



**HAL**  
open science

# Multimodal phenotyping and new biomarkers for the development of innovating therapeutic strategies related to cardio-pulmonary diseases

David Boulate

► **To cite this version:**

David Boulate. Multimodal phenotyping and new biomarkers for the development of innovating therapeutic strategies related to cardio-pulmonary diseases. Life Sciences [q-bio]. Université Paris-Saclay, 2022. tel-03926583

**HAL Id: tel-03926583**

**<https://inria.hal.science/tel-03926583>**

Submitted on 6 Jan 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Phénotypage multimodal et  
nouveaux biomarqueurs pour le  
développement de stratégies  
thérapeutiques innovantes en  
pathologies cardio-pulmonaires

**Habilitation à diriger des recherches  
de l'Université Paris-Saclay**

**Présentée et soutenue à la Faculté de Médecine,  
le 1<sup>er</sup> février 2022,**

**par David BOULATE**

**Composition du jury**

**M Marc DE PERROT**

Professeur, University of Toronto, Toronto, Canada

Rapporteur

**Mme Françoise LE PIMPEC-BARTHES**

Professeur, Université de Paris, Paris, France

Rapporteur

**M Jean-Philippe VERHOYE**

Professeur, Université de Rennes 1, Rennes, France

Rapporteur

**M Eric DEUTSCH**

Professeur, Université Paris-Saclay, Paris, France

Examineur

**M Guido KROEMER**

Professeur, Université Paris-Descartes, Paris, France

Examineur



# **Phénotypage multimodal et nouveaux biomarqueurs pour le développement de stratégies thérapeutiques innovantes en pathologies cardio-pulmonaires**

## ABREVIATIONS

**A5C** : Apical 5 Chamber view

**APAFis** : Autorisation de Projet utilisant des Animaux à des Fins Scientifiques

**APHM** : Assistance Publique –Hopitaux de Marseille

**CEI** : Contrat Entreprise Industrie

**CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire

**CICT** : Centre International de Cancérologie Thoracique

**COMPO** : COMputational pharmacology and clinical Oncology

**cPH** : chronic Pulmonary Hypertension

**CRC3F** : Centre de Recherche Clinique Foch – FEHAP - Francilien

**CTEPH** : Chronici ThromboEmbolic Pulmonary Hypertension

**Ea** : arterial Elastance

**Ees** : end-systolic Elastance

**EDPVR** : End-Diastolic Pressure-Volume Relationship

**EOBE** : Electrical, Optical, Bio-Physics and Engineering

**ESPVR** : End systolic pressure volume relationship

**ESP** : End Systolic Pressure

**ESTS** : European Society of Thoracic Surgeon

**ET-1** : Endothelin-1

**FEHAP** : Fédération des Etablissements Hospitaliers et d'Aide à la Personne Privés Non Lucratifs

**HTP-TEC** : Hypertension Pulmonaire ThromboEmbolique Chronique

**HYPPE**- HYpertension Pulmonaire Post-Embolique

**IASLC** : International Association for the Study of Lung Cancer

**IEEE** : Institute of Electrical and Electronics Engineers

**INRIA** : Institut National de Recherche en sciences et technologies du numérique

**INSERM** : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

**IL-6** : Interleukin-6

**INCa** : Institut National du Cancer

**IPA** : Infirmier (-ière) en Pratique Avancé

**IOT** : Institut d'Oncologie du Thorax

**IVA** : Isovolumic Acceleration

**LC3** : Light Chain 3

**LY** : Life Year

**MAP** : Mean Arterial Pressure

**MPAP** : Mean Pulmonary Artery Pressure

**NLST** : National Lung Cancer Screening Trial

**PE** : Pulmonary Embolism

**PLCO** : Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer

**PSSAX** : Para-Sternal Short Axis

**QALY** : Quality Adjusted Life Years

**RAAC** : Réhabilitation Améliorée Après Chirurgie

**RCP** : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

**r-CTEPH** : reperfused CTEPH

**RHU** : Recherche Hospitalo-Universitaire

**RVEDA** : Right Ventricular End Diastolic Area

**RVESA** : Right Ventricular End Systolic Area

**RVESAi** : Right Ventricular End Systolic Area index

**RVFAC** : Right Ventricular Fractional Area change

**SV** : Stroke Volume

**SFCTCV** : Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire

**SPLF** : Société de Pneumologie de Langue Française

**TPR** : Total Pulmonary Resistances

**UNOS** : united network for Organ Sharing

**VL** : Volume Loading

**WCLC** : World Congress on Lung Cancer

## TABLE DES MATIERES

<b>I.</b>	<b>Introduction à l'exposé du travail de recherche effectué par le candidat.....</b>	<b>7</b>
A.	Présentation générale des problématiques scientifiques actuelles et futures des sujets choisis par le candidat.....	7
B.	Exposition du cheminement du candidat dans les différentes structures de recherche auxquelles il a participé.....	8
1.	Unité INSERM U999 et Unité d'innovation et de recherche Hôpital-Marie Lannelongue – Université Paris Saclay.....	8
2.	Clinical Biomarker and Phenotype Core Laboratory - Stanford Cardiovascular Institute – Université de Stanford, Californie.....	11
3.	Unité de recherche clinique – Hôpital Marie Lannelongue – Groupe Hospitalier Paris-Saint Joseph.....	12
C.	Mention des contrats et financements obtenus.....	14
1.	Contrats obtenus sous le nom du candidat.....	14
2.	Bourses et allocations obtenus pour des étudiants encadrés.....	15
3.	Publications signées par des étudiants en master ou thèse dans l'équipe.....	16
<b>II.</b>	<b>Exposé sur la recherche relative à l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) menée par le candidat .....</b>	<b>19</b>
A.	Description des paradigmes de recherche du candidat relatifs à l'HTP-TEC .....	19
1.	Généralités sur l'HTP-TEC et positionnement de la recherche du candidat.....	19
2.	Travaux relatifs à la physiopathologie de l'atteinte vasculaire pulmonaire dans l'HTP-TEC.....	23
3.	Travaux relatifs à l'atteinte cardiaque droite dans l'HTP-TEC.....	29
4.	Discussion.....	38
5.	Conclusion.....	41
B.	Description de l'organisation future de la recherche du candidat relative à l'HTP-TEC.....	41
1.	Thématique scientifique.....	41
2.	Organisation.....	42
3.	Stratégie de recherche.....	42
<b>III.</b>	<b>Exposé sur la recherche relative au dépistage des cancers du poumon menée par le candidat</b>	<b>46</b>
A.	Description des paradigmes de recherche du candidat relatifs au dépistage des cancers du poumon.....	46
1.	Généralités et positionnement de la recherche du candidat.....	46
2.	L'étude PREVALUNG.....	49
3.	Etude cas témoin de découverte des biomarqueurs liés au risque de cancers du poumon nichée dans la cohorte PREVALUNG.....	53
4.	Discussion et conclusions.....	55
B.	Description de l'organisation future de la recherche du candidat relative au dépistage des cancers du poumon.....	56
1.	Thématiques scientifiques.....	56
2.	Organisation matérielle et financière de la recherche du candidat relatif au dépistage des cancers du poumon.....	61
3.	Rattachement futur du candidat à une formation de recherche.....	62
<b>IV.</b>	<b>Annexes.....</b>	<b>64</b>
A.	Résumés des titres, encadrements et bibliométrie.....	64
B.	Liste des meilleures publications.....	66
1.	Articles classés par ordre de citations décroissant.....	66
2.	Chapitres de livre.....	68
C.	Conférences sur invitation.....	69
D.	References bibliographiques.....	70

# I. Introduction à l'exposé du travail de recherche effectué par le candidat

## A. Présentation générale des problématiques scientifiques actuelles et futures des sujets choisis par le candidat

En tant que chirurgien thoracique et cardiovasculaire impliqué dans des programmes de soins de cancérologie et de maladies cardiovasculaires et pulmonaires terminales, j'ai été amené à développer une double culture oncologique et cardiovasculaire pulmonaire sur les plans de la pratique clinique et de la recherche. Bien que les pathologies oncologiques thoraciques et cardiovasculaires pulmonaires soient différentes, la méthode d'élaboration des prises en charges chirurgicales reste la même et se décline en 3 étapes fondamentales : 1) acquérir les connaissances théoriques relatives à la pathologie, 2) identifier la meilleure stratégie thérapeutique dans le cadre d'une analyse multidisciplinaire, 3) élaborer une stratégie chirurgicale avec un objectif et une méthode. En cancérologie pulmonaire et plus particulièrement pour la prise en charge des cancers du poumon de stades localisés, la chirurgie a pour objectif d'obtenir une guérison du cancer. Pour les maladies cardiovasculaires pulmonaires terminales et particulièrement pour les patients avec une hypertension pulmonaire, l'approche chirurgicale a pour objectif parfois la guérison, parfois simplement de prolonger l'espérance de vie avec une meilleure capacité fonctionnelle et donc avec une meilleure qualité de vie.

Cependant, l'expérience quotidienne montre les limites à l'atteinte de ces objectifs de guérison ou de prolongation de l'espérance de vie avec une meilleure qualité de vie. En effet, plus de 85% des patients avec un cancer du poumon ne peuvent pas bénéficier d'un traitement chirurgical à visée curative car le stade du cancer au moment du diagnostic est trop avancé. Parallèlement, la majorité des patients avec une hypertension pulmonaire sévère sont contraints de recourir à une transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire pour espérer une prolongation de leur espérance de vie avec une meilleure qualité de vie. La recherche est un moyen d'envisager de nouvelles approches thérapeutiques, de les évaluer scientifiquement et de les faire diffuser si elles sont de nature à améliorer la vie de nos patients. Ainsi, la qualité de la démarche scientifique est fondamentale car c'est elle qui permet de prouver les hypothèses, de faire diffuser les évolutions thérapeutiques et de compréhension des maladies. Pour le thème de la cancérologie pulmonaire, mes travaux et perspectives sont tournés vers le développement de nouveaux parcours de soins individualisés de dépistage des cancers du poumon permettant de prévenir les cancers du poumon et de les diagnostiquer à un stade localisé que l'on peut guérir. Pour le thème de l'hypertension pulmonaire, mon approche est de développer de nouveaux modèles animaux afin d'identifier de nouveaux axes physiopathologiques et thérapeutiques permettant, à terme, de retarder l'évolution terminale de la maladie, c'est-à-dire la transplantation ou le décès.

Dans ce mémoire d'Habilitation à Diriger des Recherches, j'ai pour objectifs de vous exposer les notions élémentaires nécessaires à la compréhension de mes travaux de recherche, de vous exposer mes principaux travaux de recherche puis de terminer en vous exposant les orientations que je souhaite prendre dans l'avenir et les stratégies que j'envisage de mettre en œuvre pour y parvenir. Afin de maintenir de la clarté et de la cohérence, j'ai traité dans une première partie le thème de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) qui a fait l'objet de mon cursus scientifique initial depuis 2010, puis dans une seconde partie le thème du dépistage des cancers du poumon sur lequel je travaille depuis 2018. Vous retrouverez dans la manière d'aborder ces deux

thèmes des points communs, tels que la volonté d'orienter la recherche vers des applications concrètes pour les patients, la recherche de collaborations synergiques, multidisciplinaires et durables et la construction de stratégies originales. Ma démarche relative à la recherche requiert, entre autres éléments, trois éléments fondamentaux : 1) créer des collaborations et des partenariats complémentaires et synergiques car j'ai bien conscience que la résolution des problématiques auxquelles je m'attaque se fera par la mise en jeu de compétences au-delà des simples miennes ; 2) développer la capacité d'encadrer des travaux de recherche et notamment de jeunes chercheurs et les mettre en condition d'acquérir de nouvelles compétences et de s'approprier ces thématiques de recherche afin de mettre en œuvre les projets de recherche. C'est à ce second impératif que répond ma démarche d'obtenir l'Habilitation à Diriger des Recherches ; 3) développer les programmes de recherche de manière adaptée à l'environnement académique et sociétal dans lequel je me trouve. J'ai initié mon cursus scientifique au sein de l'Hôpital Marie Lannelongue en 2010 à la croisée de l'Unité d'innovation et de recherche et de l'unité INSERM U999 en lien direct avec l'activité clinique quotidienne de la chirurgie de l'hypertension pulmonaire regroupant les endartériectomies pulmonaires, les transplantations bi-pulmonaires et cardiopulmonaires. Cet environnement propice au développement de projets de recherche fondamentale m'a permis de mener à terme plusieurs projets de recherche et d'initier des collaborations que j'espère entretenir et partager tout au long de ma carrière scientifique. La partie cancer du poumon a été initiée plus tardivement en 2018 et est actuellement en phase de mise en œuvre dans le cadre de projets de recherche clinique prospectifs conçus et mis en œuvre dans le cadre de l'institut d'oncologie du thorax (IOT) aujourd'hui Centre International de Cancérologie thoracique (CICT), regroupant sous la même entité l'Hôpital Marie Lannelongue, le groupe hospitalier Paris Saint-Joseph et Gustave Roussy. Depuis septembre 2020, j'ai intégré l'équipe de chirurgie thoracique du Pr Pascal Thomas de Centre Hospitalo-Universitaire Nord de Marseille avec un projet de carrière hospitalo-universitaire. Une de mes priorités est d'entretenir la coexistence entre les activités de clinique et de recherche à Marseille de manière constructive avec l'environnement et les équipes dont je suis issu. En pratique, il s'agit de développer à Marseille la recherche relative au dépistage des cancers du poumon et les filières de soins liées à l'hypertension pulmonaire et aux maladies cardio-vasculaires et pulmonaires terminales.

## **B. Exposition du cheminement du candidat dans les différentes structures de recherche auxquelles il a participé**

### **1. Unité INSERM U999 et Unité d'innovation et de recherche Hôpital-Marie Lannelongue – Université Paris Saclay**

#### *a) Période du Master – Initiation à la vasculopathie pulmonaire*

J'ai débuté mon cursus scientifique en 2010 lors de mon stage de Master 2 au sein du laboratoire de recherche chirurgical (aujourd'hui Unité d'Innovation et de Recherche) de l'Hôpital Marie Lannelongue, rattaché à l'Unité INSERM U999 – Hypertension pulmonaire, physiopathologie et nouvelles thérapeutiques – Université Paris-Sud (aujourd'hui Paris Saclay).

Ce stage de master 2 d'un an a été réalisé sous la tutelle d'Elie Fadel, alors PU-PH et directeur du laboratoire de recherche chirurgical et d'Olaf Mercier, alors chirurgien de Marie Lannelongue. Cette année a été l'occasion de mener à bien mon premier projet scientifique en tant qu'investigateur

principal sur le thème de la description de la microvasculopathie artérielle pulmonaire dans un modèle porcin d'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC). Ce travail original a été publié en 2015 dans le *Journal of Heart and Lung Transplantation* [1]. Cette année a également été marquée par le développement de plusieurs collaborations au sein de l'Hôpital Marie Lannelongue. Une première collaboration a été établie avec Frédéric Perros, alors chercheur de l'unité U999 et aujourd'hui directeur de recherche INSERM de l'unité U999 dirigée le Pr Marc Humbert. Au cours de cette collaboration, il m'a aidé à décrire les aspects moléculaires de la vasculopathie pulmonaire. Une seconde collaboration a été établie avec le Dr Peter Dorfmueller, alors anatomopathologiste de l'Hôpital Marie Lannelongue et rattaché à l'unité U999. Cette collaboration a abouti à la publication d'un article princeps en 2014 décrivant la microvasculopathie pulmonaire dans l'HTP-TEC, publié dans *European Respiratory Journal* [2]. Enfin, une troisième collaboration a été menée avec Julien Guihaire, aujourd'hui chirurgien thoracique de l'hôpital Marie Lannelongue, alors en stage de Master 2 avec moi au laboratoire et Francois Haddad, cardiologue de l'Université de Stanford, sur le thème de l'évaluation du ventricule droit de notre modèle d'HTP-TEC que nous avons mis au point ensemble. Cette collaboration a abouti, pour Julien, à la publication de 3 articles originaux en tant qu'investigateur principal qui seront ses travaux de thèse de Science [3-5].

#### b) *Période Thèse et Post-doc – le ventricule droit*

J'ai poursuivi ce cursus scientifique en m'inscrivant en thèse de science dès 2011, sous la tutelle d'Olaf Mercier et d'Elie Fadel. Cette inscription était, *a posteriori*, trop précoce, mais de cette erreur j'ai appris. J'avais en effet souhaité ne pas perdre le lien avec mon cursus scientifique, craignant de ne pas m'inscrire ultérieurement en thèse du fait de l'intensité de l'activité clinique prévisible en tant qu'interne de chirurgie en 2012 et 2013. Je me suis donc inscrit en thèse de science en 2011. Mon projet scientifique initial était un protocole visant à évaluer l'effet inotrope et chronotrope négatif des bêtabloquants sur la microvasculopathie pulmonaire dans notre modèle d'HTP-TEC. Après avoir pris l'avis de Francois Haddad, Denis Chemla, Philippe Hervé, Olaf Mercier et Elie Fadel, il s'est avéré que le risque principal de ce protocole était de ne pas aboutir à des résultats publiables dans le délai de la thèse. C'est ainsi que j'ai orienté mon travail de thèse vers l'évaluation du ventricule droit dans l'hypertension pulmonaire en privilégiant les manipulations de courtes durées et en réduisant le risque d'absence de résultat. J'ai ainsi élaboré les différents protocoles de recherches de ma thèse de Science avec Francois Haddad et Olaf Mercier. J'ai réalisé l'ensemble de mes manipulations de thèse de science à Marie Lannelongue entre 2012 et 2013 en parallèle de mon internat de chirurgie. J'ai interprété une vaste majorité des données (boucles pression-volume, acquisitions échocardiographiques, analyses tissulaires) à l'Université de Stanford lors de mon année de Post-doc (rendu possible par ma thèse de médecine) au sein du Cardiovascular Institute et du Biomarker and Phenotypic Core laboratory dirigé par Francois Haddad, au cours de l'année 2013-2014 (cf chapitre I.B.2.). J'ai finalement soutenu ma thèse de science en 2017 à l'Université Paris Saclay, au sein de l'Unité INSERM U999 à Marie Lannelongue, suite à ces travaux sur l'évaluation du ventricule droit dans l'hypertension pulmonaire [6-9].

A mon retour de Stanford en 2014, j'ai pris ma fonction de chef de clinique (fellow) au sein du service de chirurgie thoracique et vasculaire et de transplantation pulmonaire et cardiopulmonaire de l'Hôpital Marie Lannelongue jusqu'en 2018. Durant ces 4 années de pratique chirurgicale intensive, j'ai pu finaliser ma thèse en science et participer à l'encadrement des travaux de thèse de Fanny Loisel sur les aspects pratiques d'injection de cellules souches intra-cardiaques dans le modèle porcin d'HTP-TEC et d'évaluation du ventricule droit par échocardiographie et boucles pression-volume [10].

c) *Après la thèse – retour au thème de la vasculopathie pulmonaire*

Après 2017 et l'obtention de ma thèse sur l'évaluation du ventricule droit dans l'hypertension pulmonaire, j'ai souhaité rediriger mes travaux vers le thème de la vasculopathie pulmonaire dans le cadre de l'HTP-TEC. Je revenais ainsi à mon thème initial mais avec une vision transformée des relations entre vasculopathie pulmonaire, interactions cardiopulmonaires et fonction cardiaque droite. Comme je l'expliquerai ultérieurement dans ce mémoire, notre modèle d'HTP-TEC est remarquable par ses stigmates de résistance du lit artériel pulmonaire au développement d'une hypertension pulmonaire aux niveaux hémodynamique et tissulaire. Cela se traduit par un phénotype adaptatif du ventricule droit et une certaine difficulté à élever les pressions artérielles pulmonaires de manière durable par des embolies pulmonaires itératives de colle biologique.

J'ai ainsi développé une collaboration avec le Pr Denis Chemla après que nous ayons discuté à de nombreuses reprises de la composante pulsatile de la pression pulmonaire. Cette collaboration a abouti à la publication de deux articles de caractérisation de la pulsatilité artérielle pulmonaire dont un chez l'homme sous le titre « Golden ratio and the proportionality between pulmonary pressure components in pulmonary arterial hypertension » publié dans *Chest* [11, 12] et un relatif à notre modèle porcin, travail que nous avons présenté au congrès de l'*European Respiratory Society* et qui est accepté pour publication dans le journal *Pulmonary Circulation* sous le titre « Pulsatile pulmonary artery pressure in a large animal model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: similarities and differences with human data » (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pul2.12017>).

Puis avec Frédéric Perros nous avons collaboré à un travail original décrivant un nouveau phénomène de remodelage artériel pulmonaire dans les territoires artériels pulmonaires embolisés avec une colle biologique, permettant une résorption du matériel thrombo-embolique non-fibrinolyseable. Nous avons ainsi publié un article original décrivant les différentes étapes anatomopathologiques de l'angiophagie et leur quantification dans les territoires artériels pulmonaires embolisés de notre modèle [13]. Puis avec Frédéric Perros, nous avons contribué en 2018 et 2019 à la conception du work package 2 du RHU (Recherche-Hospitalo-Universitaire) DESTINATION 2024 mené par le Pr Marc Humbert dont l'objectif est de révolutionner la prise en charge de l'HTP-TEC et à la rédaction complète du document APAFiS (validation ministérielle relative à l'éthique de l'expérimentation animale) permettant la mise en œuvre de ce work package centré sur l'étude de la physiopathologie de l'atteinte vasculaire pulmonaire dans notre modèle HTP-TEC. Le projet global a obtenu un financement de 5 053 595 Euros. Enfin, avec Frédéric Perros nous avons établi une collaboration avec l'école d'ingénieur centrale-SUPELEC en proposant le projet de la conception d'un pace-maker utilisable chez le rat dans les modèles d'hypertension pulmonaire (cf rationnel dans le chapitre II.B.). Fin 2019, ce projet a été retenu par 3 élèves ingénieurs de 3<sup>ème</sup> année pour une Convention Entreprise Industrie (CEI) de 5 mois qui a été financé à hauteur de 12 000 Euros par le RHU (Recherche Hospitalo-Universitaire) porté par le Pr Olaf Mercier. Fanny Pan, une des 3 étudiants a poursuivi ce travail dans le cadre d'un stage de fin d'étude de 6 mois au sein de l'unité INSERM U999 puis a obtenu le financement d'une thèse en Electronique et Optoélectronique Nano- et Microtechnologies de l'Université Paris-Saclay pour 3 ans intitulée « Développement d'un pacemaker pour la recherche biomédicale animale dans le cadre de l'hypertension pulmonaire » sous la direction d'Antony Kolar et d'Emilie Avignon-Meseldzija. Frédéric Perros et moi sommes les co-encadrants médical et scientifique de ces travaux de thèse (<http://www.theses.fr/s251653>), conceptualisant le cahier des charges du pace maker et mettant en œuvre les étapes d'application chez le rat de la stimulation cardiaque. Ces

travaux de thèse ont été initiés le 01/10/2020. Un premier article de conférence a été soumis le 14 aout 2021 à l'IEEE ICECS 2021 et a été accepté dans le cadre d'une présentation orale (International Conference dedicated to Circuits and Systems).

#### *d) Transition vers Marseille*

Depuis septembre 2020, j'ai intégré l'équipe de chirurgie thoracique du CHU Nord de Marseille dont le chef de service est le Pr Pascal Alexandre Thomas. Afin de finaliser les projets entrepris avec l'U999 et l'Hôpital Marie Lannelongue, j'ai maintenu un contrat de travail de 3 jours par mois avec l'Hôpital Marie Lannelongue. Ce contrat me permet de finaliser l'encadrement de Fanny Pan initié avec Frédéric Perros sur le sujet du pace maker pour rat et d'encadrer le master 2 d'Alban Todesco qui est interne de chirurgie thoracique de Marseille. Alban Todesco effectuera son stage de master 2 sous ma direction entre novembre 2021 et octobre 2022 à l'Unité U999 de Marie Lannelongue dont le projet de recherche est « mise au point et description d'un modèle murin d'hypertension pulmonaire post-embolique ». Alban a obtenu un financement dit « année recherche » de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille de 10 000 euros afin de réaliser son projet de Master 2. Je finalise également la conduction du projet de recherche clinique PREVALUNG (cf chapitre I.3.b).

#### 2. Clinical Biomarker and Phenotype Core Laboratory - Stanford Cardiovascular Institute – Université de Stanford, Californie

En 2013-2014, entre la fin de mon internat et le début de mon clinicat à l'hôpital Marie Lannelongue, j'ai effectué une année de mobilité de recherche en tant que PostDoc dans le Clinical Biomarker and Phenotype Core Laboratory du Cardiovascular Institute de l'Université de Stanford en Californie. Cette année a été menée sous la direction du Dr Francois Haddad, cardiologue, directeur du laboratoire. Cette année a été une immersion complète au cœur de l'Université de Stanford, du Cardiovascular Institute, du département de cardiologie, de chirurgie cardiaque, de pneumologie et d'anatomopathologie.

Mon activité en tant que Post-Doc a été d'une part de participer à l'activité de recherche clinique du laboratoire dans le cadre de travaux centrés sur l'identification et la validation d'indices d'évaluation cardiaque utiles à la stratification de risque dans l'insuffisance cardiaque [14] et à l'évaluation du volume du matériel thrombo-embolique dans l'embolie pulmonaire aigue [15]. Dans ce cadre, j'ai également contribué à finaliser l'écriture d'un travail original d'une étude de registre Nord-Américain (UNOS) comparant les transplantations cardiopulmonaires et pulmonaires pour les patients avec une hypertension pulmonaire primitive [16], et j'ai rédigé un article de revue relatif à la gestion de l'insuffisance cardiaque droite dans le cadre des assistances ventriculaires gauches ou biventriculaires [17] ainsi qu'un chapitre de livre centré sur le couplage ventriculo-artériel dans le cadre de l'hypertension pulmonaire [8].

D'autre part, j'ai pu mener mes projets de recherche en tant qu'investigateur principal. Une première tâche a été de mettre au point avec Francois Haddad une méthode fiable d'évaluation des boucles pression-volume que j'avais acquises dans plusieurs modèles porcins d'HTP-TEC ainsi que la méthode d'interprétation des acquisitions échocardiographies concomitantes. J'ai également mis au point, avec Andrew Connolly, anatomopathologiste de Stanford, la méthode de description anatomopathologique

des lésions ischémiques du ventricule droit survenant dans un contexte de d'insuffisance cardiaque droite aiguë sur hypertension pulmonaire chronique. Le premier article original a été publié en 2017 dans *Journal of Cardiac Failure* sous le titre « Early development of right ventricular ischemic lesions in a novel large animal model of acute right heart failure in chronic thromboembolic pulmonary hypertension » [6]. Cet article décrit le développement du modèle ainsi que son phénotypage hémodynamique, fonctionnel cardiaque et anatomopathologique. Le second article original, visait à identifier les meilleurs indices échocardiographiques du couplage ventriculo-artériel et a été conçu avec Francois Haddad et Tatiana Kuznetsova de l'unité d'épidémiologie d'hypertension pulmonaire et cardiovasculaire de l'université KU Leuven en Belgique. L'article a été publié en 2019 dans *Physiological Reports* sous le titre « Echocardiographic evaluations of right ventriculo-arterial coupling in experimental and clinical pulmonary hypertension » [9].

Enfin, cette année a été l'occasion d'amorcer une collaboration productive avec la cardiologue Myriam Amsallem avec qui nous avons co-écrits 3 articles originaux supplémentaires centrés sur l'évaluation du ventricule droit dans l'hypertension pulmonaire. Myriam Amsallem était alors interne de cardiologie de Paris-Ile-de-France et m'avait succédé dans le laboratoire de Francois Haddad à Stanford au sein duquel elle est restée plusieurs années durant lesquels nous avons mené à bien ces études. Dans ces articles, nous utilisons les données animales que j'avais acquises et interprétées pour appuyer les principaux résultats issus des données cliniques [7, 18, 19].

### 3. Unité de recherche clinique – Hôpital Marie Lannelongue – Groupe Hospitalier Paris-Saint Joseph

C'est à partir de 2010 que j'ai mené puis encadré des travaux de recherche clinique rétrospectifs au sein de l'unité de recherche clinique de l'Hôpital Marie Lannelongue dirigée par le Pr Elie Fadel puis par le Pr Olaf Mercier à partir de 2014. A partir de 2018, j'ai conçu puis mené en tant qu'investigateur principal l'étude prospective monocentrique PREVALUNG. Chacun de ces travaux est issu directement d'une problématique rencontrée en pratique clinique de chirurgie thoracique.

#### a) *Recherche clinique retrospective*

Ma première étude clinique originale rétrospective comme investigateur principal dans cette unité de recherche fut l'analyse de la série de patients institutionnels qui ont requis l'implantation d'une ECLS (extracorporeal life support) après une endarteriectomie des artères pulmonaires. Ce travail fut celui que je soutins lors de ma thèse d'exercice (doctorat en médecine, équivalent de Medical Doctor) et fut publié en 2016 dans *Annals of Thoracic Surgery* sous le titre « Extracorporeal Life Support After Pulmonary Endarterectomy as a Bridge to Recovery or Transplantation: Lessons From 31 Consecutive Patients » [20]. Une seconde étude clinique originale comme investigateur principal fut « Ascending aorta, aortic arch and supra-aortic vessels rupture in blunt thoracic trauma » publié dans *Interactive Cardiovascular Thoracic Surgery* en 2018 [21] ; cette étude reprenait l'expérience institutionnelle de 5 patients consécutifs qui ont été pris en charge chirurgicalement pour des ruptures de l'aorte ascendante, de la crosse aortique ou des troncs supra-aortiques au décours de traumatismes fermés du thorax.

J'ai ensuite encadré deux internes pour la conception, le recueil des données, l'interprétation des données, l'écriture du manuscrit et la soumission dans des journaux anglophones à comité de lecture de 2 études de recherche clinique rétrospectives. L'étude « Surgical Resection of Tumors Invading the Inferior Vena Cava at the Hepatic Vein and Thoracic Levels » a été publiée dans *World Journal of Surgery* en 2021 [22] avec Justin Issard, Chef de clinique-Assistant du service de chirurgie thoracique de l'Hôpital Marie Lannelongue, en premier auteur. L'étude « Outcomes after pulmonary lobectomy in patients with history of head and neck carcinoma » a été publiée dans le journal anglophone de la Société Française de Pneumologie de Langue Française *Respiratory Medicine and Research*[23] ; cette étude a été menée par Joséphine Chenesseau alors interne dans le service de chirurgie thoracique de l'Hôpital Marie Lannelongue et actuellement Chef de Clinique –Assistante dans le service de chirurgie thoracique de l'Hôpital Nord de Marseille.

J'ai également participé à la conception, au recueil des données et à la relecture interne de plusieurs études « Carotid webs management in symptomatic patients » publié en 2021 dans *Journal of Vascular Surgery*[24], « Video-Assisted Thoracoscopic En Bloc Vertebroectomy for Spine Tumors: Technique and Outcomes in a Series of 33 Patients » publié dans *Journal of Bone and Joint Surgery* en 2021[25].

#### b) Recherche clinique prospective

En 2018, une fois ma thèse de Science finalisée, j'ai souhaité m'attaquer à la problématique des cancers du poumon qui est une problématique non résolue comme nous le verrons au chapitre III. Pour cela, j'ai souhaité me donner les moyens de mettre en œuvre un programme de recherche clinique prospectif afin d'augmenter mes possibilités d'obtenir un impact significatif visant à la résolution de cette problématique.

C'est ainsi qu'au sein de l'Unité de Recherche Clinique de l'Hôpital Marie Lannelongue et au sein de l'Institut d'Oncologie du Thorax (IOT, futur CICT), j'ai conçu et soumis l'étude PREVALUNG en réponse à l'appel à projet de l'Institut National du Cancer (INCa) TABAC 2018 et que j'ai obtenu un premier financement de 50 000 Euros pour amorcer ce projet. Au cours de la conception de ce projet, j'ai collaboré avec l'équipe de méthodologie statistique de Gustave Roussy (Dr Jean-Pierre Pignon) et d'oncologie thoracique (Pr Benjamin Besse). Enfin, j'ai construit la partie translationnelle de ce projet de recherche clinique avec la Pr Laurence Zitvogel (unité INSERM U 1015, Immunologie des tumeurs et immunothérapie).

Ce projet a ainsi été ma première expérience en tant qu'investigateur principal d'une étude de recherche clinique prospective monocentrique de grande ampleur visant à inclure 500 patients en 1 an. J'ai ainsi développé des compétences de chef de projet, incluant la capacité de former une équipe multidisciplinaire constituée de pneumologues, chirurgiens thoraciques, radiologues et d'oncologues afin de mettre en place un parcours de soin de dépistage de cancers du poumon. J'ai également pu recruter une Assistante de Recherche Clinique, Océane Hache, parmi les aides-soignantes du service de chirurgie thoracique, permettant ainsi une évolution professionnelle au sein de notre structure de soin et de recherche. Océane Hache a joué un rôle clé dans le succès du projet en développant des compétences de coordination de parcours de soin, de recueil des données cliniques, de communication avec les patients et de technicité des échantillons biologiques sanguins (extraction du sérum en vue d'une analyse métabolomique; du plasma, extraction des monocytes circulants et des cellules mononuclées sanguines périphériques, comptage des cellules) et du microbiote digestif. La mise en œuvre de ce projet a été rendu possible grâce à l'implication des cardiologues et des chirurgiens vasculaires et cardiaques prenant en charge les patients avec des pathologies

athéromateuses, population cible de ce projet. Enfin, la conception et la mise en œuvre de ce projet a été l'occasion de collaborer avec des « poids lourds » institutionnels tels que le chef de service de département de radiologie, Dr Marc Zins, le responsable de la recherche clinique, Pr Olaf Mercier ou le Directeur des opérations, Mr Antoine Agathon. L'obtention de leur confiance a été un élément déterminant dans la réussite de la mise en œuvre du projet par l'arbitrage efficace des décisions financières, organisationnelles, réglementaires, scientifiques et contractuelles. La constitution d'une biobanque au sein du Centre de Ressource Biologique de l'Hôpital Marie Lannelongue a permis de développer la composante translationnelle de PREVALUNG. J'ai ainsi établi une solide collaboration avec la Pr Laurence Zitvogel qui est actuellement en charge de l'analyse de cette biobanque dans le cadre d'une étude cas-témoin nichée dans notre cohorte visant à détecter des biomarqueurs biologiques candidats à la stratification du risque de cancer du poumon. C'est dans ce contexte que je co-encadre, pour le projet translationnel de PREVALUNG, Marine Fidelle qui est docteur en Pharmacie et étudiante en thèse de Science sous la direction de la Pr Laurence Zitvogel. Du fait de cette collaboration, je ferai partie du jury de thèse de marine Fidelle lors de sa soutenance le 16 décembre 2021 à l'Université Paris-Saclay. Enfin, ce projet a requis le développement des relations contractuelles créant une collaboration entre l'Hôpital Marie Lannelongue et Gustave Roussy pour ce qui est de l'exploitation de la biobanque, ainsi qu'avec la CRC3F et Astra Zeneca qui ont complété le financement de l'étude permettant d'obtenir un budget total de 200 000 Euros. Les 500 patients ont été inclus de novembre 2019 à mai 2021. Nous en sommes actuellement à la phase de suivi des patients (une année par patient) et d'analyse et de communication des résultats préliminaires (cf chapitre IV.C).

## C. Mention des contrats et financements obtenus

### 1. Contrats obtenus sous le nom du candidat

En 2010, j'ai obtenu le financement « Année Recherche » d'un montant d'environ 10 000 Euros de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris pour mon Master 2 au sein du laboratoire de recherche chirurgicale de l'Hôpital Marie Lannelongue pour le projet « Mise au point d'un modèle porcin d'hypertension pulmonaire post-embolique ». Pour ce projet, j'avais également bénéficié d'un financement de 20 000 Euros de la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (SFCTCV).

En 2018, j'ai obtenu le financement de 50 000 Euros de l'INCa dans le cadre de l'appel à projet TABAC 2018 pour amorcer le projet PREVALUNG «Epidemiological Study to Assess the Prevalence of Lung Cancer in Patients With Smoking-associated Atherosclerotic Cardiovascular Diseases »NCT03976804. Ce financement a été complété en 2019 par un financement de 96 000 Euros de la CRC - 3F (Centre de Recherche Clinique – Foch – FEHAP – Francilien) qui est une entité qui regroupe 5 établissements de santé privés à but non lucratif, dont l'Hôpital Marie Lannelongue, et a vocation à financer l'investigation clinique. Enfin, en 2019 un financement de 50 000 Euros a été obtenu auprès d'Astra Zeneca dans le cadre de l'appel à projet EXPLORE-Dépistage des cancers du poumon.

## 2. Bourses et allocations obtenus pour des étudiants encadrés

### *a) RHU DESTINATION 2024 - Etude gros animal – U999*

J'ai participé à la conception du Work Package 2 du RHU DESTINATION 2024 mené par Marc Humbert. Ce RHU a été financé à hauteur de plus de 5 millions d'Euros par l'Agence Nationale de la Recherche. Le work package 2 concerne la physiopathologie des petits vaisseaux pulmonaires dans l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique. En particulier, nous avons avec Frédéric Perros, conçu la partie translationnelle appliquée au modèle porcin d'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique visant à phénotyper des 3 voies biologiques impliquées dans la microvasculopathie pulmonaire (voie du NO, voie des prostaglandines et voie de l'endothéline) dans les territoires artériels pulmonaires occlus et non occlus. J'ai ensuite écrit et obtenu l'autorisation du ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Education pour la conduction de ce projet au sein de l'Unité d'Innovation Thérapeutique de l'Hôpital Marie Lannelongue (demande APAFiS : Autorisation de Projet utilisant des Animaux à des Fins Scientifiques). Du fait de mon départ à Marseille, l'encadrement de ce projet est réalisé par le Pr Olaf Mercier en collaboration avec Frédéric Perros.

### *b) Bourse de thèse de science*

Fanny Pan est PhD Student de l'Ecole Centrale-SUPELEC de l'Université Paris Saclay depuis novembre 2020. Avec Frederic Perros, nous l'avions initialement rencontrée en 2019 en proposant un projet de conception de pacemaker pour rat à l'Ecole Centrale SUPELEC dans le cadre des projets candidats à un CEI. Comme expliqué plus haut, Fanny a initialement travaillé, avec 2 autres étudiants de 3<sup>ème</sup> année de l'école d'ingénieur, sur le projet de pacemaker pour rat que nous avons proposé. Ce CEI a été financé à hauteur de 12 000 Euros par l'Unité d'Innovation Thérapeutique dirigée par le Pr Olaf Mercier. Fanny a ensuite continué à travailler sur ce sujet dans le cadre d'un stage de fin d'étude de 6 mois (d'avril à octobre 2020) au sein de l'Unité INSERM U999 à l'Hôpital Marie-Lannelongue. Ce stage a été financé par l'Unité INSERM U999. Enfin, Fanny a obtenu un financement pour sa Thèse de Doctorat qui a été classée 8<sup>ème</sup> sur 66 au concours de recrutement de l'Ecole Doctorale Electrical, Optical, Bio : Physics and Engineering (EOBE) d'Université Paris-Saclay. Cette thèse se tiendra dans le cadre d'un contrat doctoral du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MESR) de l'UFR des sciences d'Orsay pour le sujet « Développement d'un pacemaker pour la recherche biomédicale animale dans le cadre de l'hypertension pulmonaire » sous la direction d'Anthony Kolar (centrale-SUPELEC). Avec Frédéric Perros, nous participons au co-encadrement scientifique et médical de Fanny.

### *c) Année recherche Alban Todesco : mise au point d'un modèle animal d'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique*

J'encadre Alban Todesco dans le cadre de son année de Master 2 de novembre 2021 à octobre 2022. Comme mentionné plus haut, Alban est interne de chirurgie thoracique et cardiovasculaire de Marseille. Il a obtenu un financement « année recherche » de l'Assistance Publique – Hôpitaux de

Marseille (AP-HM) et de l'Agence Régionale de Santé (ARS) de 10 000 Euros pour la réalisation de son projet « Mise au point et phénotypage d'un modèle murin d'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique» que j'encadre. Il a également obtenu le financement de la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (SFCTCV) pour la réalisation de ce projet mais il a dû y renoncer du fait de l'obtention du financement «année recherche».

*d) Diplôme d'Etat – pratiques infirmières avancées*

J'ai encadré Nadège Ghourchidian pour l'obtention du financement de son diplôme de Master en pratiques infirmières avancées par l'Assistance Publique -Hôpitaux de Marseille (APHM) au sein de l'Aix-Marseille université. Sa formation a débuté en Septembre 2021 pour une durée de 2 ans. Nadège Ghourchidian est une infirmière du service de chirurgie thoracique, des maladies de l'œsophage et de transplantation pulmonaire du CHU Nord de Marseille. A l'issue de son Master, elle réintègrera l'équipe des soignants du service. Le rôle de l'infirmière en pratiques avancées (IPA) sera de prendre en charge les comorbidités fréquentes de patients que nous prenons en charge pour des cancers du poumon de stade précoce. Cette prise en charge s'effectuera dans le cadre des soins courants du service mais également sous la forme de participation à des protocoles de recherche clinique centrés sur l'amélioration des parcours de soin des patients avec un cancer du poumon de stade précoce. Les protocoles de recherche auxquels l'IPA participera seront centrés sur le dépistage des cancers du poumon, l'amélioration de la réhabilitation accélérée après chirurgie (RAAC) et la prise en charge des comorbidités fréquentes des patients avec un cancer du poumon de stade précoce (cf chapitre III.B.I.c).

3. Publications signées par des étudiants en master ou thèse dans l'équipe

*a) Fanny Loisel (thèse de science, Université Paris-Saclay)*

Loisel, F., Provost, B., Guihaire, J., Boulate, D., Arouche, N., Amsallem, M., ... & Mercier, O. (2019). Autologous endothelial progenitor cell therapy improves right ventricular function in a model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 157(2), 655-666.

*b) Myriam Amsallem (these de science, Université Paris-Saclay)*

Amsallem, M., Boulate, D., Kooreman, Z., Zamanian, R. T., Fadel, G., Schnittger, I., ... & Haddad, F. (2017). Investigating the value of right heart echocardiographic metrics for detection of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *The international journal of cardiovascular imaging*, 33(6), 825-835.

Amsallem, M., Boulate, D., Aymami, M., Guihaire, J., Selej, M., Huo, J., ... & Haddad, F. (2017). Load adaptability in patients with pulmonary arterial hypertension. *The American journal of cardiology*, 120(5), 874-882.

Amsallem, M., Guihaire, J., Ataam, J. A., Lamrani, L., Boulate, D., Mussot, S., ... & Fadel, E. (2018). Impact of the initiation of balloon pulmonary angioplasty program on referral of patients with

chronic thromboembolic pulmonary hypertension to surgery. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 37(9), 1102-1110.

Amsallem, M., Bagherzadeh, S. P., Boulate, D., Sweatt, A. J., Kudelko, K. T., Sung, Y. K., ... & Zamanian, R. (2020). Hemodynamic trajectories and outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary circulation*, 10(4), 2045894020941343.

c) *Fanny Pan (these de science, Ecole Centrale-SUPELEC, université Paris-Saclay)*

Fanny Pan, Emilie Avignon-Meseldzija, Frédéric Perros, Delphine Mika, David Boulate, Anthony Kolar

A Programmable Pulse Generator for Atrial Pacing in Rats for Studies on Pulmonary Arterial Hypertension

Accepted as a lecture at the IEEE ICECS 2021; 28th IEEE International Conference on Electronics ; Circuits and Systems ; 28th Nov – 1st Dec 2021 ; Sofitel Dubai The Obelisk ; Dubai, UAE

Abstract: Studies on pulmonary arterial hypertension rely widely on research in rodents and particularly rat models. However, the lack of pacing systems adapted to small mammals limits the studies related to heart rate modulation. Herein, we present an FPGA-based prototype of a programmable pulse generator capable of delivering different waveforms to stimulate rat hearts. To test our system, we restored a physiological heart rate of 300 and 400 beats per minute (bpm) by stimulating the right atrium in a rat with prior pharmacological reduction of heart rate around 220 bpm with Ivabradine. This experiment proves the validity of the FPGA-based prototype.

d) *Justin Issard (interne de Chirurgie cardio-thoracique, Hôpital Marie Lannelongue)*

Issard, J., Sa Cunha, A., Fabre, D., Mitilian, D., Mussot, S., Mercier, O., ... Boulate, D.\* & Fadel, E. (2021). Surgical Resection of Tumors Invading the Inferior Vena Cava at the Hepatic Vein and Thoracic Levels. *World Journal of Surgery*, 45(10), 3174-3182. \*co-dernier auteur et correspondant.

e) *Josephine Chenesseau (interne de Chirurgie cardiothoracique, Hôpital Marie Lannelongue)*

Chenesseau, J., Kassegne, T., Ammi, M., Mussot, S., Fabre, D., Mitilian, D., ... Boulate, D\* & Fadel, E. (2021). Outcomes after pulmonary lobectomy in patients with history of head and neck carcinoma. *Respiratory Medicine and Research*, 80, 100857. \*co-dernier auteur et correspondant.

f) *Alban Todesco (interne de chirurgie cardiothoracique, Aix-Marseille Université)*

Todesco, A., D'Journo, X. B., Fabre, D., & Boulate, D. (2021). Extrapleural cervico-manubriotomy and clavicular swing for the management of a mesenchymal tumour of the middle scalenus: an adapted anterior thoracic inlet approach. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*.

## II. Exposé sur la recherche relative à l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) menée par le candidat

### A. Description des paradigmes de recherche du candidat relatifs à l'HTP-TEC

#### 1. Généralités sur l'HTP-TEC et positionnement de la recherche du candidat

##### *a) Généralités sur l'hypertension l'HTP-TEC*

L'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) se développe chez environ 3% des patients après une embolie pulmonaire [26, 27]. Il s'agit d'une pathologie rare mais sous diagnostiquée avec une incidence en augmentation. En effet, il est estimé que seulement 20% des patients sont diagnostiqués, représentant en France 650 diagnostics annuels estimés en 2015 pour une incidence totale estimée de 3310 cas. Il est estimé que l'incidence totale augmentera à l'horizon 2025 à hauteur de 3744 cas incidents annuels en France [28].

Le pronostic de l'HTP-TEC est lié au développement d'une insuffisance cardiaque droite en conséquence de l'augmentation chronique des résistances vasculaires pulmonaires. Dans la cohorte historique décrite par Riedel et al. en 1982, la survie spontanée des patients avec une HTP-TEC était de 30% à 50% à 5 ans selon la sévérité hémodynamique au moment du diagnostic [29].

Le traitement de référence à visée curative de l'HTP-TEC est l'endarterectomie des artères pulmonaires. Cette procédure chirurgicale a été décrite depuis les années 1980 par le groupe de San Diego en Californie [30, 31]. Il s'agit de réaliser une endarterectomie séquentielle des arbres artériels pulmonaires droit et gauche sous circulation extra-corporelle avec des périodes d'arrêts circulatoires en hypothermie profonde. Entre la moitié et deux tiers des patients avec une HTP-TEC sont éligibles à une endarterectomie pulmonaire. La mortalité postopératoire intra hospitalière est entre 0 et 2,6% pour les patients avec des résistances vasculaires pulmonaires  $< 800 \text{ dynes.s.cm}^{-5}$  et entre 5,8 et 10,6% pour les patients avec des résistances vasculaires pulmonaires  $> 800 \text{ dynes.s.cm}^{-5}$ . Actuellement, la survie postopératoire est  $> 90\%$  à 1 an et  $> 70\%$  à 10 ans [32]. Cependant, environ 1/3 des patients présentent une hypertension pulmonaire persistante après une endartériectomie des artères pulmonaires. L'hypertension pulmonaire persistante peut être liée à l'existence d'une microvasculopathie limitant les bénéfices de la désobstruction proximale chirurgicale. Il a été nécessaire de développer des traitements alternatifs ou complémentaires à l'endarterectomie des artères pulmonaires afin de prendre en charge les patients non éligibles à une endarterectomie des artères pulmonaires du fait de lésions obstructives trop distales non accessibles chirurgicalement, de prendre en charge les patients avec une hypertension pulmonaire persistante après une endarterectomie des artères pulmonaires et afin de réduire le risque opératoire des patients avec des résistances pulmonaires totales élevées de manière disproportionnée du fait de l'existence d'une microvasculopathie. Depuis les années 2010, ont ainsi été développés deux nouveaux axes thérapeutiques que sont l'angioplastie des artères pulmonaires et les traitements médicamenteux ciblant la microvasculopathie pulmonaire [33]. Ces nouveaux traitements ont permis une amélioration fonctionnelle des patients non opérables présentant des lésions thromboemboliques distales et/ou une microvasculopathie artérielle pulmonaire, cependant les études de registres internationaux

montrent que le traitement chirurgical reste le traitement de référence en termes de survie à long terme et d'amélioration fonctionnelle [33].

Bien que des avancées significatives aient été réalisées dans la prise en charge thérapeutique des patients avec une HTP-TEC au cours des 40 dernières années, sa physiopathologie demeure incomplètement comprise. Actuellement, la physiopathologie de l'HTP-TEC peut être divisée en 3 domaines dont 2 intéressent la composante vasculaire pulmonaire de la maladie : 1) la physiopathologie de l'obstruction artérielle pulmonaire chronique par la non-résolution du matériel thromboembolique ; 2) la physiopathologie de l'atteinte microvasculaire ; et une intéresse la composante cardiaque 3) la physiopathologie de la dysfonction cardiaque droite.

## *b) Positionnement de la recherche du candidat par rapport à l'état de l'art et au programme de recherche de l'Hôpital Marie Lannelongue*

### *(1) Etat de l'art*

Ma recherche se positionne en regard de problématiques cliniques non-résolues et a pour vocation d'identifier de nouvelles composantes physiopathologiques par le moyen d'un phénotypage multimodal aux étages biologique, tissulaire, hémodynamique et d'imagerie et de déterminer si certaines de ces composantes physiopathologiques sont actionnables afin d'améliorer les parcours de soins des patients.

Un point commun à tous mes travaux de recherche a été d'utiliser ou de développer des modèles porcins afin de mettre en évidence de nouvelles composantes physiopathologiques vasculaires et cardiaques, ou de développer de nouveaux marqueurs de phénotypage non invasif du cœur droit. Chacun de mes travaux présente un aspect translationnel chez l'humain étayé à partir de matériel tissulaire issu de notre centre et/ou de de la littérature. Les perspectives d'applications thérapeutiques sont présentées dans le point II B ci-après.

La microvasculopathie pulmonaire présente dans l'HTP-TEC se divise en deux catégories que sont la microvasculopathie des territoires artériels pulmonaires non-occlus et la microvasculopathie dite post-obstructive qui se développe en aval des territoires artériels pulmonaires occlus par les séquestres thromboemboliques. Les implications cliniques de ces microvasculopathies sont respectivement le développement d'une hypertension pulmonaire disproportionnée par rapport à l'obstruction artérielle pulmonaire proximale secondaire au développement d'une microvasculopathie dans les territoires non-occlus et l'augmentation du risque d'hypertension pulmonaire persistante après endartériectomie des artères pulmonaires liée à la microvasculopathie post-obstructive.

L'analyse séparée des territoires occlus et non-occlus est difficilement réalisable chez l'homme du fait de leurs juxtapositions au sein de mêmes segments ou lobes pulmonaires. Ainsi, la description initiale de la microvasculopathie pulmonaire des patients avec une HTP-TEC ne permettait pas de distinguer les atteintes propres des différents territoires occlus et non-occlus. Cependant, Moser et Bloor avaient décrit dès 1993 les principales atteintes microvasculaires pulmonaires des patients avec une HTP-TEC [34] et rapprochaient ces dernières des lésions observées dans l'hypertension pulmonaire, à savoir des lésions d'épaississement intimal excentrique et concentrique. Dans les années 1990, RP Michel mettait en évidence le retentissement hémodynamique de la vasculopathie post-obstructive à partir d'un modèle expérimental de ligature artérielle pulmonaire lobaire, à savoir une augmentation du

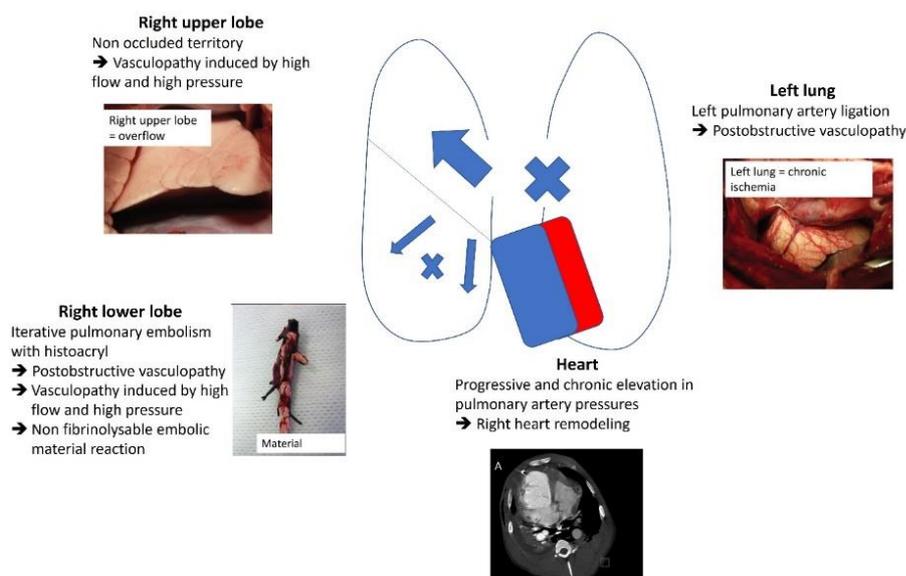
débit artériel systémique bronchique lié au développement de la vascularisation systémique bronchique et un doublement des résistances pulmonaires totales liées à une augmentation des résistances précapillaires et post-capillaires[35, 36].

## (2) Programme de recherche de l'Hôpital Marie Lannelongue

Au cours des années 2000 au laboratoire de Marie Lannelongue, Elie Fadel a démontré la réversibilité de la microvasculopathie post-obstructive 5 semaines après la revascularisation artérielle pulmonaire dans un modèle porcin de ligature et de réimplantation artérielle pulmonaire gauche [37]. Olaf Mercier a ensuite démontré que l'hyperdébit artériel pulmonaire induit par un shunt aorto-pulmonaire entraînait un remodelage microvasculaire artériel pulmonaire distal caractérisé par un épaississement de la média et que ce remodelage régressait 5 semaines après interruption du shunt [38]. Ce modèle reproduisait l'hyperdébit existant dans les territoires artériels pulmonaires non-occlus d'une HTP-TEC (redistribution du débit cardiaque dans les territoires non-occlus) mais sans la composante d'hypertension pulmonaire existante dans l'HTP-TEC. Enfin, Edouard Sage a démontré que la ligature de l'artère pulmonaire gauche entraînait un remodelage de la microcirculation artérielle pulmonaire controlatérale alors que ce remodelage était absent en cas de pneumonectomie, suggérant l'effet, sur les micro-vaisseaux controlatéraux, de facteurs circulants issus du poumon ischémique laissé en place dont l'artère pulmonaire est ligaturée [39].

C'est à partir de 2009, qu'a été développé au laboratoire un modèle porcin d'HTP-TEC (HYPPE) permettant d'analyser distinctement les différentes composantes physiopathologiques vasculaires et cardiaques de la maladie. Ce modèle est induit par une ligature première de l'artère pulmonaire gauche par thoracotomie puis par des embolisations hebdomadaires de l'artère lobaire inférieure droite avec une colle biologique (histoacryl) pendant environ 5 semaines. Ce modèle permet l'analyse distincte de la vasculopathie post-obstructive du poumon gauche, de la vasculopathie des territoires non-occlus dans le lobe supérieur droit dans lequel les artères pulmonaires sont soumises à une hyperpression et un hyperdébit, et l'analyse du remodelage vasculaire du matériel embolique non-fibronolysable dans le lobe inférieur droit. Aussi, le remodelage du cœur droit peut être évalué en réponse à l'obstruction progressive du lit artériel pulmonaire et au développement d'une HTP-TEC [40]. La **Figure 1** illustre la topographie anatomique des différents aspects physiopathologiques de l'HTP-TEC permise par le modèle HYPPE.

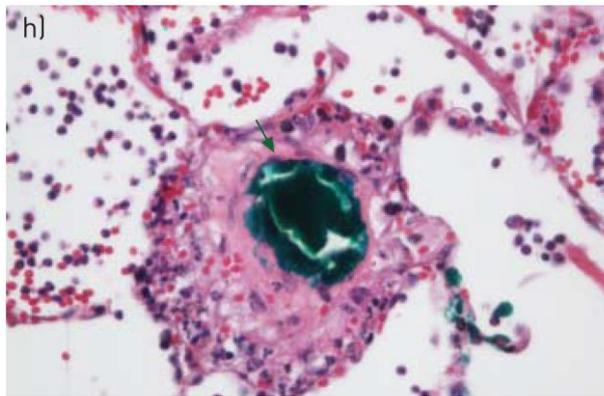
### HYPPE model of Chronic thromboembolic pulmonary hypertension



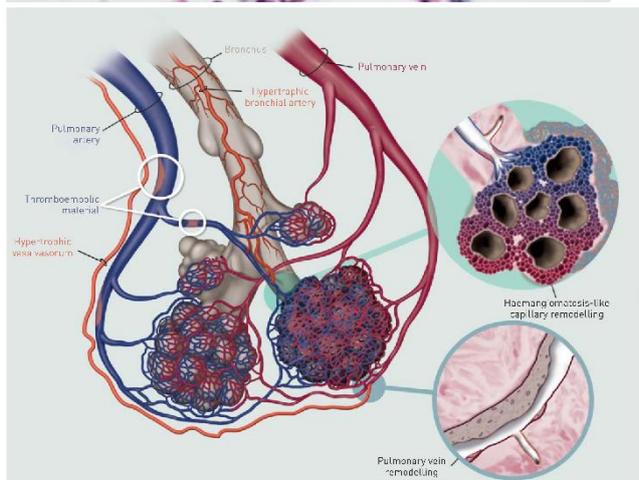
**Figure 1 : Schéma représentant la topographie anatomique des atteintes physiopathologiques dans le modèle HYPPE d'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC).**

En 2010, alors que j'étais en stage de Master 2 et que je travaillais sur le modèle HYPPE en vue d'évaluer l'effet de la reperfusion du poumon gauche sur la microvasculopathie post-obstructive et des territoires non-occlus, j'ai demandé à Peter Dorfmueller de m'aider à identifier les artères pulmonaires distales (<200 µm de diamètre) sur les lames anatomopathologiques des deux territoires. Peter était à ce moment l'anatomopathologiste du département de recherche spécialisé dans l'hypertension pulmonaire. Tout en m'expliquant comment reconnaître les artères pulmonaires distales, il a été frappé de constater un certain degré de remodelage des veinules pulmonaires, ce qui était inhabituel dans l'hypertension pulmonaire sauf dans le cadre de la maladie veino-occlusive.

De cette constatation, Peter Dorfmueller et Olaf Mercier ont entrepris d'analyser la place du remodelage veineux dans la microvasculopathie des patients avec une HTP-TEC. Le matériel utilisé pour ce travail était des échantillons pulmonaires de 17 patients qui ont bénéficié d'une transplantation pulmonaire pour une HTP-TEC après un échec d'endartériectomie pulmonaire ou en première intention ainsi que les échantillons pulmonaires du modèle HYPPE issu des différents territoires occlus et non-occlus. L'analyse systématique des lésions microvasculaires pulmonaires artérielles et veineuses à partir de lames colorées à l'hématéine-éosine et safran et avec des injections d'encre verte dans les veines pulmonaires (**Figure 2**) et bleu dans les artères bronchiques a permis de mettre en évidence un remodelage des veines bronchiques. Ce remodelage était caractérisé par un développement des veines septales et pré-septales ainsi que de shunt entre les artères bronchiques et les veines pulmonaires. L'hypothèse générée par ces descriptions est que le développement de la vascularisation systémique bronchique dans les territoires artériels pulmonaires occlus induit une mise en charge des veines pulmonaires par le biais de shunt induisant un remodelage de ces dernières et des lésions hémangiomatose capillaire[2]. L'article « Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature » a été publié en 2014 dans *l'European Respiratory Journal*. Cet article aboutissait à la création d'un nouveau paradigme de la microvasculopathie présente dans l'HTP-TEC présenté en **Figure 3**.



**Figure 2:** Coupe histologique d'une veinule pulmonaire post-capillaire remodelée chez un patient avec une hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique (encre vert). Coloration Hemateine-Eosine-Safran[2].



**Figure 3:** Nouveau paradigme de la microvasculopathie pulmonaire dans l'HTP-TEC [2].

## 2. Travaux relatifs à la physiopathologie de l'atteinte vasculaire pulmonaire dans l'HTP-TEC

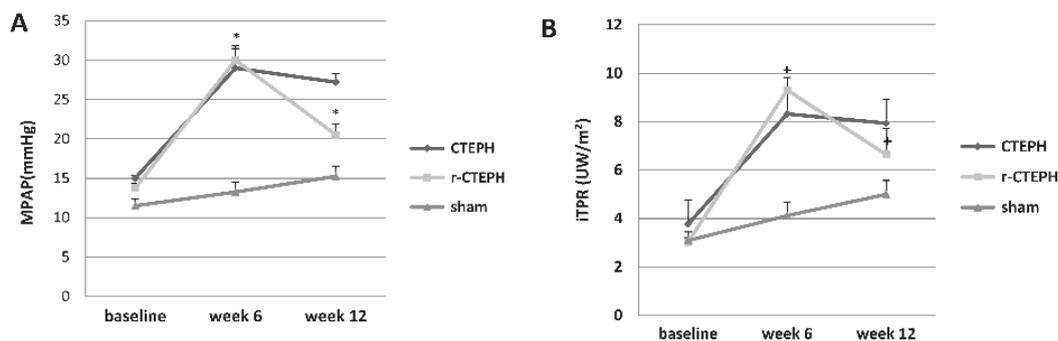
### *a) Evaluation des lésions microvasculaires après reperfusion artérielle pulmonaire*

Ce premier travail débuté en 2010 dans le cadre de mon Master 2 a été mon initiation à la recherche expérimentale. L'objectif principal de ce travail était de déterminer si les lésions microvasculaires pulmonaires des territoires occlus et non-occlus régressaient après reperfusion artérielle pulmonaire telle qu'induite par une endartériectomie des artères pulmonaires.

Afin de répondre à cette question, il a fallu reproduire le model HYPPE et mettre au point une méthode de reperfusion artérielle pulmonaire gauche chez des animaux ayant développé une hypertension pulmonaire. Secondairement, il a fallu acquérir puis analyser les différentes composantes du phénotypage hémodynamiques, macroscopiques, anatomopathologiques et moléculaires du modèle et réaliser les différentes comparaisons avec les groupes contrôles non-reperfusés et sains. Enfin, une validation translationnelle des principaux résultats moléculaires a été réalisée à partir d'échantillons sanguins de patients avec une HTP-TEC et de contrôles.

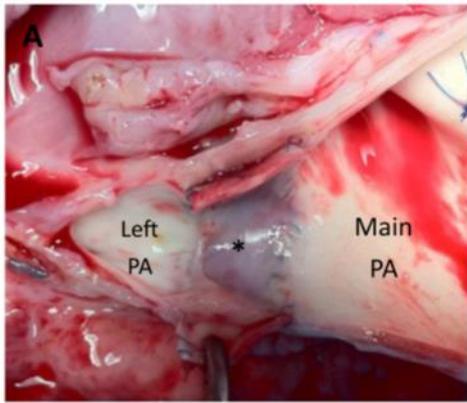
Avec Julien Guihaire nous avons mis au point le modèle de reperfusion de l'artère pulmonaire gauche de cochons HYPPE. Après une période de mise au point technique, nous sommes parvenus à une méthode reproductible et viable permettant de maintenir les cochons vivant au décours de la reperfusion avec une reperfusion perméable à long terme. La méthode consistait à réaliser une thoracotomie gauche redux, à clamper latéralement le tronc de l'artère pulmonaire, à réséquer le segment ligaturé d'artère pulmonaire gauche et à réaliser un court contage prothétique en position anatomique permettant une reperfusion du poumon gauche. Nous avons ainsi reperfusé les artères pulmonaires gauches de 5 cochons HYPPE de 6 semaines alors que 5 autres cochons HYPPE de 6 semaines étaient laissés en évolution spontanée. A la 12<sup>ème</sup> semaine, soit après 6 semaines de reperfusion ou d'évolution spontanée, nous réalisons un cathétérisme cardiaque droit et un sacrifice des 10 cochons ainsi que de 5 cochons sains supplémentaires du même âge permettant de réaliser des prélèvements tissulaires pulmonaires correspondant aux territoires occlus (poumon gauche) et non-occlus (lobe supérieur droit).

Les cathétérismes cardiaques droits étaient réalisés avec une sonde de Swan-Ganz insérée dans une veine jugulaire à travers un introducteur poussé sous contrôle fluoroscopique jusque dans l'artère pulmonaire. Ces mesures étaient répétées à chaque anesthésie générale lors de la création du modèle HYPPE (6 premières semaines), à la 6<sup>ème</sup> semaine avant la reperfusion de l'artère pulmonaire gauche et à 12 semaines avant le sacrifice. Les valeurs des pressions pulmonaires et du débit cardiaque étaient mesurées lors de périodes d'apnées en télé-expiration. Les résultats hémodynamiques retrouvaient une diminution significative de la pression artérielle pulmonaire moyenne et des résistances pulmonaires totales indexées dans le groupe reperfusé (**Figure 4**).



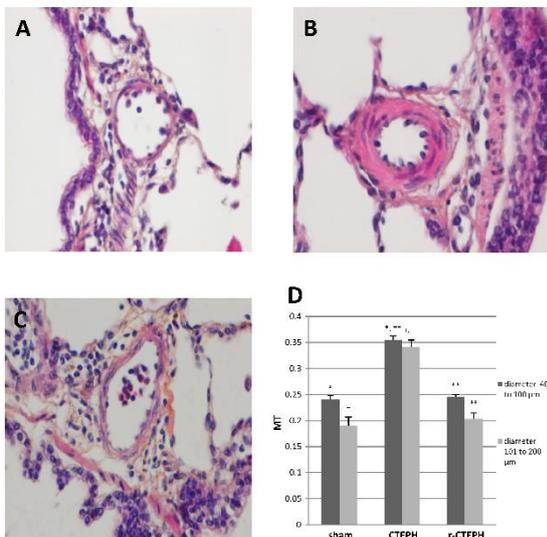
**Figure 4** : Evolution de l'hémodynamique (pression artérielle pulmonaire moyenne, MPAP) et résistances pulmonaires totales indexées à la surface corporelle, iTPR) des 3 groupes de cochons à baseline, à 6 semaine (week6) après induction d'une HTP-TEC par ligature de l'artère pulmonaire gauche à baseline et embolisation hebdomadaire de l'artère pulmonaire lobaire inférieure droite dans les groupes puis à 12 semaines (week 12) dans les groupes avec réimplantation chirurgicale de l'artère pulmonaire à 6 semaines (r-CTEPH) et avec évolution spontanée (CTEPH)[1].

Après chaque sacrifice et le prélèvement des poumons, je réalisais une vérification macroscopique de la perméabilité du pontage (**Figure 5**). Je réalisais des prélèvements d'échantillons de poumon frais au sein des lobes supérieurs et du poumon gauche que je congelais à -80°C. Puis immédiatement je perfusais les bronches avec du formol et j'immergeais les poumons dans le formol pendant 24h avant de procéder aux prélèvements de 3 échantillons par lobe supérieur droit et par poumon gauche et à leurs mises en cassettes. Les échantillons tissulaires pulmonaires étaient ensuite inclus en paraffine. Les blocs étaient ensuite coupés en lames de 5 µm de diamètre et colorés à l'hématéine-éosine et safran au sein du département d'anatomopathologie.

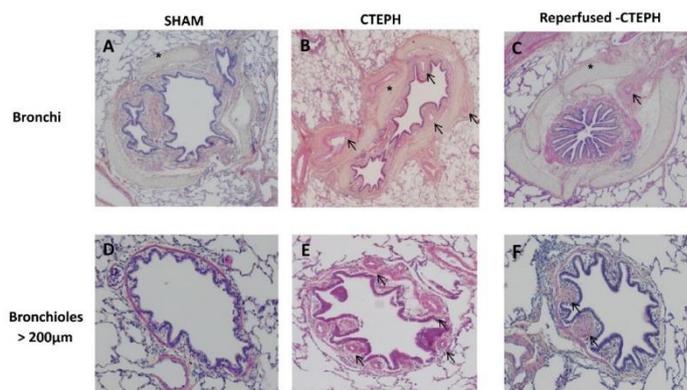


**Figure 5 :** Vue macroscopique du pontage anatomique entre le tronc de l'artère pulmonaire et l'artère pulmonaire gauche. PA : pulmonary artery.

Avec Peter Dorfmueller, nous avons mené une analyse morphométrique systématique de la microvascularisation pulmonaire dans les lobes supérieurs droits et dans les poumons gauches dans les 3 groupes. Nous mesurons la microvasculopathie artérielle pulmonaire dans les lobes supérieurs droits et les poumons gauches en mesurant au microscope le pourcentage d'épaisseur de la média des artères pulmonaires de 40 à 100  $\mu\text{m}$  de diamètre et de 100 à 200  $\mu\text{m}$  de diamètre. Nous mesurons le développement de la vascularisation bronchique systémique autour des bronchioles de plus de 220  $\mu\text{m}$  de diamètre dans les poumons gauches avec 3 indicateurs : le nombre d'artères systémiques par 100  $\mu\text{m}$  de périmètre bronchiolaire, par le pourcentage d'occlusion artérielle bronchique (ratio du diamètre de média sur le diamètre externe) et par la somme des surfaces des lumières artérielles bronchiques par 100  $\mu\text{m}$  de périmètre bronchiolaire. Après l'analyse de 1254 artères pulmonaires et de la vascularisation systémique de 48 bronchioles, nous avons mis en évidence que l'épaisseur de la média des artères pulmonaires distales était significativement plus élevée dans les territoires occlus et non occlus du groupe non-reperfusé par rapport au groupe reperfusé et au groupe sain. Aussi, le nombre d'artères bronchiques et la somme des surfaces des lumières des artères bronchiques rapportées à 100  $\mu\text{m}$  de périmètre bronchiolaire étaient significativement plus élevés dans le groupe non reperfusé par rapport aux groupes reperfusés et sains, et le pourcentage d'occlusion des artères bronchiques était plus élevé dans le groupe reperfusé par rapport aux groupes non reperfusé et sain (Figure 6 et 7).



**Figure 6:** Analyse anatomopathologique et morphométrique des artères pulmonaires de diamètre < 200  $\mu\text{m}$  dans les lobes supérieurs droits des groupes témoins sains (A), sans revascularisation de l'artère pulmonaire gauche (B, CTEPH) et après réimplantation de l'artère pulmonaire gauche (B, r-CTEPH). D : morphométrie, mesure de l'épaisseur de la média (MT) dans les 3 groupes.



**Figure 7 : Coupes anatomopathologiques de bronches (bronchi) et de bronchioles dans les groupes témoin sain (sham), avec HTP-TEC (CTEPH) et avec reperfusion de l'artère pulmonaire gauche (reperused-CTEPH) illustrant le développement (CTEPH) et l'involution (reperused CTEPH) de la circulation systémique bronchique (flèches).**

Avec Frédéric Perros, nous avons ensuite mesuré l'expression des ARN messagers (ARNm) de protéines d'intérêts impliquées dans la physiopathologie de la vasculopathie de l'hypertension pulmonaire dont l'endothéline 1 (ET-1), l'interleukin-6 (IL-6). Cette expression a été mesurée par RT-PCR à partir des échantillons de poumons totaux des lobes supérieurs droits et des poumons gauches. Nous avons mis en évidence une augmentation de l'expression de l'ARNm de l'ET-1 et de l'IL-6 dans les lobes supérieurs droits du groupe HYPPE non-revascularisés par rapport aux lobes supérieurs droits des deux autres groupes. Frédéric m'a aidé à concevoir cette analyse moléculaire et nous l'avons mise en œuvre avec Jennifer Arthur-Ataam alors stagiaire en recherche dans le département.

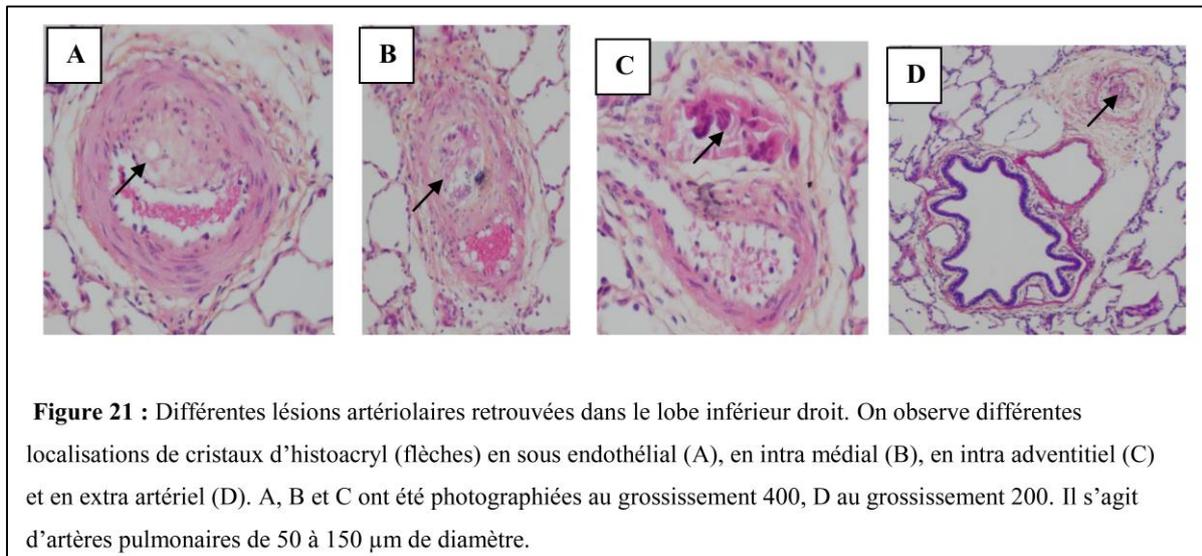
Enfin, avec Olaf Mercier, nous avons ajouté un aspect translationnel à cette étude. Nous avons mesuré les concentrations sanguines d'ET-1 et d'IL-6 de patients avec une HTP-TEC associée avec une microvasculopathie sévère (résistances pulmonaires totales préopératoires  $> 900$  dynes.s.cm<sup>-5</sup>), sans microvasculopathie sévère et des témoins. Nous avons mis en évidence qu'il existait une augmentation de la concentration plasmatique d'IL-6 spécifiquement dans le groupe des patients avec une HTP-TEC avec des résistances pulmonaires totales  $> 900$  dynes.s.cm<sup>-5</sup>, alors que l'ET-1 était augmenté dans les 2 groupes de patients avec une HTP-TEC par rapport aux témoins sans hypertension pulmonaire.

L'article correspondant à ce travail « Pulmonary microvascular lesions regress in reperused chronic thromboembolic pulmonary hypertension » a été publié dans le *Journal of Heart and Lung Transplantation* en 2015[1].

*b) L'angiophagie, un nouveau mécanisme physiopathologique impliqué dans la résorption des emboles et l'obstruction artérielle pulmonaire chronique*

L'idée de ce travail est née lors de mon Master 2 en 2010 lorsque j'ai observé par curiosité au microscope les lésions vasculaires du lobe inférieur droit du modèle HYPPE. Les échantillons tissulaires du lobe inférieur droit qui avait reçu les embolisations itératives d'histoacryl n'étaient pas analysés dans le précédent travail, mais avaient été prélevés, formolés, inclus en paraffine, coupés et colorés. Alors que je souhaitais observer initialement les lésions microvasculaires, il était également possible d'observer une superposition des évolutions des différentes embolies aiguës d'histoacryl réalisées de manière hebdomadaire de la 1<sup>ère</sup> à la 5<sup>ème</sup> semaine après la ligature de l'artère pulmonaire gauche. Avec un peu d'imagination, il était donc possible de reconstruire le devenir des emboles d'histoacryl

au sein des artères pulmonaires. Voici une figure (**Figure 8**) que j'avais inclus à la fin de mon mémoire de Master 2 permettant d'imaginer que les emboles d'histoacryl semblaient sortir de l'artère pulmonaire depuis la lumière jusqu'à l'adventice.



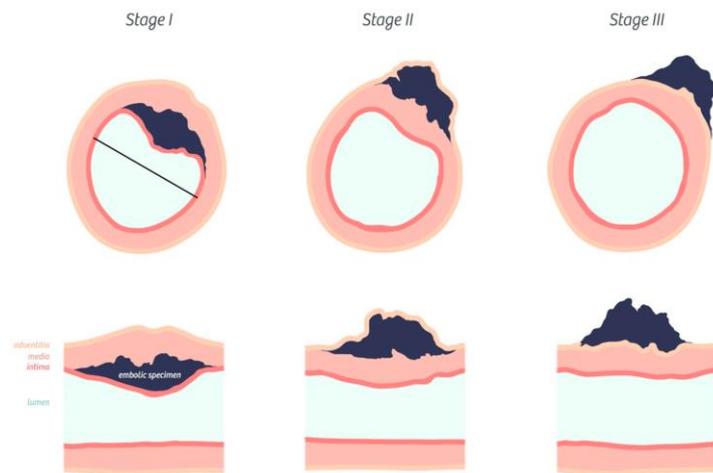
**Figure 8** : Extrait d'une figure de mon mémoire de Master 2 datant de 2010 illustrant des lésions artérielles pulmonaires distales d'exclusion des emboles d'histoacryl dans les lobes inférieurs droit des cochons HYPPE correspondant à de l'angiophagie (terme introduit en 2013 par Grutzendler et al. [41])

Une fois ma thèse de science terminée en 2017, je suis revenu sur cette observation et j'ai taché de la mettre en perspective avec les données de la littérature. La conjonction de 3 éléments de la littérature m'ont permis d'élaborer l'hypothèse qu'il existe un mécanisme non fibrinolytique de lutte contre l'obstruction vasculaire pulmonaire d'origine thrombo-embolique nommé angiophagie: 1) le terme d'angiophagie a été introduit par Grutzendler et al. en 2014 pour décrire un phénomène d'extravasation de thrombi à travers la paroi de microvaisseaux systémiques et d'artères pulmonaires distales non-muscularisées de souris[42], 2) plusieurs publications montrent qu'il est difficile de modéliser l'HTP-TEC et d'obtenir une hypertension pulmonaire sévère et durable secondaire à des embolisation itératives du lit artériel pulmonaire avec du matériel non fibrinolytique (microbilles de céramique, histoacryl, thrombus + acide tranexamic, microsphères)[43], 3) Tomashefsky et al. ont rapporté l'existence de corps étrangers dans la lumière des artères pulmonaires et hors de la lumière des artères pulmonaires dans des poumons de patients décédés après l'injection de drogues intraveineuses [44, 45]. Cependant, l'angiophagie n'avait jamais été décrite au sein d'artère pulmonaires muscularisées.

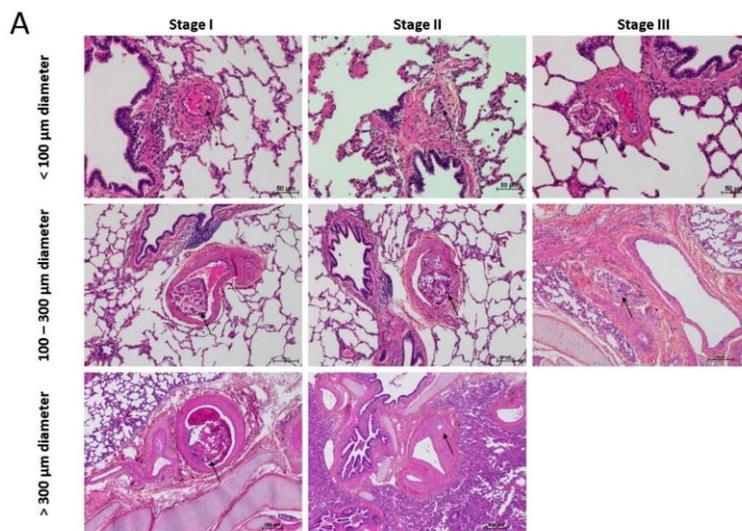
Les objectifs de cette étude étaient donc simples : 1) proposer une classification de l'angiophagie en 3 stades selon une analyse anatomopathologique morphométrique ; 2) quantifier l'angiophagie dans les lobes inférieurs droit de notre modèle animal HYPPE d'HTP-TEC ; 3) mettre ces résultats en perspective avec les données humaines issues de notre banque de tissu et de la littérature.

Le stade I d'angiophagie était défini par un matériel embolique recouvert seulement de cellules endothéliales ; le stade II était défini par un matériel embolique recouvert de cellules endothéliales et de cellules musculaires lisses ; le stade III était défini par un matériel embolique localisé dans l'adventice. Cette classification de l'angiophagie était décrite par un schéma (**Figure 9**), par des coupes histologiques montrant les 3 stades d'angiophagie dans des artères de différents diamètres (**Figure 10**)

et par des coupes anatomopathologiques de chaque stade avec marquage immunohistochimique du CD31 (cellules endothéliales), de l'actine (média) et de la fibrine à l'orcéine (adventice).

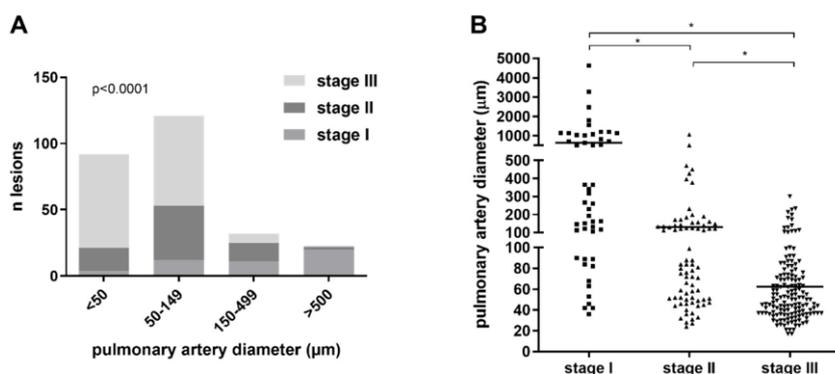


**Figure 9 : Schéma des stades d'angiophagie** : 1 : le matériel thromboembolique est recouvert de cellules endothéliales (rouges) ; 2 : le matériel thromboembolique est recouvert par les cellules musculaires lisses (beiges) ; 3 : le matériel thromboembolique est exclu de l'adventice.



**Figure 10 : Histologie des 3 stades d'angiophagie** au sein d'artères de diamètres < 100 µm, de 100 à 300 µm et > 300 µm. Les séquestres thromboemboliques d'histoacryl sont indiqués par les flèches noires.

L'analyse quantitative a été menée parmi 32 échantillons issus de 11 lobes inférieurs de modèles HYPPE disponibles. Après la recoupe des blocs et leur coloration par hématoxyline, éosine et safran, chaque lésion d'angiophagie d'embolus d'histoacryl était classée selon son stade et le diamètre interne de l'artère était relevé (**Figure 11**). Au total, 274 lésions d'angiophagie ont été observées dans des artères pulmonaires de 17 à 4630 µm de diamètre. Les stades III d'angiophagie étaient plus fréquemment observés dans les artères pulmonaires de petits diamètres (<50 µm et 50-149 µm) par rapport aux artères de plus gros diamètres (150-499 µm et > 500 µm) (**Figure 11A**). Aussi, le diamètre médian des artères dans lesquelles étaient observées les lésions de stade I était significativement plus élevé que celui des lésions de stades II et de stade III ; et le diamètre médian des artères des lésions de stade III était significativement plus petit que celui des lésions de stade II (**Figure 11B**).



**Figure 11: Quantification des lésions d'angiophagie dans les lobes inférieurs droits de cochons HYPPE selon le diamètre de l'artère et le stade d'angiophagie.**

Enfin, nous avons retrouvé les 3 stades d'angiophagie au sein d'échantillons pulmonaires de 2 patients transplantés avec des antécédents de maladie thromboembolique.

L'article de ce travail « Description, Staging and Quantification of Pulmonary Artery Angiophagy in a Large Animal Model of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension » a été publié dans le journal *Biomedicines* en 2019 [13].

### 3. Travaux relatifs à l'atteinte cardiaque droite dans l'HTP-TEC

J'ai choisi de vous présenter deux travaux centrés sur l'analyse du ventricule droit dans l'HTP-TEC. Ces travaux m'ont permis d'appréhender la physiopathologie de l'atteinte cardiaque droite qui se développe dans le cadre de l'HTP-TEC et d'acquérir des compétences en phénotypage cardiaque grâce à l'acquisition et à l'interprétation de nombreuses échographies cardiaques et boucles pression-volume. Ces travaux ont en commun l'utilisation du modèle porcin HYPPE ainsi que son phénotypage échocardiographique et par boucles pression-volume du ventricule droit. La première étude est centrée sur le phénotypage d'un modèle d'insuffisance cardiaque droite aiguë et la description des lésions ischémiques du ventricule droit ; la seconde décrit un indice échocardiographique corrélé au couplage ventriculo-artériel. Ces études ont permis de progresser dans le phénotypage du modèle HYPPE et dans la compréhension physiopathologique de l'atteinte cardiaque des formes les plus sévères d'HTP-TEC aux niveaux fonctionnel et tissulaire.

#### *a) Phénotypage d'un nouveau modèle d'insuffisance cardiaque droite aiguë dans le cadre d'une HTP-TEC*

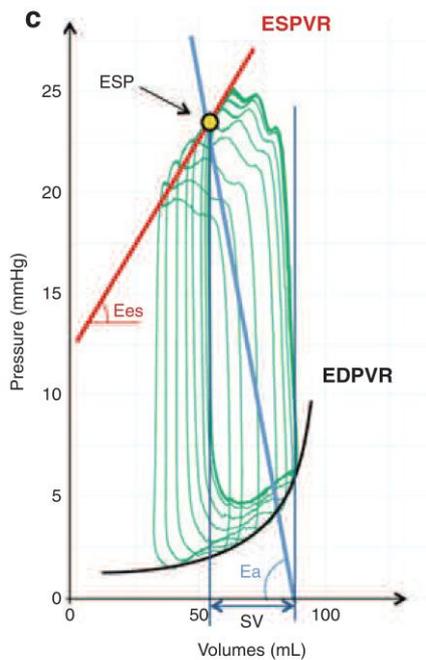
Le développement d'une insuffisance cardiaque droite aiguë dans un contexte d'hypertension pulmonaire chronique est un tournant évolutif de la maladie associé à une mortalité intra-hospitalière, de décès ou de transplantation à 90 jours supérieure à 40% [46-48]. Cependant, la physiopathologie de l'atteinte ventriculaire droite dans ce contexte a été peu étudiée. Notre premier objectif était de développer un modèle d'insuffisance cardiaque droite aiguë survenant au décours d'une hypertension pulmonaire chronique en reproduisant les principales composantes physiopathologiques de cette situation clinique. Il s'agit d'utiliser un modèle d'hypertension pulmonaire chronique, ici d'HTP-TEC, et

d'induire une défaillance cardiaque droite aigue en créant une surcharge aigue de volume et de pression du ventricule droit jusqu'à obtenir une défaillance hémodynamique. Aussi, nous avons injecté un traitement inotrope afin de modéliser la restauration hémodynamique observé dans l'insuffisance cardiaque droite aigue et qui permet d'éviter le décès immédiat. Notre second objectif était de phénotyper ce modèle du point de vue fonctionnel cardiaque et du couplage ventriculo-artériel de manière longitudinale jusqu'à quelques heures après la restauration hémodynamique, puis de réaliser une analyse tissulaire cardiaque afin d'identifier les lésions cardiaques les plus précoces apparaissant dans ce contexte d'ischémie puis d'ischémie reperfusion myocardique.

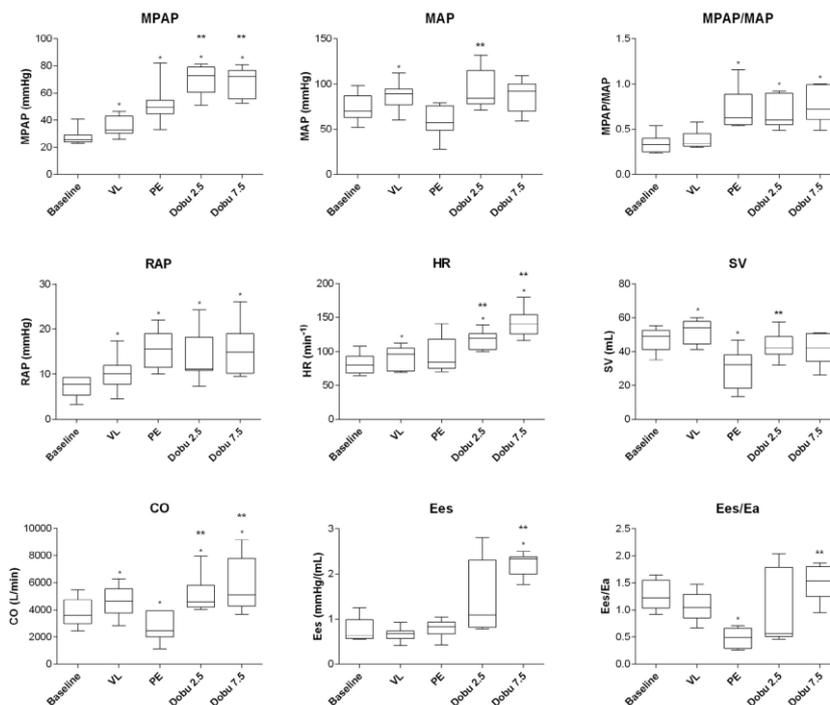
Nous avons induit une HTP-TEC parmi 14 cochons selon le protocole HYPPE. A la 16<sup>ème</sup> semaine, nous avons modélisé l'insuffisance cardiaque droite aigue et la restauration hémodynamique chez 9 animaux HYPPE. Les 5 autres animaux HYPPE constituaient le groupe contrôle pour les analyses tissulaires cardiaques.

L'insuffisance cardiaque droite était induite par une première phase de surcharge aigue de volume avec une expansion volémique de 60 mL/kg réalisée avec une injection intraveineuse de sérum physiologique. Puis une surcharge aigue de pression était induite par des embolies pulmonaires itératives avec de l'histoacryl jusqu'à atteindre des critères hémodynamiques de sévérité (pression systolique du ventricule gauche < 90 mmHg ou rapport des pressions systoliques du ventricule droit/gauche > 0.9). Enfin, une injection intraveineuse continue de dobutamine à 2,5 µg/kg/min puis 7,5 µg/kg/min était réalisée afin de reproduire une phase de restauration hémodynamique.

Un phénotypage hémodynamique systémique et pulmonaire (sonde de Swan-Ganz), par boucles pression-volume du ventricule droit et par échographie cardiaque a été réalisé à chaque étape de la modélisation. La **Figure 12** illustre la méthode de mesure de l'élastance ventriculaire télésystolique ( $E_{es}$ ), indice de référence pour l'évaluation de la contractilité ventriculaire indépendamment des conditions de charge, et de l'élastance artérielle ( $E_a$ ), indice d'évaluation de la post-charge du ventricule droit à partir de variables ventriculaires (ratio pression télé-systolique / volume d'éjection systolique), et de leur rapport ( $E_{es}/E_a$ ) définissant le couplage ventriculo-artériel, indice de référence pour l'évaluation de l'adaptation de la fonction systolique du ventricule droit (contractilité) à sa post-charge artérielle. La **Figure 13** illustre les résultats issus de l'analyse de l'hémodynamique systémique, du cathétérisme cardiaque droit et des boucles pression-volume. La phase d'expansion volémique (VL) n'entraînait pas de défaillance hémodynamique mais à l'inverse révélait le caractère adaptatif du modèle HYPPE avec une augmentation du volume d'éjection systolique (SV) et du débit cardiaque (CO), une augmentation de la pression systémique (MAP) et une stagnation du couplage ventriculo-artériel (la méthode utilisée pour l'acquisition des boucles pression-volume et la mesure du couplage ventriculo-artériel par boucles multiples est disponible dans le manuscrit de l'article [6] et le chapitre de livre [49]).

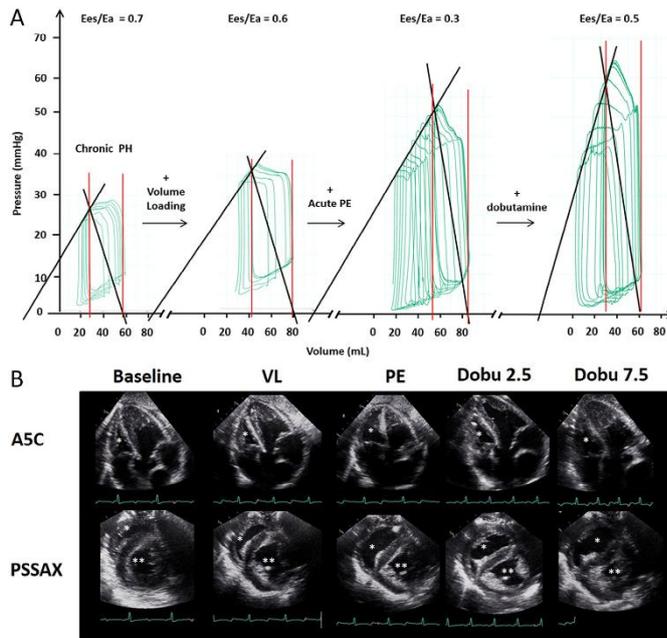


**Figure 12** : Famille de boucles pression-volume du ventricule droit pendant l'occlusion progressive de la veine cave inférieure avec un ballon endoluminal. La pente de la droite de relation des points télésystolique (rouge) représente l'élastance télésystolique du ventricule droit (Ees ou ESPVR pour end-systolic pressure volume relationship) qui est un indice de référence de mesure de la contractilité ventriculaire. L'élastance artérielle (Ea) est représenté par la ligne bleue, sa valeur correspond au ratio entre la pression télésystolique et le volume d'éjection systolique (stroke volume : SV). EDPVR correspond à la end diastolic pressure volume relationship et permet d'estimer la rigidité ventriculaire télédiastolique (ventricular stiffness). ESP = end-systolic pressure.



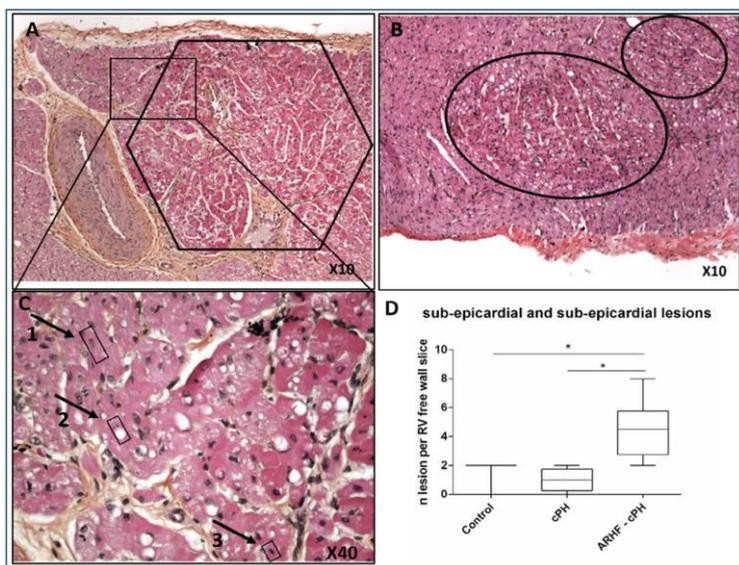
**Figure 13** : Evolution des paramètres hémodynamiques au cours de l'induction d'une insuffisance cardiaque droite aiguë sur hypertension pulmonaire chronique. MPAP: mean pulmonary artery pressure, MAP : mean arterial pressure ; RAP: right atrial pressure; HR: heart rate; SV: stroke volume; CO: cardiac output; Ees: end-systolic élastance of the right ventricle; Ees/Ea: ratio of Ees and arterial elastance (Ea) or right-ventricular – pulmonary arterial coupling.

La **Figure 14A** illustre l'évolution du couplage ventriculo-artérielle (Ees/Ea) mesuré à partir des familles de boucles pression-volume du ventricule droit au cours de l'évolution du modèle. Il est ainsi possible d'observer que la surcharge aigue de pression par embolie pulmonaire (PE) ajoutée à la surcharge aigue de volume (VL) induit une diminution du couplage ventriculo-artériel de 0.7 à 0.3 et que l'injection de dobutamine induit une augmentation du couplage dans cet exemple de 0.3 à 0.5 malgré une augmentation de la pression systolique du ventricule droit de 40 à 60 mmHg et une diminution du volume d'éjection systolique. La **Figure 14B** illustre l'évolution échocardiographique du modèle simultanément à l'évolution du couplage ventriculo-artériel.



**Figure 14 : Evolution des paramètres fonctionnels dérivés des boucles pression-volume du ventricule droit et de l'échocardiographie au cours de la modélisation d'une insuffisance cardiaque droite aigue sur hypertension pulmonaire chronique. A :** Familles de boucles pression-volume du ventricule droit (lignes vertes), le volume d'éjection systolique est indiqué entre les lignes rouges, Ees et Ea sont indiquées par les lignes noires; **B :** Coupes télésystoliques échocardiographiques apicales 5 cavités (A5C) et parasternales petit axe (PSSAX). \* ventricule droit en A5C et PSSAX, \*\* ventricule gauche en PSSAX.

Enfin, l'analyse tissulaire des ventricules droits du modèle d'insuffisance cardiaque droite aigue survenant au décours d'une HTP-TEC et des contrôles avec une HTP-TEC a révélé l'existence de lésions ischémiques du ventricule droit sous-endocardiques et sous-épicardiques en analyse anatomopathologique (**Figure 15**). L'analyse protéique du ventricule droit par western-blot retrouvait une augmentation de la protéine LC3 II (Light Chain 3 II) impliquée dans l'autophagie, phénomène de protection cellulaire ubiquitaire activé au décours de stress énergétique intense et d'ischémie-reperfusion (voir manuscrit [6]).



**Figure 15 : Coupes anatomopathologies de ventricule droit de modèle d'insuffisance cardiaque droite aigue sur hypertension pulmonaire chronique (coloration Hématéine-Eosine-Safran). A : Coupe sous-épicaudique, l'encadrement en hexagone repère une lésion ischémique constituée de cardiomyocytes hyperéosinophiles (nécrose). B : lésions ischémiques sous-endothéliales délimitées par les ellipses noires. C : lésion magnifiée de A. D : Quantification des lésions sous-endothéliales et sous-épicaudiques**

dans les ventricules droits des contrôles (control) sains, des cochons HYPPE (cPH) et des cochons avec HTP-TEC et développement d'une insuffisance cardiaque droite aigue sur chronique (Acute Right Heart Failure : ARHF-cPH).

L'article correspondant à ce travail « Early Development of Right Ventricular Ischemic Lesions in a Novel Large Animal Model of Acute Right Heart Failure in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension » a été publié dans *Journal of Cardiac Failure* en 2017[6].

#### b) Evaluation échocardiographique du couplage ventriculo-artériel

En conditions physiologiques, le ventricule droit est un muscle fin qui joue le rôle de chambre de capacitance (capacité de variation importante de volume avec une variation minimale de pression) permettant de maintenir une pression atriale droite basse malgré des variations de retour veineux tout en éjectant l'ensemble du débit sanguin dans la circulation artérielle pulmonaire à basse pression. Au repos, la contractilité du ventricule droit est faible et la fonction systolique du ventricule droit joue un rôle peu important dans la génération du débit cardiaque car elle est suppléée par la fonction systolique du ventricule gauche (30% de la fonction systolique du ventricule droit) et par les variations des pressions ventilatoires. En conditions physiologiques, il est admis que la contractilité du ventricule droit est couplée à sa post-charge. En d'autres termes, la faible contractilité du ventricule droit est couplée à sa faible post-charge caractérisée par une grande capacitance et de faibles résistances artérielles pulmonaires (Chemla et al. « Pathophysiology of right ventricular hemodynamics » 2018 ; DOI:[10.1007/s13546-014-0904-y](https://doi.org/10.1007/s13546-014-0904-y)).

Dans le contexte de l'hypertension pulmonaire, il existe une augmentation progressive des résistances artérielles pulmonaires (ratio pression / débit) ainsi qu'une diminution de la capacitance artérielle pulmonaire (ratio volume d'éjection systolique / pression pulsée) liées respectivement à la vasculopathie artérielle pulmonaire distale et à la rigidification des troncs artériels proximaux. Lors de la phase adaptative, il se développe une augmentation de la masse musculaire du ventricule droit par hypertrophie et dilatation et de sa contractilité qui lui permettent de maintenir un débit cardiaque de repos constant malgré une augmentation des pressions artérielles pulmonaires. Le couplage ventriculo-artériel est alors préservé ou modérément altéré. Lors de la phase maladaptative, la

contractilité du ventricule droit n'est plus suffisante pour permettre un maintien du débit cardiaque à l'effort voire au repos, soit parce que le ventricule droit ne peut plus augmenter sa contractilité en réponse à l'augmentation perpétuelle de la post-charge (évolution de la vasculopathie pulmonaire), soit parce que la contractilité du ventricule droit diminue (altération myocardique). Il existe alors un découplage entre la contractilité et la post-charge caractérisée par une diminution relative de la contractilité par rapport à la post-charge [49].

En conditions physiologiques, la fonction du système cardio-pulmonaire et vasculaire est de maintenir un débit cardiaque et des échanges gazeux suffisants au repos et à l'effort. Pour cela plusieurs complexes de couplages et d'interactions sont identifiables tels que le rapport ventilation/perfusion du poumon, les interactions atrio-ventriculaires, les interactions interventriculaires, le couplage perfusion/métabolisme et le couplage ventriculo-artériel. Le concept de couplage ventriculo-artériel est particulièrement important dans le contexte de l'hypertension pulmonaire car : 1) la fonction ventriculaire droite est le principal déterminant de la capacité à l'effort des patients, 2) l'apparition d'une insuffisance cardiaque droite est un facteur prédominant de pronostic de survie globale et sans transplantation, 3) il existe une grande variabilité d'adaptation de la fonction ventriculaire droite à l'élévation des résistances pulmonaires (DOI: 10.1007/978-3-319-23594-3\_15)[49].

La méthode de référence pour mesurer le couplage ventriculo-artériel est actuellement le calcul du ratio entre l'élastance télé-systolique du ventricule droit ( $E_{es}$ ) et un indice de postcharge, l'élastance artérielle ( $E_a$ ). Comme expliqué précédemment,  $E_{es}$  correspond à la pente de la droite reliant les points télé-systoliques d'une famille de boucles pressions-volume ventriculaires obtenues lors d'une variation aigue de précharge (occlusion de la veine cave inférieure avec un ballon ou manœuvre de Valsalva, **Figure 12**).  $E_{es}$  est une mesure caractérisant la relation stress-déformation, est exprimé en mmHg/mL, et représente la mesure de référence de contractilité myocardique indépendant des conditions de charge.  $E_a$  est l'élastance artérielle, il s'agit d'un indice de post-charge ventriculaire calculé à partir de valeurs ventriculaires par le ratio pression télé-systolique du ventricule droit / volume d'éjection systolique et est également exprimé en mmHg/mL. Le couplage ventriculo-artériel,  $E_{es}/E_a$  est un ratio sans grandeur qui reflète l'adaptation de la contractilité myocardique à sa postcharge. Sa valeur normale se situe entre 1 et 2 au repos [49].

L'acquisition des boucles pression-volume du ventricule droit nécessite la réalisation d'un cathétérisme du ventricule droit avec un cathéter de conductance permettant une acquisition simultanée et continue des pressions et des volumes ventriculaires droits en condition standard et durant des manœuvres de réduction aigue de la précharge en gonflant un ballon d'occlusion situé dans la veine cave inférieure. Ces acquisitions sont invasives, nécessitent des mesures supplémentaires des volumes cardiaques par imagerie et plusieurs étapes de calibration. L'interprétation des boucles pression-volume nécessite un temps important, à partir de données de bonne qualité [49].

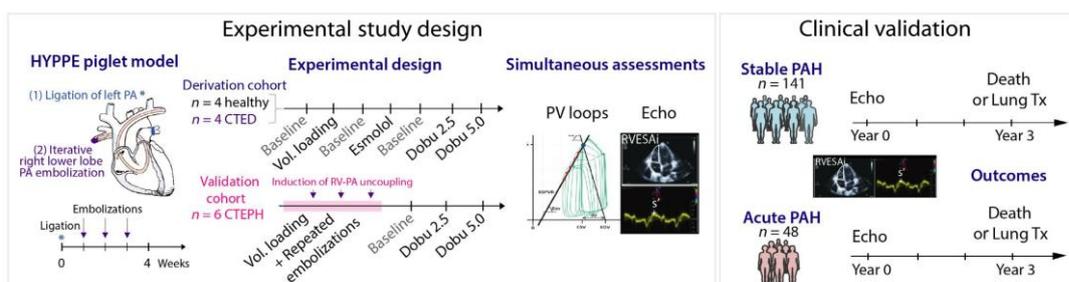
Du fait de la complexité de l'acquisition et de l'interprétation des boucles pression-volume, de nombreuses équipes ont publié des méthodes simplifiées d'évaluation du couplage ventriculo-artériel. Deux modèles « single beat », à partir d'un seul cycle cardiaque, ont été décrits afin de simplifier le modèle standard « multibeat » qui requière une occlusion de la veine cave inférieure et l'acquisition de plusieurs boucles pression-volume consécutives (chaque boucle correspondant à un cycle cardiaque). Le premier modèle « single beat » est le modèle « volume method », il correspond par simplification au ratio volume d'éjection systolique / volume télé-systolique. L'intérêt de ce modèle est que le couplage ventriculo-artériel est mesurable par imagerie (IRM ou échocardiographie) et est un facteur indépendant de survie sans transplantation parmi les patients avec une transplantation pulmonaire [50]. La seconde méthode « single beat », dite « pressure method », permet d'extrapoler une pression théorique  $P_{max}$  à partir d'une courbe de pression ventriculaire et de calculer par

simplification le couplage ventriculo-artériel par  $(P_{max} / \text{pression telesystolique}) - 1$  ; bien que plus proche physiologiquement du ratio  $Ees/Ea$ , la « pression method » présente un moindre intérêt pronostic. Récemment, Richter et al. ont rapporté des mesures de  $Ees/Ea$  à parti de la méthode de référence « multibeat » parmi 38 patients avec une hypertension pulmonaire sévère et ont rapporté les corrélations avec les mesures de couplage ventriculo-artérielles dérivées des méthodes « single beat » et certains indices échocardiographiques, puis ont évalué les relations entre  $Ees/Ea$  dérivé de la méthode « multibeat » et la survie sans altération clinique [51]. Ainsi, le couplage ventriculo-artériel est un concept central dans l'évaluation fonctionnelle et de l'adaptation du ventricule droit à sa post-charge dans le domaine de l'hypertension pulmonaire, mais sa méthode de mesure reste dédiée à la recherche du fait de sa complexité de mise en œuvre. Le développement de méthodes non-invasives pour l'évaluation du couplage ventriculo-artériel peut donc représenter un intérêt dans le domaine clinique.

Au laboratoire de Marie Lannelongue, Julien Guihaire et Francois Haddad ont rapporté en 2013 que les indices échocardiographiques d'évaluation de la fonction ventriculaire droite étaient plus corrélés au couplage ventriculo-artériel ( $Ees/Ea$ ) qu'à la contractilité ventriculaire ( $Ees$ ). Cette étude avait été menée au sein du laboratoire sur le modèle HYPPE à partir de mesures de  $Ees/Ea$  dérivées de la méthode de référence « multibeat » et d'échocardiographies centrées du le ventricule droit concomitantes [3]. J'avais participé en 2010 à cette étude dans le cadre du développement du modèle HYPPE et de l'acquisition d'une partie des données échocardiographiques et des boucles pression-volume avec Julien Guihaire. Ces mesures avaient été réalisées parmi un groupe de 11 cochons HYPPE à 6 semaines, puis 6 semaines plus tard parmi ces 11 modèles dont 5 avaient bénéficié d'une reperfusion de l'artère pulmonaire gauche.

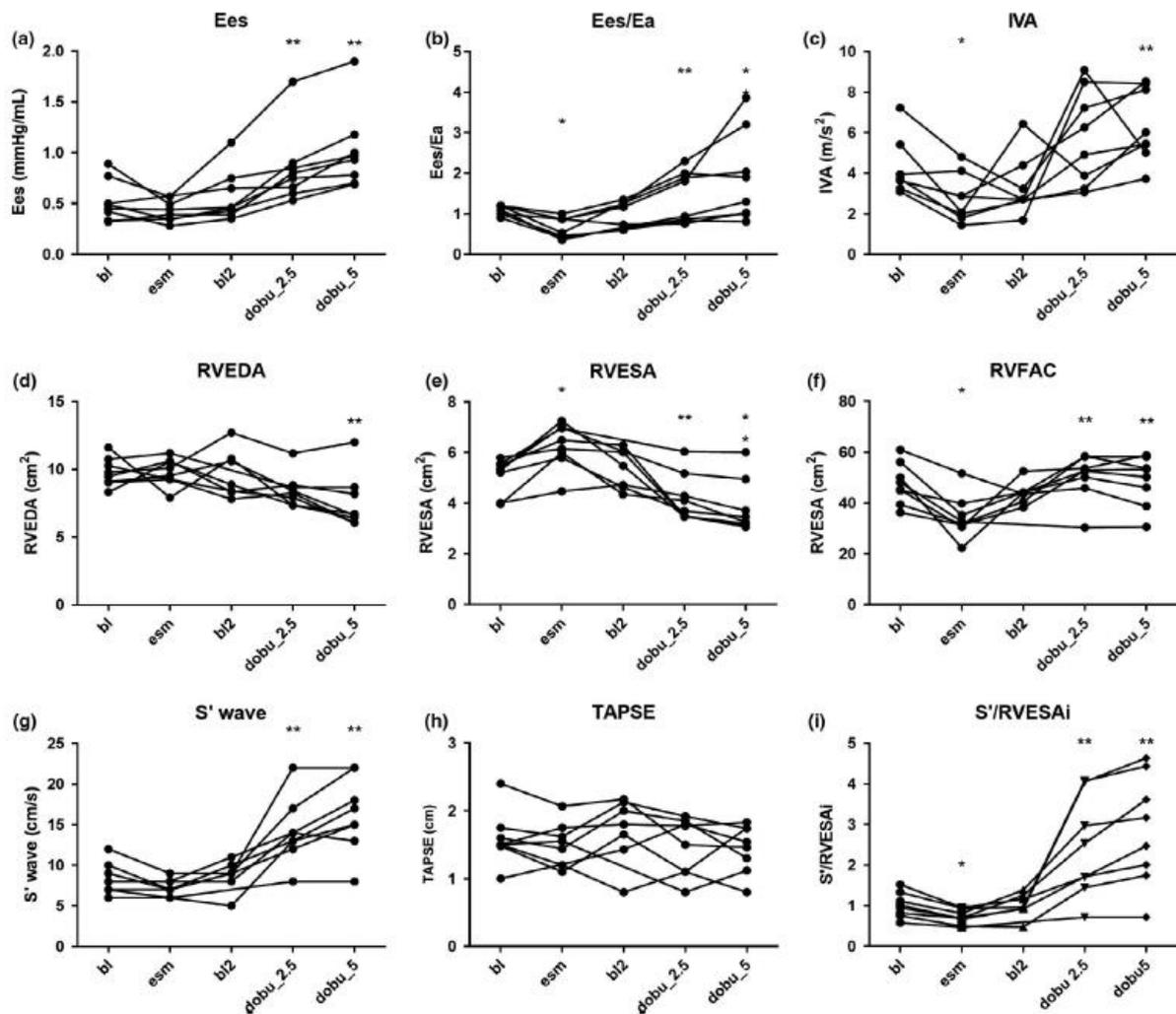
En 2013, Francois Haddad et Olaf Mercier me proposèrent de développer un protocole visant à identifier les meilleurs indices échocardiographique de couplage ventriculo-artériel en utilisant le modèle HYPPE et en induisant des variations aiguës de volume et de contractilité. Lors de chaque condition, une évaluation hémodynamique, par boucles pression-volume « multibeat » et par échocardiographie permettrait d'identifier les corrélations entre les indices échocardiographiques de fonction du ventricule droit et le couplage ventriculo-artériel  $Ees/Ea$  (méthode de référence).

Dans cette étude, nous avons développé une approche en 3 phases avec une première phase exploratoire et deux phases de validation, une expérimentale dans un second modèle d'hypertension pulmonaire et une clinique afin d'évaluer l'aspect pronostic du marqueur (**Figure 16**). Dans la première cohorte de dérivation, nous avons utilisé 8 cochons dont 4 contrôles sains et 4 au stade de maladie thromboembolique chronique sans hypertension pulmonaire (ligature de l'artère pulmonaire gauche + 2 séries d'embolisation du lobe inférieur droit). Nous avons réalisé chez chacun des 8 cochons une expansion volémique avec du sérum physiologique, une injection continue d'esmolol (bétabloquant) afin de réduire la contractilité et une injection continue de dobutamine à doses croissantes afin d'augmenter la contractilité myocardique.



**Figure 16** : protocole de recherche visant à identifier les marqueurs échocardiographiques de couplage ventriculo-artériel à partir d'acquisition de boucles pression-volume.

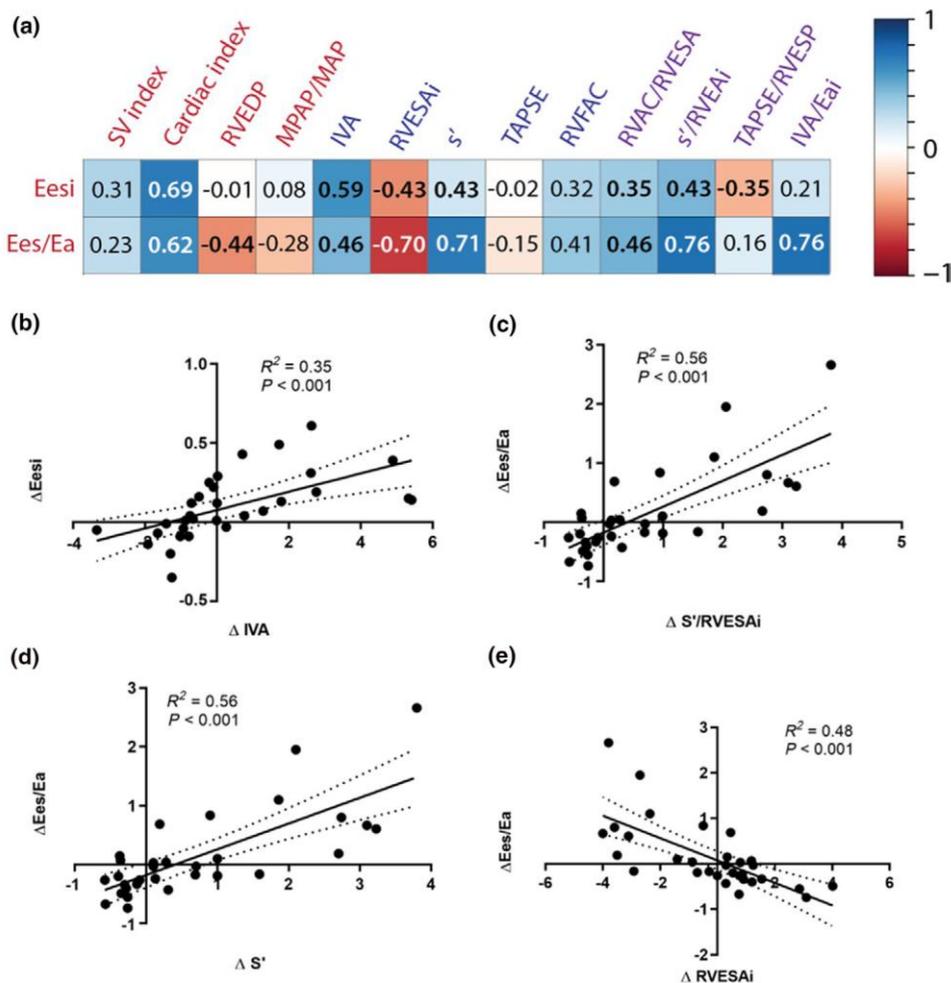
Durant chaque condition stabilisée sur le plan hémodynamique, nous avons acquis les boucles échocardiographiques, réalisé un cathétérisme cardiaque droit et acquis des familles de boucles pression-volume sans et avec occlusion de la veine cave inférieure. Nous avons ainsi décrit les variations aiguës longitudinales de Ees/Ea (valeur de référence du couplage ventriculo-artériel) dérivées des boucles pression-volume et les principaux marqueurs échocardiographiques de fonction ventriculaire droite candidats à l'évaluation non-invasive du couplage ventriculo-artériel (**Figure 17**).



**Figure 17** : Variations longitudinales des indices cardiaques droits dérivés des boucles pression-volume: Ees : élastance télésystolique du ventricule droit ; Ees/Ea : couplage ventriculo-artériel **et de l'échocardiographie** : IVA : isovolumic acceleration ; RVEDA : Right ventricular End-Diastolic Area ; RVESA : Right ventricular End-systolic Area ; RVFAC : Right Ventricular Fractional Area Change ; S' wave : vitesse maximale de l'onde s' ; TAPSE : Tricuspid Annular Plan Systolic Excursion ; à baseline (bl), sous injection d'esmolol (esm), au repos après esmolol (bl2), lors de l'injection de dobutamine à 2,5 µg/kg/min (dobu\_2.5) et à 5 µg/kg/min (dobu\_5).

Enfin, nous avons établi les indices de relations linéaires en utilisant la méthode de Pearson entre Ees/Ea et les différents indices échocardiographiques ; ainsi qu'entre les valeurs des variations de Ees/Ea et les variations des indices échocardiographiques (**Figure 18**). Nous avons également

rapporté les corrélations entre Eesi (élastance télésystolique indexé par la surface corporelle) et les indices échocardiographiques afin de distinguer les marqueurs non invasifs de contractilité pure et de couplage ventriculoartériel.

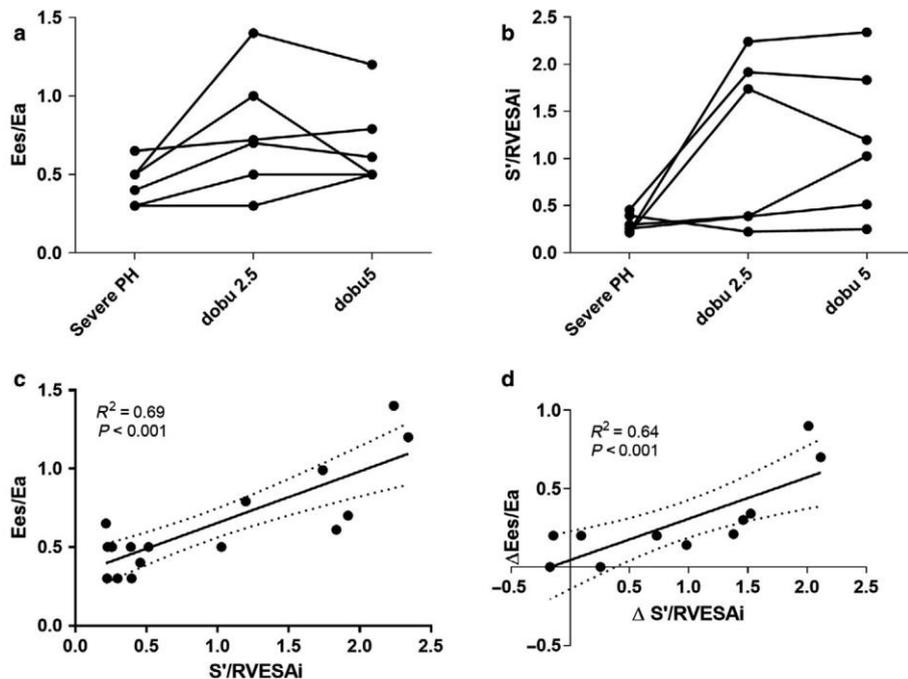


**Figure 18: Correlations :** **a)** Relations entre les indices hémodynamiques (rouge) et échocardiographiques (bleus) et le couplage ventriculo-artériel (Ees/Ea) et l'élastance télésystolique du ventricule droit indexé à la surface corporelle (Eesi) ; **b)** variation de Eesi et IVA (isovolumic acceleration) ; **c)** variation de Ees/Ea et variation de s'(pic velocity of s' wave)/RVESAI (right ventricular end systolic area index); **d)** variation de Ees/Ea et variation de s' ; **e)** variation de Ees/Ea et variation de RVESAI.

Les indices échocardiographiques les plus corrélés à Ees/Ea étaient s', mesurant la vitesse systolique maximale de l'insertion de la valve tricuspide sur le bord libre du ventricule droit en mode Doppler tissulaire en coupe apicale centrée sur le ventricule droit (cm/s), RVESAI (right ventricular end-systolic area indexé à la surface corporelle), mesurant l'aire télésystolique du ventricule droit en coupe apicale centrée sur le ventricule droit (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) et le rapport s'/RVESAI avec des valeurs respectives de R<sup>2</sup> de 0,71 ; -0,70 et 0,76.

Nous avons évalué les corrélations entre Ees/Ea et s', RVESAI et s'/RVESAI dans une autre cohorte de 6 cochons HYPPE avec un découplage ventriculo-artériel sévère dans le cadre d'une hypertension pulmonaire aigue sur chronique induite par une embolie pulmonaire aigue ; le couplage ventriculoartériel était restauré par l'injection intraveineuse de dobutamie à doses croissantes, ce qui

permettait de réaliser une évaluation longitudinale de Ees/Ea des marqueurs échocardiographiques  $s'$  et RVESAI. La **Figure 19** illustre l'évolution de Ees/Ea et de  $s'/RVESAI$  ainsi que leurs corrélations, confirmant les données issues de la cohorte de dérivation.



**Figure 19 : cohorte de validation. a)** Evolution de Ees/Ea dans un modèle d’hypertension pulmonaire sévère au repos (severe PH) et sous injection de dobutamine à 2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (dobu\_2.5) et à 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (dobu\_5) ; **b)** Evolution du paramètre échocardiographique  $s'/RVESAI$  ; **c)** corrélation de Ees/Ea et  $s'/RVESAI$  ; **d)** corrélation des variations de Ees/Ea et  $s'/RVESAI$ .

Enfin, nous avons évalué la valeur pronostique clinique de  $s'$ , RVESAI et du ratio  $s'/RVESAI$  relatif à la survie globale ou sans transplantation dans deux cohortes cliniques de l’Université de Stanford (Californie), la cohorte 1 dite avec une hypertension pulmonaire primitive ou liée au toxiques ou héréditaires ou liée à une connectivite stable ( $n=141$ ) et une seconde cohorte avec une hypertension artérielle pulmonaire décompensée ( $n=48$ ).  $s'/RVESAI$  était un facteur pronostic fort dans la cohorte 1 (HR [IC95%] = Hazard ratio [intervalle de confiance à 95%] = 2.64 [1,51 – 4,68]) et dans la cohorte 2 (HR [IC95%] = 2,89 [1,05 – 8,27] ; RVESAI était également un facteur pronostic avec des HR [IC95%] respectivement de 1,76 [1,37 ; 2,24] et 2,23 [1,37 ; 3,74].

L’article «Echocardiographic evaluations of right ventriculo–arterial coupling in experimental and clinical pulmonary hypertension » correspondant à ce travail a été publié dans *Physiological Report* en 2019.

#### 4. Discussion

Ces 4 travaux ont participé à démontrer à travers un modèle d’HTP-TEC que la microvasculopathie pulmonaire régresse après reperfusion des territoires artériels pulmonaires occlus, qu’il existe un mécanisme physiologique d’extravasation artériel pulmonaire de matériel thromboembolique non-fibrinolyseable nommé angiophagie et que ce mécanisme est quantifiable, qu’il

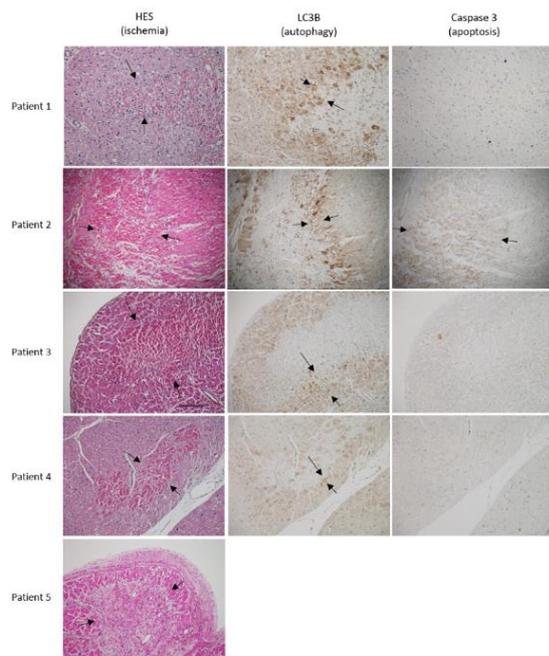
se développe des lésions focales ischémiques du ventricule droit dans un contexte d'insuffisance cardiaque droite aigue compliquant une hypertension pulmonaire chronique et qu'il existe des marqueurs non invasifs échocardiographiques pour évaluer le couplage ventriculo-artériel au lit des patients avec une hypertension pulmonaire.

L'article « Pulmonary microvascular lesions regress in reperfused chronic thromboembolic pulmonary hypertension » a été cité un peu plus de 30 fois y compris dans les dernières recommandations de la European Respiratory Society (ERS)[52] et de l'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)[53] relatives à la prise en charge des patients avec une HTP-TEC, dans les articles de référence de physiopathologie[54] et dans les articles de revue des modèles d'hypertension pulmonaire[43]. Cependant, plusieurs questions demeurent non élucidées et pourraient faire l'objet de recherches dédiées. Existe-il un seuil de pression et/ou de flux de non-réversibilité de la microvasculopathie ou un phénotype de remodelage non-réversible, principalement dans les territoires non occlus ? La réponse à ces questions nécessiterait d'induire une hypertension plus sévère et plus durable car pour le moment, nous ne sommes parvenus qu'à induire une microvasculopathie modérée, prédominant sur la média et non-fixée.

L'article « Description, Staging and Quantification of Pulmonary Artery Angiophagy in a Large Animal Model of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension » n'a pas été cité depuis sa publication en 2020. Cependant l'article a été consulté plus de 1000 fois dont plus de 750 fois en texte complet sur le site <https://www.mdpi.com/2227-9059/8/11/493> . Mon avis est qu'il s'agit du travail le plus original parmi les travaux dont je suis investigateur principal. En effet, l'angiophagie permet d'expliquer les difficultés de modéliser l'HTP-TEC et notamment de maintenir des pressions pulmonaires élevées avec des embolies pulmonaires de microbilles rapportées dans les articles de revue des modèles d'HTP-TEC [43]. On peut ainsi émettre une théorie de la physiopathologie de l'HTP-TEC qui correspondrait à la coïncidence de la défaillance de 2 systèmes physiologiques de défense contre l'obstruction artérielle pulmonaire : la fibrinolyse et l'angiophagie. L'étude de la physiologie de l'angiophagie artérielle pulmonaire est un domaine à défricher du point de vue de la mécanistique aux niveaux tissulaire, cellulaire, moléculaire, épigénétique et génétique.

L'article « Early Development of Right Ventricular Ischemic Lesions in a Novel Large Animal Model of Acute Right Heart Failure in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension » décrit un nouveau modèle correspondant à une décompensation d'insuffisance cardiaque droite survenant au cours d'une hypertension pulmonaire. Une des limites du modèle est que l'insuffisance cardiaque droite aigue advient de manière aigue au cours de l'évolution d'une hypertension pulmonaire avec un remodelage ventriculaire droit adaptatif alors que dans le domaine clinique, l'insuffisance cardiaque droite aigue advient de manière plus progressive au cours de l'évolution d'une hypertension pulmonaire à la phase maladaptative du remodelage du ventricule droit[55]. Cependant, il existe des points communs entre la situation clinique et le modèle qui permettent d'émettre raisonnablement l'hypothèse que les lésions ischémiques aiguës et d'ischémie-reperfusion puissent présenter des similarités dans le contexte clinique et expérimental. En effet dans le modèle nous avons reproduit l'existence d'un remodelage ventriculaire droit chronique lié à une surcharge chronique de pression qui induit la capacité de générer des pressions pulmonaires systoliques supérieures à 60 mmHg et au-delà avec une stimulation inotrope par dobutamine. De plus, l'ischémie du ventricule droit est induite par une diminution de la pression systémique et du débit cardiaque, par une augmentation de la pression atriale droite et par une augmentation de la demande énergétique liée à la surcharge aigue de pression et de volume. Enfin, les lésions d'ischémie-reperfusion sont induites par une restauration de la pression systémique liée à une augmentation du débit cardiaque permise par l'injection de dobutamine. Aussi, cette restauration du débit cardiaque dans un contexte de résistances vasculaires

pulmonaires élevées induit une augmentation des pressions pulmonaires et ainsi une augmentation du travail cardiaque (produit différence de pression systolo-diastolique du ventricule droit X volume d'éjection systolique) responsable au final d'une ischémie de demande de nature à faire évoluer les lésions d'ischémie et d'ischémie-reperfusion existantes. Nous avons relevé de tels lésions ischémiques dans des échantillons ventriculaires droits de patients ayant bénéficié d'une transplantation cardiopulmonaire dans un contexte d'hypertension pulmonaire avec défaillance cardiaque droite (Abstract « Description et implications cliniques des lésions ischémiques du ventricule droit parmi les patients avec une hypertension pulmonaire en attente de transplantation cardio-pulmonaire » présenté en communication orale au « Journée Francophones et Européennes de formation CTCV » Rennes le 12/06/2019, non publié, **Figure 20**).



**Figure 20 : Coupes histologiques de ventricules droits** de 5 patients après une transplantation cardiopulmonaire pour une hypertension pulmonaire décompensée. Pour chaque patient (sauf patient 5) nous avons réalisé sur la même lésion une coloration à l'Hématéine-Eosine-Safran mettant en évidence des lésions de nécrose myocardique localisées par les flèches (HES première colonne), un marquage de la protéine LC3B localisant l'autophagie en périphérie de la nécrose et un marquage de la protéine Caspase 3 permettant de localiser les cellules apoptotiques.

Ces lésions ischémiques du ventricule droit étayent le rationnel du suivi longitudinal des patients avec une insuffisance cardiaque droite aigue compliquant une hypertension pulmonaire avec des biomarqueurs quantifiant la nécrose myocardique telle que la troponine.

Enfin dans l'article « Echocardiographic evaluations of right ventriculo-arterial coupling in experimental and clinical pulmonary hypertension » nous avons confirmé que les indices de fonction ventriculaire droite  $s'$  et de remodelage télésystolique RVESAi étaient corrélés au couplage ventriculo-artériel et que leur ratio  $s'/RVESAi$  présentait la meilleure corrélation à  $Ees/Ea$  et à sa variation aigue. Cependant, nous n'avons pas démontré d'intérêt clinique à évaluer  $s'/RVESAi$ . L'intérêt des indices  $s'$  et RVESAi est qu'ils peuvent facilement être évalués cliniquement chez des patients en soins intensifs ou en réanimation à partir d'une seule vue échocardiographie apicale centrée sur le ventricule droit. Ainsi, une validation de l'intérêt clinique de ces indices dans un contexte d'insuffisance cardiaque droite aigue est réalisable et pourrait contribuer à l'amélioration du phénotypage longitudinal de ces patients et à l'adaptation des stratégies thérapeutiques.

Les limites de ces travaux sont liées à la lourdeur des manipulations sur les gros animaux qui empêche des approches plus mécanistiques et interventionnelles. Cependant, ces travaux ont permis d'identifier des axes de recherche clairs qui nécessiteront le développement de modèles murins plus

propices à la multiplication des interventions thérapeutiques innovantes et à une approche mécanistique.

## 5. Conclusion

Ces travaux m'ont permis d'appréhender les principaux concepts de la physiopathologie vasculaire et cardiaque relatifs à l'HTP-TEC à partir du modèle et de ses aspects translationnels. Les évaluations tissulaires de la microvasculopathie pulmonaire et du matériel thrombo-embolique non fibrinolyseable font émerger la notion fondamentale de la plasticité du lit vasculaire pulmonaire et du remodelage continu du lit artériel pulmonaire en fonction de l'évolution des conditions de pression et de flux, mais aussi en réponse au matériel embolique persistant. Il est important de mettre en perspective ces observations avec le fait qu'il s'agit d'un modèle de porcs jeunes et en croissance dont les capacités d'adaptation sont possiblement différentes de celles d'adultes. Ainsi, il n'a pas été surprenant de constater que le phénotype de remodelage cardiaque droit était adaptatif et doté d'une réserve fonctionnelle systolique majeure nécessaire au rétablissement du couplage ventriculo-artériel après une augmentation massive et aiguë de post-charge telle que décrite dans le modèle d'insuffisance cardiaque droite aiguë.

En conséquence de ces travaux centrés sur la physiopathologie et le phénotypage de la vasculopathie pulmonaire, du ventricule droit et du couplage ventriculo-artériel, je souhaite dans l'avenir utiliser le triptyque du phénotypage vasculaire, cardiaque et du couplage ventriculo-artériel pour définir la magnitude du rôle des mécanismes physiopathologiques et des nouveaux axes thérapeutiques relatifs à l'HTP-TEC.

Je prévois d'orienter mes recherches selon 2 axes : 1) décrire la mécanistique de l'angiophagie et quantifier son impact sur le développement de la microvasculopathie pulmonaire et de la dysfonction ventriculaire droite dans l'HTP-TEC ; 2) tester l'hypothèse qu'une réduction du nombre absolu des interactions cardiopulmonaires au cours d'un intervalle de temps permet de ralentir l'apparition d'une dysfonction ventriculaire droite et de l'altération du couplage ventriculo-artériel. Ces orientations ont en commun de nécessiter l'observation des phénomènes physiopathologiques sur une période significativement plus élevée que ce qui est possible dans le domaine clinique ou chez le gros animal, ce qui justifie la nécessité de développer des modèles murins dans lesquels les périodes d'observation peuvent correspondre à une vie entière.

## B. Description de l'organisation future de la recherche du candidat relative à l'HTP-TEC

### 1. Thématique scientifique

Il découle de la présentation de mes travaux que j'oriente les prochains travaux vers 1) tester l'hypothèse de la modulation de la fréquence cardiaque comme traitement supplémentaire de la vasculopathie pulmonaire; 2) explorer la mécanistique de l'angiophagie.

## 2. Organisation

Etant donné que j'ai intégré l'équipe de chirurgie thoracique du CHU Nord de Marseille, j'encadrerai des étudiants de master et de thèse de Science inscrits à l'Université Aix-Marseille. Cependant, il me paraît essentiel de maintenir un haut degré de collaboration avec les équipes de l'unité INSERM U999 de l'Hôpital Marie Lannelongue. La méthode sera d'incarner ces collaborations par la conduction de travaux scientifiques financés utilisant les meilleures ressources de chaque campus, Aix-Marseille Université ou Paris-Saclay et de promouvoir le co-encadrement des étudiants.

L'amorçage de cette organisation est aujourd'hui concrétisée par l'encadrement d'Alban Todesco qui est interne de chirurgie cardiothoracique de Marseille, inscrit pour l'année 2021-2022 en Master biologie-santé de l'université Aix-Marseille et qui effectuera son stage de recherche dans l'unité de Frédéric Perros au sein de l'unité INSERM U999. Son projet « développement et phénotypage d'un nouveau modèle murin d'hypertension pulmonaire post-embolique » sera ainsi co-encadré par Frédéric Perros et moi-même. De par nos compétences complémentaires avec Frédéric, j'encadrerai la partie chirurgicale et de phénotypage fonctionnel et morphologique cardiaque, de couplage ventriculo-artériel et hémodynamique ; alors que Frédéric encadrera plus spécifiquement l'aspect de phénotypage moléculaire et cellulaire. Pour les aspects tissulaires morphométriques d'évaluation du remodelage vasculaire et myocardique et immunohistochimiques, nous incluons les anatomopathologistes du département.

Ultérieurement, je souhaite pouvoir développer les aspects de phénotypage complémentaire en imagerie pré-clinique au sein du Centre Européen de Recherche en Imagerie Médicale CERIMED de Marseille (<http://www.cerimed-web.eu/preclinical-department-3/>) qui possède un centre d'hébergement pour rongeurs et cochons, des plateaux techniques de chirurgie et de microchirurgie et un plateau d'imagerie dédié aux rongeurs (imagerie moléculaire isotopique, NanoSPECT-CT+, NanoScan PET-CT, Cyclone Phosphor System) et aux porcs (radiologie interventionnelle, Imagerie par résonance magnétique, Imagerie moléculaire SPECT/CT – PET/CT, échographie, scanner et angiographie). Sur la base des résultats préliminaires existants et de ceux d'Alban, il sera possible d'intégrer l'utilisation du plateau technique du CERIMED pour des aspects complémentaires de phénotypage. Ces aspects complémentaires entre l'unité INSERM U999 et le CERIMED seront inclus dans les demandes de financement de recherche par exemple dans le cadre d'une thèse de science.

Une Complémentarité entre le plateau technique et l'expertise de l'Unité U999 et le Centre de recherche en CardioVasculaire et Nutrition (C2VN) de Marseille est également à envisager (<https://c2vn.univ-amu.fr/plateformes-technologiques/#>). En particulier, nous pouvons envisager l'utilisation de la plateforme Imagerie vasculaire microscopie intravitale pour le phénotypage de certaines phases de mécanismes physiologiques vasculaires de l'angiopathie.

## 3. Stratégie de recherche

### *a) Développement d'un modèle murin d'HTP-TEC*

La première étape de ma stratégie de recherche est de développer un modèle de rat d'HTP-TEC et de le phénotyper en encadrant Alban Todesco avec Frédéric Perros. Ce projet nous permettra de mettre au point un nouveau modèle d'hypertension pulmonaire et les outils de phénotypage

vasculaire pulmonaire et cardiaque. Ainsi, nous pourrions construire des protocoles de recherche visant à tester l'hypothèse de la modulation de la fréquence cardiaque comme traitement préventif de la défaillance cardiaque droite au sein de plusieurs modèles d'hypertension pulmonaire ; et nous pourrions également développer des protocoles de recherche visant à tester des hypothèses mécanistiques impliquées dans l'angiopathie artérielle pulmonaire.

*b) La modulation de la fréquence cardiaque comme traitement adjuvant de l'atteinte microvasculaire de l'hypertension pulmonaire*

L'hypothèse de cette approche est que la réduction du nombre absolu de cycles cardiaques au cours d'une période de temps donnée permet de retarder le développement d'une insuffisance cardiaque droite au cours de cette période chez les patients avec une hypertension pulmonaire pré-capillaire des groupes 1 et 4.

Cette hypothèse a émergé de plusieurs constatations : 1) il existe une relation linéaire entre la fréquence cardiaque et la pression artérielle pulmonaire moyenne chez les patients avec une hypertension artérielle pulmonaire pré-capillaire sévère durant l'exercice [56] ; 2) il existe une relation linéaire entre le débit cardiaque et la pression artérielle pulmonaire moyenne chez les patients avec une hypertension artérielle pulmonaire pré-capillaire sévère durant l'exercice [56] ; 3) l'excès de pression et le débit participent au remodelage microvasculaire et à l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires et de la pente de la relation pression-débit comme observé dans les modèles animaux [1, 38] et chez certains patients avec des shunt intracardiaque évoluant vers un syndrome d'Eisenmenger ; 4) les traitements vasodilatateurs et antiprolifératifs ciblés de l'hypertension pulmonaire peuvent induire une diminution des résistances pulmonaires sans induire de diminution des pressions par augmentation du débit cardiaque ; 5) les bêta-bloquants ayant une activité chronotrope négative, inotrope négative et parfois vasculaire pulmonaire ont montré un effet préventif sur le développement de l'insuffisance cardiaque droite dans plusieurs modèles d'hypertension pulmonaire [57, 58] ; 6) la stratégie de réduction du rythme cardiaque a prouvé une efficacité à court terme sur la fonction cardiaque droite dans le cadre de l'hypertension pulmonaire en clinique et expérimentalement [59-61].

La réduction de la fréquence cardiaque au repos et à l'effort permet de limiter d'une part le nombre absolu des interactions entre le ventricule droit et le lit artériel pulmonaire au cours d'une période de temps donnée et de limiter l'augmentation de la fréquence cardiaque à l'effort limitant ainsi l'augmentation des pressions artérielles pulmonaires à l'effort.

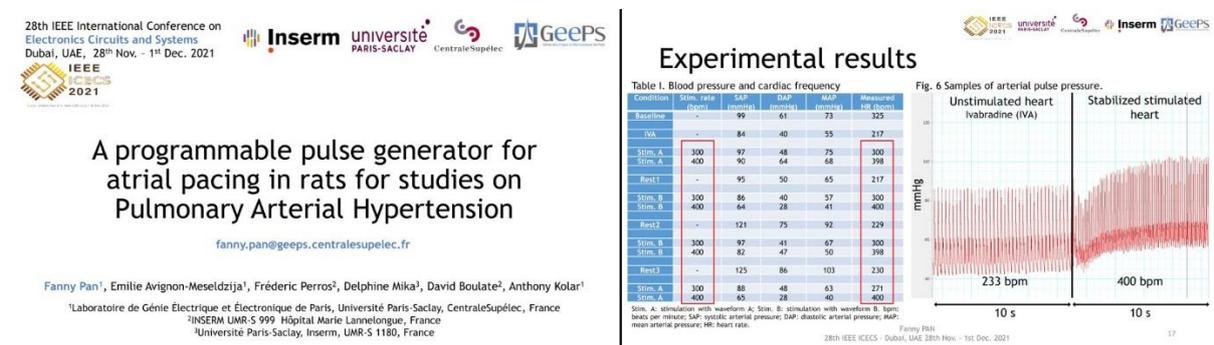
L'ivabradine est une molécule chronotrope négative pure par inhibition du canal If des cellules du nœud sinusal.

Je souhaite placer le développement de cette stratégie thérapeutique dans le cadre des meilleurs traitements actuels, c'est-à-dire en association avec les traitements ciblés de l'hypertension pulmonaire ciblant la vasculopathie pulmonaire. Aussi je souhaite démontrer l'effet de l'ivabradine comme traitement préventif de l'insuffisance cardiaque droite ce qui nécessite l'observation de ses effets sur une période longue représentant plusieurs années de vie d'un patient avec une hypertension pulmonaire.

L'utilisation de modèles murins d'hypertension pulmonaire permettra de tester cette hypothèse à l'échelle du nombre des interactions cardiopulmonaires d'une vie. Au cours d'une vie humaine sans pathologie, le cœur effectue entre 2 et 3 milliards de cycles cardiaques (environ 2,7 milliards pour un individu avec une fréquence cardiaque moyenne de 65 /min vivant 80 ans).

Afin d'augmenter le niveau de preuve de l'implication de la fréquence cardiaque dans la physiopathologie de la microvasculopathie et de l'insuffisance cardiaque droite, je souhaite tester l'hypothèse que l'augmentation chronique de la fréquence cardiaque aggrave la vasculopathie pulmonaire et accélère l'apparition d'une insuffisance cardiaque droite. Cependant, il n'existe pas de traitement médicamenteux purement chronotrope positif. C'est la raison pour laquelle nous avons envisagé la conception d'un pacemaker permettant de stimuler l'oreillette droite de rats au-dessus de 400 / min pendant 1 ou 2 ans, la fréquence cardiaque des rats au repos étant entre 300 et 400 / min.

Avec fanny Pan, ses encadrants de l'Ecole d'Ingénieur de Centrale-SUPELEC université Paris-Saclay) et Frédéric Perros, nous avons réalisé une première série de stimulation atriale droite et de mesure de pression systémique sanglante en utilisant le pace maker mis au point par Fanny Pan dans une forme non miniaturisée. Les résultats de l'étape de conception du pace maker et de son application ont été présentés en session orale aux 28<sup>ème</sup> congrès de l'IEEE à Dubaï en novembre 2021 (Figure 21).



**Figure 21 : Extrait de la présentation orale de Fanny Pan au 28<sup>ème</sup> congrès international de l'IEEE.**

La diapositive de droite rapporte les premiers résultats de mesure de fréquence cardiaque et de pression artérielle sanglante d'un rat au repos (baseline), après injection d'Ivabradine (IVA) et lors de la stimulation atriale droite avec le pacemaker avec 2 formes d'ondes différentes (A et B) et à 2 fréquences cardiaques différentes (300 / min et 400 / min).

L'étape suivante sera de réaliser des mesures hémodynamiques pulmonaires de cathétérisme cardiaque droit et systémiques ainsi que fonctionnelles cardiaques (boucles pression-volume et échocardiographie) au cours de manipulations de quelques heures sur des rats sains témoins et différents modèles d'hypertension pulmonaire afin de décrire les effets aigus de l'augmentation et de la diminution de la fréquence cardiaque avec l'Ivabradine et le pacing atrial. J'envisage qu'Alban Todesco puisse participer à ces manipulations, ce qui lui permettra d'acquérir les compétences utiles au phénotypage du nouveau modèle qu'il mettra au point en parallèle au cours de son Master 2.

Une fois que le pace maker miniaturisé sera disponible, nous pourrons réaliser des études de plus long terme comparant différentes stratégies thérapeutiques dans différents modèles d'hypertension pulmonaire à travers un phénotypage cardio-pulmonaire complet.

Selon les résultats préliminaires, nous envisagerons une phase de validation chez le gros animal puis clinique.

c) *L'exploration de la mécanistique de l'angiophagie*

Ce programme de recherche est plus risqué car les retombées sont moins prévisibles que celles du projet précédent. J'envisage dans un premier temps de reproduire l'angiophagie chez le rat en embolisant du matériel non fibrinolyseable. Une fois un modèle obtenu, j'envisage d'analyser le rôle des différentes cellules impliquées dans l'angiophagie. Je pense débiter par les cellules endothéliales puis d'évoluer vers les autres cellules, les cellules musculaires lisses, les fibrocytes et les macrophages. Afin d'ancrer ce projet dans une démarche concrète, j'envisage d'écrire ce projet conjointement avec Frédéric Perros et de le soumettre à des appels à projets pour ensuite pouvoir le proposer à des étudiants de Master 2 ou de thèse de Science une fois financé. L'écriture de ce projet de physiologie de la circulation pulmonaire sera l'occasion d'identifier des partenaires au sein des laboratoires d'Aix-Marseille Université et d'y amorcer des projets de recherche en collaboration avec l'U999 de Marie Lannelongue.

### III. Exposé sur la recherche relative au dépistage des cancers du poumon menée par le candidat

#### A. Description des paradigmes de recherche du candidat relatifs au dépistage des cancers du poumon

##### 1. Généralités et positionnement de la recherche du candidat

###### *a) Généralités sur le dépistage des cancers du poumon*

La mortalité liée au cancer du poumon est une problématique non résolue à l'échelle de la France et du monde. Le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer en France et dans le monde avec plus de 33000 décès par an en France et plus de 1,8 millions de décès par an dans le monde. Le cancer du poumon représente la 4<sup>ème</sup> cause de mortalité dans les pays développés après les cardiopathies ischémiques, les démences, et les accidents vasculaires cérébraux. Par ailleurs, du fait du vieillissement de la population mondiale et du tabagisme il est estimé que le nombre de décès par an liés aux cancers du poumon passera de 2 millions en 2020 à 3 millions en 2035 [62]. Deux éléments modifiables sont responsables de la mortalité liée aux cancers du poumon. D'une part le tabagisme est responsable de plus de 90% des cancers du poumon chez l'homme et de plus de 80% des cancers du poumon chez la femme. Ainsi la lutte contre le tabagisme est un axe majeur d'action à entreprendre afin de réduire le nombre de cancers du poumon incidents et par conséquent le nombre absolu des décès. D'autre part, les cancers du poumon sont diagnostiqués à un stade avancé dans plus de 80% des cas. Le stade au diagnostic est le facteur pronostic principal de mortalité des cancers du poumon. Un patient avec un cancer du poumon diagnostiqué à un stade localisé ( $\leq$  IIB) à une survie estimée à 5 ans entre 92% (stade IA1) et 53% (stade IIB), un patient avec un cancer du poumon diagnostiqué à un stade localement avancé à une survie à 5 ans estimée entre 36% (IIIA) et 13% (IIIC) et un patient avec un cancer du poumon diagnostiqué avec un cancer du poumon à un stade avancé à une survie à 5 ans estimée entre 10% (stade IVA) et 0% (stade IVB)[63]. Actuellement en France, seulement 16% des cancers du poumon sont diagnostiqués à un stade localisé ( $\leq$ IIB) et la survie à 5 ans des patients avec un cancer du poumon est  $< 10\%$  [64]. Par conséquent, augmenter la proportion des patients diagnostiqués avec un cancer du poumon à un stade localisé permettra d'augmenter la survie liée au cancer du poumon et le taux de guérison car le traitement de référence des cancers du poumon de stades localisés est la chirurgie à visée curative permettant une survie à 5 ans  $\geq 70\%$ .

Dans ce contexte, depuis 10 ans, le dépistage des cancers du poumon a émergé comme un acteur majeur permettant de répondre en partie à la problématique de la mortalité liée au cancer du poumon. En 2011, l'étude Nord-Américaine National Lung cancer Screening Trial (NLST) a démontré que le dépistage des cancers du poumon réduisait la mortalité liée aux cancers du poumon de 20% à 5 ans après 3 tours annuels de dépistage par scanner thoracique de faible irradiation dit « low dose » en comparaison à une radiographie de thorax. Dans cette étude prospective randomisée menée chez plus de 53 000 personnes âgées de 55 à 74 ans avec une histoire de tabagisme d'au moins 30 paquets-années et un tabagisme actif ou sevré depuis moins de 15 ans, la prévalence des cancers du poumon des patients dépistés par scanner était d'environ 1% avec une incidence annuelle de cancers du

poumon d'environ 1% et le taux de diagnostic de cancer du poumon à un stade localisé ( $\leq$ IIB) était de 67%[65].

En Europe, l'étude NELSON publiée en 2020 a confirmé le principal résultat de l'étude NLST. Cette étude prospective randomisée menée chez 13000 hommes comparant 4 tours de dépistage par scanner low dose à une absence de dépistage a retrouvé une diminution de mortalité liée au cancer du poumon de 24% à 10 ans dans le groupe dépistage. Les critères d'inclusions étaient différents de l'étude NLST avec un âge entre 50 et 74 ans, un tabagisme de 15 cig/jour pendant 25 ans ou 10 cig par jour pendant 30 ans actif ou sevré depuis moins de 10 ans[66].

Les résultats de cette étude NLST ont mené à des recommandations Américaines relatives au dépistage des cancers du poumon dès 2013 aux Etats-Unis [67]. En 2017, des recommandations Européennes ont émané de l'European Society of Thoracic Surgeon (ESTS) [68] et du groupe de l'étude NELSON [69]. En France en 2016, la Haute Autorité de Santé (HAS) a émis un avis défavorable quant à l'initiation d'un dépistage généralisé des cancers du poumon en France et recommandait d'entreprendre le dépistage dans le contexte de la recherche clinique [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-05/questions\\_reponses\\_depistage\\_cancer\\_poumon\\_fumeurs.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-05/questions_reponses_depistage_cancer_poumon_fumeurs.pdf).

*b) Les limites actuelles du dépistage des cancers du poumon et paradigmes de recherche du candidat :*

Alors que le bénéfice du dépistage des cancers du poumon est établi par les études NLST et NELSON rapportant une réduction de la mortalité liée aux cancers du poumon de l'ordre de 20% à 5 et 10 ans, les limites au dépistage du cancer du poumon sont liées à ses risques, ses coûts et au bénéfice net induit par le dépistage.

Voici les 9 paradigmes majeurs que j'ai identifiés et qui à mon sens doivent être intégrés dans la recherche visant à l'amélioration des parcours de soin de dépistage des cancers du poumon :

- L'identification des populations éligibles : dans les études NLST et dans les recommandations Nord-Américaines et Européennes, l'éligibilité des patients est aujourd'hui définie par l'âge et l'historique du tabagisme. Ces critères correspondent à une prévalence d'environ 1% de cancer du poumon. Une des limites majeures est la précision de la quantification du tabagisme et le déficit de prise en compte des patients les moins à risque de cancer du poumon. Ces critères ne prennent pas en compte les autres facteurs de risque connus de cancer du poumon. Des scores de stratification de risque individuel de cancer du poumon incident ont été développés et certains ont montré leur supériorité par rapports aux critères d'âge et de tabagisme [70, 71] et permettent de stratifier le risque individuel de cancer du poumon [72]. Une des limites des scores de risque est la nécessité de les calibrer et de les valider dans les populations dans lesquels ils sont utilisés.

- Définir les délais entre les tours de dépistage : déterminer le délai entre les tours de dépistage est un enjeu important car il détermine le nombre de scanners de dépistage qui sera réalisé pendant la période de dépistage, c'est-à-dire environ 30 ans entre l'âge de 50 ans et l'âge de 80 ans. Actuellement les délais entre les tours de dépistage vont de 1 an à 2,5 ans [73]. L'augmentation du délais entre 2 tours fait augmenter le risque de cancer d'intervalle, alors que la réalisation d'un scanner annuel peut ne pas être justifié pour les patients à faible risque et ainsi induire une irradiation, des contraintes et

des coûts inutiles. Le développement d'outils de stratification individuel du risque permettra d'adapter les délais entre les tours de dépistage.

- Identifier de nouveaux biomarqueurs : l'identification de nouveaux biomarqueurs de risque de cancer du poumon a été reconnue comme une priorité de recherche dans le domaine du dépistage [69, 74]. En effet, l'identification de nouveaux biomarqueurs est nécessaire à l'amélioration de la stratification du risque de cancer du poumon et permettra ainsi de mieux identifier les populations éligibles au dépistage et d'optimiser le parcours de soin individualisé en adaptant les délais entre les tours de dépistage selon le risque individuel (augmentation des délais avec la baisse du risque). Enfin, on peut également voir un intérêt majeur à identifier de nouveaux facteurs de risques biologiques modifiables qui permettraient d'entreprendre des interventions de réduction de risque de cancer du poumon incident. Par exemple, il a été rapporté dans l'étude CANTOS que l'inhibition de l'Interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukine pro-inflammatoire, réduisait l'incidence des cancers du poumon parmi les patients avec un antécédent récent de syndrome coronaire aigu gardant un état inflammatoire [75]. Il s'agit ainsi de développer le concept d'interception des cancers en parallèle de la prévention et du dépistage.

- Améliorer l'adhésion des patients : bien que le dépistage des cancers du poumon ait été recommandé aux Etats-Unis dès 2013, il était rapporté en 2019 qu'environ seulement 5% des patients éligibles étaient inclus dans un parcours de soins de dépistage [76]. Cette donnée montre l'importance de développer des stratégies permettant une augmentation de l'adhésion des patients. Quaipe et al. ont rapporté en 2020 un taux d'adhésion d'environ 50% lorsque l'invitation au dépistage était adressé par le médecin traitant. Dans cette étude, le tabagisme actif et un plus faible niveau socio-économique étaient associés à une adhésion plus faible [77]. Aussi, l'évaluation de la qualité de vie des patients, de l'anxiété et la réduction des contraintes liées au dépistage sont des éléments à prendre en compte dans l'évaluation et l'amélioration des parcours de soin de dépistage. L'entretien de l'adhésion des patients au sein des parcours de soin de dépistage est un enjeu important du fait de la durée d'environ 30 ans de la période de dépistage entre 50 ans et 80 ans rendu nécessaire par l'incidence des cancers du poumon de l'ordre du pourcent observé à chaque tour de dépistage dans NLST et NELSON.

- Prendre en compte des comorbidités : l'intégration des comorbidités des patients éligibles au dépistage des cancers du poumon est un élément important dans l'évaluation du rapport bénéfice-risque et du bénéfice net du dépistage des cancers du poumon. En effet, le risque de mortalité par une autre cause que le cancer du poumon augmente avec le risque de cancer du poumon principalement du fait de l'âge et des autres pathologies liées au tabagisme. Selon ce paradigme, plus le risque de cancer du poumon augmente, plus la prise en compte et la stabilisation des comorbidités est un enjeu important [78, 79].

- Limiter le surdiagnostic et les faux positifs : le surdiagnostic est défini par le risque de diagnostiquer un cancer du poumon indolent qui n'aurait pas connu d'expression clinique jusqu'au décès du patient du fait d'une autre cause. Ce risque est plus élevé chez les patients avec des comorbidités importantes et présentant des tumeurs de profil plus indolent telles que les nodules en verre dépoli pures. Dans les études NLST et NELSON, le taux de surdiagnostic initial était évalué à environ 20% mais tendait à diminuer avec le temps du fait de la survie prolongée des patients à faible comorbidité dont le cancer du poumon tendait à devenir la limite principale de leur survie en bonne santé. Le risque de faux positif dépend du seuil et de la méthode de détection. Dans l'étude NLST le seuil de dépistage positif était les nodules de diamètre  $\geq 4$  mm, ce qui aboutissait à un taux de dépistage positif de 24% alors que dans l'étude NELSON le seuil de dépistage positif était basé sur une évaluation volumique semi-automatisée, un diamètre  $\geq 5$  mm et une évaluation du temps de doublement volumique aboutissant à un taux de dépistage positif de 2,1%.

- Evaluation du coût-efficacité du dépistage : l'évaluation du cout par année gagnée (LY) ou année gagnée ajustée à la qualité de vie (QALY) permet aux autorités gouvernementales de décider du financement de nouveaux parcours de soin tel que le dépistage des cancers du poumon. Cette dimension est importante à prendre en compte dans le domaine de la recherche afin de diminuer le coût du dépistage, de produire des données permettant une évaluation du coût et finalement de tendre vers des recommandations nationales allant dans le sens du dépistage[74].

- Prise en charge du tabagisme : le sevrage tabagique est recommandé dans le cadre des parcours de soin de dépistage des cancers du poumon [69], cependant les taux de succès de sevrage tabagique demeurent inférieure à 20% dans les différentes études de grande ampleur [74]. L'amélioration des stratégies de sevrage tabagique est donc une problématique non résolue qui doit faire l'objet d'innovations.

- Risques liés aux actes invasifs : le dépistage des cancers du poumon est susceptible de générer des actes invasifs diagnostiques et/ou thérapeutiques. Du fait des risques liés à ces actes, la quantification de leurs complications et le développement de stratégies visant à les limiter est un enjeu majeur dans l'établissement d'une balance bénéfice/risque positive du dépistage des cancers du poumon. Il semble ainsi fondamental d'évaluer le respect des algorithmes décisionnels édités par les sociétés savantes en cas de dépistage positif, la morbi-mortalité opératoire des patients pris en charge dans des programmes chirurgicaux et la qualité des programmes de chirurgie minimalement invasive et de réadaptation améliorée après chirurgie (RAAC). La base de données prospective nationale de chirurgie thoracique EPITHOR semble ainsi être un outil à intégrer de manière systématique aux programmes de dépistage de cancers du poumon en France [80].

## 2. L'étude PREVALUNG

### *a) Présentation, hypothèse et objectifs de l'étude*

L'hypothèse de cette étude est que les patients pris en charge pour une pathologie athéromateuse avec un antécédent de tabagisme d'au moins 10 ans sont une population à haut risque de cancers du poumon car la pathologie athéromateuse est un critère dur d'exposition au tabagisme. Par ailleurs plus de 40% des patients avec un cancer du poumon ont un antécédent de pathologie cardiovasculaire, en particulier les pathologies athéromateuses telles que la coronaropathie, l'artérite oblitérante des membres inférieurs, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et les sténoses des troncs supra-aortiques, les anévrysmes de l'aorte et l'athérome des artères viscérales et des membres supérieurs [81].

L'étude PREVALUNG est une étude épidémiologique monocentrique prospective d'évaluation de la prévalence des cancers du poumon parmi les patients pris en charge pour une pathologie athéromateuse liée au tabagisme. Je suis l'investigateur principal de cette étude qui a été financée par l'Institut National du Cancer (INCa), Astra Zeneca et la CRC3F (NCT03976804).

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer la prévalence des cancers du poumon parmi 500 patients pris en charge pour une pathologie athéromateuse à l'Hôpital Marie Lannelongue. La méthode pour quantifier cette prévalence est la réalisation d'un parcours de soin de dépistage des cancers du poumon. La durée de la période d'inclusion prévue initialement était d'un an et a été prolongée de 6

mois de novembre 2019 à mai 2021. Chaque patient réalise son scanner de dépistage dans les 7 mois suivants son inclusion et est suivi 12 mois après la réalisation de son scanner de dépistage.

Les objectifs secondaires sont :

- Estimer le taux de patients éligibles à un dépistage de cancers du poumon tels que définis par les critères d'inclusion des études NLST et NELSON et décrire le nombre de cancers du poumon diagnostiqués dans les populations éligibles et non éligibles au dépistage de cancers du poumon selon ces critères.
- Quantifier la dose d'irradiation induite par la démarche de détection des cancers du poumon ;
- Décrire et quantifier les évènements indésirables liés à une démarche de détection des cancers du poumon.
- Estimer le taux de diagnostic de cancers du poumon de stade précoce ( $\leq$ IIB) parmi les patients avec un cancer du poumon prévalent diagnostiqué suite à la démarche de détection.
- Evaluer l'impact d'une démarche de détection de cancers du poumon sur le sevrage tabagique.
- Evaluer l'impact d'une démarche de détection de cancers du poumon sur la qualité de vie des patients.
- Quantifier le taux de scanners positif réalisé dans une démarche de détection de cancers du poumon.
- Quantifier le nombre de faux positifs, c'est-à-dire la proportion de procédures invasives réalisées pour un diagnostic de tumeur bénigne rapporté au nombre de procédures invasives.
- Etablir un phénotypage des marqueurs circulants, de l'immunité et de l'inflammation sanguine ainsi que du microbiote digestif pour explorer les liens avec la susceptibilité de développer un cancer du poumon parmi les patients avec des antécédents de pathologies cardiovasculaires liées au tabagisme.
- Quantifier le taux d'évènements cardiovasculaires annuel.

## *b) Méthodes et Résultats préliminaires*

Les critères d'inclusions sont :

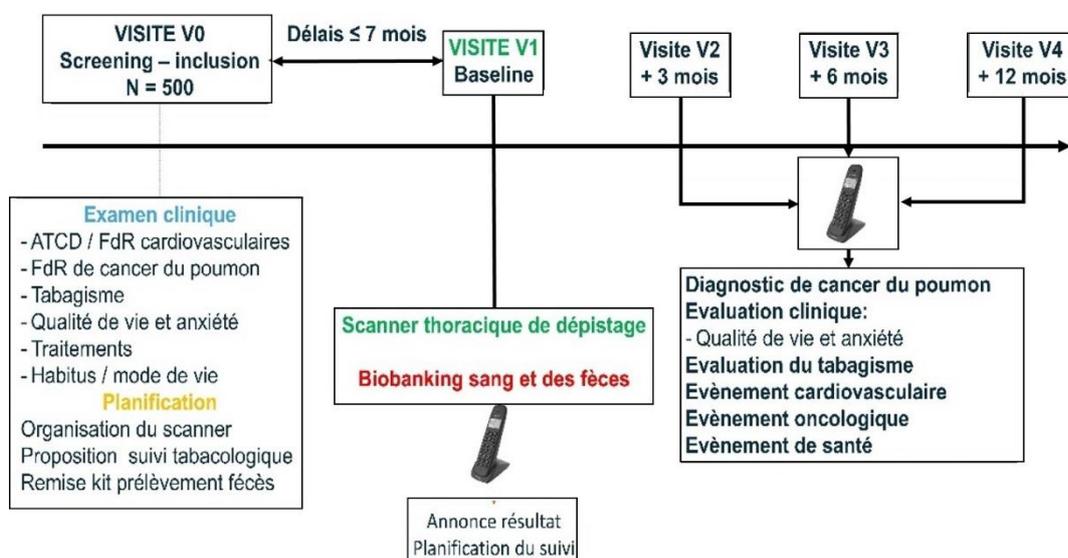
- un âge entre 45 et 75 ans
- un antécédent de tabagisme quotidien d'une durée de 10 ans
- un antécédent d'évènement cardiovasculaire athéromateux

Les critères de non inclusion sont :

- un antécédent de cancer < 5 ans (sauf carcinome in situ du col de l'utérus et carcinome spinocellulaire de la peau)
- l'existence d'un symptôme de cancer du poumon (amaigrissement involontaire > 6,8kg en 1 an, hémoptysie)
- une infection pulmonaire active
- une insuffisance respiratoire ou cardiaque sévère (dyspnée de repos)

- un antécédent d'hypertension pulmonaire ou de fibrose pulmonaire
- une absence d'affiliation à la sécurité sociale
- un patient sous tutelle ou curatelle

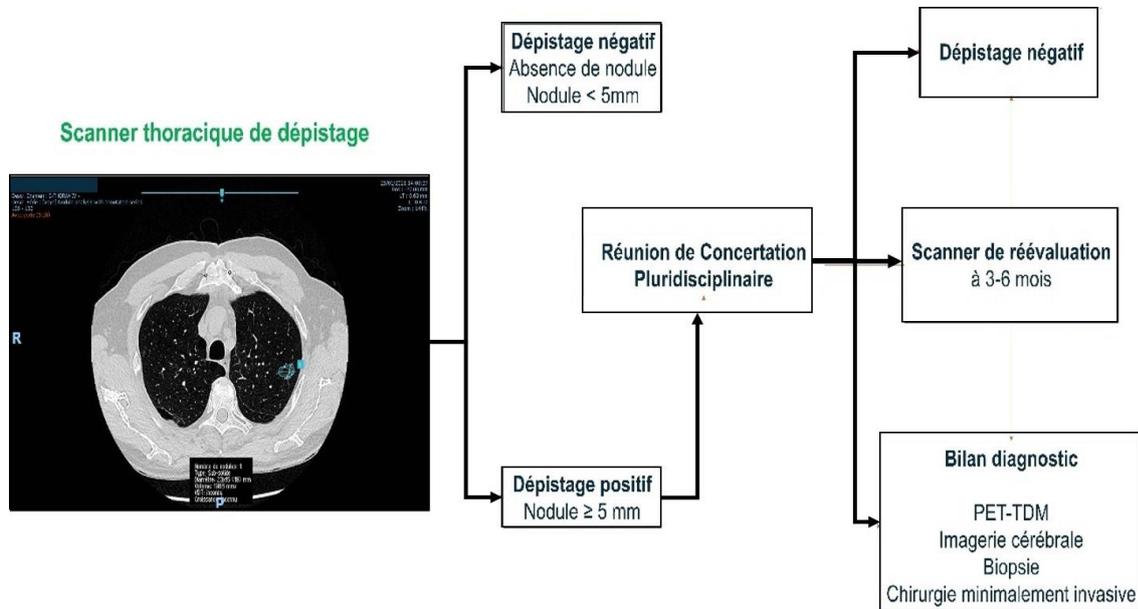
Les interventions menées chez les patients inclus consistent à réaliser un premier tour de dépistage de cancer du poumon, à la réalisation d'un prélèvement sanguin et de fèces lors du scanner de dépistage et en un suivi clinique à 3 mois, 6 mois et 12 mois après le scanner de dépistage. Chaque jour l'équipe des investigateurs responsable des inclusions réalise un pré-screening des patients venant en consultation de cardiologie, de chirurgie cardiaque adulte et de chirurgie vasculaire ainsi qu'une visite dans les services correspondants. Les médecins (cardiologues, chirurgiens vasculaires et chirurgiens cardiaques) sont informés de la potentielle éligibilité des patients et adressent les patients en consultation d'inclusion après une information brève. Lors de la consultation d'inclusion l'éligibilité à l'inclusion est vérifiée, une information sur l'étude et le parcours de soin de dépistage du cancer du poumon est délivrée oralement et par écrit. Au décours de l'inclusion (visite V0) un questionnaire approfondi des facteurs de risque de cancer du poumon et cardiovasculaire est réalisé, ainsi qu'un recueil des antécédents cardiovasculaires, de l'historique et du statut actuel du tabagisme, des traitements en cours ; un questionnaire de qualité de vie et d'anxiété est également réalisé. Enfin, une planification du scanner de dépistage et du recueil des échantillons biologiques (visite V1) est réalisé en tachant de limiter au maximum les contraintes, c'est-à-dire en adossant cette visite au parcours de soin existant du patient. Une consultation avec un addictologue est systématiquement proposée. La visite V0 d'inclusion et de planification est réalisée par des médecins investigateurs pneumologues ou chirurgiens thoraciques de Marie Lannelongue. Le parcours de soins de l'étude est détaillé dans la **Figure 22**.



**Figure 22 : Schéma des interventions prévues dans l'étude PREVALUNG.** ATCD : antécédents ; FdR : facteurs de risque.

Le protocole d'acquisition du scanner thoracique de faible irradiation (low-dose) est conforme aux recommandations Européennes [69]. Le scanner est interprété par le radiologue référent de l'étude PREVALUNG et par un logiciel d'intelligence artificielle (Veye, Aidence). Les données relatives à l'interprétation du scanner, sont reportées par le radiologue dans le CRF électronique. Le statu de chaque scanner, positif ou négatif, est notifié automatiquement par email à l'investigateur principal qui inscrit les patients avec un dépistage positif en réunion de concertation multidisciplinaire (RCP)

d'oncologie thoracique multidisciplinaire qui a lieu chaque semaine. Au cours de la RCP il est décidé soit de considérer le dépistage comme négatif, soit de réaliser une réévaluation scannographique du nodule à 3 – 6 mois, soit de réaliser un parcours de soin diagnostique (**Figure 23**). Ces décisions sont guidées par les algorithmes décisionnels émanant des recommandations Européennes [69]. Les patients sont informés des résultats du dépistage par un des pneumologues ou chirurgiens thoraciques investigateurs par le moyen d'une consultation téléphonique.



**Figure 23 : Algorithme décisionnel simplifié de l'étude PREVALUNG après la réalisation du scanner thoracique de dépistage.**

Le jour du scanner (V1), les échantillons pour la constitution de la biobanque sont réalisés. Les échantillons sont conservés au centre de ressources biologiques (CRB) de l'Hôpital Marie Lannelongue. Il s'agit d'un prélèvement sanguin de 70mL et des échantillons de fèces :

- **Sang:**
  - 5 tubes de 10mL héparinés « bouchon vert » (3 pour le plasma, 1 pour les PBMC, 1 pour le dosage de la CRP et la Numération Formule Sanguine)
  - 1 tube de 10mL sec « bouchon rouge » (pour le sérum)
  - 1 tube de 10 mL paxgene (ADN circulant).
- **Fèces:**
  - 4 tubes
- **Traitement initial (métabolomique)**
  - centrifuger le plus rapidement l'échantillon sanguin (tube hépariné sans EDTA / tube vert) pendant 30 minutes à 4700 rpm (grosse centrifugeuse) à 4°C pour pouvoir séparer le GR/PBMC du plasma.
- **Conservation à -80°C**
  - sérum
  - plasma
  - PBMC
  - sang total
  - fèces

L'objectif d'inclusion de 500 patients a été atteint en mai 2021 et plus de 400 visites V1 (scanner de dépistage) ont été réalisés au mois de novembre 2021. Le protocole et les résultats préliminaires ont été présentés au congrès annuel de la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire

(SFCTCV) et lors du congrès annuel virtuel de l'IASCL, le WCLC (Boulate, D., Issard, J., Caramella, C., Pradere, P., Fidelle, M., Hache, O., ... & Mercier, O. (2021). P62. 01 PREVALUNG: Evaluation of Lung Cancer Prevalence in Patients With Smoking-associated Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Journal of Thoracic Oncology*, 16(10), S1176-S1177.).

En Octobre 2021, après l'interprétation de 394 scanners, 12 cancers du poumon ont été diagnostiqués parmi 12 patients. Cela représente une incidence des cancers du poumon d'environ 3% parmi les 394 patients ayant réalisé leur visite V1.

Nous envisageons de publier le protocole de PREVALUNG en 2022. Les résultats de l'étude seront disponibles en janvier 2023 soit 12 mois après la réalisation de la visite V1 du dernier patient.

Jusqu'au mois de janvier 2022, la priorité est de finaliser la planification et la réalisation des V1 manquantes. Jusqu'en janvier 2023 la priorité sera de réaliser le suivi des patients avec une qualité optimale afin d'atteindre un niveau le plus élevé possible de complétion des données.

Aussi, à l'occasion de la publication du protocole et en vue de la publication des résultats, j'ai prévu de décrire le flux d'inclusion (flow chart) à partir des éléments de pre-screening réaccueillis tout au long de la période d'inclusion.

### 3. Etude cas témoin de découverte des biomarqueurs liés au risque de cancers du poumon nichée dans la cohorte PREVALUNG

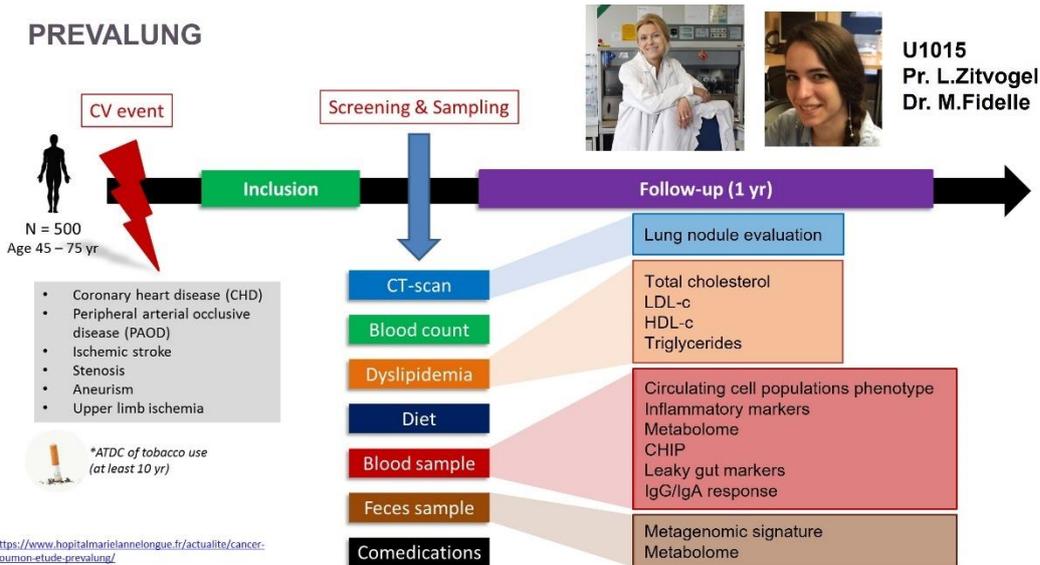
Il s'agit d'une étude cas-témoin nichée dans la cohorte PREVALUNG comparant les profils biologiques des patients avec un cancer du poumon à ceux de témoins sans cancer du poumon. Les statuts des cas (cancer du poumon) et des témoins (absence de cancer du poumon) sont déterminés au décours de la visite V1 du parcours de soin de l'étude PREVALUNG correspondant à un premier tour de dépistage de cancer du poumon.

Cette étude est réalisée dans le cadre d'un contrat de partenariat entre l'Hôpital Marie Lannelongue (Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph) et l'unité INSERM U1015 de Gustave Roussy.

Chaque cas est apparié manuellement avec 2 témoins sur des critères d'âge, de sexe, de type de pathologie athéromateuse, d'éligibilité aux études NLST et NELSON, de quantité de tabagisme en paquet-année et de statut tabagique actif ou sevré.

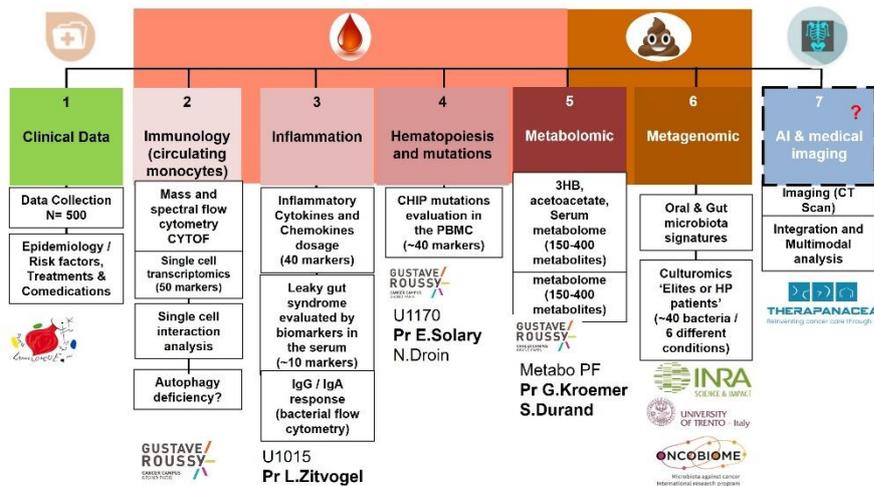
Les échantillons biologiques sanguins et de fèces des cas et des témoins sont adressés à l'Unité INSERM U1015 à Gustave Roussy à -80°C.

Un phénotypage de plus de 900 marqueurs biologiques par patient est réalisé. Les analyses biologiques incluent les éléments de la numération formule sanguine, la CRP, le phénotypage des populations monocytaires circulantes, la quantification des cytokines inflammatoires (méthode Luminex), la quantification de la métabolomique sérique, la recherche de CHIP (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential), la quantification des marqueurs de leaky gut syndrome, l'analyse métabologique et métagénomique des fèces (**Figure 24**).



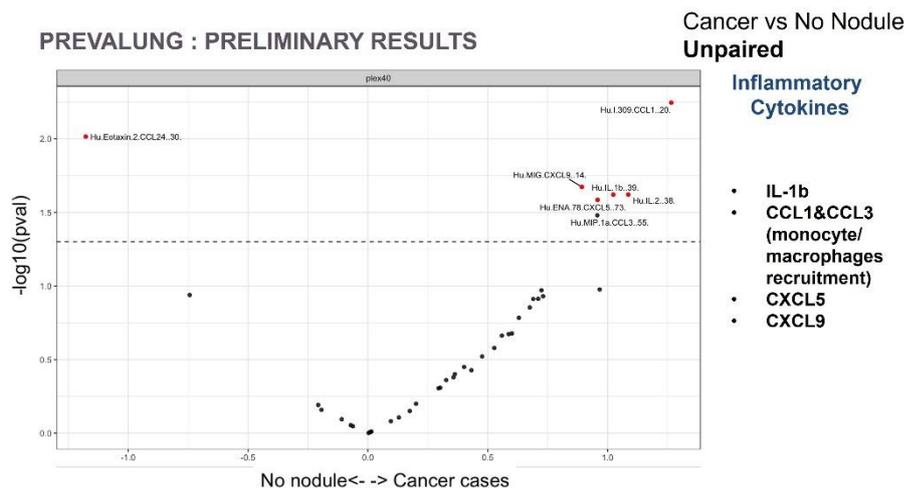
**Figure24 : Segmentation du phénotype multidimensionnel des participants à la cohorte PREVALUNG.**

L'ensemble du phénotype biologique multidimensionnel est mené et coordonné par Marie Fidelle en collaboration avec plusieurs plateformes d'analyse identifiées dans la **Figure 25**.



**Figure 25 : Plateformes impliquées dans le phénotype biologique de la cohorte PREVALUNG.**

Actuellement les échantillons des cas et des témoins correspondants ont été adressés à l'unité U1015. Une première analyse des profils des cytokines inflammatoire de 6 cas et 12 témoins appariés a été réalisée en avril 2021. Les résultats préliminaires sous forme de volcano plot (V-plot) sont illustrés en **Figure 26**. Il s'agit de résultats préliminaires non consolidés.



**Figure 26 : Volcano plot** analysant les différences de concentration de cytokines d’un panel inflammatoire de patients PREVALUNG avec un cancer du poumon et sans cancer du poumon.

Les étapes suivantes sont de consolider les résultats avec l’analyse des 12 cas et témoins correspondants. Une fois les analyses biologiques réalisées, nous avons prévu une phase d’analyse statistique en collaboration avec Tatiana Kouznetsova de l’Université KU Leuven. Une analyse statistique de type Partial Least Square permettra d’identifier les réseaux de biomarqueurs candidats.

Enfin, selon les résultats de cette analyse exploratoire, nous envisageons de déposer un brevet d’emprunte biologique des patients avec un cancer du poumon éligibles à un parcours de soins de dépistage de cancer du poumon avant publication des résultats.

#### 4. Discussion et conclusions

En novembre 2021, les objectifs d’inclusion de l’étude PREVALUNG ont été atteints et plus de 80% des patients ont réalisé leur scanner de dépistage. Avec la réalisation des derniers scanners jusqu’en en janvier 2022 et la fin du suivi d’un an sera effectif en janvier 2023, il semble réaliste que l’objectif principal de l’étude PREVALUNG « évaluer la prévalence des cancers du poumon » puisse être atteint. L’impact de l’étude dépendra de la qualité du détail de la population incluse et du parcours de soins de dépistage des cancers du poumon à travers le report du flux d’inclusion et des critères de jugements relatifs aux objectifs secondaires.

PREVALUNG permet d’évaluer une approche pragmatique de ciblage d’une population éligible au dépistage des cancers du poumon caractérisée par un antécédent de pathologie liée au tabagisme. Dans cette étude, il s’agit d’adosser le parcours de soin de dépistage des cancers du poumon au parcours de soins déjà existant des patients pris en charge pour leur pathologie cardiovasculaire athéromateuse associée au tabagisme. La faisabilité de cette approche est facilitée du point de vue des patients par une réduction des contraintes liées à l’organisation du scanner de dépistage qui peut-être planifiée lors de la venue des patients à l’hôpital. Cependant, la réalisation de la consultation d’inclusion au décours immédiat des consultations liées aux pathologies cardio-vasculaires a nécessité la mise en œuvre d’une consultation permanente menée par les pneumologues et les chirurgiens thoraciques correspondant au dégagement d’une activité médicale « temps plein » à effectif constant. L’élargissement de cette approche nécessitera donc de dédier un temps médical au dépistage des cancers du poumon, soit de co-conduire cette activité avec des infirmières dédiées.

Les données issues de PREVALUNG évaluant les critères de qualité du parcours de soins de dépistage de cancers du poumon et de phénotypage multimodal ont vocation à servir de résultats préliminaires pour la construction de projets de recherche ultérieurs et de projets innovants de développement de nouveaux parcours de soins.

En conclusion, le projet PREVALUNG a été et est pour moi un apprentissage constant du rôle d'investigateur principal. Bien que de nombreux obstacles d'ordre conjoncturel ou managérial aient été rencontrés, les réponses apportées par l'ensemble des participants médicaux, paramédicaux et administratifs ont toujours permis de surmonter ces difficultés et au projet d'avancer. Ainsi, nous avons d'ores et déjà démontré qu'il est possible de mettre en œuvre un parcours de soin de dépistage des cancers du poumon à l'échelle d'un hôpital et d'y adosser un recueil d'échantillons biologiques utiles à la constitution d'une biobanque et d'utiliser cette biobanque parallèlement. L'ensemble de ce parcours permet donc de réaliser prospectivement un phénotypage clinique, radiologique et biologique au sein d'une population ciblée. Il s'agit d'une première étape nécessaire au développement d'une cohorte multicentrique avec plusieurs tours de dépistages et un suivi à plus long terme des patients. Bien que PREVALUNG soit un projet d'amorçage et non finalisé, il m'a permis de créer un réseau de collaboration que je compte maintenir et développer à travers les projets futurs qui sont développés dans le chapitre suivant. Le projet PREVALUNG constitue une base de données importante dont j'envisage la valorisation à travers l'encadrement d'étudiants en Master 2 et en thèse de Science. Enfin, PREVALUNG s'inscrit dans une démarche continue avec comme raison d'être le développement de parcours de soins réduisant la mortalité liée aux cancers du poumon. Pour cela j'ai choisi comme axe de recherche de développement de nouveaux outils de stratification de risque permettant l'individualisation du parcours de soin de dépistage. L'hypothèse de cet axe de recherche est que l'individualisation du dépistage augmente l'acceptabilité de cette démarche auprès des patients et des autorités de santé. Ainsi les outils de stratifications de risque issus d'un phénotypage clinique, radiologique et biologique permettront d'affiner les délais entre les tours de dépistage (réduction des tours de dépistage et des contraintes pour les individus plus à risque) et d'évaluer et développer des interventions visant à réduire les risques de cancer du poumon incidents par la modulation de facteurs de risque biologiques.

## B. Description de l'organisation future de la recherche du candidat relative au dépistage des cancers du poumon

### 1. Thématiques scientifiques

#### *a) Validation des biomarqueurs candidats*

Dans le cadre du développement d'approches individualisées du dépistage, je souhaite développer l'axe de l'identification de biomarqueurs de risque de cancers du poumon modifiables au sein de cohorte de dépistages de cancers du poumon ou de patients asymptomatiques potentiellement éligibles au dépistage. Avec l'étude PREVALUNG, nous avons amorcé une première étape d'identification de biomarqueurs candidats. A l'issue de cette phase au premier semestre 2022, nous nous engagerons dans une phase de validation rétrospective à partir de données de cohortes existantes. Par exemple, nous sommes en train d'établir une collaboration avec Tatiana Kouznetsova du département d'épidémiologie cardiovasculaire de l'Université KU Leuven afin d'analyser les

échantillons biologiques sanguins des patients de la cohorte FLEMENGHO regroupant le suivi de plusieurs milliers de patients de population générale sur une période de plus de 10 ans avec un relevé des évènements cliniques cardiovasculaires et oncologique et une évaluation de la consommation tabagique[82]. Nous sommes également en train de constituer d'autres collaborations potentielles. Les analyses biologiques des biomarqueurs candidats des échantillons sanguins des patients issues de cohortes existantes seront menées par Marine Fidelle et co-encadrée par la Pr Laurence Zitvogel et moi-même au sein de l'unité INSERM U1015. Enfin, nous envisageons une troisième étape de validation prospective d'un panel de biomarqueurs biologiques de risque de cancers du poumon au sein d'une cohorte multicentrique de patients inclus dans des parcours de soins de dépistage des cancers du poumon. Nous testerons alors l'hypothèse que les biomarqueurs candidats sont modifiables par divers types d'interventions médicales et/ou comportementales.

Nous envisageons de concevoir les phases de validation rétrospective et prospective dans le cadre d'appels à projet Européens tel que HORIZON-HLTH-2022-STAYHLTH-02-01 dont le thème est « personalized blueprint of chronic inflammation in health-to-disease transition ».

#### *b) Le développement d'outils de stratification individuelle de risque de cancers du poumon*

J'envisage de développer des outils de stratification de risque de cancer du poumon incident destinés à individualiser les parcours de soins de dépistage, c'est-à-dire, identifier les patients éligibles au dépistage, adapter les délais entre les tours de dépistage et réduire le risque de cancer du poumon incident en modulant les biomarqueurs de risque modifiables.

Ma stratégie pour atteindre cet objectif se construit sur l'expérience acquise avec l'étude PREVALUNG et se décline en plusieurs étapes : 1) mettre en œuvre un parcours de soin de dépistage de cancers du poumon incluant un phénotypage clinique, radiologique et biologique. L'étude PREVALUNG montre la faisabilité de réaliser ce parcours de soins pour 500 patients au sein d'un hôpital avec un suivi d'un an; 2) développer ce parcours de soin de manière multicentrique avec plusieurs tours de dépistage (suivis de plusieurs années par patients) ; 3) utiliser les données de phénotypage clinique, radiologiques et biologiques et les données de suivi de cancer du poumon incident et d'évènements significatifs de santé pour développer les outils de stratification. 4) mettre en forme ces outils de stratification à travers des interfaces numériques susceptibles d'être partagées avec les patients, les intervenants paramédicaux et médicaux.

Plusieurs types d'approches et d'outils de stratification de risque peuvent être envisagés et comparés. J'envisage de développer un outil de stratification du risque s'approchant le plus possible du cahier des charges suivant :

- utilisant peu de données pour être mis en œuvre à sa phase initiale
- évolutif, c'est-à-dire capable de s'enrichir au fur et à mesure avec le nombre de patients, le nombre de tours de dépistage, de nouvelles variables de phénotypage et la survenue d'évènements d'intérêt
- pouvant inclure des variables individuelles de plusieurs natures (cliniques, radiologiques, biologiques)
- fonctionnant avec des données parcellaires
- pouvant aider à identifier de nouveaux biomarqueurs

- utilisant des données longitudinales, prenant en compte l'évolution du profil de risque au cours du temps
- pouvant donner une prédiction sur plusieurs variables (par exemple : risque de dépistage positif, risque de cancer du poumon incident à 1 an, à 2 ans, à 3 ans, risque de cancer d'intervalle)
- intelligible et pouvant être supervisé
- pouvant être représenté de manière simple et compréhensible pour le grand public
- pouvant être comparé aux autres approches (modèles de régressions logistiques multivariées, intelligence artificielle)

Plusieurs types d'outils de stratification de risque de cancer du poumon incident peuvent être envisagés et comparés :

- **les modèles de régressions logistiques multivariées** nécessitent 10 évènements pour identifier une co-variable indépendante dans le modèle. Avec une incidence de l'ordre d'1% de cancer par tour de dépistage, il est nécessaire d'inclure plusieurs milliers d'individus et de les suivre pendant plusieurs années. Plusieurs scores de risque de cancer du poumon incident ont été publiés à partir des grandes cohortes de dépistage telles que PLCO et NLST et certains ont montré leur supériorité par rapport aux critères cliniques basés sur l'âge et l'historique du tabagisme [70, 72]. Les modèles publiés incluent des co-variables le plus souvent cliniques et non modifiables (sauf le tabagisme actif) telles que l'âge, l'âge de début du tabagisme, le nombre de paquet-année fumé, le niveau éducatif, l'antécédent personnel de cancer, l'antécédent familial de cancer du poumon au premier degré, un antécédent personnel de BPCO ou d'emphysème, l'indice de masse corporelle, l'antécédent de pneumopathie, l'antécédent d'exposition à l'amiante ou à d'autre carcinogènes (Radon, métaux lourds). Cette approche a été démontrée comme supérieure aux critères d'éligibilité au dépistage incluant seulement l'âge et l'historique du tabagisme pour la prédiction du risque de cancer du poumon à 6 ans [83]. Cependant, l'utilisation des scores de risque requière une calibration et une validation au sein des populations dans lesquelles ils sont appliqués, ce qui limite leur utilisation en pratique clinique. L'intégration de nouvelles co-variables biologiques potentiellement modifiables nécessite le phénotypage de ces co-variables lors de la phase de phénotypage initiale des patients. De plus, ce type de modèle n'est pas validé pour une ré-évaluation du risque de cancer du poumon à chaque tour de dépistage. Ces modèles sont applicables pour définir les populations ou les individus à dépister basés sur un risque de cancer du poumon incident, mais ils ne prennent pas en compte les comorbidités et ne sont pour l'instant pas dédiés à la définition des intervalles de dépistage.

- **les algorithmes d'intelligence artificielle tel que le Machine Learning** peuvent être utilisés pour prédire le risque de cancer du poumon parmi les patients à risque. Gould et al. ont rapporté en 2021 qu'un modèle de machine learning permettait de prédire le risque de cancer du poumon de manière plus sensible que le modèle multivarié mPLCO<sub>2012</sub> avec une sensibilité de 40,1% pour la prédiction de diagnostic de cancer du poumon à 9-12 mois [84]. Ces modèles peuvent ainsi être développés avec moins de données que les scores de risque.

- **Les modèles mathématiques probabilistes** de types chaînes de Markov peuvent être utilisées pour la classification de sites internet (moteurs de recherche), pour la découverte de variables cachées (découverte du gène BRCA1) ou la modélisation probabiliste. Dans le cadre du dépistage des cancers du poumon, les chaînes de Markov peuvent permettre de construire un graphe probabiliste (système expert) constitué d'états cliniques d'intérêts choisis tels qu'un niveau de risque élevé de cancer du poumon (état A), la positivité du scanner de dépistage après un premier tour de dépistage (état B), un

diagnostic de cancer du poumon (état C). Le graphe probabiliste sera constitué de probabilités de transition entre l'état A et l'état B ( $P_{AB}$ ) puis entre l'état B et l'état C ( $P_{BC}$ ) qui seront calculées à partir des données disponibles de probabilité de chaque état dans la population étudiée. L'intérêt de ce type de modèle est qu'il peut être enrichi au fur et à mesure par l'addition de nouveaux états d'intérêt (par exemple : dépistage négatif et profil biologique non à risque) et permettre de prédire la probabilité d'états d'intérêts multiples (risque de cancer du poumon au premier tour de dépistage, au second tour et ainsi de suite).

J'ai ainsi déposé une demande de financement pour le projet PREVALUNG ETOILE en réponse à l'appel à projet 1 – création de nouvelles collaborations, de la fondation AMIDEX de l'Université Aix-Marseille (<https://www.univ-amu.fr/fr/public/transfert>). Le projet PREVALUNG ETOILE crée une nouvelle collaboration entre l'Université Aix-Marseille, l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, l'Hôpital Marie Lannelongue du groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph, l'unité INSERM U1015 de Gustave Roussy (Pr Laurence Zitvogel et Marine Fidelle) et les partenaires privés Astra Zeneca, Medtronic et Wefight (start-up développant des applications permettant aux patients de poser des questions relatives à leur parcours de soins avec une capacité de recueil de données de santé). Ce projet d'un an prévoit de constituer un parcours de soin de dépistage des cancers du poumon au sein de l'Hôpital Nord de Marseille sur le modèle de PREVALUNG. Nous prévoyons d'inclure 160 patients dont les critères d'éligibilité seront élargis par rapport à PREVALUNG incluant également les patients avec d'autres pathologies liées au tabagisme que l'athérome (bronchite chronique, cancer lié au tabac non évolutif depuis plus de 5 ans) ainsi que les patients avec des critères d'éligibilité aux études NELSON et NLST. L'objectif principal sera de quantifier le taux de prélèvement des échantillons biologiques tous les 40 patients (quartile) car dans l'étude PREVALUNG, le taux de prélèvement des fèces est d'environ 60% alors que le taux de prélèvement sanguin est  $>$  à 80%. L'hypothèse est de tendre à une augmentation du pourcentage du taux de prélèvement par le moyen d'un processus d'amélioration de la qualité. Les objectifs secondaires reprennent les objectifs de PREVALUNG. Enfin nous amorcerons la constitution d'un modèle mathématique type chaîne de Markov à partir des données cliniques, radiologiques et biologiques disponibles de la cohorte PREVALUNG. Les données préliminaires de PREVALUNG et PREVALUNG ETOILE ont pour vocation d'obtenir un financement national ou Européen permettant de constituer une cohorte multicentrique, d'enrichir le modèle mathématique et de valider en vue de son application clinique.

### *c) Développement de stratégies de prise en charge des comorbidités*

Le surdiagnostic est un des risques du dépistage des cancers du poumon. Le surdiagnostic peut être défini comme le risque de diagnostic d'un cancer du poumon qui serait resté asymptomatique jusqu'au décès du patient. Les principaux facteurs de risque de sur-diagnostic sont la mortalité liée aux comorbidités et les cancers indolents.

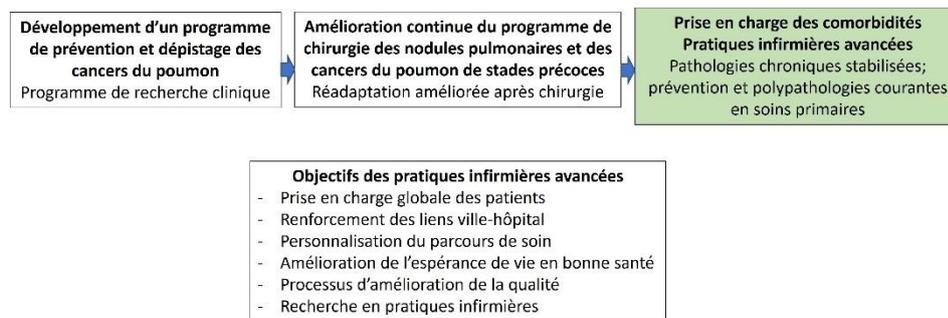
Ainsi, le phénotypage des autres pathologies liées au tabagisme et de leurs facteurs de risques est une dimension importante du phénotypage des patients inclus dans un parcours de soin de dépistage des cancers du poumon. Le risque de surdiagnostic de cancer du poumon est estimé autour de 10 à 20% des cancers du poumon dépistés lors des premiers tours de dépistage avec une tendance à la diminution avec le temps [85, 86].

Afin d'améliorer le bénéfice net des patients inclus dans un parcours de soins de dépistage des cancers du poumon, il me semble important de mesurer et de tâcher de contrôler la morbi-mortalité des maladies liées au tabagisme. L'hypothèse de cette démarche est que la prise en charge des comorbidités liées au tabagisme améliore la survie globale des patients et la survie en bonne santé.

Comme expliqué précédemment, j'ai encadré une infirmière de coordination du service de chirurgie thoracique de l'Hôpital Nord de Marseille afin qu'elle obtienne un financement de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille pour devenir infirmière de pratiques avancées (IPA). Il s'agit d'une formation de 2 ans correspondant à un Master (<https://formations.univ-amu.fr/fr/de-infirmier/5APA>). Le rôle des IPA est cadré par le décret n°2018-629 du 18 juillet 2018. Dans notre projet, l'IPA s'occupera de la prise en charge des pathologies chroniques stabilisées des patients pris en charge pour un cancer du poumon de stade précoce. Il s'agira principalement de prendre en charge, de prévenir et de dépister les pathologies liées au tabagisme telles que les pathologies cardiovasculaires, les bronchites chroniques obstructives, les autres cancers, les maladies infectieuses et le tabagisme.

L'activité de recherche clinique fait également parti des missions de l'IPA. L'activité de prévention, de dépistage et de prise en charge des comorbidités liées au tabagisme pourra s'intégrer dans la recherche relative au dépistage des cancers du poumon ou dans le cadre de l'amélioration des soins des patients avec un cancer du poumon de stade localisé (**Figure 27**).

### Positionnement des pratiques infirmières avancées dans le projet du service de chirurgie thoracique



**Figure 27 : Positionnement de l'infirmière en pratiques avancées dans les programmes de soins et de recherche centrés sur les cancers du poumon de stade précoce et le dépistage incluant la dimension des comorbidités.**

#### *d) Évaluation et limitation de la morbi-mortalité des patients diagnostiqués avec un cancer du poumon de stade précoce*

La chirurgie thoracique est le standard de la prise en charge thérapeutique des patients avec un cancer du poumon de stade précoce ( $\leq$ IIB). L'évaluation des critères de qualité chirurgicale des patients avec une lésion suspecte de cancer du poumon est un aspect important de l'évaluation des bénéfices et des risques liés au dépistage des cancers du poumon [87].

J'encadre actuellement, dans le cadre de sa thèse d'exercice, Elsa Armand qui est investigatrice principale de l'étude « Evaluation de la pertinence des soins et de la morbi-mortalité des résections pulmonaires chirurgicales à visée thérapeutique pour des nodules pulmonaires isolés sans diagnostic pre-opératoire ». Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique reprenant l'expérience du service de chirurgie thoracique de l'Hôpital Nord de Marseille de 2010 à 2020 des patients opérés pour une suspicion de cancer du poumon de stade cT1 ou cT2 N0 ou N1 et cT3N0. L'objectif principal de cette étude est de décrire l'épidémiologie des patients opérés avec un diagnostic final de bénignité. L'objectif secondaire est de comparer les caractéristiques des patients et la morbi-mortalité

postopératoire entre les patients opérés pour une tumeur bénigne et ceux opérés pour un cancer du poumon. Les données de cette étude ont été extraites de la base de données EPITHOR acquise prospectivement [80].

Nous sommes actuellement au stade d'écriture du manuscrit de la thèse sous la forme d'un article scientifique.

Nous envisageons de soumettre un abstract pour le congrès de l'European Society of Thoracic Surgery 2022, la date de soutenance de la thèse est prévue le 20 mai 2022 à l'Université Aix-Marseille.

*e) Frein à l'accès au dépistage (psychologique, socio-économique, environnemental...)*

Le taux d'inclusion dans les parcours de soins de dépistage des cancers du poumon parmi les patients éligibles peut représenter une limite majeure à la réduction de la mortalité liée aux cancers du poumon par l'intermédiaire du dépistage. Le dépistage des cancers du poumon a été recommandé aux Etats-Unis depuis 2013 par the United States Preventive Services Task Force (USPSTF). En 2015, Jemal et al. rapportaient que parmi 6,8 millions de fumeurs éligibles au dépistage, seulement 262 700 avaient bénéficié d'un scanner de dépistage soit 3.9%[88]. En 2020, Yong et al. rapportaient un taux de dépistage en 2017 de 16,3% (intervalle de confiance à 95% de 12,7 à 19,9%) parmi 866 305 fumeurs éligibles au dépistage des cancer du poumon en Floride, au Nevada et en Georgie aux Etats-Unis. Aussi, Hirsch et al. ont rapporté en 2021 une adhérence longitudinale de 46% des patients après un premier tour de dépistage [89].

Il me semble ainsi important de développer des hypothèses de recherche visant à améliorer l'adhérence au dépistage des cancers du poumon. Dans une première étape, il sera important de déterminer les facteurs limitant à une adhésion au parcours de soin de dépistage puis de tester des interventions visant à augmenter l'adhérence. Ce type d'étude pourrait faire l'objet d'un protocole de recherche clinique prospectif d'un étudiant en Master et pourrait être mené en collaboration avec le département de psychologie d'Aix-Marseille Université.

A moyen-long terme, je souhaite évaluer l'impact sur l'adhérence au dépistage de l'interaction entre le graphe probabiliste individualisé et les patients éligibles au dépistage des cancers du poumon.

2. Organisation matérielle et financière de la recherche du candidat relatif au dépistage des cancers du poumon

*a) PREVALUNG*

Je mène l'étude PREVALUNG en présentiel à l'Hôpital Marie Lannelongue 3 jours par mois. Les inclusions ont été finalisées en mai 2021, nous en sommes actuellement à la phase de finalisation de planification des scanners et de recueil des échantillons biologiques (V1) et à la phase de suivi des patients. Je réalise la consultation téléphonique de tous les patients avec un dépistage négatif. Le Dr Pauline Pradère, pneumologue de Marie Lannelongue, à la charge de la présentation des patients avec un dépistage positif en réunion de concertation pluridisciplinaire d'oncologie thoracique médico-chirurgicale hebdomadaire et du suivi de ces patients. Océane Hache, la coordinatrice de l'étude, réalise le suivi des patients à 3 mois, 6 mois et 12 mois après le scanner à V1. Océane organise également les

envois des échantillons biologiques des cas et des témoins que j'ai appareillés à l'unité INSERM U1015 de Gustave Roussy conjointement avec Marine Fidelle.

En janvier 2022, nous avons planifié une réunion d'évaluation de la qualité du recueil des données de la base de données afin de pouvoir l'améliorer au cours de l'année 2022 jusqu'en janvier 2023, date de la fin de l'étude épidémiologique et d'évaluation du parcours de soin de dépistage. Le financement de cette partie du projet est finalisé (200 000 euros, cf Chapitre I.C).

L'étude translationnelle cas-témoin nichée dans la cohorte PREVALUNG d'identification préliminaire des potentielles biomarqueurs de cancers du poumon de la lignée inflammation, immunité, microbiote digestif est menée en collaboration avec le Pr Laurence Zitvogel et Marine Fidelle de l'Unité U1015 de Gustave Roussy dans le cadre d'un contrat de collaboration en Marie Lannelongue-Paris Saint-Joseph et l'unité INSERM U1015-Gustave Roussy. Nous organisons une réunion virtuelle mensuelle avec Marine Fidelle afin de mener ce projet. Marine coordonne les analyses des échantillons au sein de plusieurs plateformes (**Figure 25**). Une fois les analyses biologiques réalisées, nous avons planifiée l'analyse statistique avec le Pr Tatiana Kouznetsova du département d'épidémiologie cardiovasculaire de KU Leuven. Il est prévu que Marine Fidelle demeure dans le laboratoire INSERM U1015 au cours des prochaines années en vue de mener la recherche translationnelle de PREVALUNG sous la direction du Pr Zitvogel et de moi-même après sa soutenance de thèse de Science le 16 décembre 2021, dont je suis un des membres du jury. Actuellement, les analyses biologiques sont financées par l'Unité INSERM U1015 et Gustave Roussy. Nous envisageons de répondre à des appels à projet Européen ou nationaux en vue de financer les étapes de validation des biomarqueurs de manière rétrospective au sein de cohortes existantes et de manière prospective au sein d'une cohorte multicentrique de dépistage des cancers du poumon.

### *b) PREVALUNG ETOILE*

PREVALUNG ETOILE est conçu et soumis pour financement à la fondation AMIDEX d'Aix-Marseille Université.

Dans l'hypothèse d'un financement, nous pourrions amorcer la conception d'un modèle probabiliste type chaîne de Markov avec l'équipe des mathématiciens du laboratoire COMPO de l'Université Aix-Marseille à partir des données existantes de PREVALUNG.

En parallèle, je coordonnerai la mise en place d'un parcours de soins de dépistage des cancers du poumon au sein de l'Hôpital Nord de Marseille ainsi que du circuit de prélèvement des échantillons biologiques sur le modèle de PREVALUNG avec un élargissement des critères d'inclusion comme détaillé plus haut (paragraphe III.B.I.c).

### 3. Rattachement futur du candidat à une formation de recherche

Depuis 2021 et la conception de PREVALUNG ETOILE, je suis rattaché au laboratoire COMPO (COMPutational pharmacology and clinical Oncology : Optimization of therapeutic strategies by mechanistic modeling and statistical learning - <https://test.i2m.univ-amu.fr/events/sebastien-benzekri-computational-pharmacology-and-clinical-oncology/>) au sein duquel je travaillerai avec les

mathématiciens Dominique Barbolosi et le co-directeur de COMPO Sebastien Benzekry (<https://benzekry.perso.math.cnrs.fr/>).

La conception du protocole de recherche clinique de PREVALUNG ETOILE a été réalisée au sein de la Direction de la recherche en Santé de l'APHM pour les aspects réglementaires, budgétaires et organisationnels en relation avec le département de Biostatistique et de santé Publique de l'APHM pour les aspects statistiques et méthodologiques.

Je reste également rattaché à l'unité de recherche clinique du Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph sur le site Hôpital Marie Lannelogue.

## IV. Annexes

### A. Résumés des titres, encadrements et bibliométrie

Titres	Années
Master 2	2010
Mobilité recherche	2014
Thèse de Science	2017

Etudiants encadrés	Cursus	Type d'encadrement	Diplôme	Année
Fanny Loisel	Biologie	Scientifique partiel	Thèse de Science	2019
Myriam Amsallem	Médecine	Scientifique partiel	Thèse de Science	2019
Fanny Pan	Ingénierie	Scientifique partiel	Thèse de Science	En cours
Justin Issard	Chirurgie	Scientifique complet	-	2021
Josephine Chenesseau	Chirurgie	Scientifique complet	-	2021
Alban Todesco	Chirurgie et Physiologie	Scientifique complet	Master 2	En cours
Elsa Armand	Chirurgie	Médical complet	Thèse d'exercice	En cours

Bibliométrie	
Nombre d'articles publiés (Pubmed)	38
Liste des articles publiés	<a href="https://scholar.google.com/citations?user=vOJD-ccAAAAJ&amp;hl=fr&amp;oi=ao">https://scholar.google.com/citations?user=vOJD-ccAAAAJ&amp;hl=fr&amp;oi=ao</a>
H-index Publons (Web of science)	11
H-index Google Scholar :	13
Points SIGAPS	471

#### Nombre de publications par revue

Nombre de publications par revue												
Titre	Total	Cat.	IF	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
J Heart Lung Transplant	4	A	10.247		1	1			1			1
Eur J Cardiothorac Surg	3	B	4.191	1								2
Chest	2	A	9.41							2		
J Thorac Cardiovasc Surg	2	A	5.209							1		1
Int J Cardiovasc Imaging	2	D	2.357				1	1				
Interact Cardiovasc Thorac Surg	2	D	1.905						1			1
Eur Heart J Cardiovasc Imaging	2	A	6.875	1					1			
Eur Respir J	2	A	16.671		1	1						
J Bone Joint Surg Am	1	A	5.284									1
Am J Cardiol	1	D	2.778					1				
Int J Mol Sci	1	B	5.923							1		
Pulm Circ	1	D	3.017								1	
JAMA Surg	1	A	14.766									1
Ann Cardiothorac Surg	1	B	4.101		1							
Physiol Rep	1	NC								1		
ERJ Open Res	1	NC										1
Biomedicines	1	B	6.081								1	
Respir Med Res	1	E	1.125									1
Ann Thorac Surg	1	B	4.33				1					
World J Surg	1	C	3.352									1

(\*): Les informations sur les catégories et IF portent sur la dernière année connue

### Nombre de publications par année

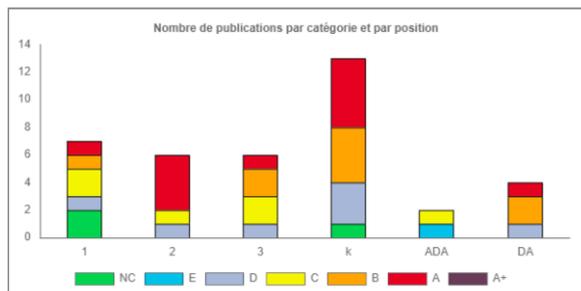
Période : 2013 - 2021	
Année	Nombre
2013	2
2014	3
2015	3
2016	2
2017	3
2018	4
2019	5
2020	4
2021	12
<b>Total</b>	<b>38</b>



### Nombre de publications par catégorie et par position

Période : 2013 - 2021								
Position	Total	A+	A	B	C	D	E	NC
1	7	0	1	1	2	1	0	2
2	6	0	4	0	1	1	0	0
3	6	0	1	2	2	1	0	0
k	13	0	5	4	0	3	0	1
ADA	2	0	0	0	1	0	1	0
DA	4	0	1	2	0	1	0	0
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>0</b>	<b>12</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>3</b>

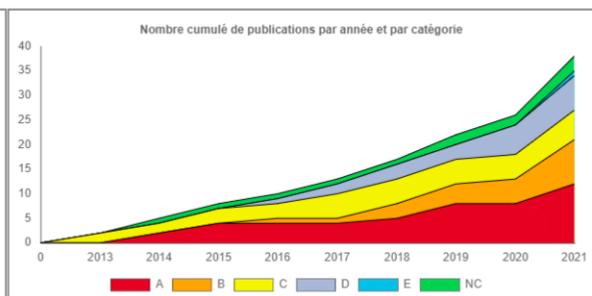
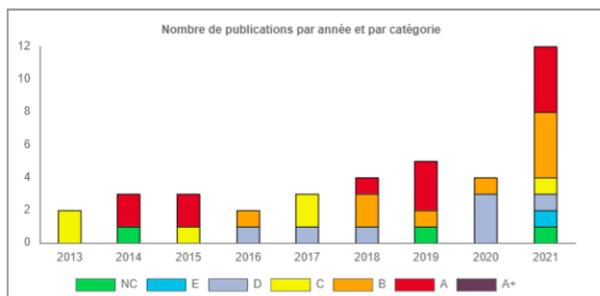
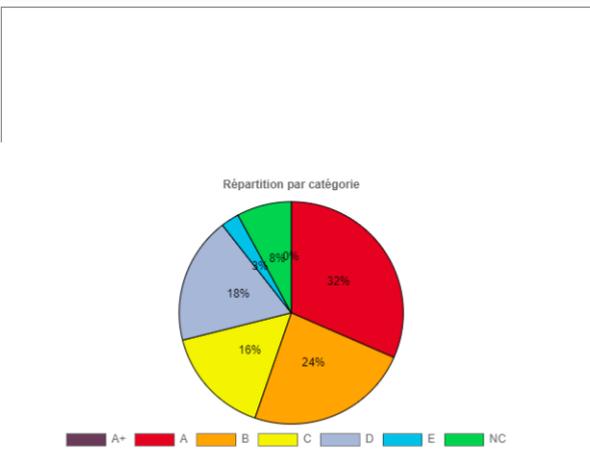
k = Toute position intermédiaire entre 3 et ADA  
 ADA = Avant Dernier Auteur  
 DA = Dernier Auteur  
 Inv = Investigateur



### Répartition par catégorie et par année

Période : 2013 - 2021											
Année	Total	A+	A	B	C	D	E	NC	Score	Score avec Inv.	Score Frac.
2013	2	0	0	0	2	0	0	0	24	24	1.24
2014	3	0	2	0	0	0	0	1	28	28	1.26
2015	3	0	2	0	1	0	0	0	48	48	2.19
2016	2	0	0	1	0	1	0	0	27	27	1.33

Période : 2013 - 2021											
Année	Total	A+	A	B	C	D	E	NC	Score	Score avec Inv.	Score Frac.
2017	3	0	0	0	2	1	0	0	37	37	1.60
2018	4	0	1	2	0	1	0	0	32	32	1.80
2019	5	0	3	1	0	0	0	1	72	72	3.85
2020	4	0	0	1	0	3	0	0	36	36	1.60
2021	12	0	4	4	1	1	1	1	167	167	10.18
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>0</b>	<b>12</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>471</b>	<b>471</b>	<b>25.04</b>



## B. Liste des meilleures publications

### 1. Articles classés par ordre de citations décroissant

Dorfmueller, P., Günther, S., Ghigna, M. R., de Montpréville, V. T., **Boulate, D.**, Paul, J. F., ... & Mercier, O. (2014). Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *European Respiratory Journal*, 44(5), 1275-1288.  
<https://erj.ersjournals.com/content/erj/44/5/1275.full.pdf>

**Boulate, D.**, Luyt, C. E., Pozzi, M., Niculescu, M., Combes, A., Leprince, P., & Kirsch, M. (2013). Acute lung injury after mechanical circulatory support implantation in patients on extracorporeal life support: an unrecognized problem. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 44(3), 544-550.  
<https://academic.oup.com/ejcts/article/44/3/544/635607>

**Boulate, D.**, Perros, F., Dorfmueller, P., Arthur-Ataam, J., Guihaire, J., Lamrani, L., ... & Mercier, O. (2015). Pulmonary microvascular lesions regress in reperfused chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 34(3), 457-467.

Hill, C., Maxwell, B., **Boulate, D.**, Haddad, F., Ha, R., Afshar, K., ... & Dhillon, G. S. (2015). Heart–lung vs. double-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clinical transplantation*, 29(12), 1067-1075.  
[https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ctr.12628?\\_cf\\_chl\\_jschl\\_tk\\_=0eB30uzu2x3go\\_mCG6qrGMm\\_7WFteSVAsMEI31pm46Q-1639060626-0-gaNycGzNB-U](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ctr.12628?_cf_chl_jschl_tk_=0eB30uzu2x3go_mCG6qrGMm_7WFteSVAsMEI31pm46Q-1639060626-0-gaNycGzNB-U)

**Boulate, D.**, Mercier, O., Mussot, S., Fabre, D., Stephan, F., Haddad, F., ... & Fadel, E. (2016). Extracorporeal life support after pulmonary endarterectomy as a bridge to recovery or transplantation: lessons from 31 consecutive patients. *The Annals of thoracic surgery*, 102(1), 260-268.  
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0003497516001181?token=58B24E9128ECC0B768D7770CD77305176123331E8FACC46A31EADD882949CFB21DE52C7240CCCEE7C8D43FA857E771D2&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211209143806>

Amsallem, M., **Boulate, D.**, Kooreman, Z., Zamanian, R. T., Fadel, G., Schnittger, I., ... & Haddad, F. (2017). Investigating the value of right heart echocardiographic metrics for detection of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *The international journal of cardiovascular imaging*, 33(6), 825-835.

Amsallem, M., **Boulate, D.**, Aymami, M., Guihaire, J., Selej, M., Huo, J., ... & Haddad, F. (2017). Load adaptability in patients with pulmonary arterial hypertension. *The American journal of cardiology*, 120(5), 874-882.  
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0002914917309530?token=B9592473FAE88ED9F7B324B562BB89B6B1693F27CFC01FD461DC8247C1143C31E1901A20369E30FF21644E76B0FC700F&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211209144345>



**Boulate, D.**, Marques, M. A., Ha, R., Banerjee, D., & Haddad, F. (2014). Biventricular VAD versus LVAD for right heart failure. *Annals of cardiothoracic surgery*, 3(6), 585.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4250556/pdf/acs-03-06-585.pdf>

Court, C., **Boulate, D.**, Missenard, G., Mercier, O., Fadel, E., & Bouthors, C. (2021). Video-Assisted Thoracoscopic En Bloc Vertebrectomy for Spine Tumors: Technique and Outcomes in a Series of 33 Patients. *JBJS*, 10-2106.

Issard, J., Sa Cunha, A., Fabre, D., Mitilian, D., Mussot, S., Mercier, O., ... **Boulate, D.** & Fadel, E. (2021). Surgical Resection of Tumors Invading the Inferior Vena Cava at the Hepatic Vein and Thoracic Levels. *World Journal of Surgery*, 45(10), 3174-3182.

Amsallem, M., Bagherzadeh, S. P., **Boulate, D.**, Sweatt, A. J., Kudelko, K. T., Sung, Y. K., ... & Zamanian, R. (2020). Hemodynamic trajectories and outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary circulation*, 10(4), 2045894020941343.  
<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2045894020941343>

Perros, F., Ghigna, M. R., Loisel, F., Chemla, D., Decante, B., de Montpreville, V., ... & **Boulate, D.** (2020). Description, Staging and Quantification of Pulmonary Artery Angiophagy in a Large Animal Model of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Biomedicines*, 8(11), 493.  
<https://www.mdpi.com/2227-9059/8/11/493/htm>

Chenesseau, J., Kassegne, T., Ammi, M., Mussot, S., Fabre, D., Mitilian, D., ... **Boulate, D.** & Fadel, E. (2021). Outcomes after pulmonary lobectomy in patients with history of head and neck carcinoma. *Respiratory Medicine and Research*, 80, 100857.  
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2590041221000465?token=51AD59DE94D73AC9A1F23A4D8A96654BF7FCADC90E755A79A107894DAFDB7A573EAF9BF87403238EC45138813BE8446F&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211209145151>

Todesco, A., D'Journo, X. B., Fabre, D., & **Boulate, D.** (2021). Extrapleural cervico-manubriotomy and clavicular swing for the management of a mesenchymal tumour of the middle scalenus: an adapted anterior thoracic inlet approach. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*.

**Boulate, D.**, Loisel, F., Coblenche, M., Provost, B., Todesco, A., Decante, B., ... & Chemla, D. Pulsatile pulmonary artery pressure in a large animal model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: similarities and differences with human data. *Pulmonary Circulation*.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/pul2.12017>

## 2. Chapitres de livre

**Boulate, D.**, Mercier, O., Guihaire, J., Fadel, E., Naeije, R., Haddad, F., & Rischard, F. (2016). Pulmonary circulatory–right ventricular uncoupling: New insights into pulmonary hypertension pathophysiology. In *Pulmonary Hypertension* (pp. 241-253). Springer, Cham.

[https://www.researchgate.net/profile/David-Boulate/publication/298710468\\_Pulmonary\\_Circulatory\\_-\\_Right\\_Ventricular\\_Uncoupling\\_New\\_Insights\\_Into\\_Pulmonary\\_Hypertension\\_Pathophysiology/links/573adfb108ae9f741b2d3e8c/Pulmonary-Circulatory-Right-Ventricular-Uncoupling-New-Insights-Into-Pulmonary-Hypertension-Pathophysiology.pdf](https://www.researchgate.net/profile/David-Boulate/publication/298710468_Pulmonary_Circulatory_-_Right_Ventricular_Uncoupling_New_Insights_Into_Pulmonary_Hypertension_Pathophysiology/links/573adfb108ae9f741b2d3e8c/Pulmonary-Circulatory-Right-Ventricular-Uncoupling-New-Insights-Into-Pulmonary-Hypertension-Pathophysiology.pdf)

A. Todesco, **D. Boulate**, P. Brenot, P. Dorfmuller, O. Mercier, S. Mussot, D. Fabre, X. Jaïs, E. Fadel  
Hypertension pulmonaire postembolique et endartériectomie des artères pulmonaires - 26/08/21  
Encyclopédie Médico-Chirurgicale [42-745-B] - Doi : 10.1016/S1241-8226(21)91523-8

### C. Conférences sur invitation

**Verre dépoli et dépistage du cancer du poumon** – 1<sup>ère</sup> rencontre « THORAX » du Groupement Hospitalier de Territoire 13 – 14 octobre 2021

**Lung cancer screening in vascular patients** – Paris Vascular Insights (PVI 2021) – Friday 22<sup>nd</sup> October 2021 – Palais Brongniard, Paris.

**Expérience initiale du dépistage des cancers du poumon par l'équipe multidisciplinaire du CICT à travers l'étude PREVALUNG** – Congrès du Centre International de Cancérologie Thoracique (CICT) – 16 novembre 2021 <https://pbs.twimg.com/media/FDMVmbCXoAkexhi?format=jpg&name=large>

**Dépistage du cancer du poumon** – Web TV – Medtronic – Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (SFCTCV). [https://www.linkedin.com/posts/carl-debray-35221364\\_cancer-poumon-d%C3%A9pistage-activity-6868470435827224576-1hVo](https://www.linkedin.com/posts/carl-debray-35221364_cancer-poumon-d%C3%A9pistage-activity-6868470435827224576-1hVo)

**Les limites et les priorités en recherche.** Session Dépistage des cancers du poumon – les points clés en 2021 – Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (SFCTCV) & Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) – Journées Francophones et Européennes de formation en Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire, Structurel et Endo-vasculaire – Bordeaux, Vendredi 3 décembre 2021

## D. References bibliographiques

- [1] D. Boulate *et al.*, "Pulmonary microvascular lesions regress in reperfused chronic thromboembolic pulmonary hypertension," (in eng), *J Heart Lung Transplant*, vol. 34, no. 3, pp. 457-67, Mar 2015, doi: 10.1016/j.healun.2014.07.005.
- [2] P. Dorfmüller *et al.*, "Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature," (in eng), *Eur Respir J*, vol. 44, no. 5, pp. 1275-88, Nov 2014, doi: 10.1183/09031936.00169113.
- [3] J. Guihaire *et al.*, "Non-invasive indices of right ventricular function are markers of ventricular-arterial coupling rather than ventricular contractility: insights from a porcine model of chronic pressure overload," (in eng), *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, vol. 14, no. 12, pp. 1140-9, Dec 2013, doi: 10.1093/ehjci/jet092.
- [4] J. Guihaire *et al.*, "Right ventricular plasticity in a porcine model of chronic pressure overload," (in eng), *J Heart Lung Transplant*, vol. 33, no. 2, pp. 194-202, Feb 2014, doi: 10.1016/j.healun.2013.10.026.
- [5] J. Guihaire *et al.*, "Right ventricular reserve in a piglet model of chronic pulmonary hypertension," (in eng), *Eur Respir J*, vol. 45, no. 3, pp. 709-17, Mar 2015, doi: 10.1183/09031936.00081314.
- [6] D. Boulate *et al.*, "Early Development of Right Ventricular Ischemic Lesions in a Novel Large Animal Model of Acute Right Heart Failure in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension," (in eng), *J Card Fail*, vol. 23, no. 12, pp. 876-886, Dec 2017, doi: 10.1016/j.cardfail.2017.08.447.
- [7] M. Amsallem *et al.*, "Investigating the value of right heart echocardiographic metrics for detection of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease," (in eng), *Int J Cardiovasc Imaging*, vol. 33, no. 6, pp. 825-835, Jun 2017, doi: 10.1007/s10554-017-1069-3.
- [8] D. Boulate *et al.*, "Pulmonary Circulatory–Right Ventricular Uncoupling: New Insights Into Pulmonary Hypertension Pathophysiology," in *Pulmonary Hypertension*: Springer, 2016, pp. 241-253.
- [9] D. Boulate *et al.*, "Echocardiographic evaluations of right ventriculo-arterial coupling in experimental and clinical pulmonary hypertension," (in eng), *Physiol Rep*, vol. 7, no. 24, p. e14322, Dec 2019, doi: 10.14814/phy2.14322.
- [10] F. Loisel *et al.*, "Autologous endothelial progenitor cell therapy improves right ventricular function in a model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension," (in eng), *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 157, no. 2, pp. 655-666.e7, Feb 2019, doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.083.
- [11] D. Chemla *et al.*, "Golden Ratio and the Proportionality Between Pulmonary Pressure Components in Pulmonary Arterial Hypertension," (in eng), *Chest*, vol. 155, no. 5, pp. 991-998, May 2019, doi: 10.1016/j.chest.2018.12.006.
- [12] D. Chemla *et al.*, "The isobaric pulmonary arterial compliance in pulmonary hypertension," (in eng), *ERJ Open Res*, vol. 7, no. 2, Apr 2021, doi: 10.1183/23120541.00941-2020.
- [13] F. Perros *et al.*, "Description, Staging and Quantification of Pulmonary Artery Angiopathy in a Large Animal Model of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension," (in eng), *Biomedicines*, vol. 8, no. 11, Nov 11 2020, doi: 10.3390/biomedicines8110493.
- [14] K. J. Moneghetti *et al.*, "Incremental value of right heart metrics and exercise performance to well-validated risk scores in dilated cardiomyopathy," (in eng), *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, Jul 21 2017, doi: 10.1093/ehjci/jex187.
- [15] M. Tuzovic *et al.*, "Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism: relationship with clot burden and biomarker profile," (in eng), *Int J Cardiovasc Imaging*, vol. 32, no. 3, pp. 389-98, Mar 2016, doi: 10.1007/s10554-015-0780-1.
- [16] C. Hill *et al.*, "Heart-lung vs. double-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension," (in eng), *Clin Transplant*, vol. 29, no. 12, pp. 1067-75, Dec 2015, doi: 10.1111/ctr.12628.

- [17] D. Boulate, M. A. Marques, R. Ha, D. Banerjee, and F. Haddad, "Biventricular VAD versus LVAD for right heart failure," (in eng), *Ann Cardiothorac Surg*, vol. 3, no. 6, pp. 585-8, Nov 2014, doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2014.08.08.
- [18] M. Amsallem *et al.*, "Load Adaptability in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension," (in eng), *Am J Cardiol*, vol. 120, no. 5, pp. 874-882, Sep 1 2017, doi: 10.1016/j.amjcard.2017.05.053.
- [19] M. Amsallem *et al.*, "Hemodynamic trajectories and outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension," (in eng), *Pulm Circ*, vol. 10, no. 4, p. 2045894020941343, Oct-Dec 2020, doi: 10.1177/2045894020941343.
- [20] D. Boulate *et al.*, "Extracorporeal Life Support After Pulmonary Endarterectomy as a Bridge to Recovery or Transplantation: Lessons From 31 Consecutive Patients," (in eng), *Ann Thorac Surg*, vol. 102, no. 1, pp. 260-8, Jul 2016, doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.103.
- [21] D. Boulate, D. Fabre, N. B. Langer, and E. Fadel, "Ascending aorta, aortic arch and supra-aortic vessels rupture in blunt thoracic trauma," (in eng), *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, vol. 27, no. 2, pp. 304-306, Aug 1 2018, doi: 10.1093/icvts/ivy055.
- [22] J. Issard *et al.*, "Surgical Resection of Tumors Invading the Inferior Vena Cava at the Hepatic Vein and Thoracic Levels," (in eng), *World J Surg*, vol. 45, no. 10, pp. 3174-3182, Oct 2021, doi: 10.1007/s00268-021-06227-9.
- [23] J. Chenesseau *et al.*, "Outcomes after pulmonary lobectomy in patients with history of head and neck carcinoma," (in eng), *Respir Med Res*, vol. 80, p. 100857, Aug 25 2021, doi: 10.1016/j.resmer.2021.100857.
- [24] S. Multon *et al.*, "Carotid webs management in symptomatic patients," (in eng), *J Vasc Surg*, vol. 73, no. 4, pp. 1290-1297, Apr 2021, doi: 10.1016/j.jvs.2020.08.035.
- [25] C. Court, D. Boulate, G. Missenard, O. Mercier, E. Fadel, and C. Bouthors, "Video-Assisted Thoracoscopic En Bloc Vertebrectomy for Spine Tumors: Technique and Outcomes in a Series of 33 Patients," (in eng), *J Bone Joint Surg Am*, vol. 103, no. 12, pp. 1104-1114, Jun 16 2021, doi: 10.2106/jbjs.20.01417.
- [26] V. Pengo *et al.*, "Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism," *New England Journal of Medicine*, vol. 350, no. 22, pp. 2257-2264, 2004.
- [27] L. Guérin *et al.*, "Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism," *Thrombosis and haemostasis*, vol. 112, no. 03, pp. 598-605, 2014.
- [28] H. Gall, M. M. Hoepfer, M. J. Richter, W. Cacheris, B. Hinzmann, and E. Mayer, "An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan," (in eng), *Eur Respir Rev*, vol. 26, no. 143, Mar 31 2017, doi: 10.1183/16000617.0121-2016.
- [29] M. Riedel, V. Stanek, J. Widimsky, and I. Prerovsky, "Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data," (in eng), *Chest*, vol. 81, no. 2, pp. 151-8, Feb 1982, doi: 10.1378/chest.81.2.151.
- [30] K. M. Moser, R. G. Spragg, J. Utley, and P. O. Daily, "Chronic thrombotic obstruction of major pulmonary arteries. Results of thromboendarterectomy in 15 patients," (in eng), *Ann Intern Med*, vol. 99, no. 3, pp. 299-304, Sep 1983, doi: 10.7326/0003-4819-99-3-299.
- [31] J. R. Utley, R. G. Spragg, W. B. Long, 3rd, and K. M. Moser, "Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic obstruction: recent surgical experience," (in eng), *Surgery*, vol. 92, no. 6, pp. 1096-102, Dec 1982.
- [32] D. Jenkins, M. Madani, E. Fadel, A. M. D'Armini, and E. Mayer, "Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension," (in eng), *Eur Respir Rev*, vol. 26, no. 143, Jan 2017, doi: 10.1183/16000617.0111-2016.
- [33] S. Guth *et al.*, "Current strategies for managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the worldwide prospective CTEPH Registry," (in eng), *ERJ Open Res*, vol. 7, no. 3, Jul 2021, doi: 10.1183/23120541.00850-2020.

- [34] K. M. Moser and C. M. Bloor, "Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension," (in eng), *Chest*, vol. 103, no. 3, pp. 685-92, Mar 1993, doi: 10.1378/chest.103.3.685.
- [35] R. P. Michel, T. S. Hakim, and D. Petsikas, "Segmental vascular resistance in postobstructive pulmonary vasculopathy," (in eng), *J Appl Physiol (1985)*, vol. 69, no. 3, pp. 1022-32, Sep 1990, doi: 10.1152/jappl.1990.69.3.1022.
- [36] R. P. Michel and T. S. Hakim, "Increased resistance in postobstructive pulmonary vasculopathy: structure-function relationships," (in eng), *J Appl Physiol (1985)*, vol. 71, no. 2, pp. 601-10, Aug 1991, doi: 10.1152/jappl.1991.71.2.601.
- [37] E. Fadel *et al.*, "Regression of postobstructive vasculopathy after revascularization of chronically obstructed pulmonary artery," (in eng), *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 127, no. 4, pp. 1009-17, Apr 2004, doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.07.048.
- [38] O. Mercier *et al.*, "Regression of flow-induced pulmonary arterial vasculopathy after flow correction in piglets," (in eng), *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 137, no. 6, pp. 1538-46, Jun 2009, doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.07.069.
- [39] E. Sage *et al.*, "Right lung ischemia induces contralateral pulmonary vasculopathy in an animal model," *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, vol. 143, no. 4, pp. 967-973, 2012.
- [40] O. Mercier *et al.*, "Piglet model of chronic pulmonary hypertension," (in eng), *Pulm Circ*, vol. 3, no. 4, pp. 908-15, Dec 2013, doi: 10.1086/674757.
- [41] J. Grutzendler, "Angiophagy: mechanism of microvascular recanalization independent of the fibrinolytic system," (in eng), *Stroke*, vol. 44, no. 6 Suppl 1, pp. S84-6, Jun 2013, doi: 10.1161/strokeaha.112.678730.
- [42] J. Grutzendler *et al.*, "Angiophagy prevents early embolus washout but recanalizes microvessels through embolus extravasation," *Science translational medicine*, vol. 6, no. 226, pp. 226ra31-226ra31, 2014.
- [43] K. Stam, S. Clauss, Y. Taverne, and D. Merkus, "Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension - What Have We Learned From Large Animal Models," (in eng), *Front Cardiovasc Med*, vol. 8, p. 574360, 2021, doi: 10.3389/fcvm.2021.574360.
- [44] J. F. Tomashefski Jr and C. S. Hirsch, "The pulmonary vascular lesions of intravenous drug abuse," *Human pathology*, vol. 11, no. 2, pp. 133-145, 1980.
- [45] J. Tomashefski Jr and J. Felo, "The pulmonary pathology of illicit drug and substance abuse," *Current Diagnostic Pathology*, vol. 10, no. 5, pp. 413-426, 2004.
- [46] B. Szymf *et al.*, "Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension," (in eng), *Eur Respir J*, vol. 35, no. 6, pp. 1286-93, Jun 2010, doi: 10.1183/09031936.00070209.
- [47] F. Haddad *et al.*, "Characteristics and outcome after hospitalization for acute right heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension," (in eng), *Circ Heart Fail*, vol. 4, no. 6, pp. 692-9, Nov 2011, doi: 10.1161/circheartfailure.110.949933.
- [48] A. Campo *et al.*, "Outcomes of hospitalisation for right heart failure in pulmonary arterial hypertension," (in eng), *Eur Respir J*, vol. 38, no. 2, pp. 359-67, Aug 2011, doi: 10.1183/09031936.00148310.
- [49] D. Boulate *et al.*, "Pulmonary Circulatory – Right Ventricular Uncoupling: New Insights Into Pulmonary Hypertension Pathophysiology," in *Pulmonary Hypertension: Basic Science to Clinical Medicine*, B. A. Maron, R. T. Zamanian, and A. B. Waxman Eds. Cham: Springer International Publishing, 2016, pp. 241-253.
- [50] R. R. Vanderpool *et al.*, "RV-pulmonary arterial coupling predicts outcome in patients referred for pulmonary hypertension," (in eng), *Heart*, vol. 101, no. 1, pp. 37-43, Jan 2015, doi: 10.1136/heartjnl-2014-306142.
- [51] M. J. Richter *et al.*, "Evaluation and Prognostic Relevance of Right Ventricular-Arterial Coupling in Pulmonary Hypertension," (in eng), *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 201, no. 1, pp. 116-119, Jan 1 2020, doi: 10.1164/rccm.201906-1195LE.

- [52] M. Delcroix *et al.*, "ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension," (in eng), *Eur Respir J*, vol. 57, no. 6, Jun 2021, doi: 10.1183/13993003.02828-2020.
- [53] M. de Perrot *et al.*, "Evaluation and management of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension - consensus statement from the ISHLT," (in eng), *J Heart Lung Transplant*, Aug 3 2021, doi: 10.1016/j.healun.2021.07.020.
- [54] G. Simonneau, A. Torbicki, P. Dorfmüller, and N. Kim, "The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension," (in eng), *Eur Respir Rev*, vol. 26, no. 143, Mar 31 2017, doi: 10.1183/16000617.0112-2016.
- [55] A. Mulchrone *et al.*, "A Large Animal Model of Right Ventricular Failure due to Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Focus on Function," (in eng), *Front Cardiovasc Med*, vol. 5, p. 189, 2018, doi: 10.3389/fcvm.2018.00189.
- [56] D. Chemla *et al.*, "Strong linear relationship between heart rate and mean pulmonary artery pressure in exercising patients with severe precapillary pulmonary hypertension," (in eng), *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 305, no. 5, pp. H769-77, Sep 1 2013, doi: 10.1152/ajpheart.00258.2013.
- [57] F. Perros *et al.*, "Nebivolol for improving endothelial dysfunction, pulmonary vascular remodeling, and right heart function in pulmonary hypertension," (in eng), *J Am Coll Cardiol*, vol. 65, no. 7, pp. 668-80, Feb 24 2015, doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.050.
- [58] F. Perros *et al.*, "Use of  $\beta$ -Blockers in Pulmonary Hypertension," (in eng), *Circ Heart Fail*, vol. 10, no. 4, Apr 2017, doi: 10.1161/circheartfailure.116.003703.
- [59] M. Correale *et al.*, "Functional improvement in pulmonary arterial hypertension patients treated with ivabradine," (in eng), *J Card Fail*, vol. 20, no. 5, pp. 373-5, May 2014, doi: 10.1016/j.cardfail.2014.02.005.
- [60] O. Gomez *et al.*, "Heart rate reduction improves biventricular function and interactions in experimental pulmonary hypertension," (in eng), *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 314, no. 3, pp. H542-h551, Mar 1 2018, doi: 10.1152/ajpheart.00493.2017.
- [61] R. Ishii *et al.*, "Heart Rate Reduction Improves Right Ventricular Function and Fibrosis in Pulmonary Hypertension," (in eng), *Am J Respir Cell Mol Biol*, vol. 63, no. 6, pp. 843-855, Dec 2020, doi: 10.1165/rcmb.2019-0317OC.
- [62] J. Didkowska, U. Wojciechowska, M. Mańczuk, and J. Łobaszewski, "Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide," (in eng), *Ann Transl Med*, vol. 4, no. 8, p. 150, Apr 2016, doi: 10.21037/atm.2016.03.11.
- [63] K. Chansky *et al.*, "The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer," (in eng), *J Thorac Oncol*, vol. 12, no. 7, pp. 1109-1121, Jul 2017, doi: 10.1016/j.jtho.2017.04.011.
- [64] M. Grivaux *et al.*, "Early mortality in lung cancer: French prospective multicentre observational study," (in eng), *BMC Pulm Med*, vol. 16, p. 45, Apr 2 2016, doi: 10.1186/s12890-016-0205-5.
- [65] D. R. Aberle *et al.*, "Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 365, no. 5, pp. 395-409, Aug 4 2011, doi: 10.1056/NEJMoa1102873.
- [66] H. J. de Koning *et al.*, "Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 382, no. 6, pp. 503-513, Feb 6 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1911793.
- [67] R. Wender *et al.*, "American Cancer Society lung cancer screening guidelines," (in eng), *CA Cancer J Clin*, vol. 63, no. 2, pp. 107-17, Mar-Apr 2013, doi: 10.3322/caac.21172.
- [68] J. H. Pedersen *et al.*, "Recommendations from the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) regarding computed tomography screening for lung cancer in Europe," (in eng), *Eur J Cardiothorac Surg*, vol. 51, no. 3, pp. 411-420, Mar 2017, doi: 10.1093/ejcts/ezw418.
- [69] M. Oudkerk *et al.*, "European position statement on lung cancer screening," (in eng), *Lancet Oncol*, vol. 18, no. 12, pp. e754-e766, Dec 2017, doi: 10.1016/s1470-2045(17)30861-6.

- [70] M. M. Pasquinelli *et al.*, "Risk Prediction Model Versus United States Preventive Services Task Force Lung Cancer Screening Eligibility Criteria: Reducing Race Disparities," (in eng), *J Thorac Oncol*, vol. 15, no. 11, pp. 1738-1747, Nov 2020, doi: 10.1016/j.jtho.2020.08.006.
- [71] M. C. Tammemägi *et al.*, "Selection criteria for lung-cancer screening," *New England Journal of Medicine*, vol. 368, no. 8, pp. 728-736, 2013.
- [72] K. Ten Haaf, C. M. van der Aalst, H. J. de Koning, R. Kaaks, and M. C. Tammemägi, "Personalising lung cancer screening: An overview of risk-stratification opportunities and challenges," (in eng), *Int J Cancer*, vol. 149, no. 2, pp. 250-263, Jul 15 2021, doi: 10.1002/ijc.33578.
- [73] A. H. Krist *et al.*, "Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement," (in eng), *Jama*, vol. 325, no. 10, pp. 962-970, Mar 9 2021, doi: 10.1001/jama.2021.1117.
- [74] M. Oudkerk, S. Liu, M. A. Heuvelmans, J. E. Walter, and J. K. Field, "Lung cancer LDCT screening and mortality reduction - evidence, pitfalls and future perspectives," (in eng), *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 18, no. 3, pp. 135-151, Mar 2021, doi: 10.1038/s41571-020-00432-6.
- [75] P. M. Ridker, J. G. MacFadyen, T. Thuren, B. M. Everett, P. Libby, and R. J. Glynn, "Effect of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial," (in eng), *Lancet*, vol. 390, no. 10105, pp. 1833-1842, Oct 21 2017, doi: 10.1016/s0140-6736(17)32247-x.
- [76] M. Triplette, J. H. Thayer, S. N. Pipavath, and K. Crothers, "Poor Uptake of Lung Cancer Screening: Opportunities for Improvement," (in eng), *J Am Coll Radiol*, vol. 16, no. 4 Pt A, pp. 446-450, Apr 2019, doi: 10.1016/j.jacr.2018.12.018.
- [77] S. L. Quaife *et al.*, "Lung Screen Uptake Trial (LSUT): Randomized Controlled Clinical Trial Testing Targeted Invitation Materials," (in eng), *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 201, no. 8, pp. 965-975, Apr 15 2020, doi: 10.1164/rccm.201905-0946OC.
- [78] L. C. Cheung, C. D. Berg, P. E. Castle, H. A. Katki, and A. K. Chaturvedi, "Life-Gained-Based Versus Risk-Based Selection of Smokers for Lung Cancer Screening," (in eng), *Ann Intern Med*, vol. 171, no. 9, pp. 623-632, Nov 5 2019, doi: 10.7326/m19-1263.
- [79] M. P. Rivera *et al.*, "Incorporating Coexisting Chronic Illness into Decisions about Patient Selection for Lung Cancer Screening. An Official American Thoracic Society Research Statement," (in eng), *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 198, no. 2, pp. e3-e13, Jul 15 2018, doi: 10.1164/rccm.201805-0986ST.
- [80] P. B. Pagès *et al.*, "Propensity Score Analysis Comparing Videothoroscopic Lobectomy With Thoracotomy: A French Nationwide Study," (in eng), *Ann Thorac Surg*, vol. 101, no. 4, pp. 1370-8, Apr 2016, doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.10.105.
- [81] S. G. Al-Kindi and G. H. Oliveira, "Prevalence of Preexisting Cardiovascular Disease in Patients With Different Types of Cancer: The Unmet Need for Onco-Cardiology," (in eng), *Mayo Clin Proc*, vol. 91, no. 1, pp. 81-3, Jan 2016, doi: 10.1016/j.mayocp.2015.09.009.
- [82] I. A. Kakadiaris, M. Vrigkas, A. A. Yen, T. Kuznetsova, M. Budoff, and M. Naghavi, "Machine Learning Outperforms ACC / AHA CVD Risk Calculator in MESA," (in eng), *J Am Heart Assoc*, vol. 7, no. 22, p. e009476, Nov 20 2018, doi: 10.1161/jaha.118.009476.
- [83] A. McWilliams *et al.*, "Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 369, no. 10, pp. 910-9, Sep 5 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1214726.
- [84] M. K. Gould, B. Z. Huang, M. C. Tammemagi, Y. Kinar, and R. Shiff, "Machine Learning for Early Lung Cancer Identification Using Routine Clinical and Laboratory Data," (in eng), *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 204, no. 4, pp. 445-453, Aug 15 2021, doi: 10.1164/rccm.202007-2791OC.
- [85] E. F. Patz, Jr. *et al.*, "Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer," (in eng), *JAMA Intern Med*, vol. 174, no. 2, pp. 269-74, Feb 1 2014, doi: 10.1001/jamainternmed.2013.12738.

- [86] E. F. Blom, K. Ten Haaf, and H. J. de Koning, "Trends in lung cancer risk and screening eligibility affect overdiagnosis estimates," (in eng), *Lung Cancer*, vol. 139, pp. 200-206, Jan 2020, doi: 10.1016/j.lungcan.2019.11.024.
- [87] M. A. Smith, R. J. Battafarano, B. F. Meyers, J. B. Zoole, J. D. Cooper, and G. A. Patterson, "Prevalence of benign disease in patients undergoing resection for suspected lung cancer," (in eng), *Ann Thorac Surg*, vol. 81, no. 5, pp. 1824-8; discussion 1828-9, May 2006, doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.11.010.
- [88] A. Jemal and S. A. Fedewa, "Lung Cancer Screening With Low-Dose Computed Tomography in the United States-2010 to 2015," in *JAMA Oncol*, vol. 3, no. 9), 2017, pp. 1278-1281.
- [89] E. A. Hirsch, A. E. Barón, B. Risendal, J. L. Studts, M. L. New, and S. P. Malkoski, "Determinants Associated With Longitudinal Adherence to Annual Lung Cancer Screening: A Retrospective Analysis of Claims Data," (in eng), *J Am Coll Radiol*, vol. 18, no. 8, pp. 1084-1094, Aug 2021, doi: 10.1016/j.jacr.2021.03.003.



**Titre : Phénotypage multimodal et nouveaux biomarqueurs pour le développement de stratégies thérapeutiques innovantes en pathologies cardio-pulmonaires**

**Mots clés :** hypertension pulmonaire – angiophagie – fréquence cardiaque – cancer du poumon – dépistage - biomarqueurs

**Résumé :**

**Contexte scientifique :** Les mortalités liées à l'hypertension pulmonaire et aux cancers du poumon sont des problématiques non résolues.

**Thématiques :** Le phénotypage hémodynamique, anatomopathologique et moléculaire cardio-pulmonaire de modèles porcins d'hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique (HTP-TEC). L'amélioration des parcours de soin de dépistage des cancers du poumon.

**Objectifs des projets :** Identifier de nouveaux axes physiopathologiques et de nouvelles stratégies thérapeutiques relatifs à l'HTP-TEC. Identifier une population éligible au dépistage des cancers du poumon, évaluer un parcours de dépistage des cancers du poumon, amorcer l'identification de biomarqueurs candidats de risque de cancers du poumon.

**Principaux résultats :** Nous avons identifié l'angiophagie comme mécanisme de résorption de

matériel thromboembolique non-fibrinolyse intra artériel pulmonaire et la réduction de la fréquence cardiaque comme cibles thérapeutiques de prévention l'insuffisance cardiaque droite des patients avec une HTP-TEC. Dans le cadre de l'étude PREVALUNG nous avons inclus 500 patients avec une pathologie athéromateuse liée au tabagisme dans un parcours de soin de dépistage des cancers du poumon avec un phénotypage biologique sanguin et du microbiote digestif.

**Teneur des projets à venir :** Développement d'un modèle murin d'HTP-TEC, évaluation de la réduction de la fréquence cardiaque dans l'hypertension pulmonaire, étude de la mécanistique de l'angiophagie. Valider les biomarqueurs candidats de risque de cancer du poumon, développer des outils de stratification de risque de cancer du poumon sur la base de modèles mathématiques probabiliste.

**Title : Multimodal phenotyping and new biomarkers for the development of innovating therapeutic strategies related to cardio-pulmonary diseases**

**Keywords :** pulmonary hypertension – angiophagy – hear rate – lung cancer – screening - biomarkers

**Abstract :**

**Context :** Reduction of Pulmonary hypertension (PH) and lung cancer related mortality remains an unmet needs.

**Themes :** Hemodynamic, pathological and molecular phenotyping of porcine models of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Improvement of lung cancer screening (LCS).

**Objectives :** To identify novel pathophysiological axes and therapeutic strategies in CTEPH. To identify eligible populations to LCS, evaluate lung cancer screening and initiate identification of candidate biomarkers of lung cancers.

**Main results :** We identified angiophagy as a novel

mechanism allowing pulmonary arteries to resolve non-fibrinolyseable thrombo-embolic material and heart-rate as a potential therapeutic target to prevent right heart failure in patients with PH. Population identification for LCS and biological phenotyping are performed in the PREVALUNG study.

**Futur projects :** To develop a murine model of CTEPH, evaluate heart rate reduction strategy and analyse the mechanisms of angiophagy. To validate candidate biomarkers of lung cancer, to develop tools to stratify lung cancer risks based on a probabilistic mathematical model approach.

