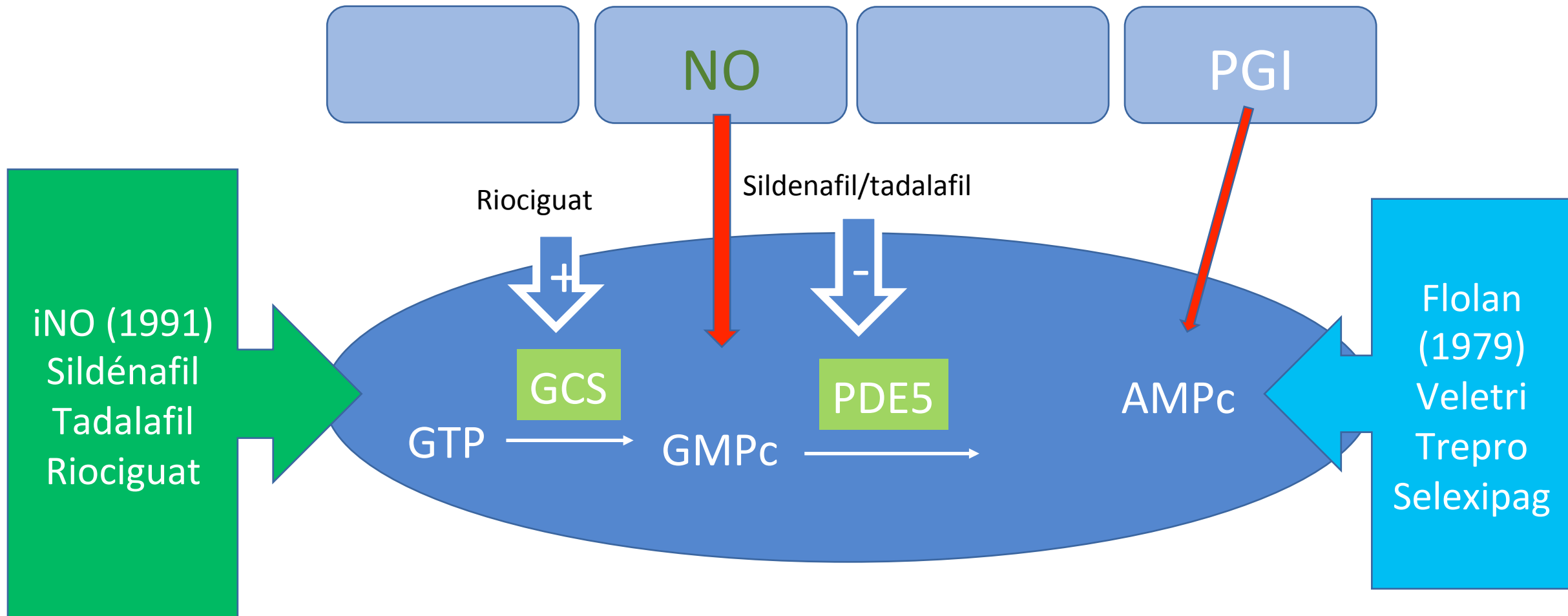
Les traitements « vasodilatateurs »



Activer la vasodilatation

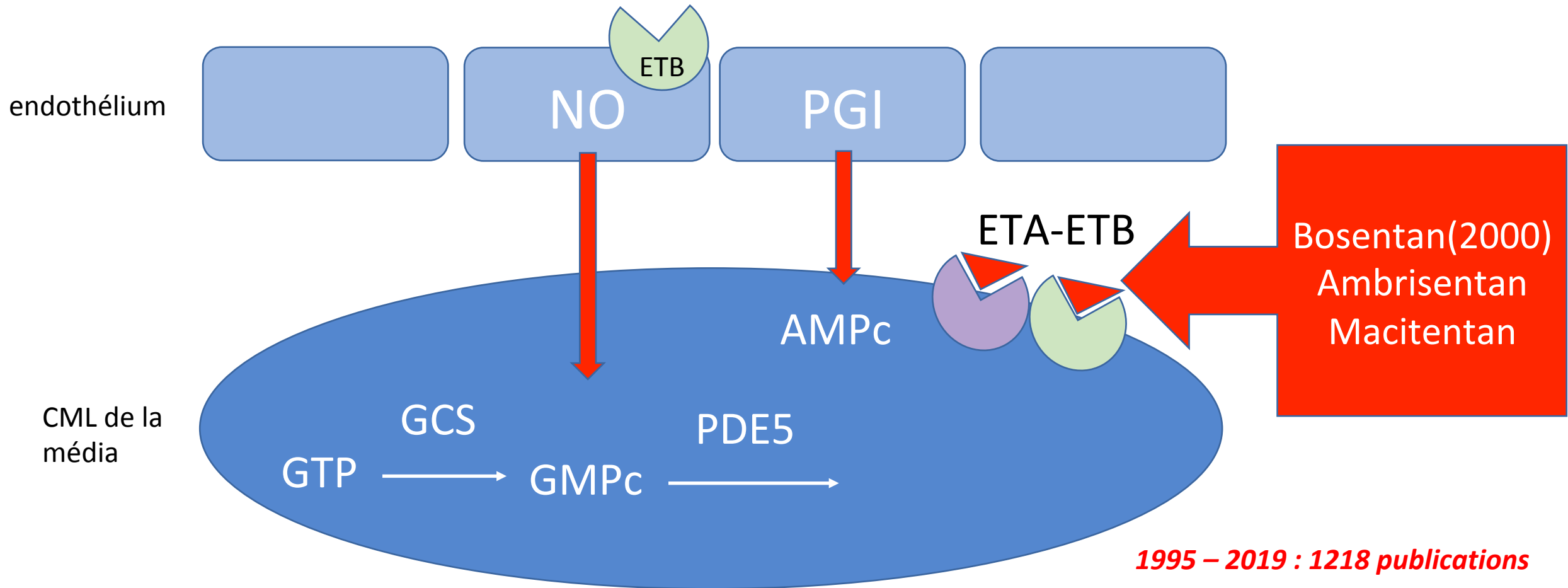
Voie du NO/GMPc

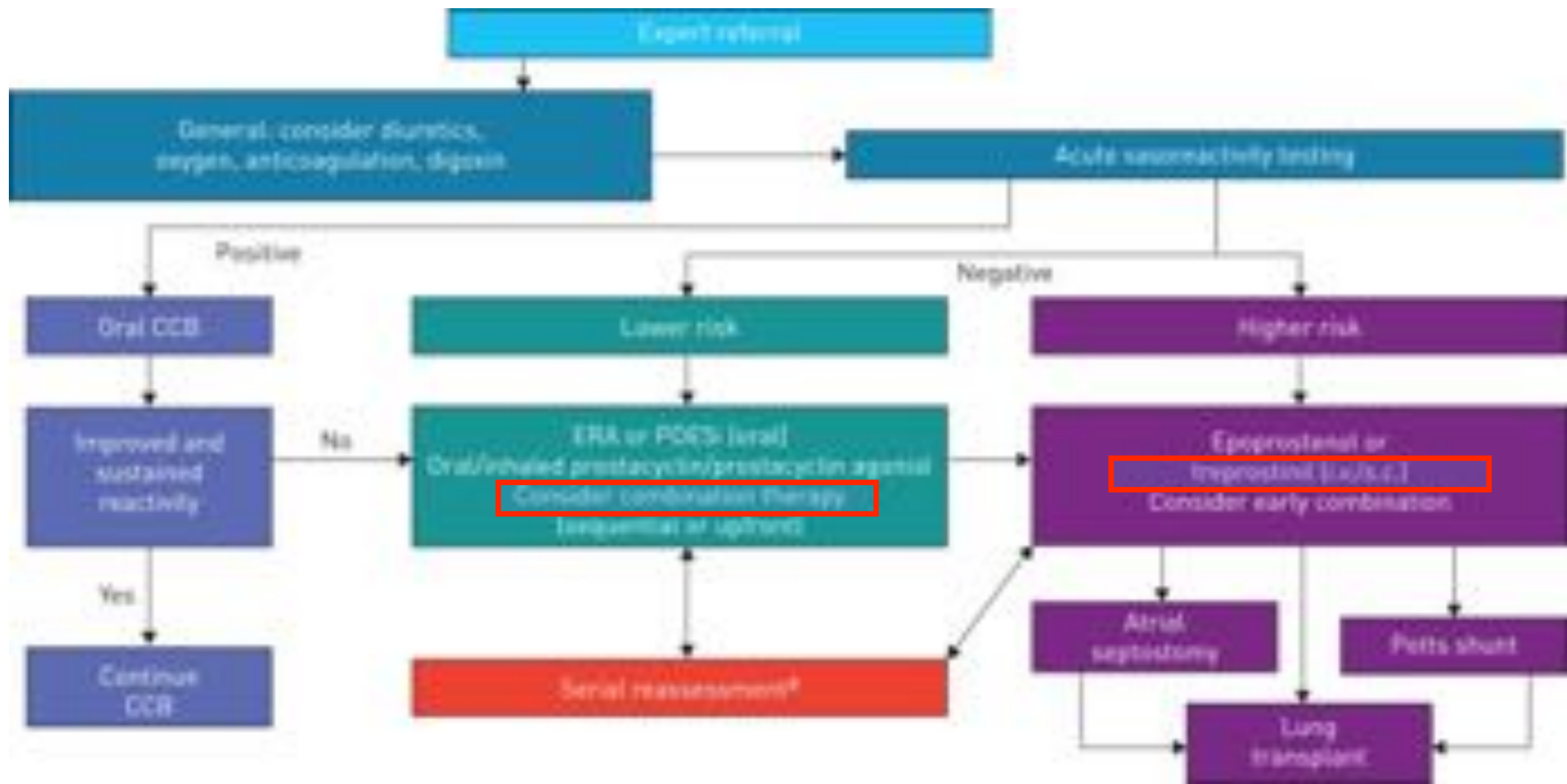
Prostanoïdes /AMPc



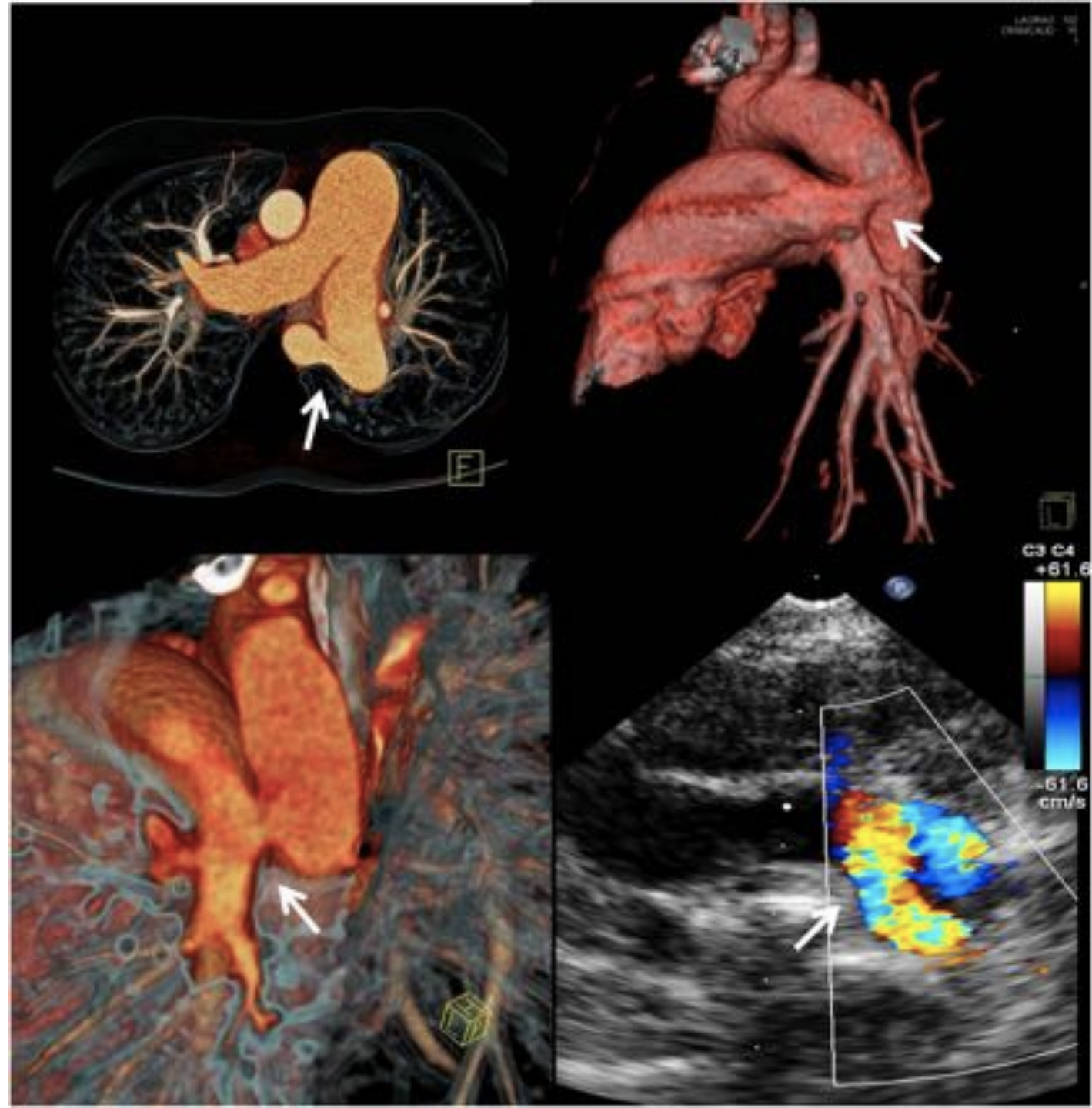
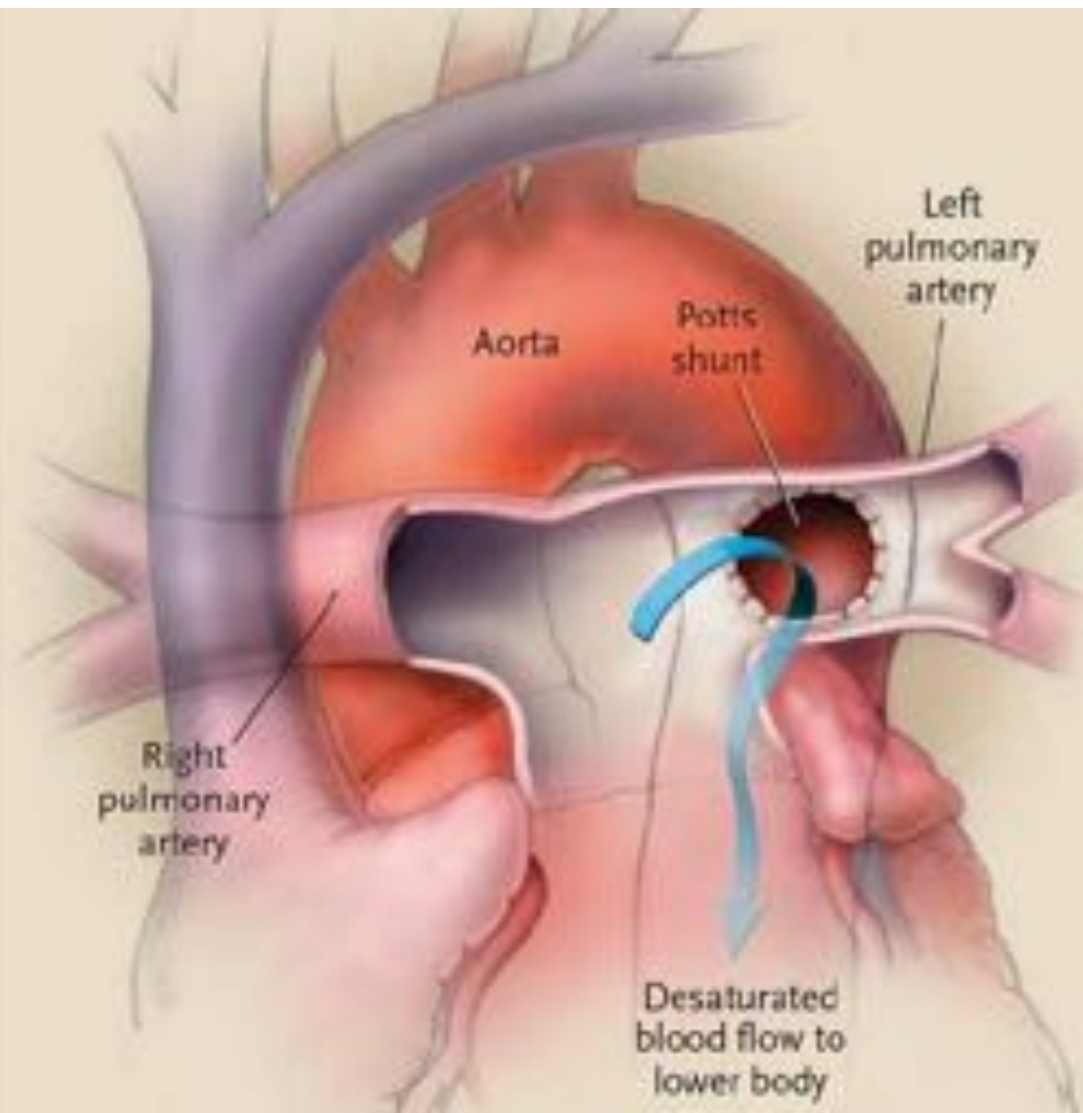
Bloquer la vasoconstriction

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline





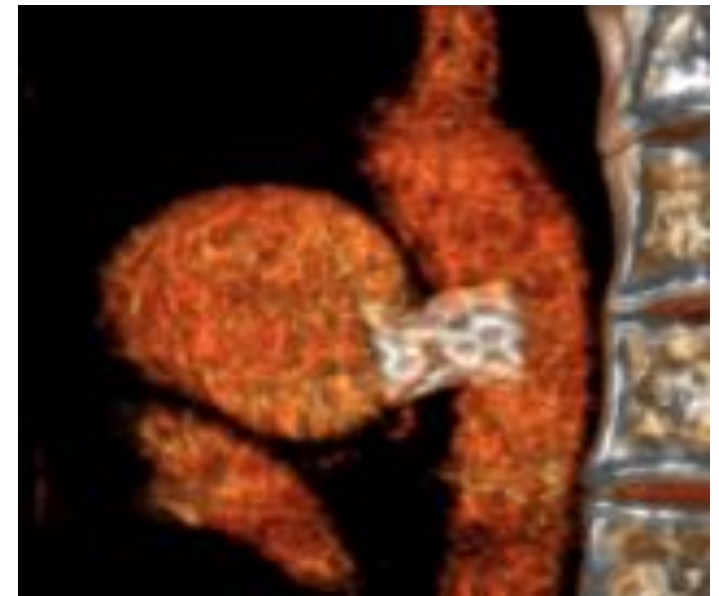
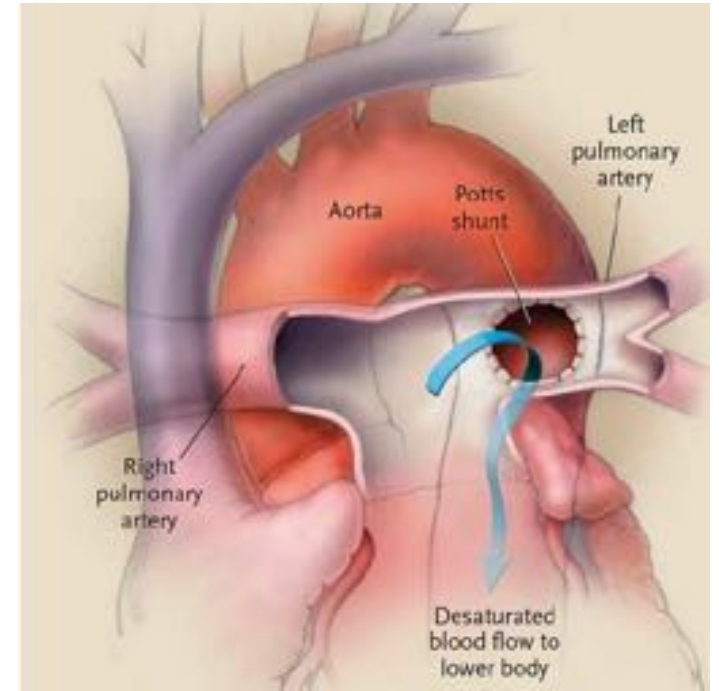
Potts



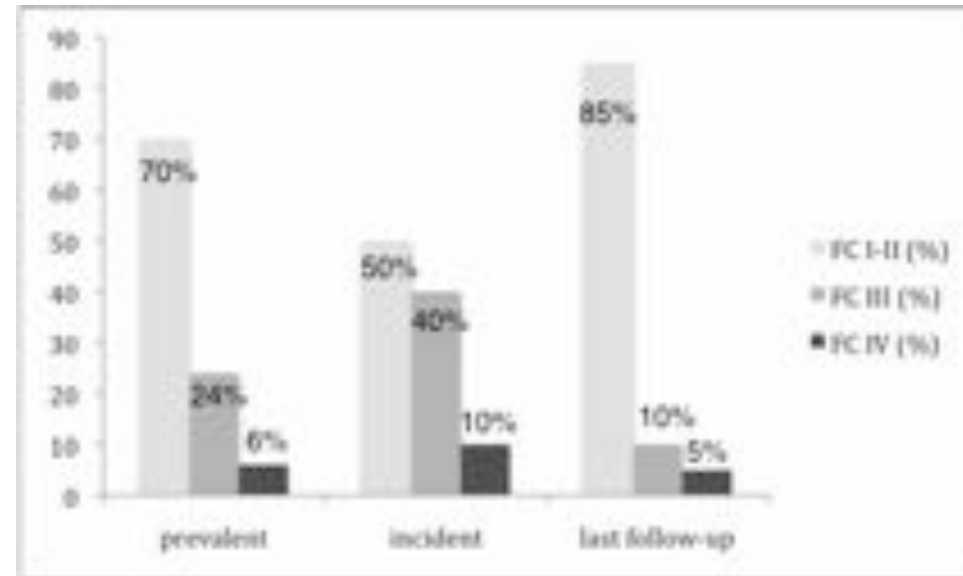
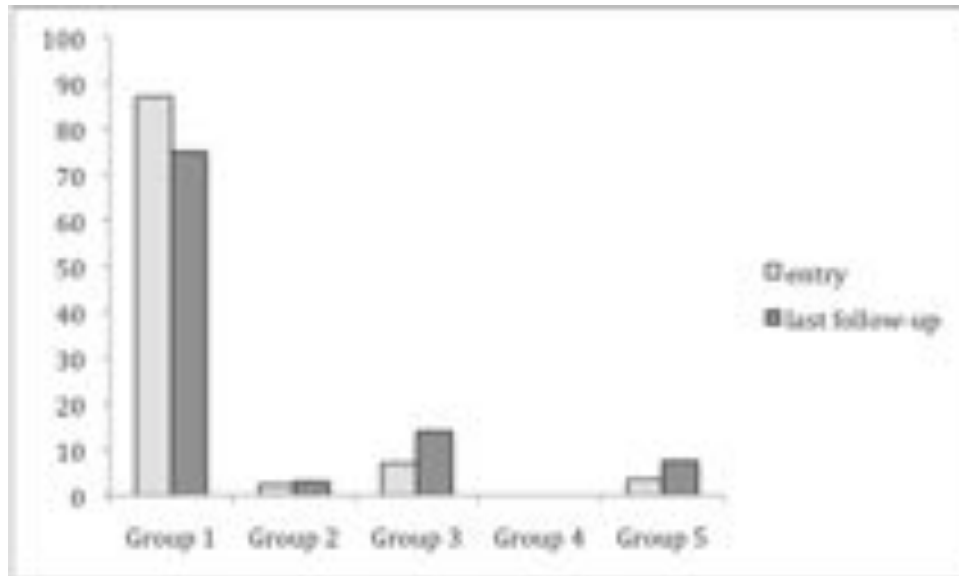
Potts

- 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...

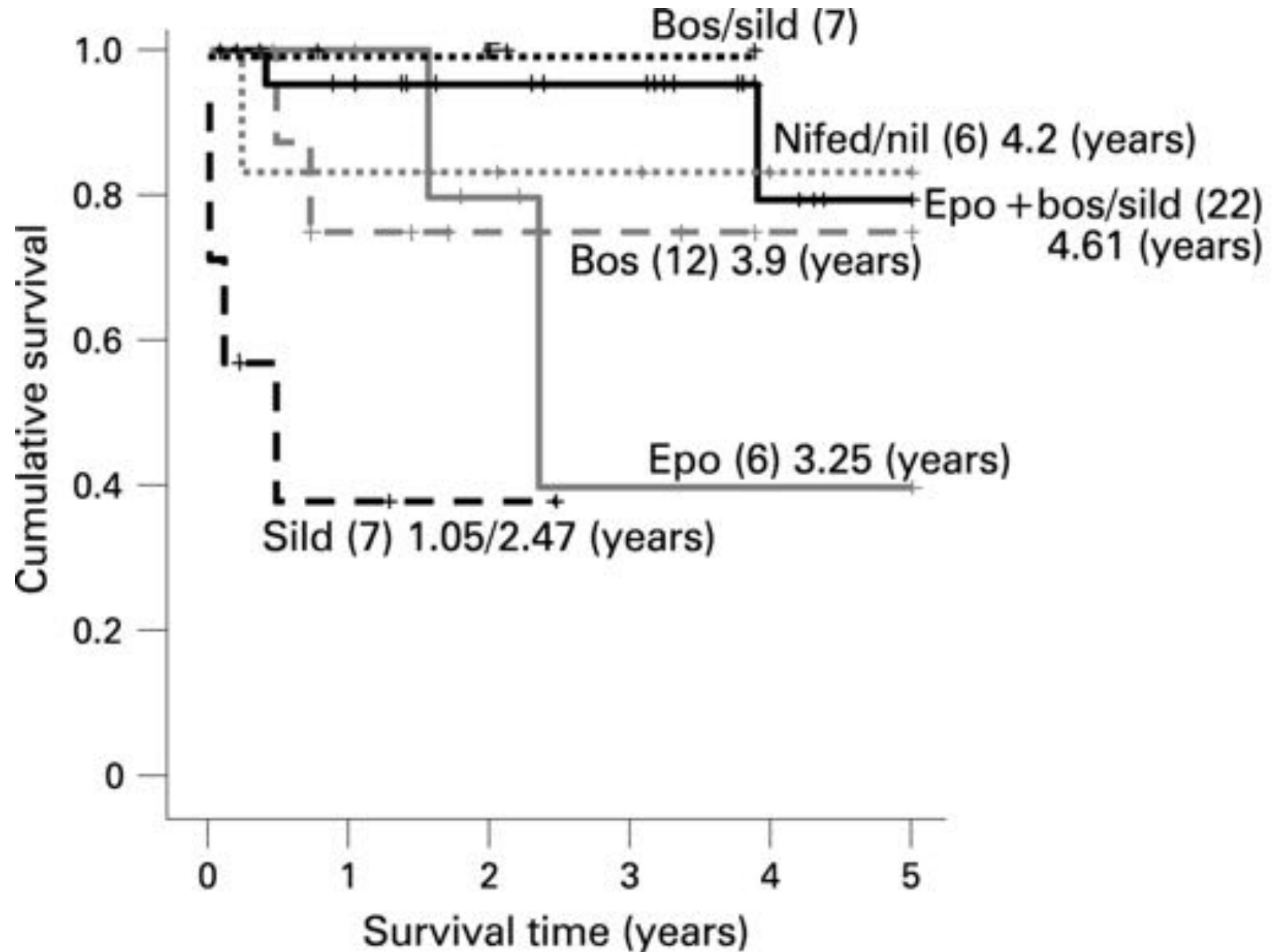


Amélioration de la survie et de la qualité de vie n = 212

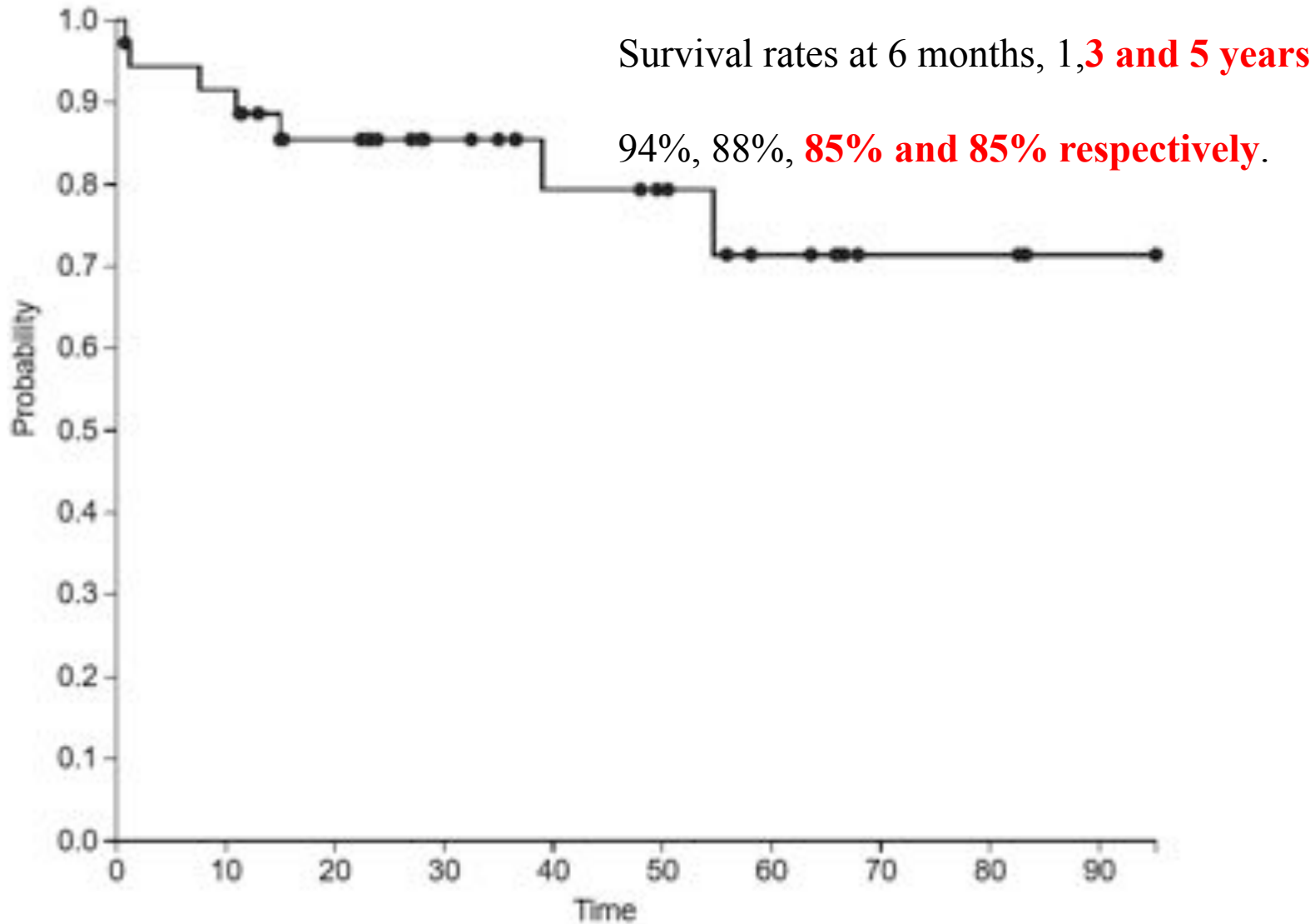


SURVIE 94% à 3 ans

Associations
mieux que
monothérapie

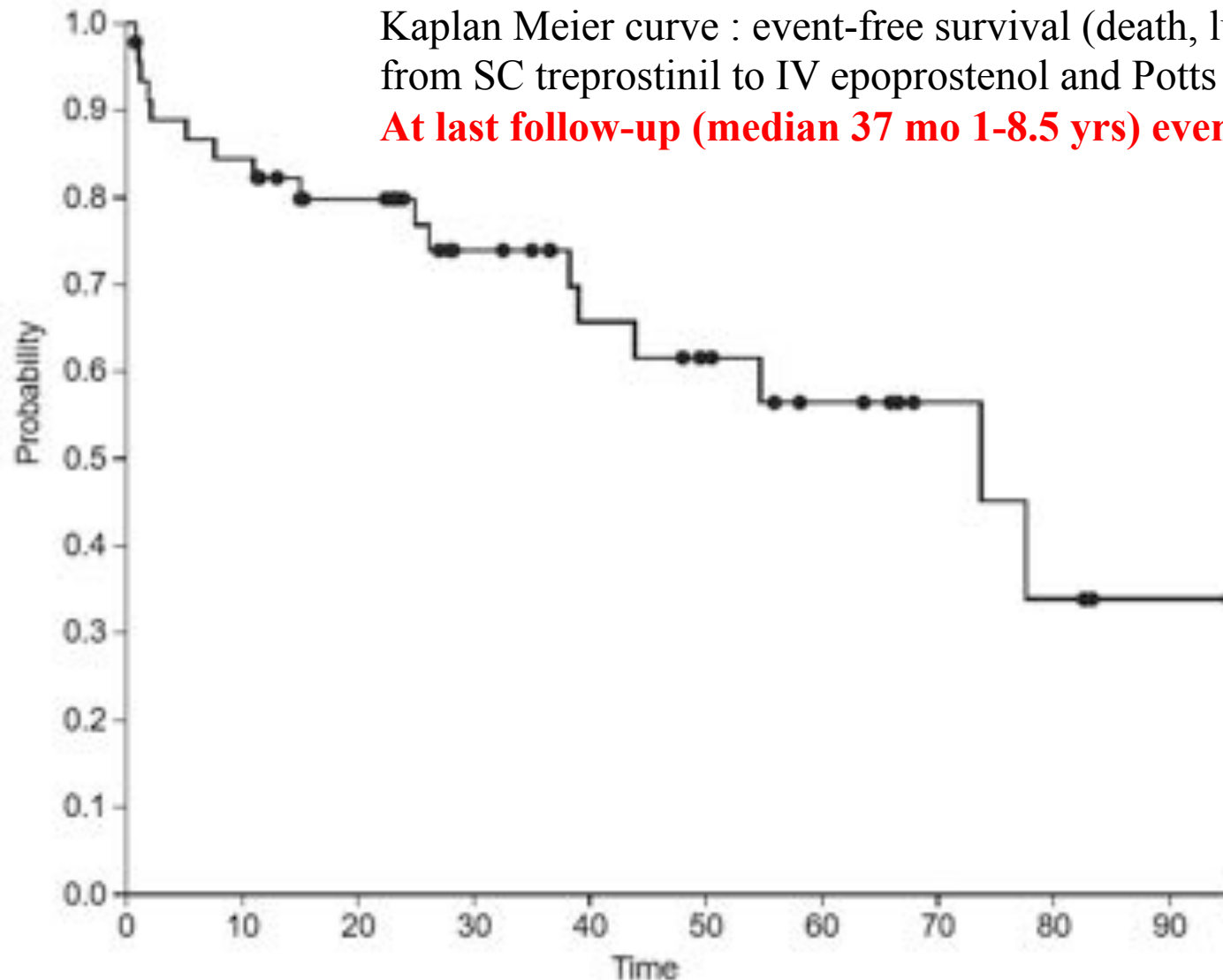


Survie des patients sous trithérapie



	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

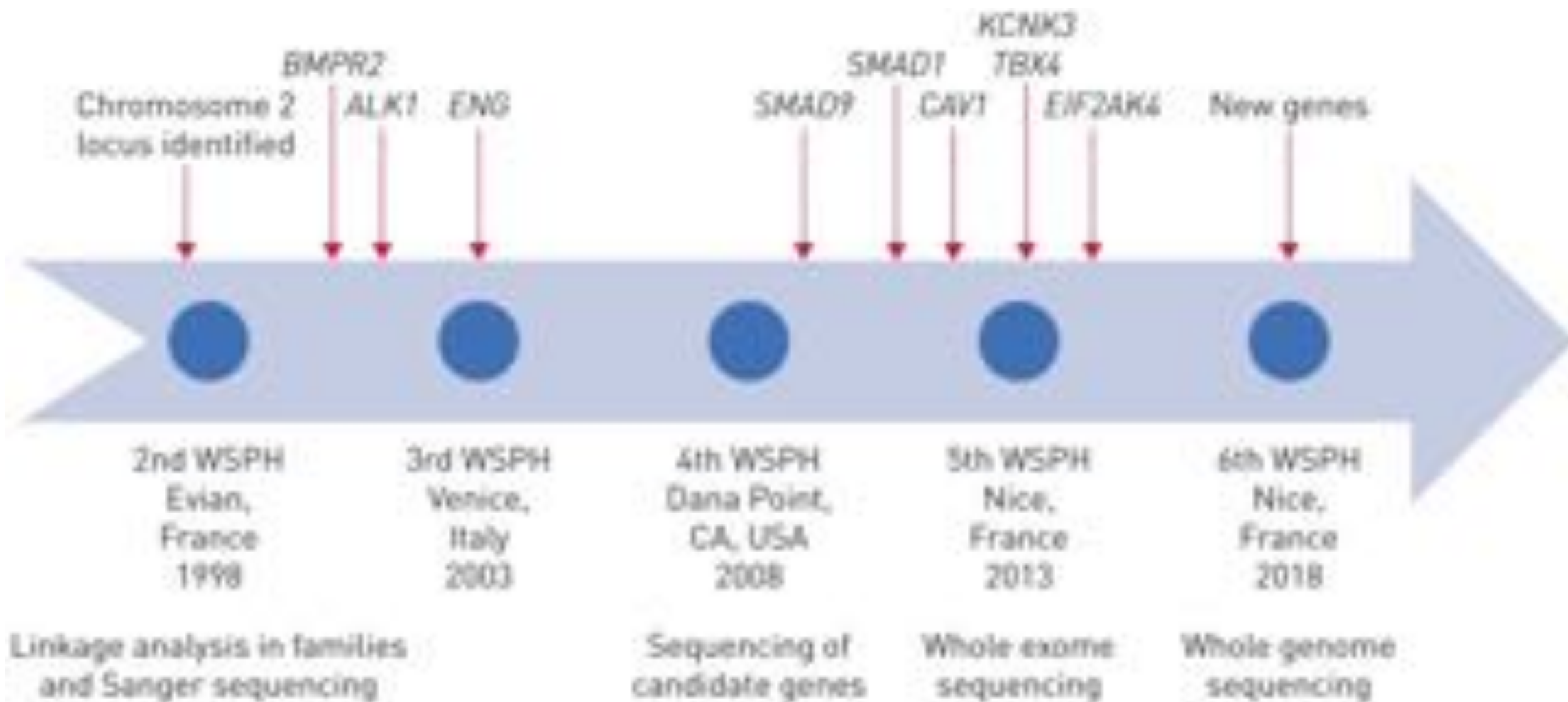
Voies thérapeutiques mécanistiques à développer
autres qu'une simple modification de la vasoréactivité

Génétique

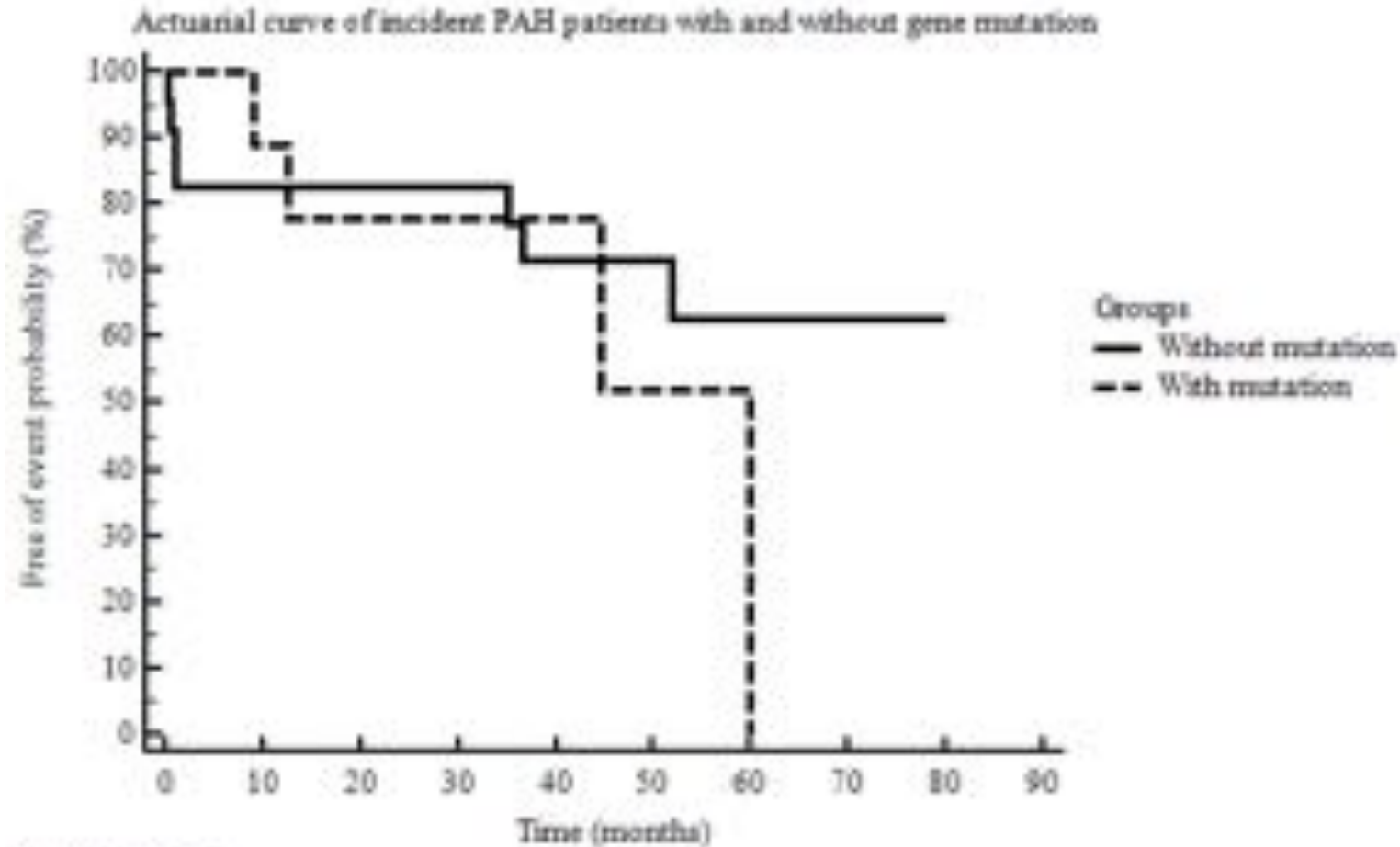
Inflammation

Métabolisme....

Les gènes



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



Number at risk

Group: Without mutation

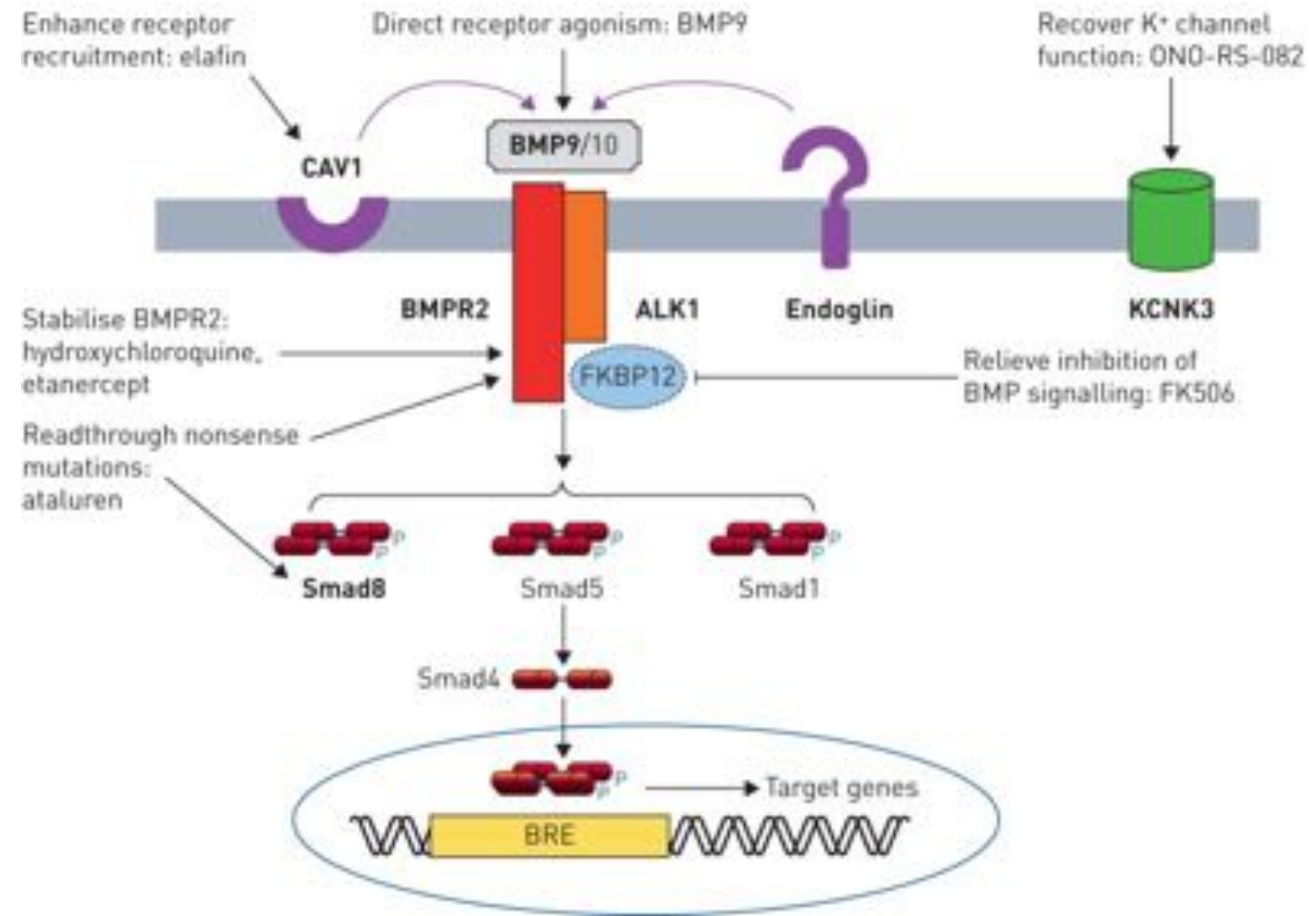
23 19 19 16 12 8 4 1 1 0

Group: With mutation

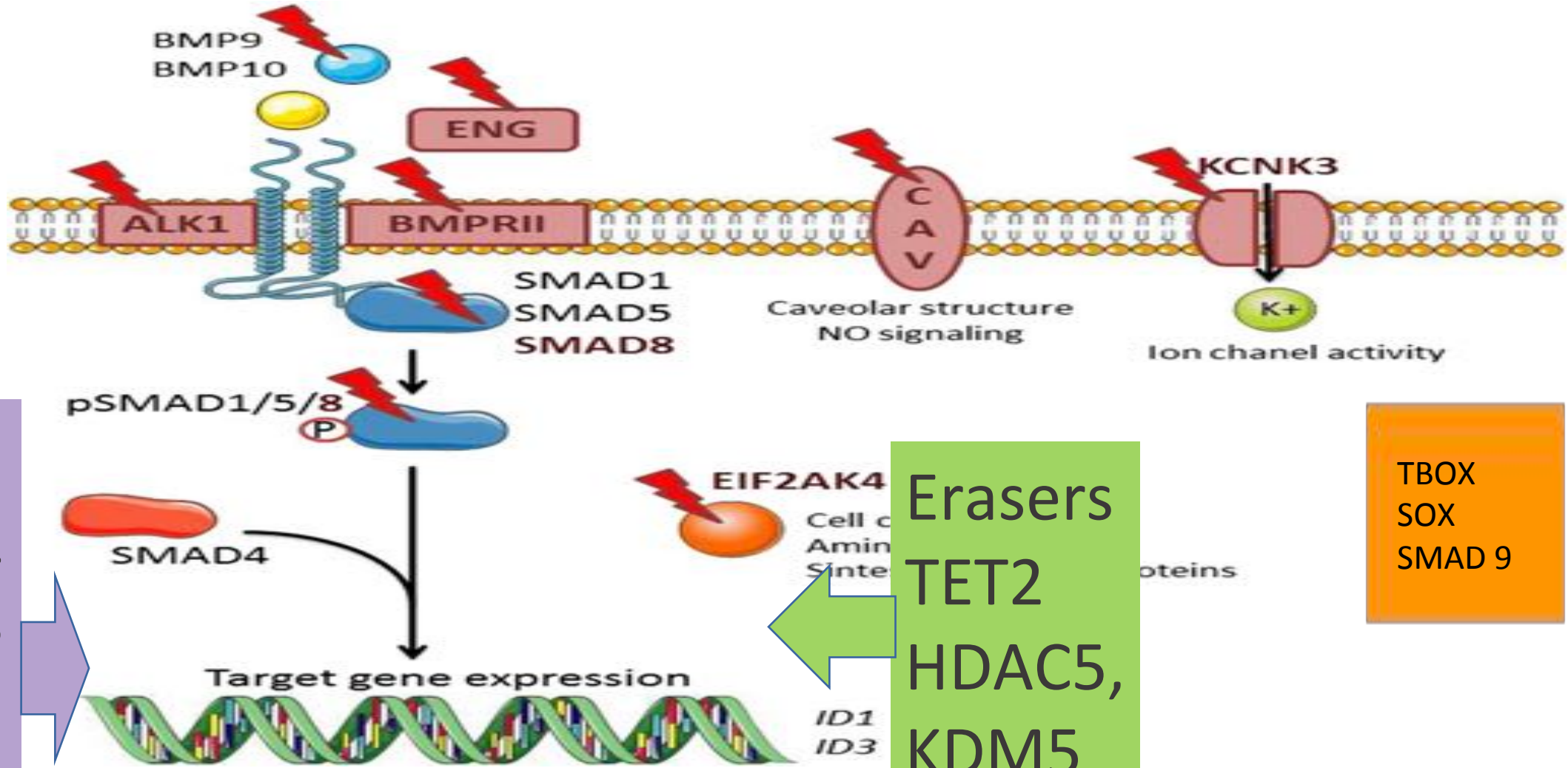
10 8 7 5 3 2 0 0 0 0

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

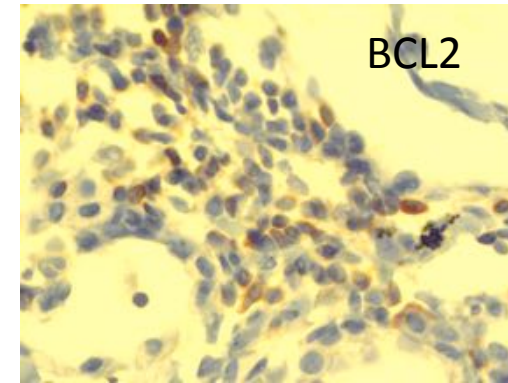
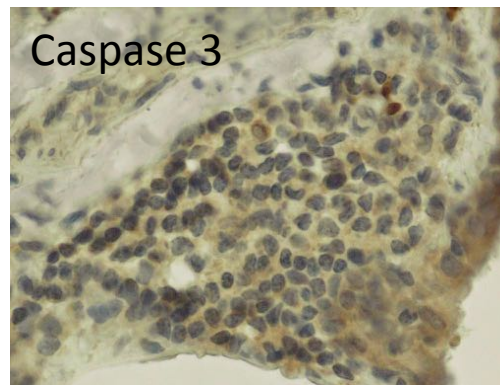
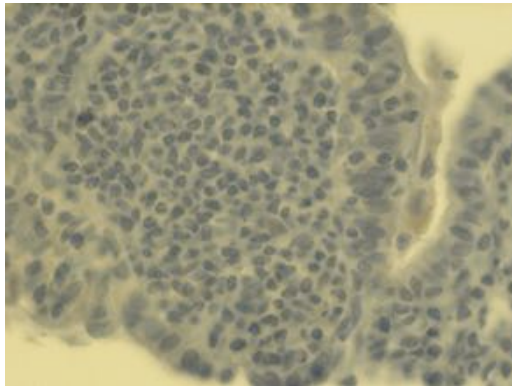
Erasers
TET2
HDAC5,
KDM5

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

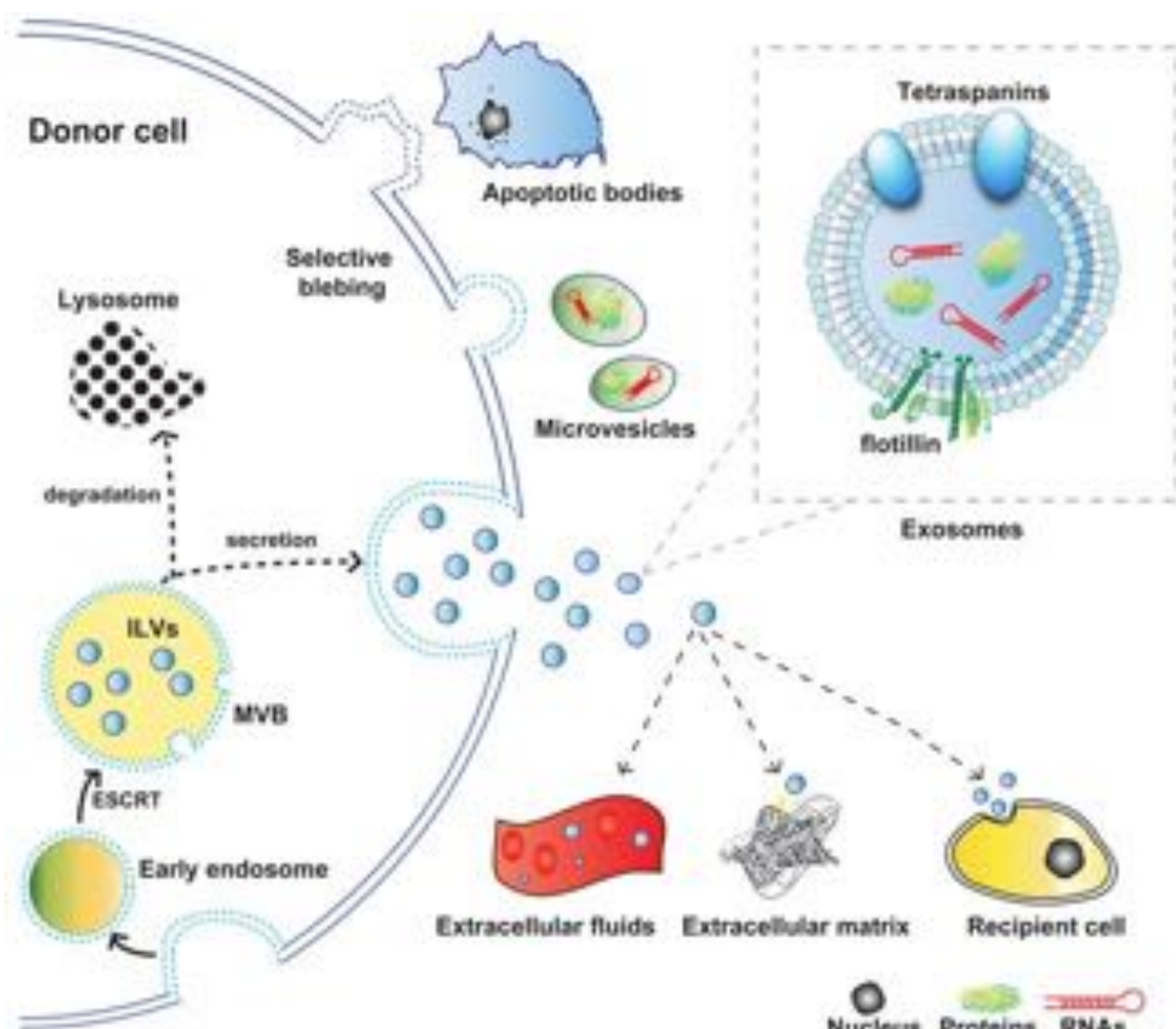


Inflammation

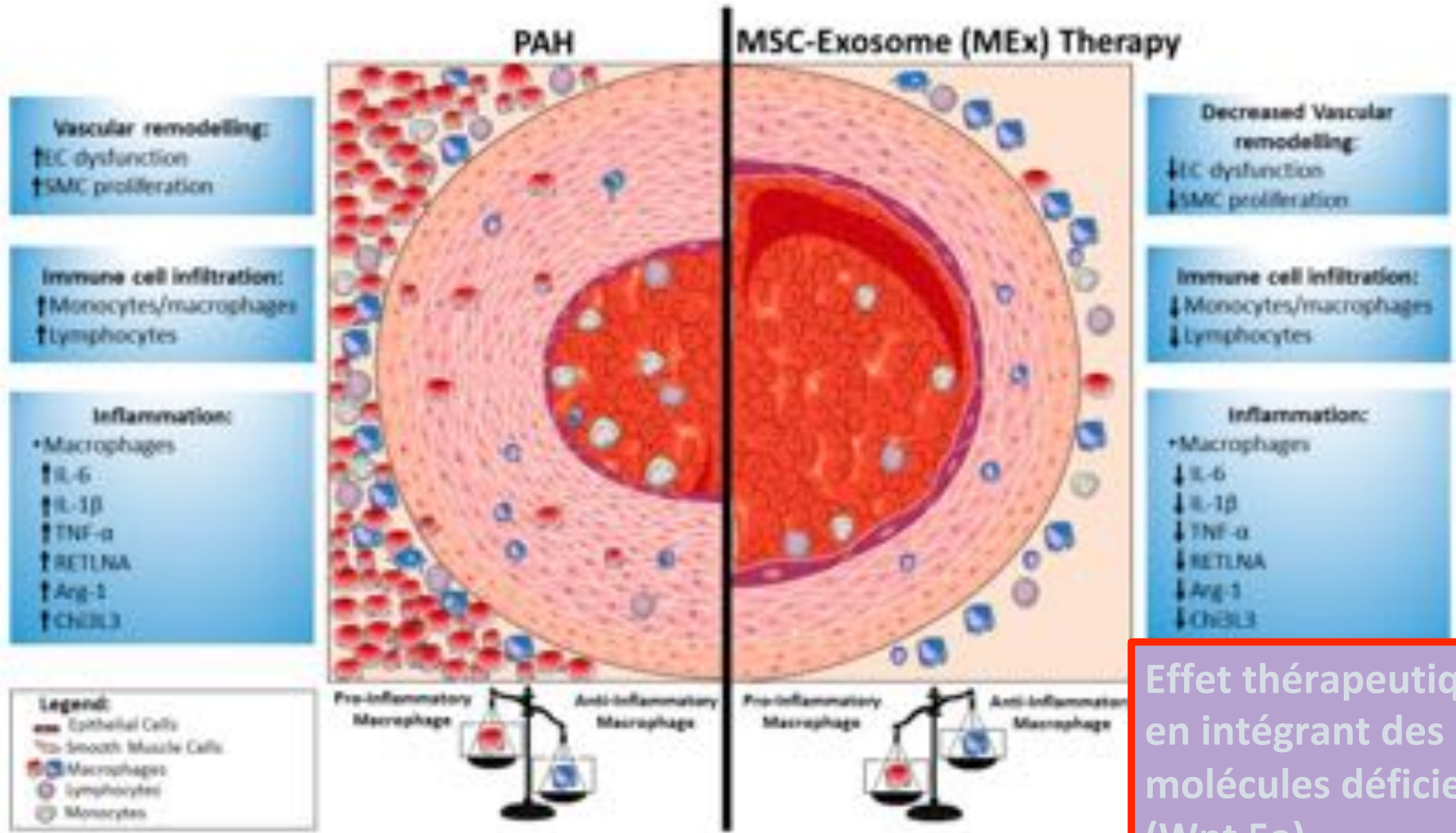
- IL6, IL6 receptors (Tamura et al. JCI 2018.128)
- Interféron
- Macrophages produisent PDGF (Sheikh et al. Cell Resp 2018;24:1152-65)
- Déficience en Lymphocytes Natural Killer induit PAH par production d'IL23 par les macrophages (Ratsep et al. AJP Lung 2018;315:L977-90)
- IL23 facteur d'autoimmunité 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



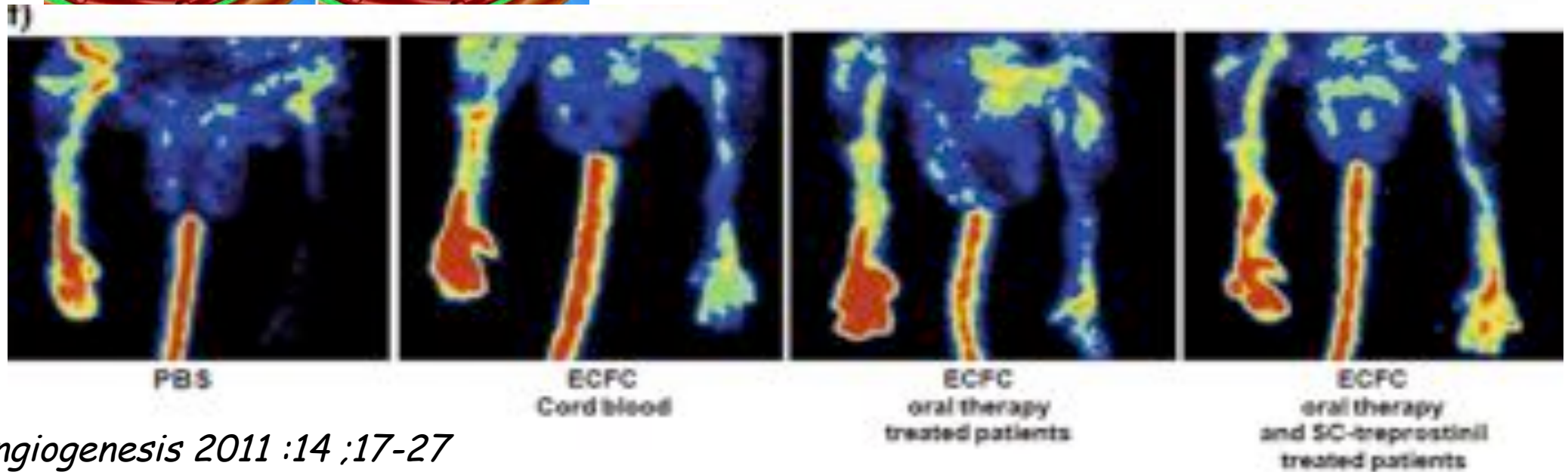
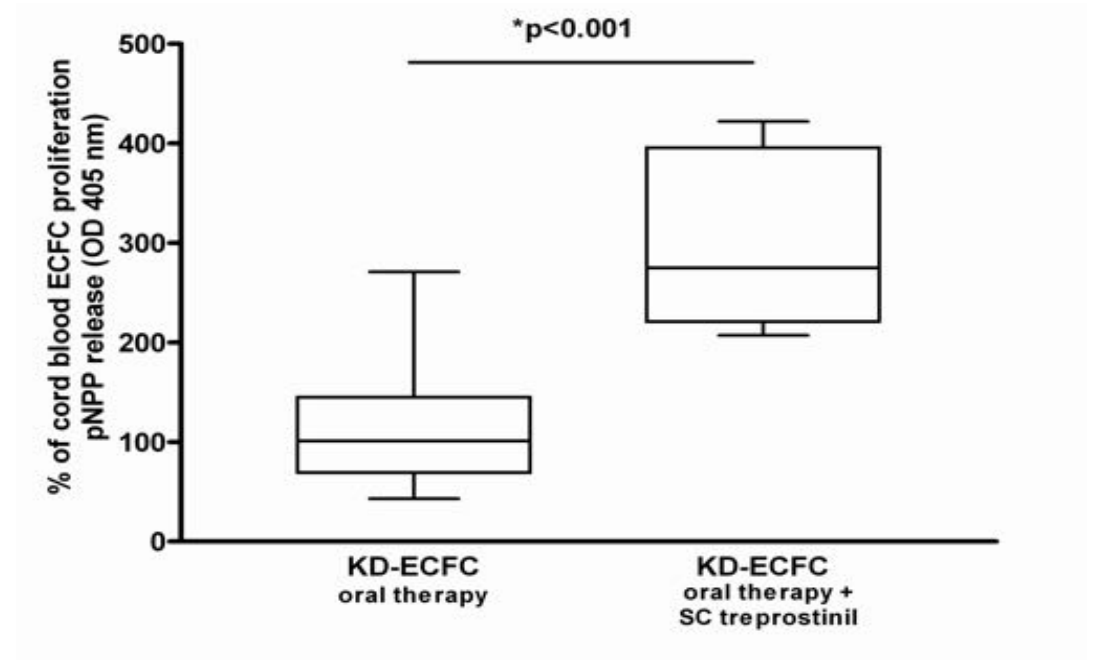
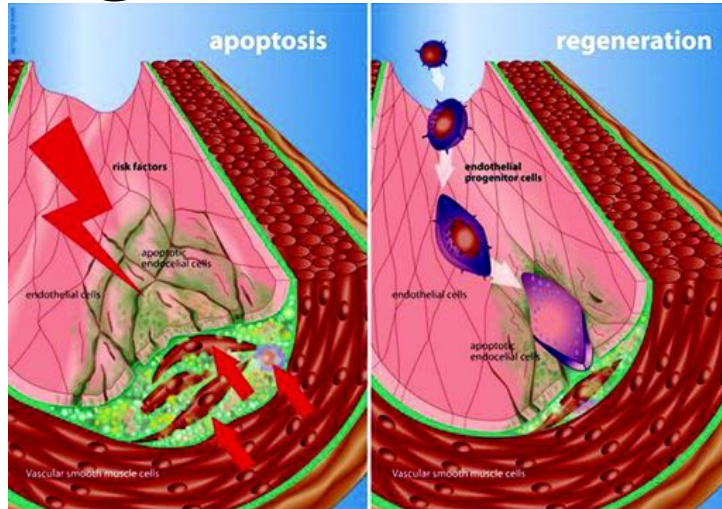
Effet thérapeutique en intégrant des molécules déficientes (Wnt 5a)

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

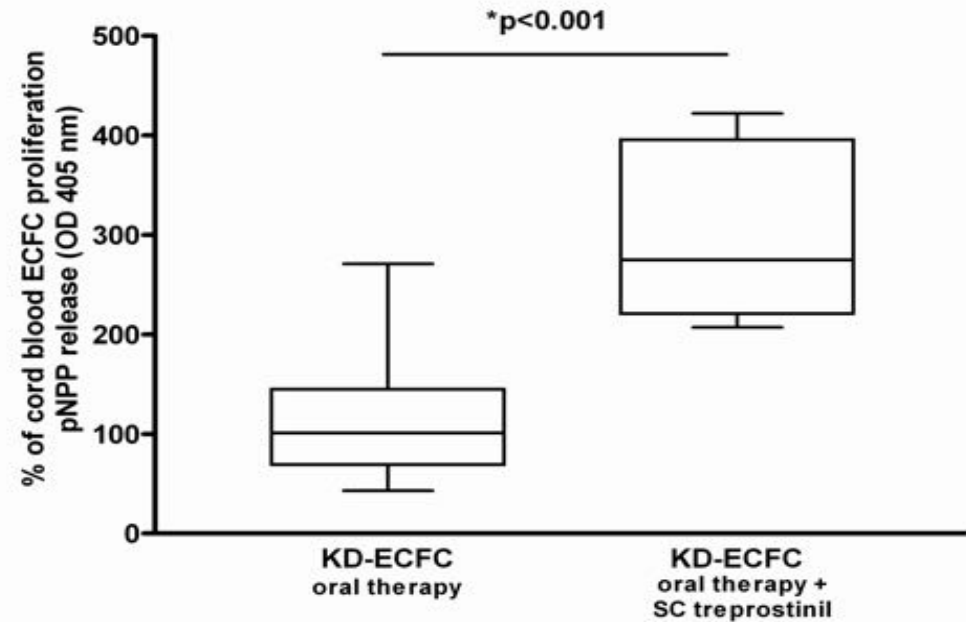
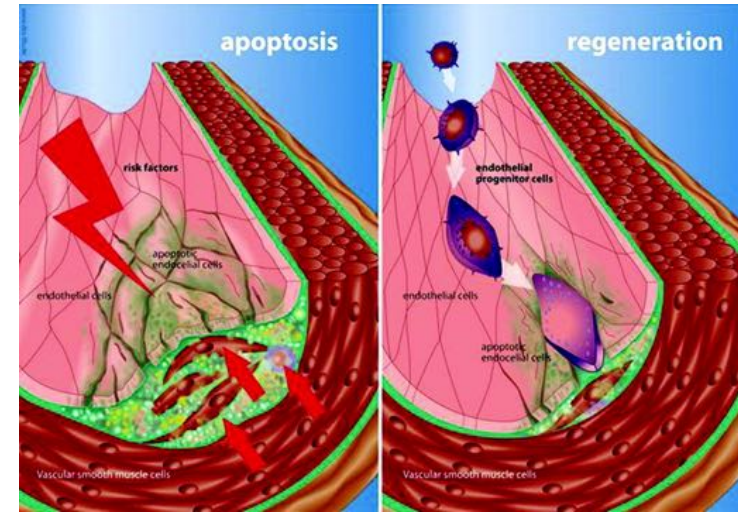
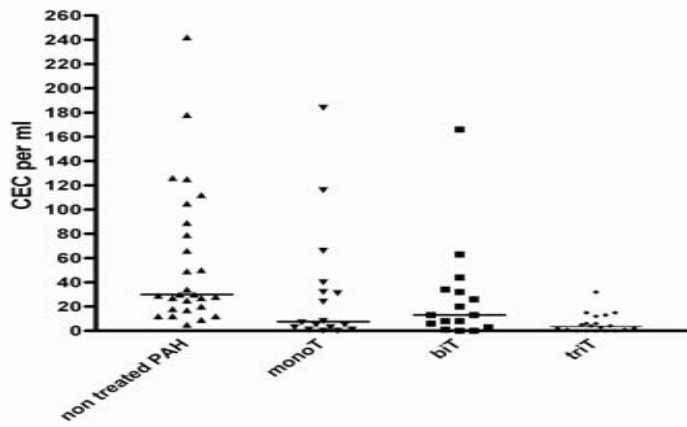
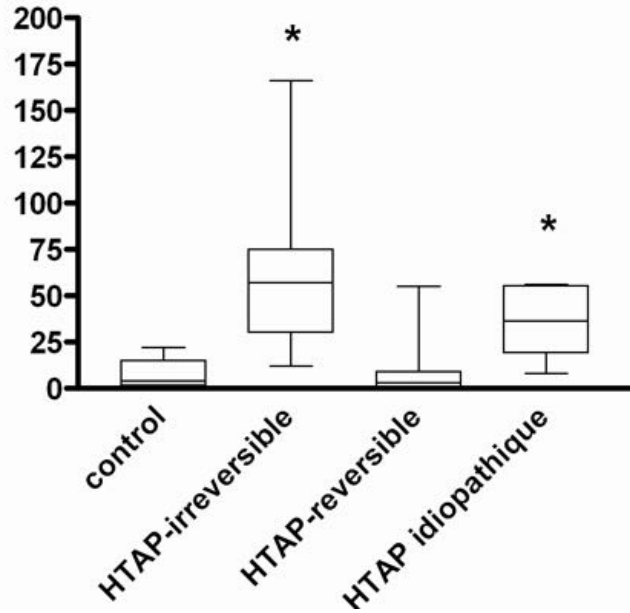
Hogan SA et al. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2019

Yan K et al. *Circulation* 2018

Traitement régénérateur Progéniteurs



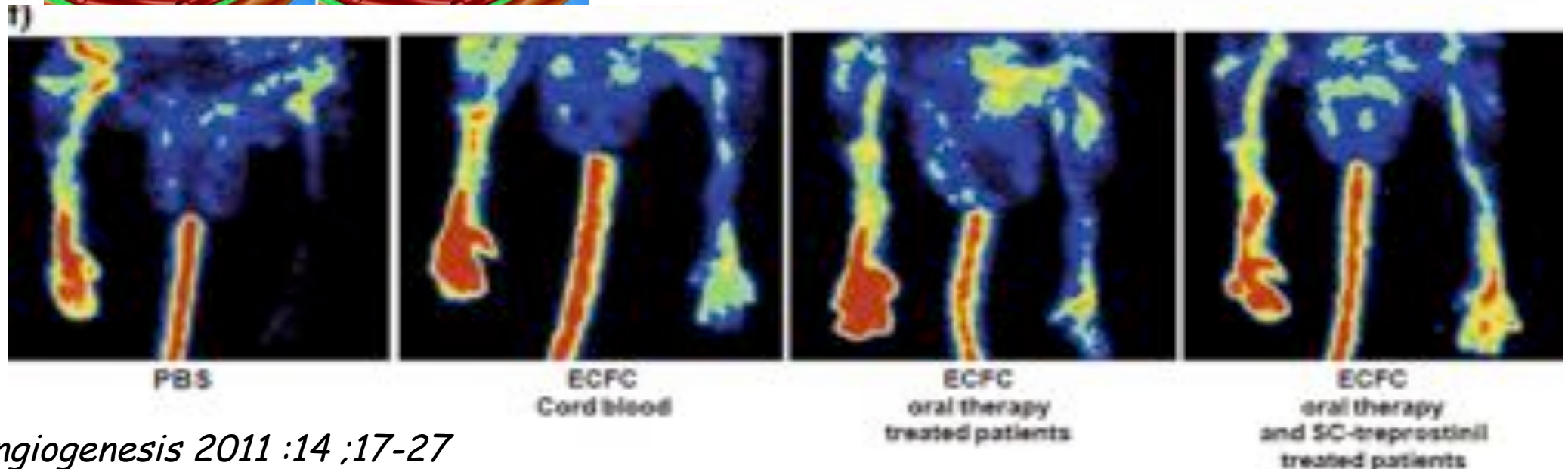
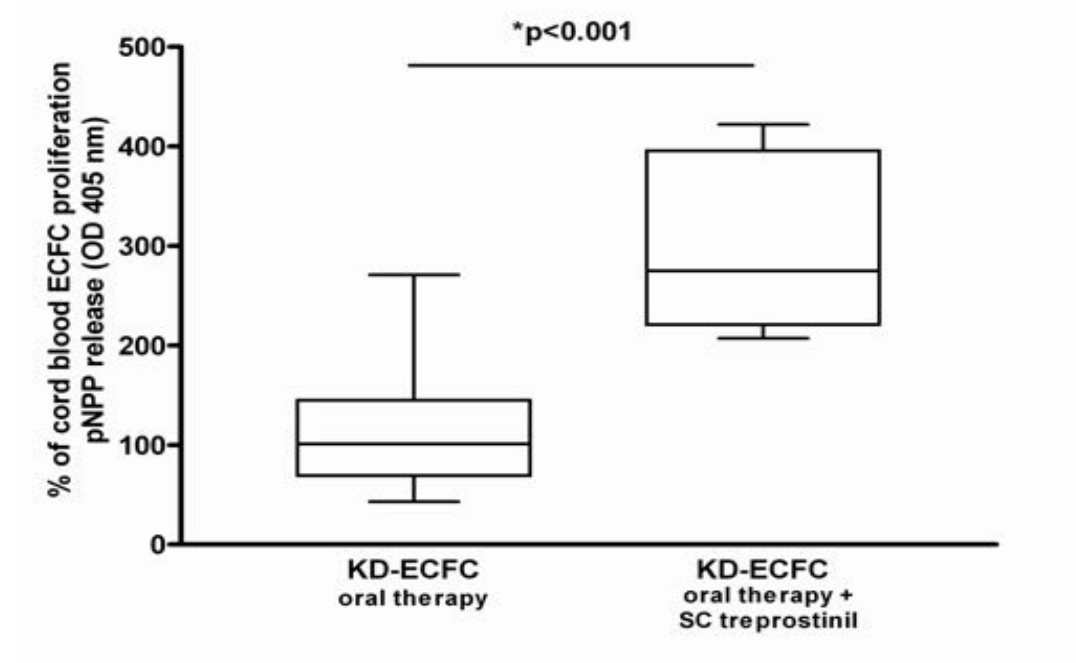
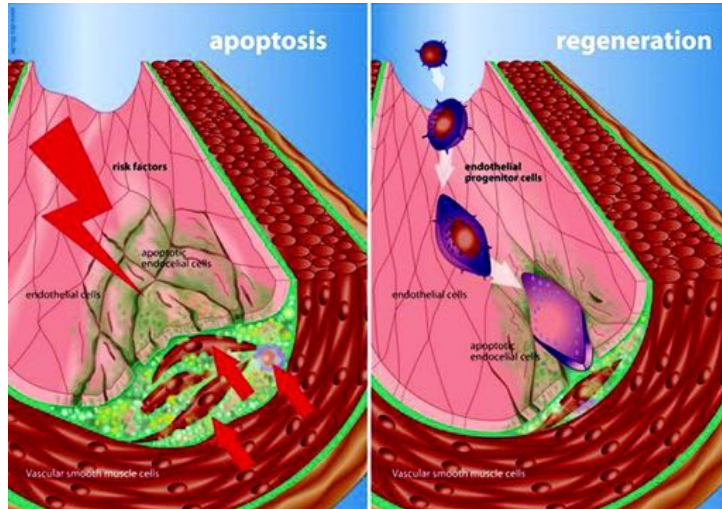
Traitement régénérateur Progéniteurs



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

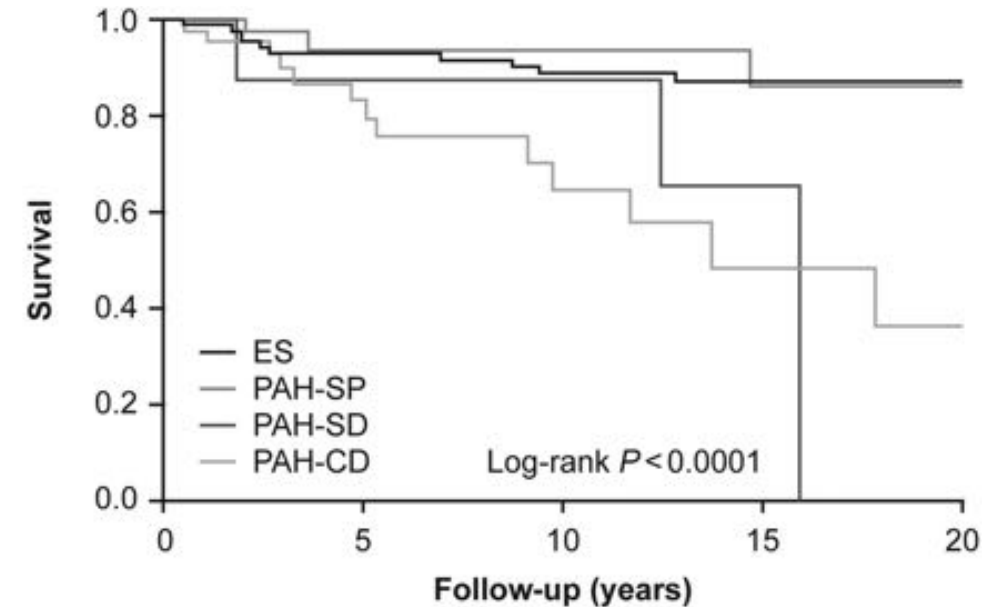
Aujourd'hui faisons nous bien?

- 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

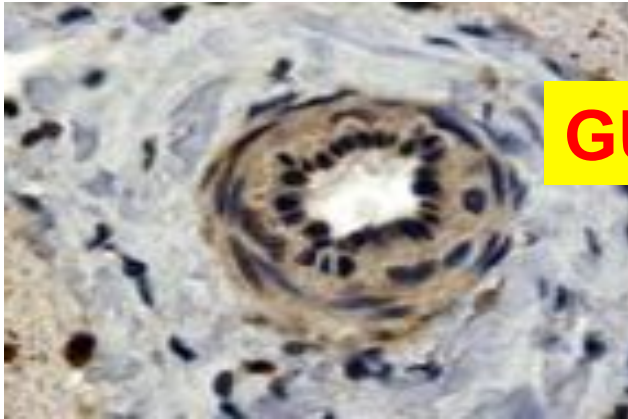
Pulmonary vascular resistance index WU·m ²	Pulmonary vascular resistance WU	Correctability/favourable long-term outcome
<4	<2.3	Yes
4–8	2.3–4.6	Individual patient evaluation in tertiary centres
>8	>4.6	No



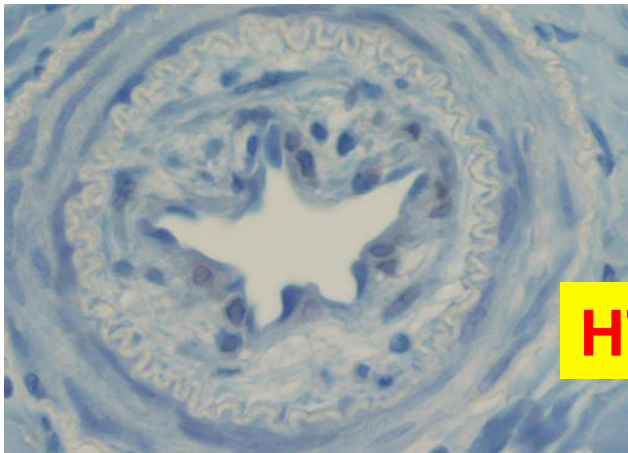
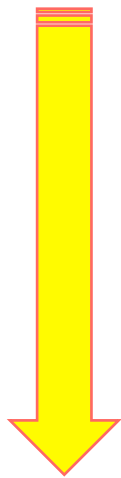
Patients at risk

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

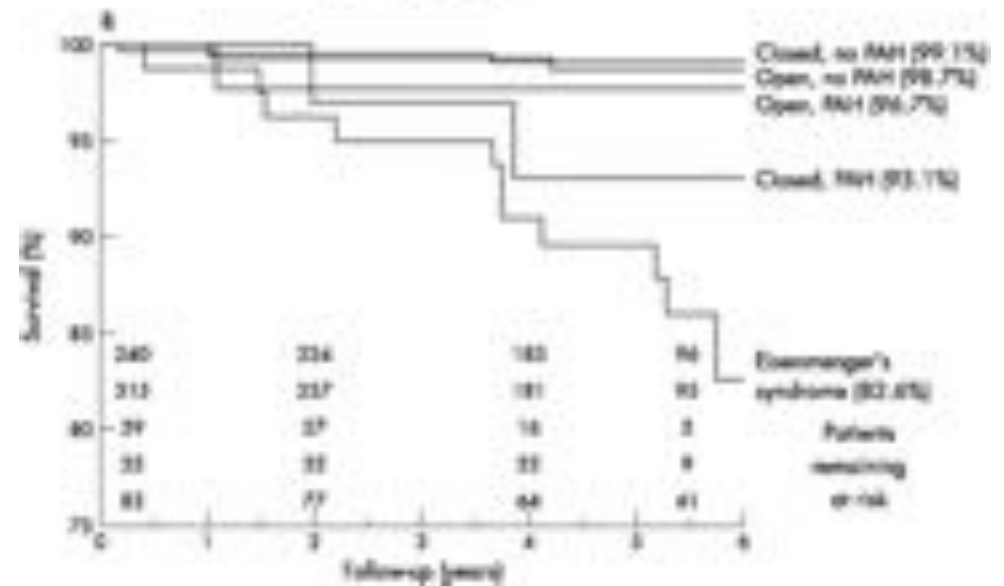
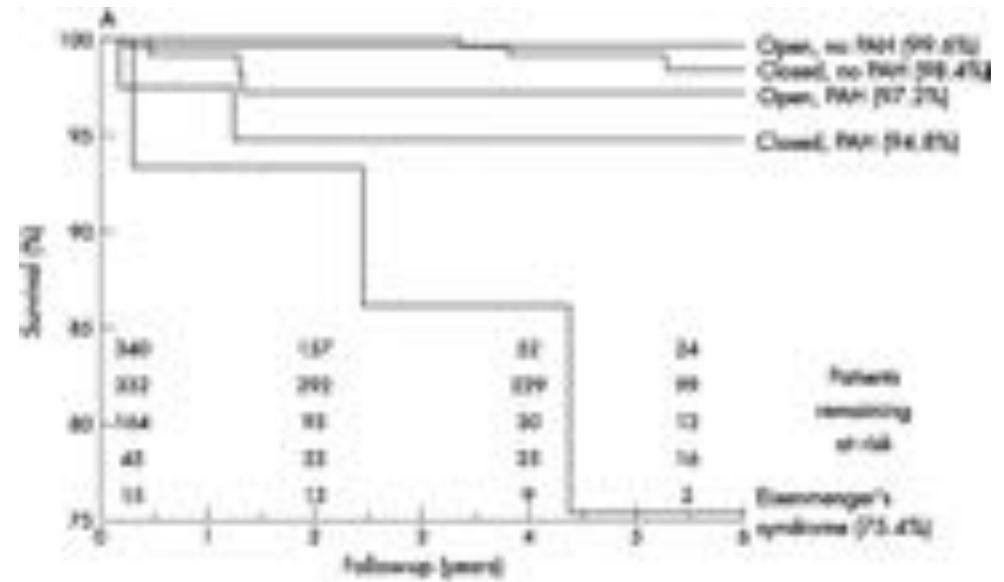
Eisenmenger pc effroyable



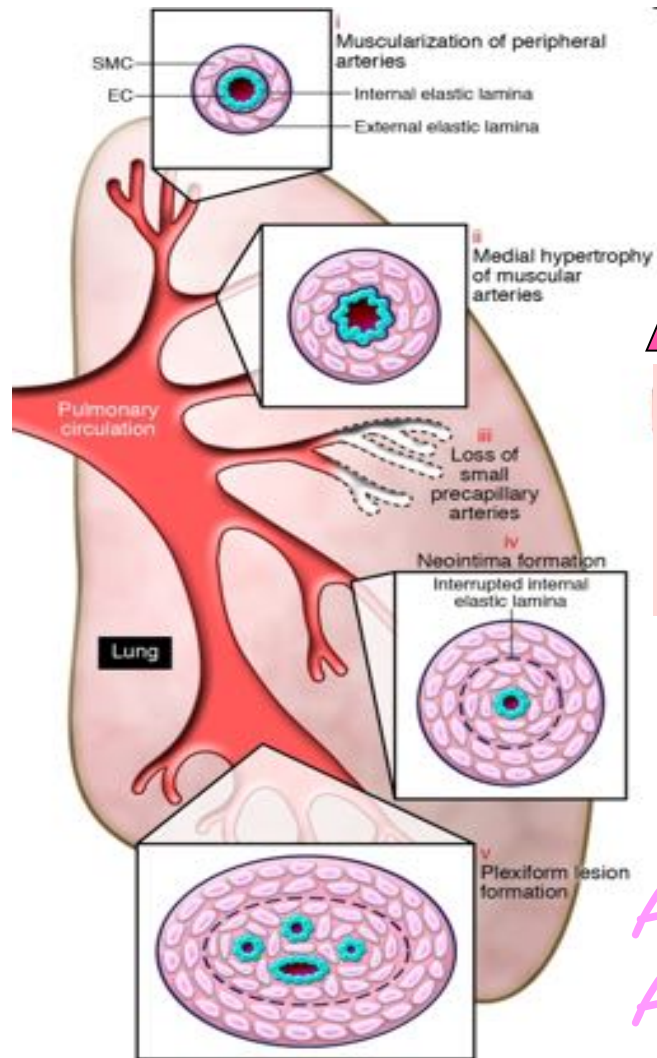
GUERISON



HTAP fixée



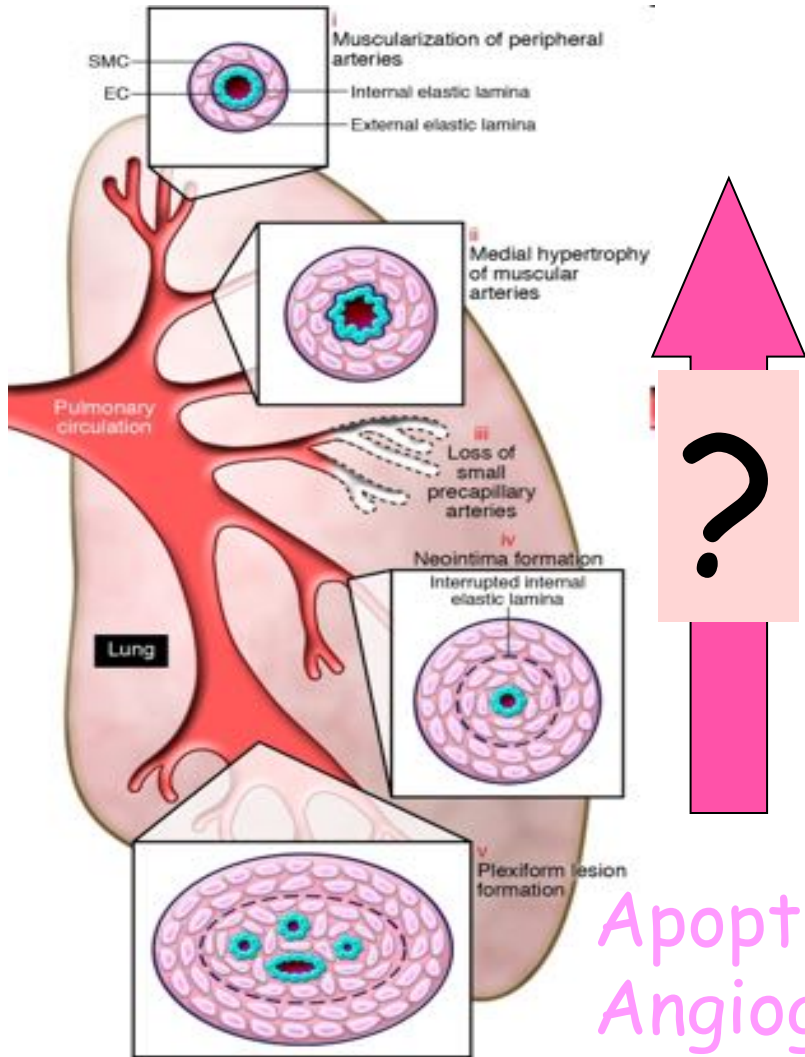
Comment revenir à hier?



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- γ 1, MEF2,
FoxO1, p53, KLF4

Anti-proliferative,
anti-inflammatory
gene expression

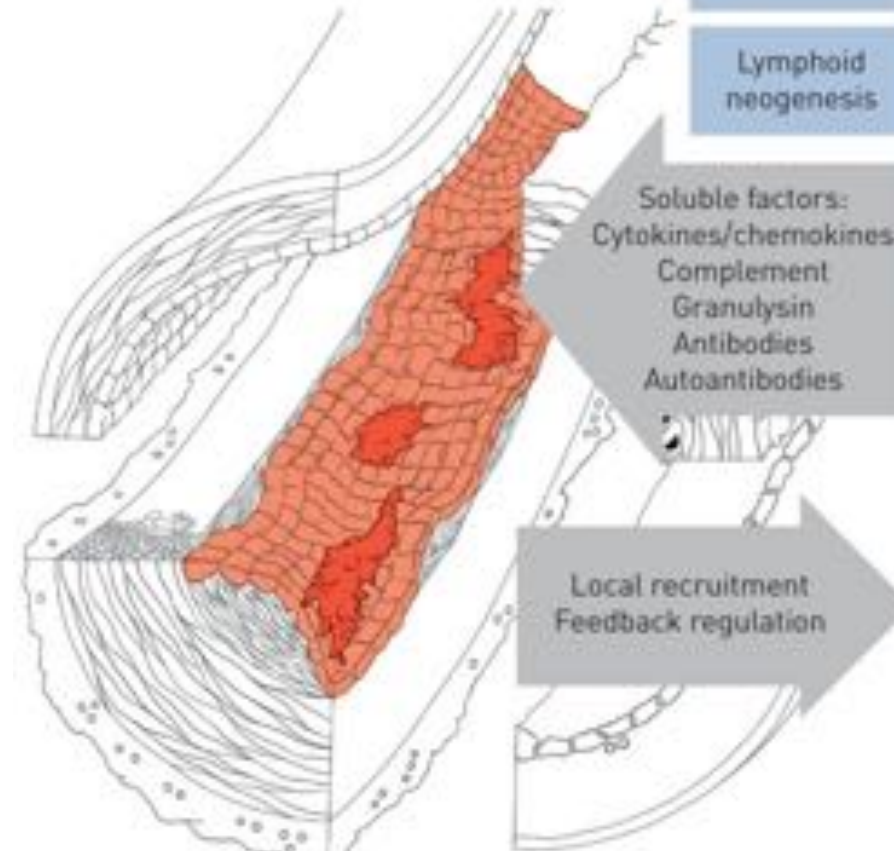
Transcription
factors

HIF, CEBP, RUNX, AP-1,
CtBP1, FoxM1, PKM2, NF- κ B,
 β -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!

Dysregulated immune responses

Innate responses

NK cytotoxic cells
Macrophages/monocytes
Neutrophils
Granulocytes
Mast cells



Adaptive responses

Dendritic cells
B-lymphocytes CD20⁺
T-lymphocytes CD30⁺
Cytotoxic CD8⁺
NK T-cells

Autoimmunity

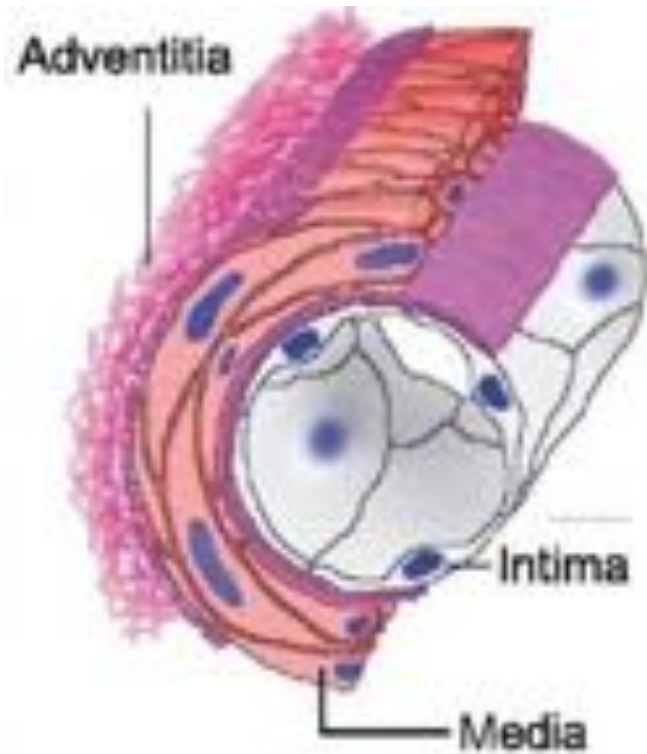


MERCI

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 ²	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

