



DÉCOUVRIR
POUR PRÉVENIR
POUR **GUÉRIR**



STEEVE PROVENCHER SÉBASTIEN BONNET

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire

D^{rs} Steve Provencher et Sébastien Bonnet

Investigateurs principaux de l'étude APPROACH

François Potus, chercheur

Pascale Blais-Lecours, coordonnatrice

Sarah Bernard, coordonnatrice

Sandra Martineau, professionnelle de recherche

Sandra Breuils-Bonnet, professionnelle de recherche

Olivier Boucherat, chercheur

Coauteurs de l'article publié dans *l'American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*

L'alignement direct des axes de recherche aux missions cliniques de l'Institut favorise la réalisation de travaux de recherche translationnelle, de la mécanistique à la découverte et la validation de nouvelles cibles thérapeutiques. L'évaluation d'un inhibiteur de BRA4 dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en est un bon exemple.

L'HTAP est caractérisée par le remodelage excessif des artérioles pulmonaires, menant à une augmentation progressive de la résistance au flot sanguin. Malgré les thérapies vasodilatatrices actuelles, l'HTAP conduit ultimement au développement d'une insuffisance cardiaque droite et au décès précoce.

Bien que les mécanismes conduisant au remodelage des artères pulmonaires soient multiples et complexes, les travaux du groupe de recherche en hypertension pulmonaire (www.phrg.ca) ont contribué à démontrer que ce phénomène est lié notamment à un phénotype prolifératif et antiapoptotique des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires. En 2015, leurs travaux démontraient pour la première fois le rôle prédominant que BRD4, un lecteur épigénétique largement surexprimé en HTAP, jouait dans le développement et la progression du remodelage vasculaire pulmonaire¹. En effet, leurs travaux démontraient que BRD4 favorisait la transcription de très nombreux gènes



De gauche à droite.

Première rangée, à partir du bas: Sandra Breuils-Bonnet, Antonella Abi Sleimen, Mabrouka Salem, Charlie Théberge, Sandra Martineau, Émilie Breton-Gagnon

Deuxième rangée: Pascale Blais-Lecours, Alice Bourgeois, Charlotte Romanet, Luce Bouffard, Isabelle Jasmin

Troisième rangée: Reem El Kabbout, Olivier Boucherat, Sarah-Ève Lemay, Manon Mougins, Marie-Ève Morneau

Quatrième rangée: Steeve Provencher, Kana Shimauchi, François Potus, Keiko Yamamoto, Sébastien Bonnet, Tsukasa Shimauchi, Gabriel Law



impliqués dans le développement de la maladie. Ainsi, l'inhibition de BRD4 permettait de restaurer un phénotype prolifératif/antiapoptotique normal des cellules d'artères pulmonaires et ainsi de renverser le remodelage vasculaire et l'hypertension pulmonaire dans divers modèles animaux. BRD4 était également surexprimé au niveau des coronaires des patients HTAP, contribuant au remodelage coronaire et au développement d'une maladie coronarienne concomitante. L'effet thérapeutique de l'inhibition de BRD4 a par la suite été évalué dans la première étude préclinique randomisée et multicentrique jamais effectuée en HTAP³. Cette étude, réalisée par trois équipes de recherche indépendantes utilisant de multiples modèles

animaux d'HTAP, confirmait que l'inhibition de BRD4 était non seulement efficace pour renverser le remodelage vasculaire et améliorer l'hémodynamique pulmonaire, mais elle était spécifiquement bénéfique pour le ventricule droit (c'est-à-dire indépendamment de son effet sur la circulation pulmonaire). Les données précliniques apparaissaient donc suffisamment probantes pour justifier l'évaluation de cette nouvelle cible thérapeutique chez les patients porteurs d'HTAP.

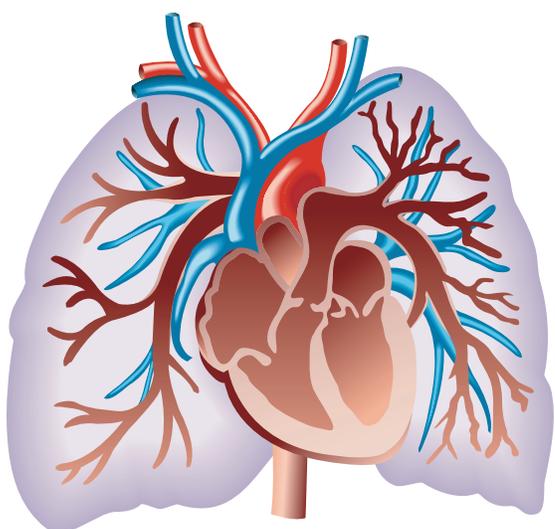
L'étude APPROACH-pilote s'est déroulée dans deux centres spécialisés dans le traitement de l'HTAP au Canada. Il s'agissait d'une étude clinique pilote en ouvert qui évaluait, pour la première fois, l'effet d'une

modulation épigénétique (modulation de la transcription des gènes sans modification du code génétique) en HTAP. Cette étude a permis de démontrer que l'utilisation de l'Apabetalone, un inhibiteur de BRD4, améliorerait de façon importante l'hémodynamique pulmonaire sans effet secondaire notable chez les patients HTAP déjà sous thérapie vasodilatatrice maximale.

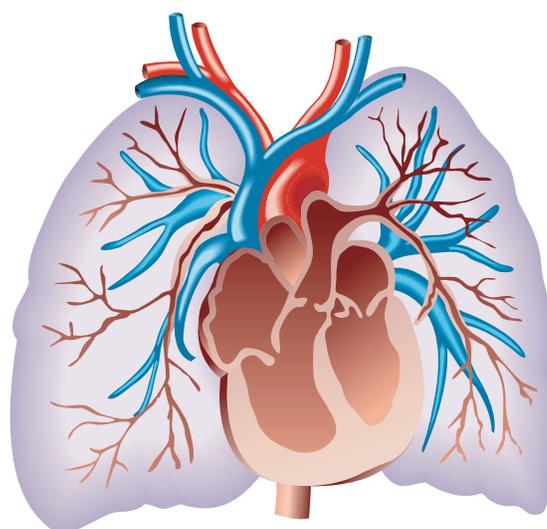
Même si l'amélioration hémodynamique est une mesure objective, ces résultats doivent évidemment être interprétés avec prudence compte tenu du devis de l'étude. Ils ont néanmoins soulevé suffisamment d'enthousiasme dans la communauté scientifique pour être publiés dans la prestigieuse revue *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* et permettre l'obtention d'une subvention majeure des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) pour la réalisation d'un essai clinique randomisé à double insu de phase 2

qui permettra de confirmer l'efficacité et la tolérabilité du médicament pour le traitement de l'HTAP.

Cette longue aventure reflète évidemment le travail acharné de nombreux étudiants gradués et professionnels de l'équipe de recherche en hypertension pulmonaire de l'Institut. Elle démontre également que le Centre de recherche de l'Institut est un endroit propice à la réalisation de travaux de recherche hautement translationnelle dont l'objectif ultime est d'améliorer la survie et le bien-être des personnes souffrant d'HTAP.



Coeur normal



Hypertension pulmonaire