



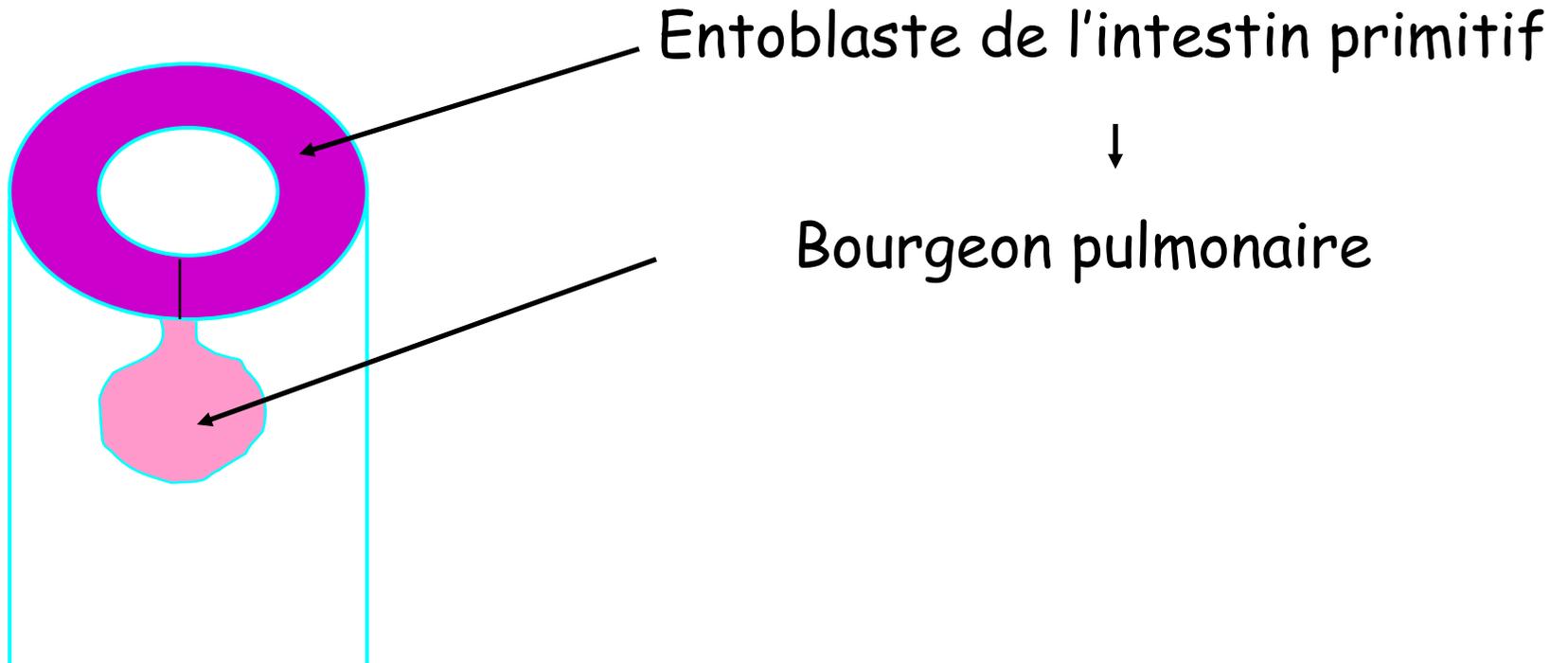
HTAP de l'enfant

Marilyne Lévy,
Unité Médico-Chirurgicale de CardioPédiatrique, **M3C** - Necker
UE3C, Paris

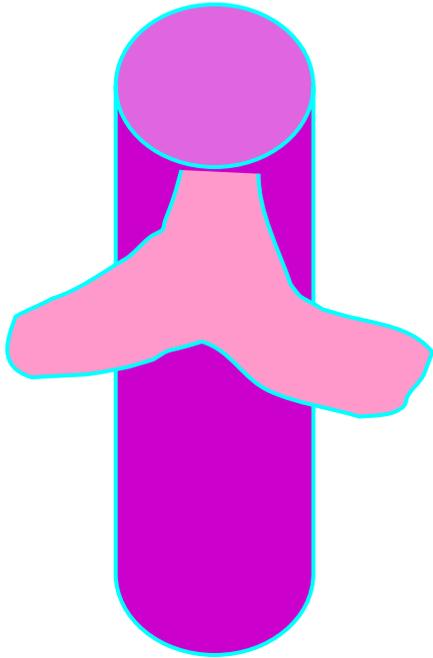
- Bref rappel embryologique
- Circulation foétale et adaptation post-natale
- Adaptation de la circulation pulmonaire
 - aux variations physiologiques de débit
 - aux situations pathologiques
- Etiologie
- Recherches
- Traitements du présent et du futur

Bourgeon pulmonaire - diverticule respiratoire

J22

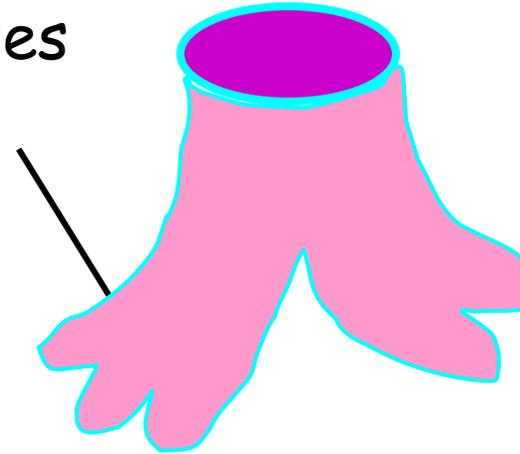


Bourgeons pulmonaires



J26-28

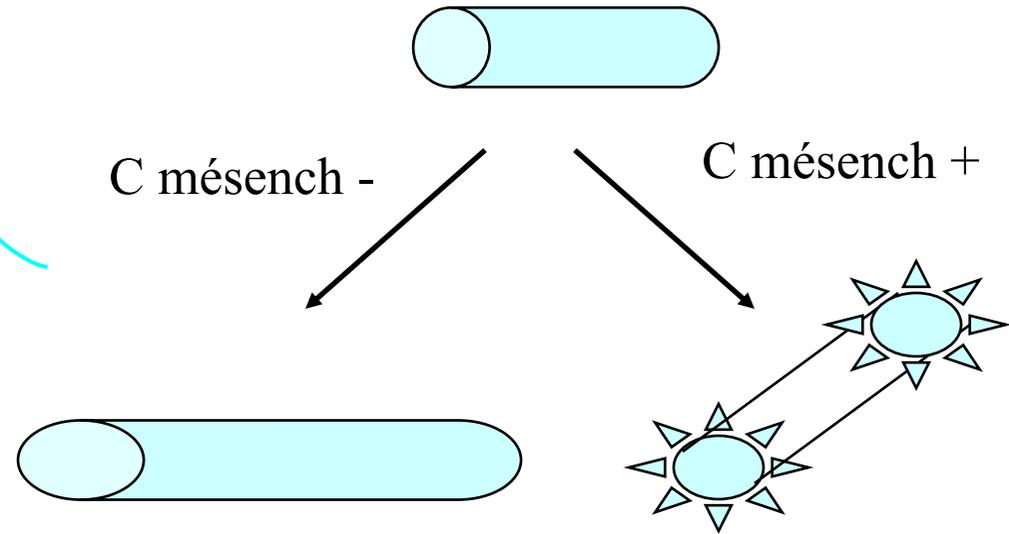
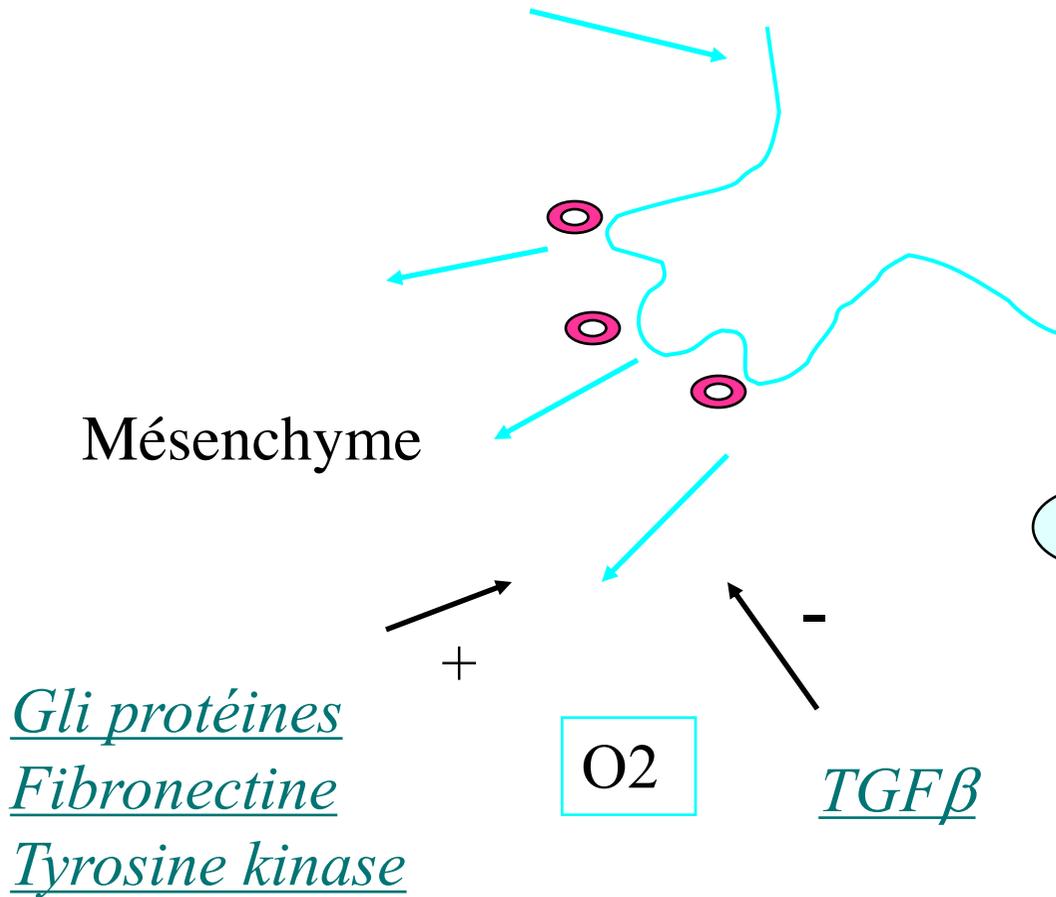
Bourgeons
bronchiques
secondaires



J30

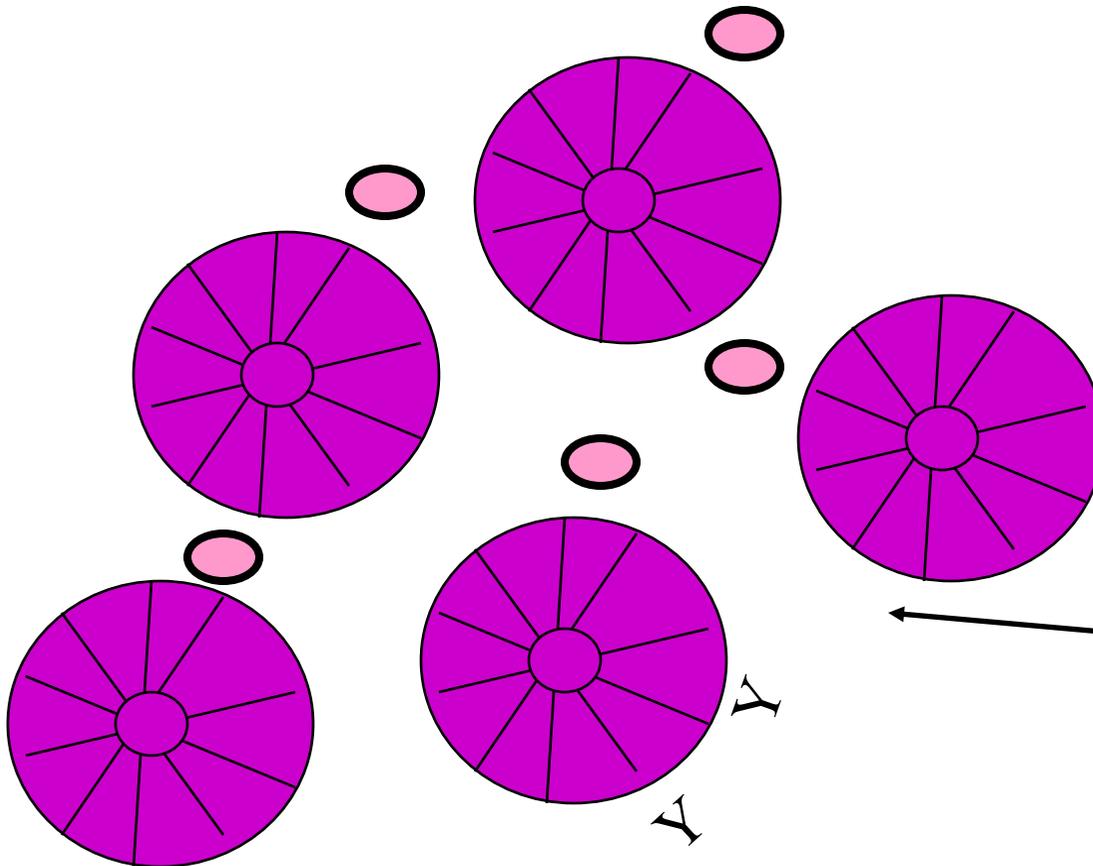
Stade embryonnaire

Cellules mésench



Stade pseudo-glandulaire (6-16)

Division dichotomique
Différenciation épithéliale:
Cellules ciliées avec battements
dès 10ème sem, Clara
Innervation dès 8 sem



Protéines de la MEC
BMP4, FGF10, PDGF,
Rétinoïdes

Différenciation pulmonaire

- Bronchioles + alvéoles (divisions /2)
- Vascularisation pulmonaire parallèle
 - **Vasculogénèse**: formation de nouveaux vaisseaux à partir d'angioblastes
 - **Angiogénèse**: croissance et confluence des néo-vaisseaux

Contrôle du développement

- Divisions dépendent des interactions entre le compartiment épithélial (endoderme des bourgeons) et mésenchymateux au contact des bourgeons
- « cross-talk »: molécules de signalisation
- Facteurs de croissance
- Facteurs hormonaux

Facteurs extrinseques

- Squelette
- Diaphragme
- Paroi abdominale
- Espace thoracique
- Liquide pulmonaire

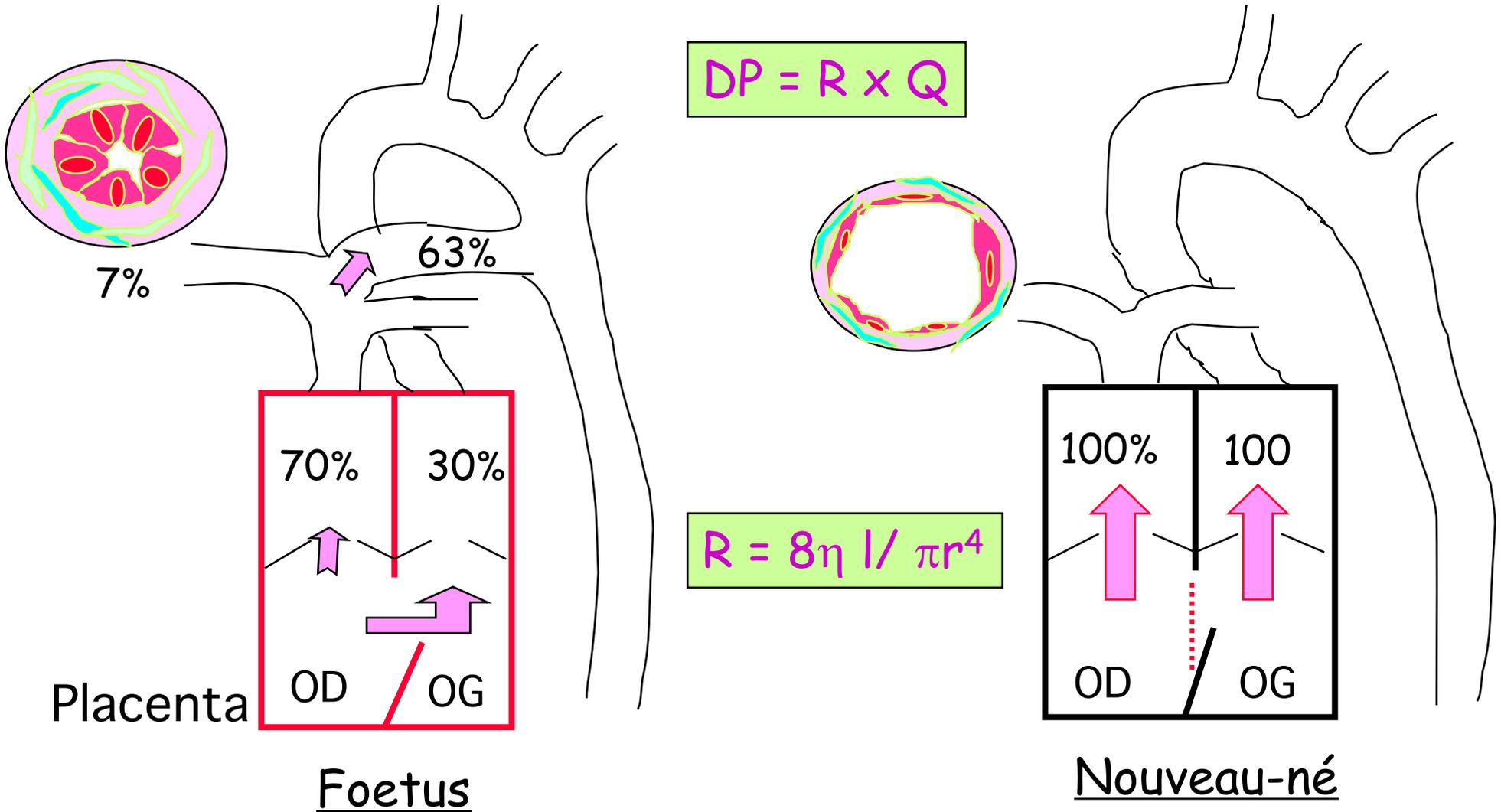
Poumon « mature et fonctionnel »

- Développement synchrone de l'arbre aérien et vasculaire : dialogue moléculaire entre ces 2 structures et le TISSU de soutien
- Matrice extra cellulaire : vecteurs du dialogue

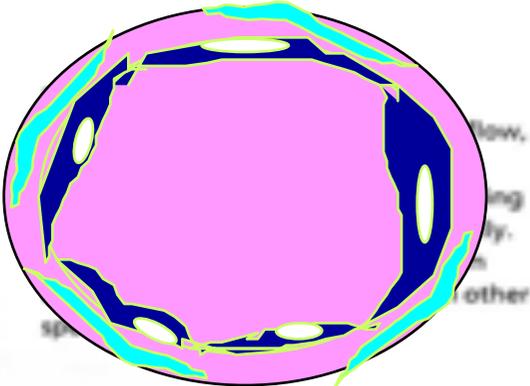
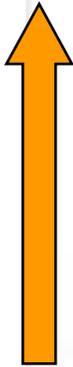
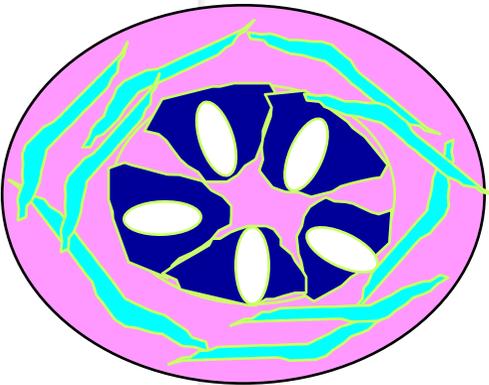
Circulation foetale

- Oxygénation placentaire
- Débit pulmonaire « inutile »
- 3% de débit en début de grossesse
- 10% en fin de grossesse
- PAP élevée; RVP élevées; PVD=PVG

Circulation foetale



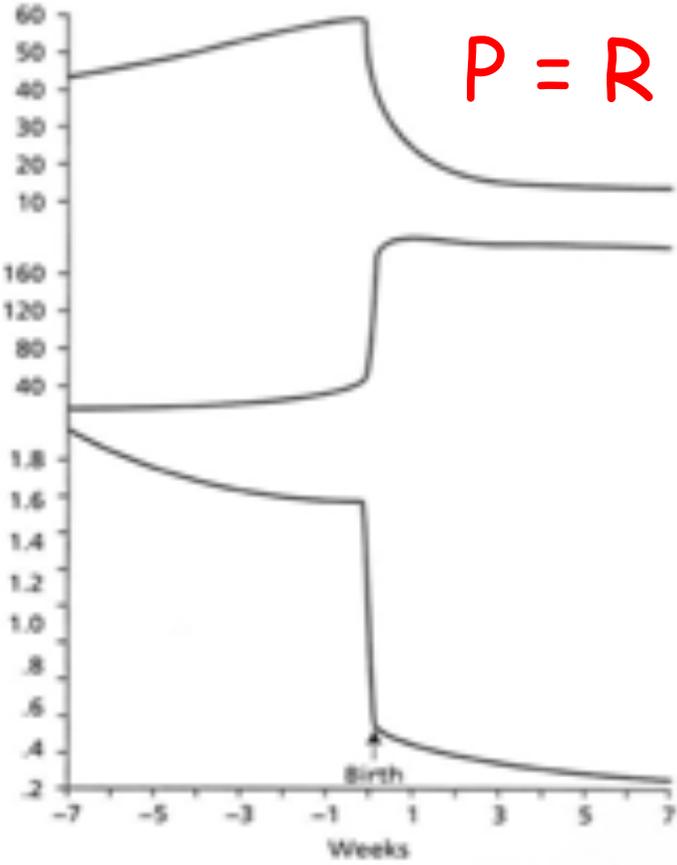
Circulation pulmonaire périnatale



Pulmonary arterial mean pressure (mmHg)

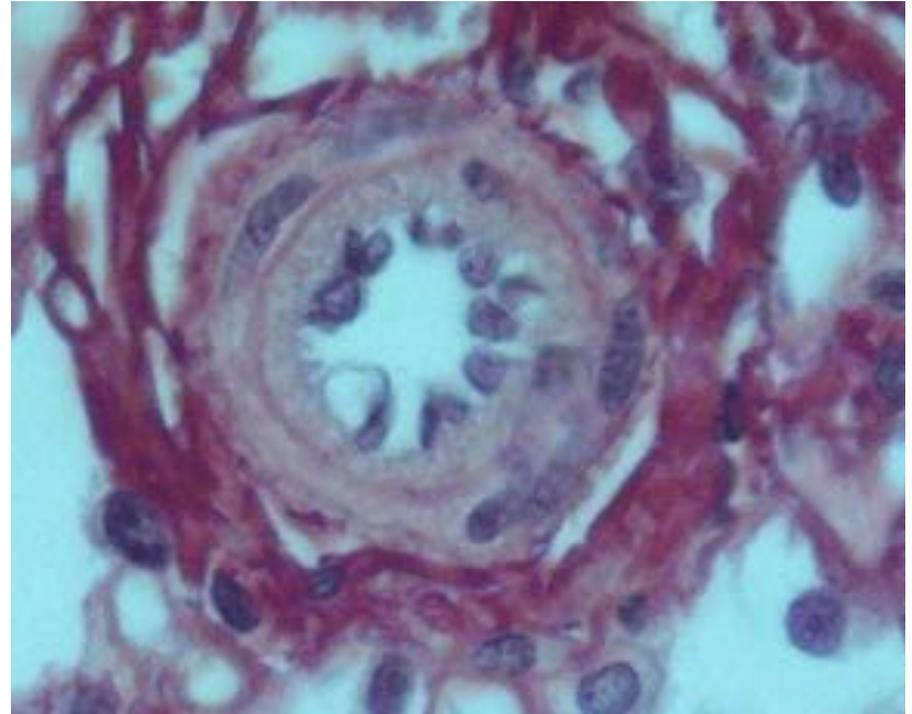
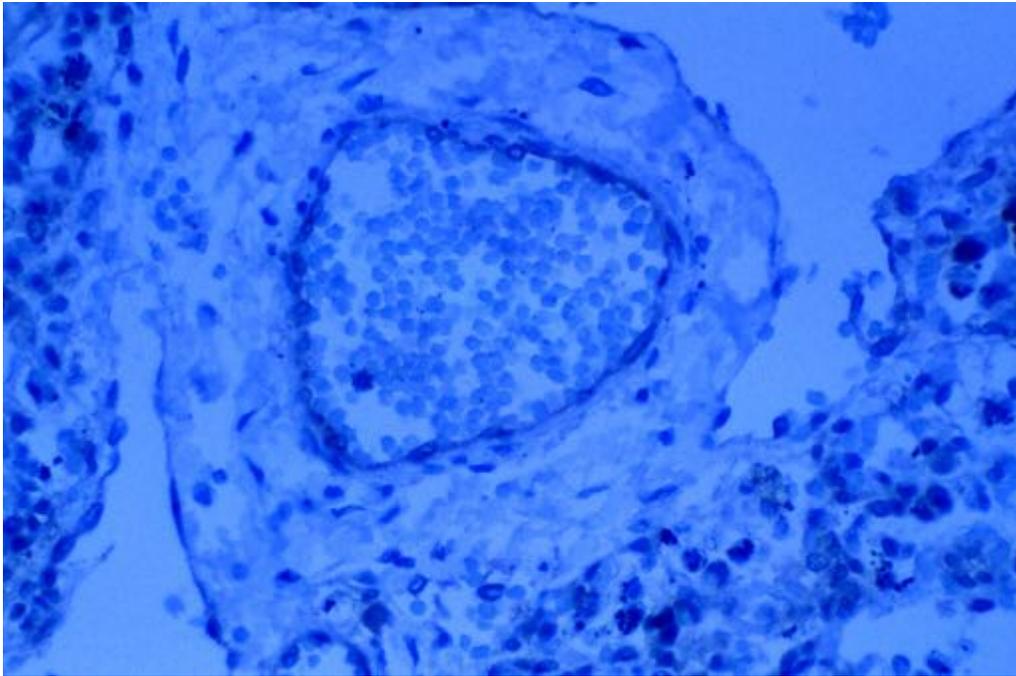
Pulmonary blood flow (mL/min/kg)

Pulmonary vascular resistance (mmHg/mL/min/kg)

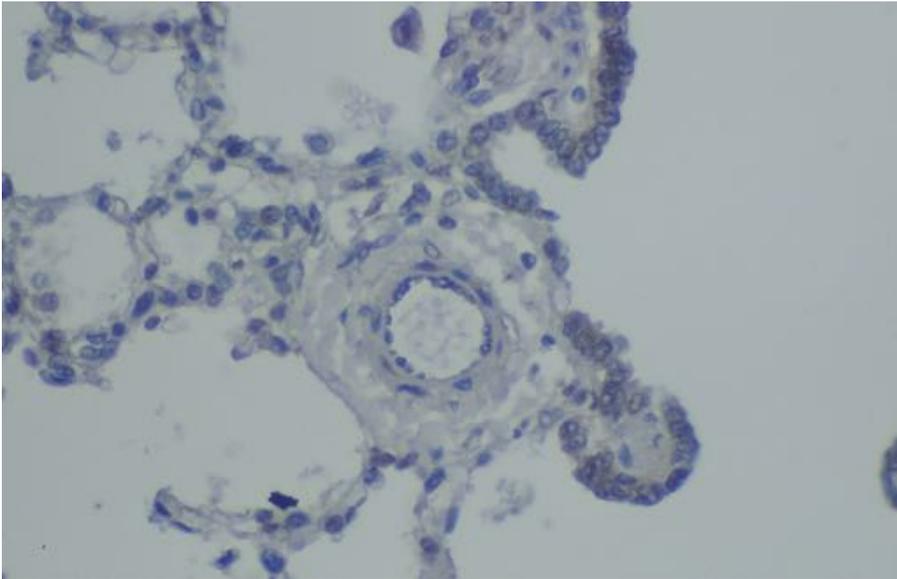


$$P = R \times Q$$

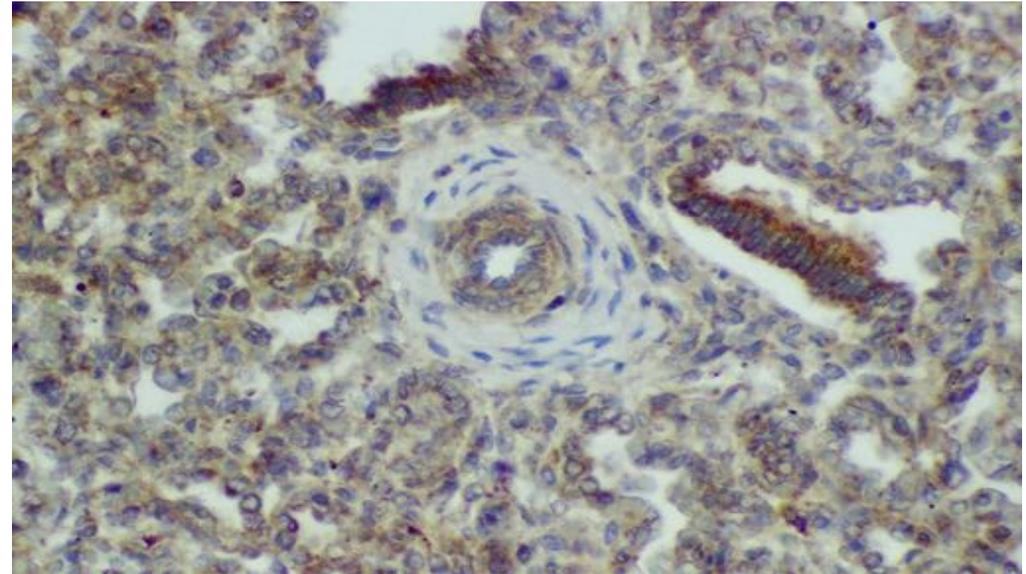
Artère distale monocouche



Retard de maturation des artérioles pulmonaires: 2‰



Artériole mature



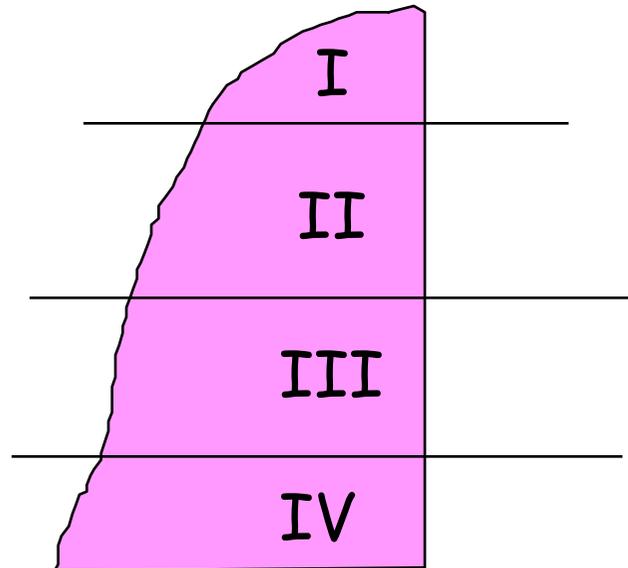
Artériole de type fœtale anormalement « muscularisée »

Variations du QP

- Situations physiologiques
 - Naissance : ventilation; O_2
 - effort
- Situations pathologiques
 - shunt
 - obstacles retour gauche
 - embolie pulmonaire

Adaptation de la circulation aux variations du QP

- 1 Le recrutement vasculaire

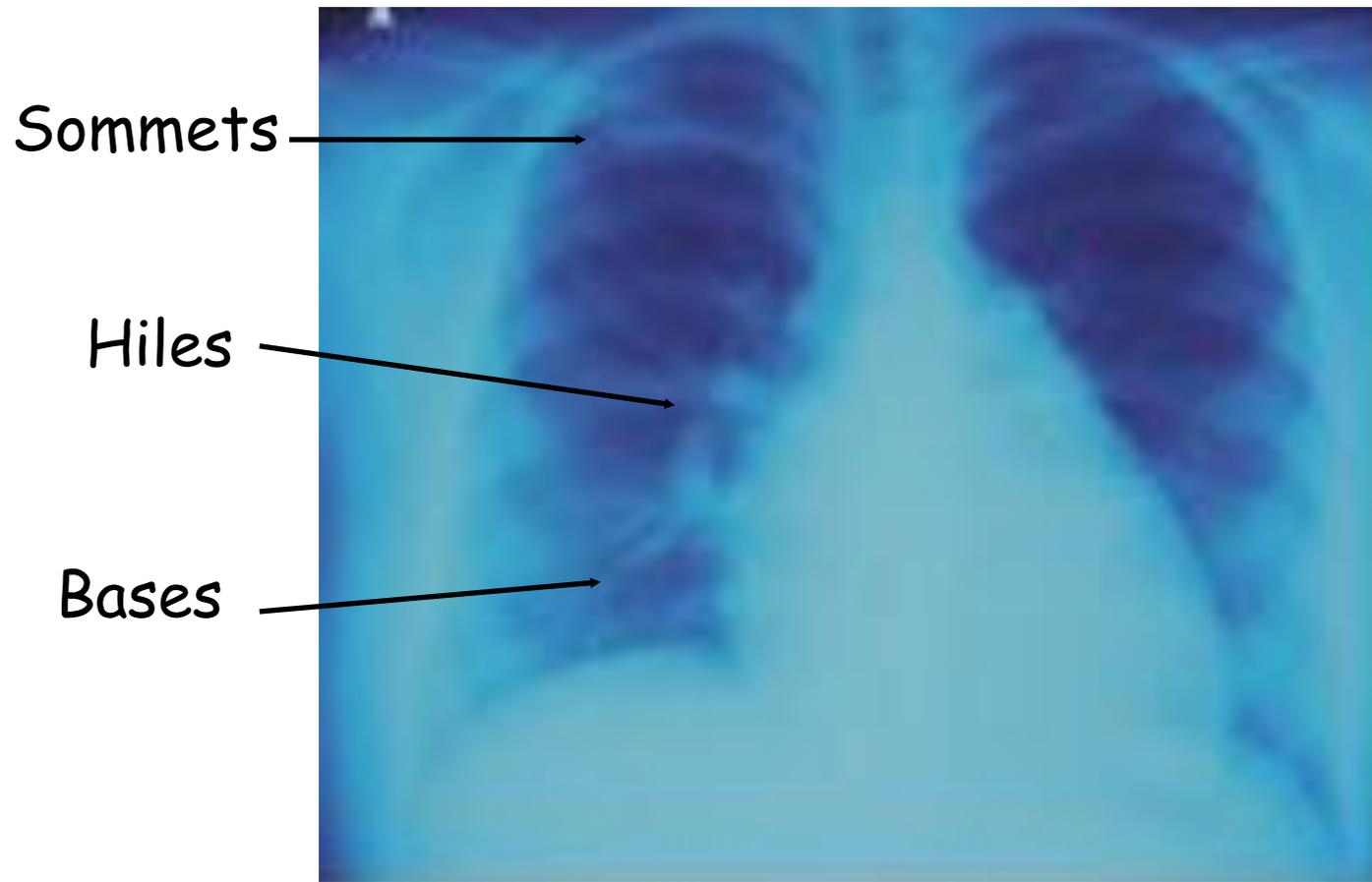


Palv > art > veine

Part > alv > veine

Part > veine > alv

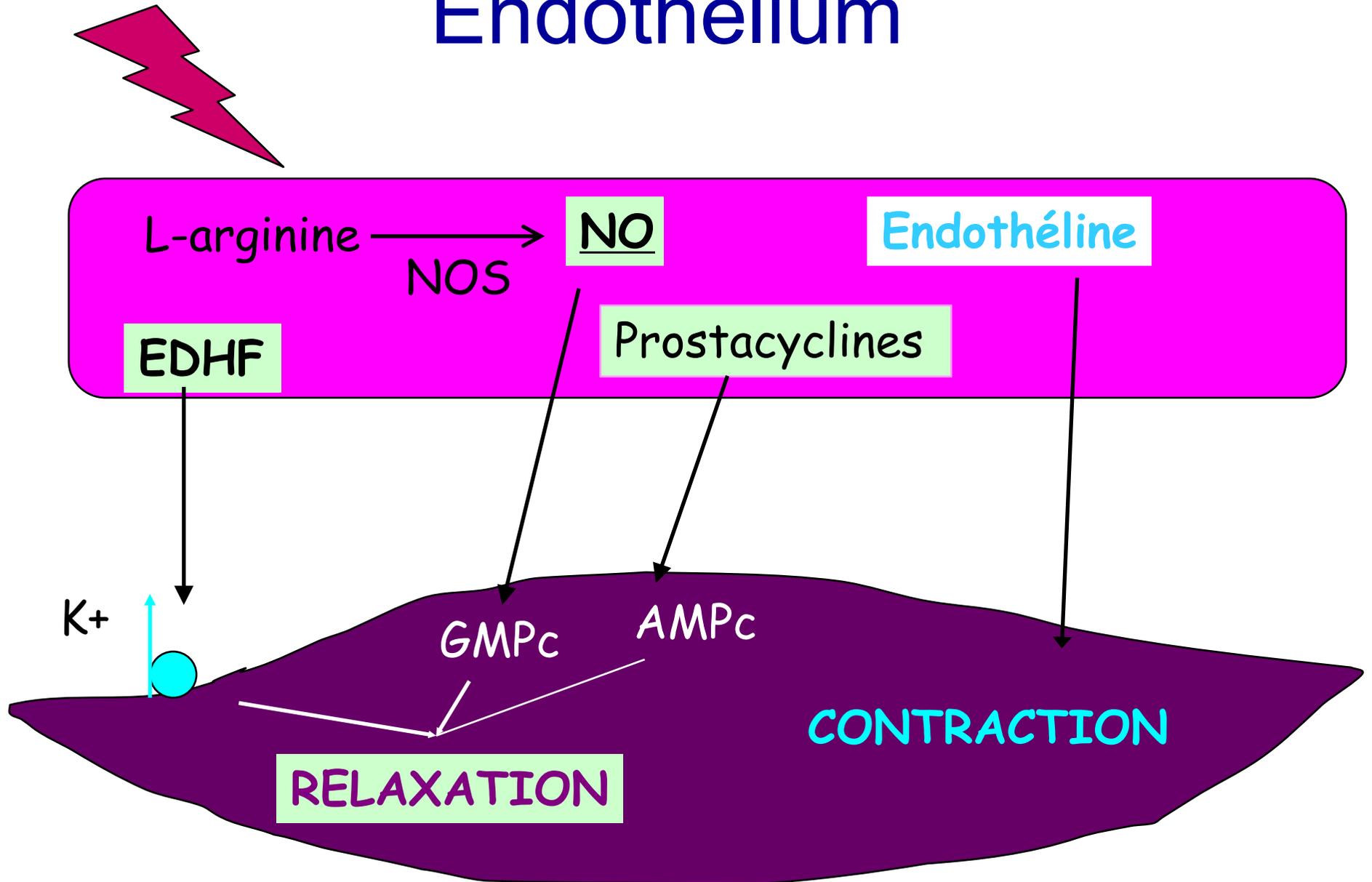
Distribution vasculaire



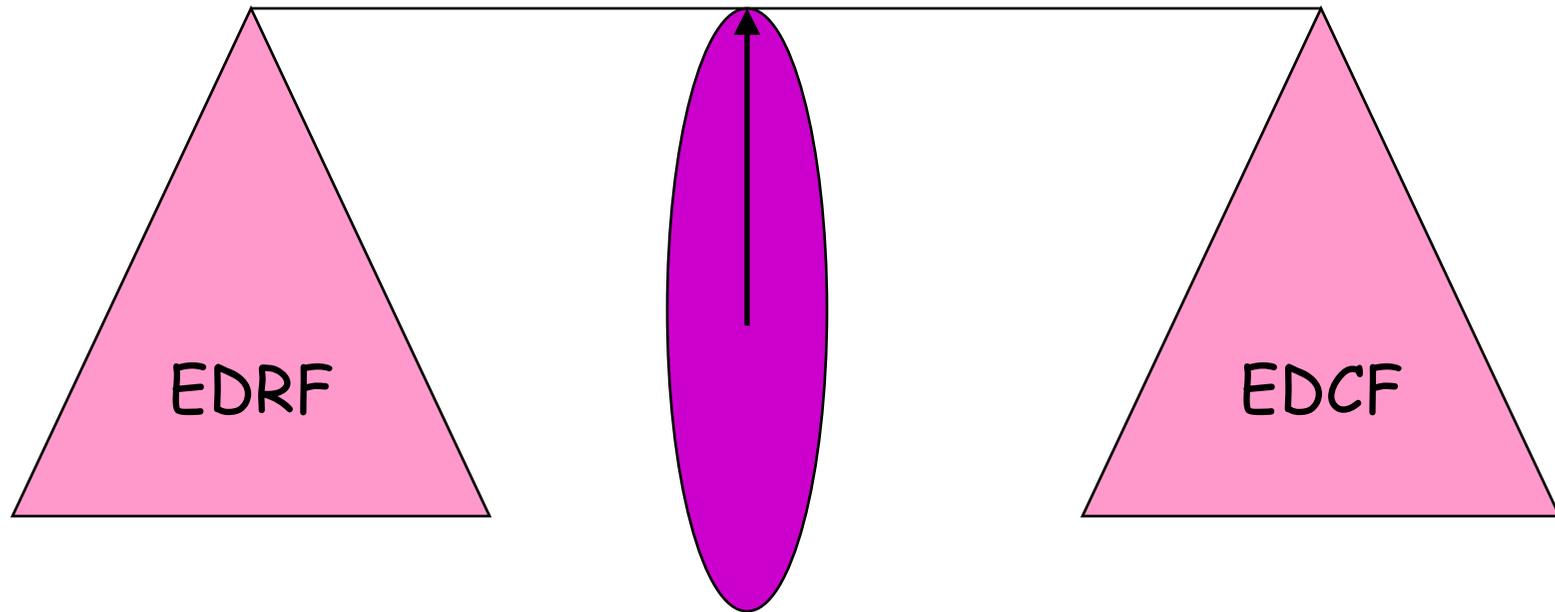
Adaptation de la circulation pulmonaire à l'augmentation de débit

- 2 La fonction endothéliale
 - shear stress, forces de cisaillement
 - facteurs vaso-humoraux
 - équilibre permanent entre substances VD et VC
 - NO, EDHF, PGI₂...
 - Endothéline, TBX...

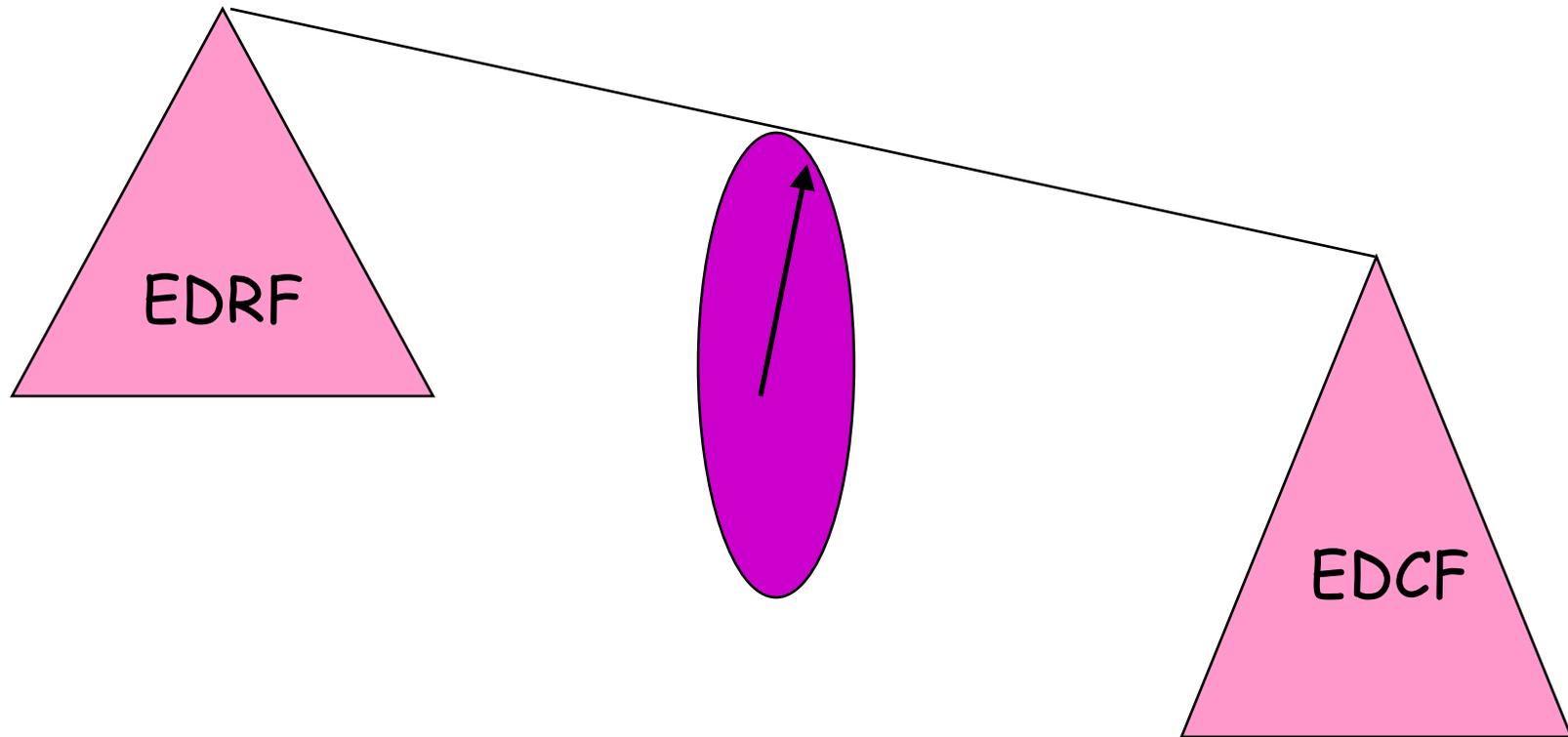
Endothélium



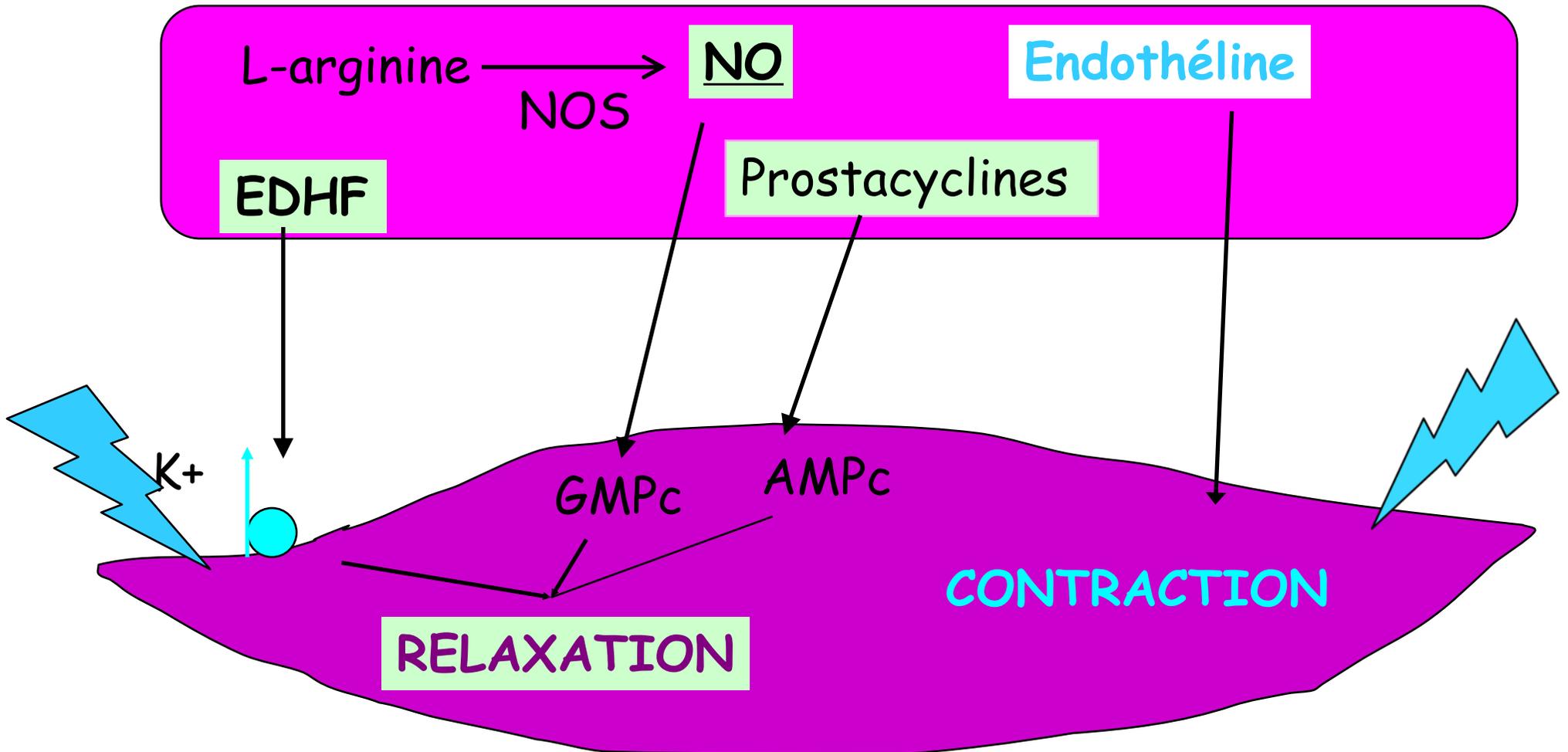
Physiologie



Pathologie

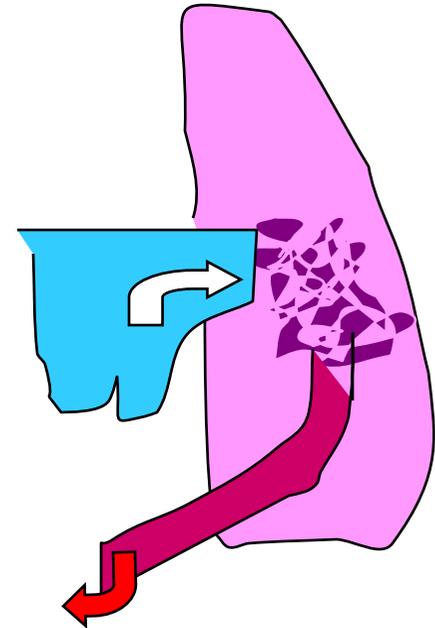


Endothélium



HTAP : définition

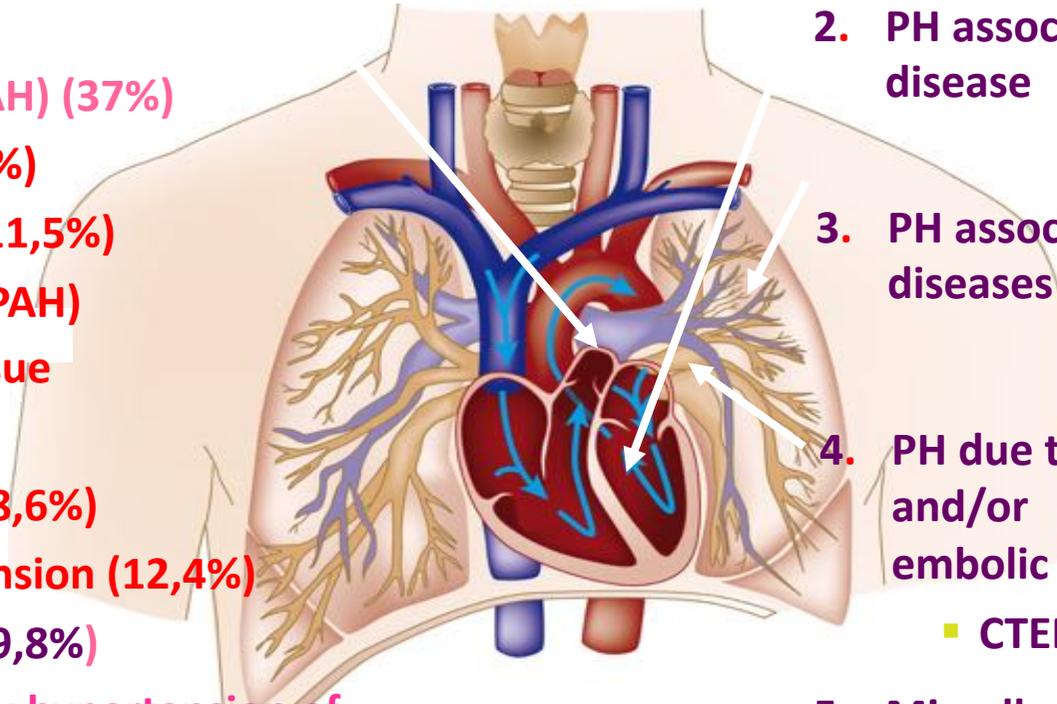
- PAP élevée
- entrée / poumon / sortie
- PAP - POG = RVP x QP
- $RVP = \alpha \eta l / \pi r^4$



Classification HTAP/HTP

1. PAH - HTAP

- Idiopathic PAH (IPAH) (37%)
- Heritable PAH (3,8%)
- Drugs and toxins (11,5%)
- Associated PAH (APAH)
 - Connective tissue disease (15%)
 - HIV infection (8,6%)
 - Portal hypertension (12,4%)
 - CHD (shunts) (9,8%)
- 1' Persistent pulmonary hypertension of the newborn
- 1'' Pulmonary Veino-occlusive disease



2. PH associated with left heart disease

3. PH associated with respiratory diseases

4. PH due to chronic thrombotic and/or embolic disease

- CTEPH

5. Miscellaneous

- Sarcoidosis

Classification de Dana Point 2008, révisée Nice février 2018

1. HTAP

- Idiopatique
- Familiale-héritable
- Associée : maladie du collagène, shunt G-D, hypertension portale, HIV, drogues, autres (thyroïde, hémoglobinopathies...)
- atteinte capillaire ou veineuse (MVOP, hémangiomatose)
- 1' HTAPP NNé

2. HTP par atteinte du cœur gauche

3. HTP par atteinte pulmonaire ou hypoxique : BPCO, interstitielle, apnée du sommeil, altitude chronique

4. HTP par maladie embolique (thrombus ou embol infectieux, tumoral)

5. Miscellanéous (sarcoïdose, hystiocytose X, HTP segmentaire..)

HTP chez l'enfant : causes

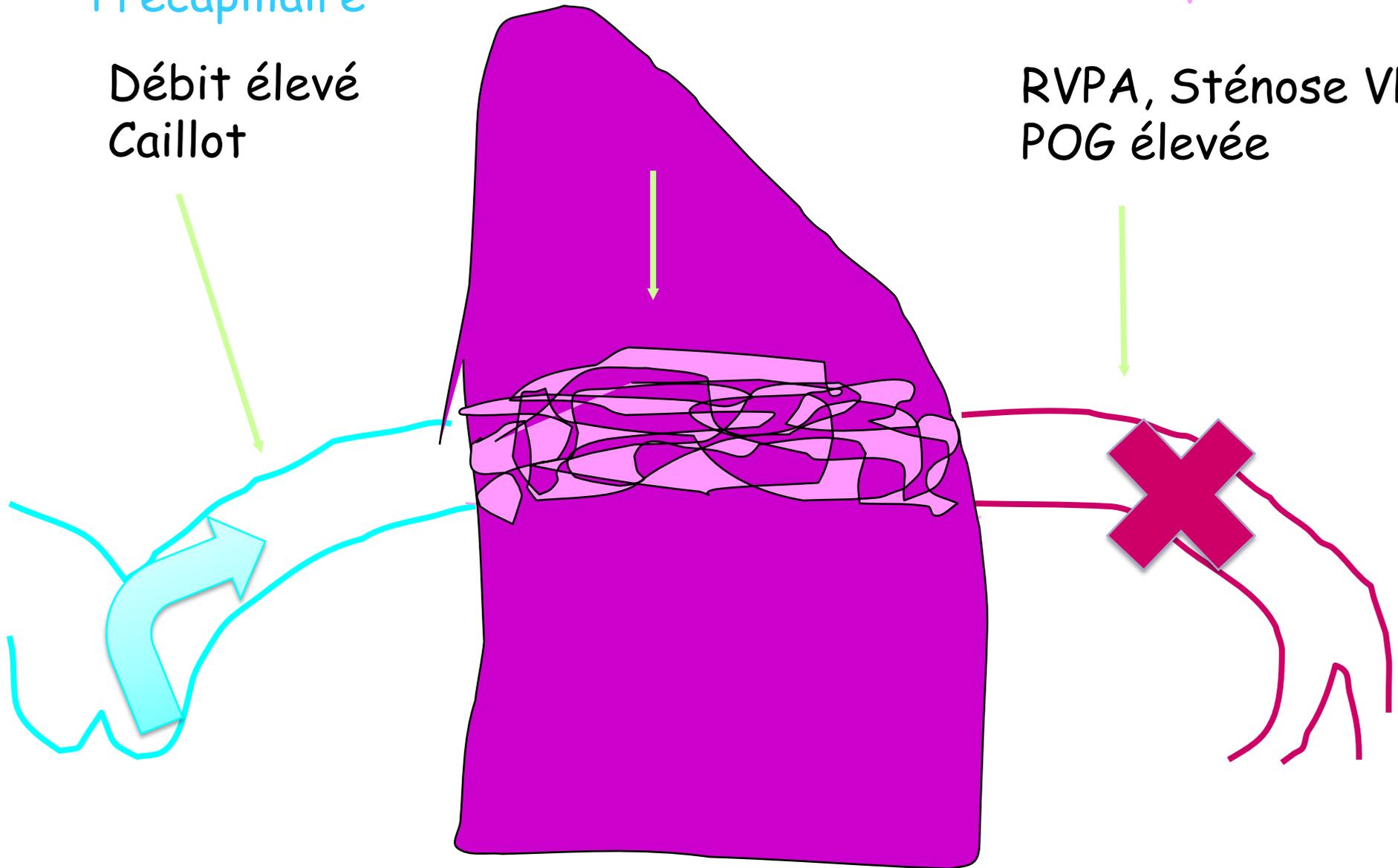
- Groupe 1
 - HTPNNé (1')
 - Iliaire à une cardiopathie congénitale
 - QP augmenté : shunt (DP = RQ) – Groupe 1
 - I've - idiopathique par atteinte isolée du lit vasculaire pulmonaire
- Groupe 2 : obstacle au retour VP
- Groupe 3 : hypoxémie par atteinte pulmonaire
- Groupe 4 : exceptionnel chez l'enfant ?
- Groupe 5 : autres

Précapillaire

Débit élevé
Caillot

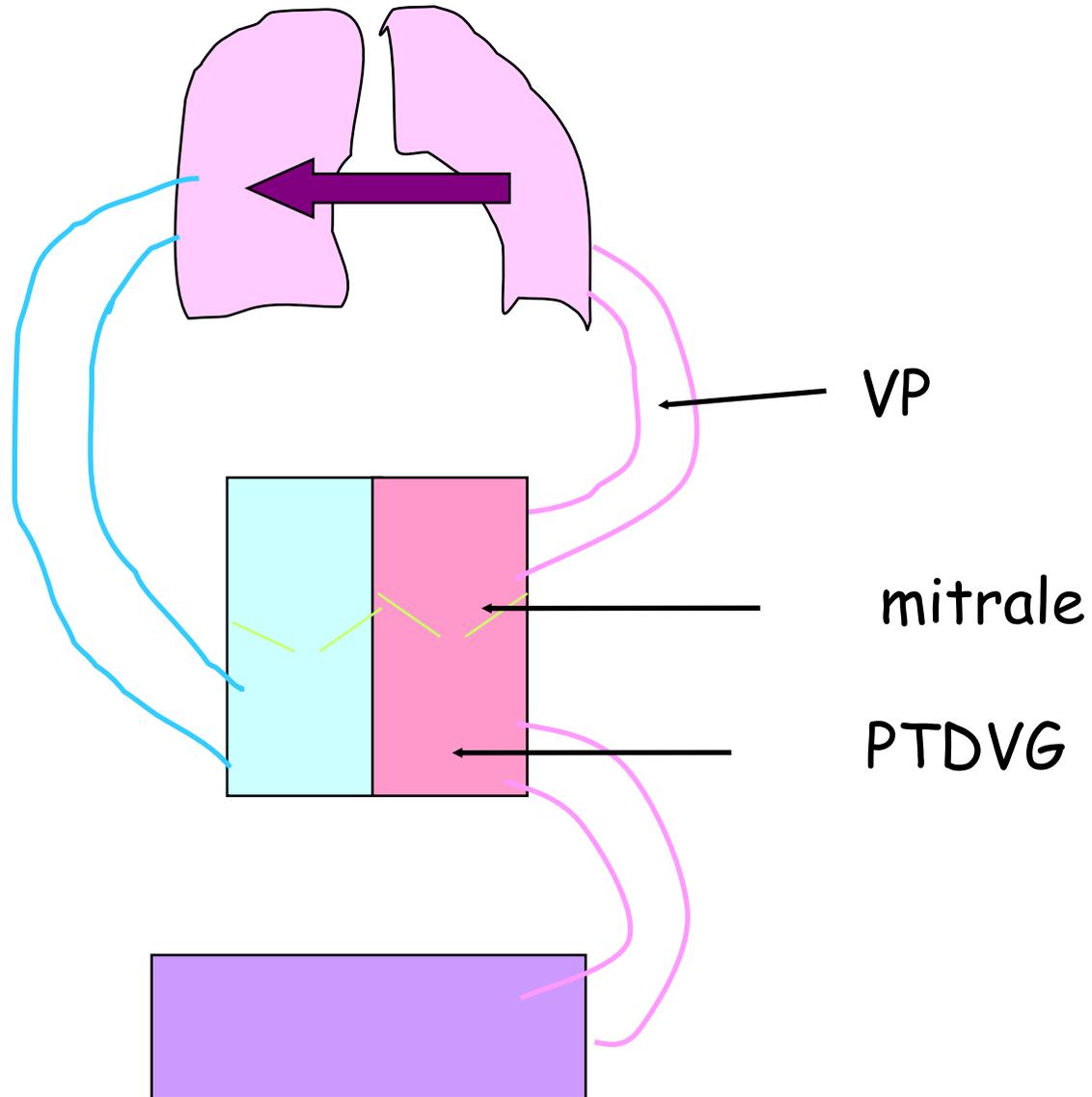
Post-capillaire

RVPA, Sténose VP
POG élevée



Post-capillaire - Groupe 2 Retentissement d'amont

TOUJOURS
REVERSIBLE



HTAP par atteinte du lit vasculaire pulmonaire

CPC post embolique - Cirrhoses avec HT portale – Anoréxigènes :
très rare chez l'enfant

- **HTAP idiopatique** / Evolution variable mais pc catastrophique

Survie médiane 10 mois avant les traitements

Aucun traitement curatif

Transplantation cœur-poumons : éthique chez le petit?

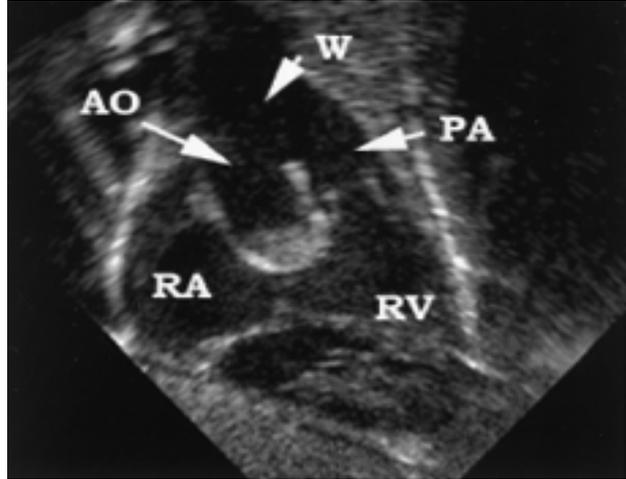
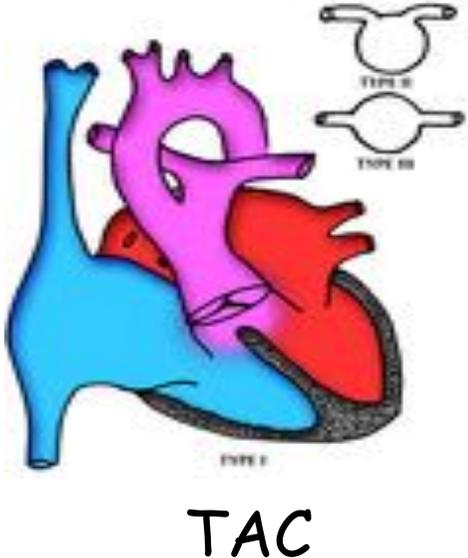
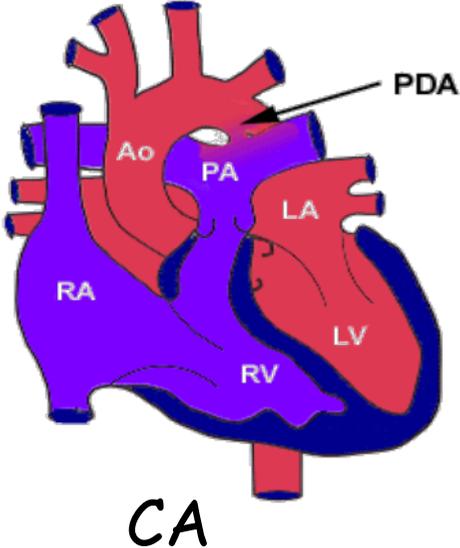
manque de greffons

HTAP Néonatale

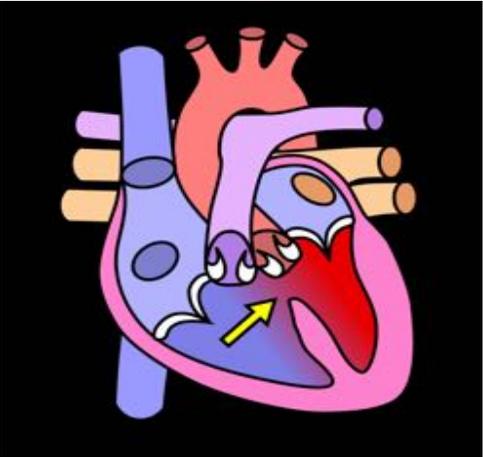
- URGENCE : éliminer un RVPAT
- Hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né : 2‰
- Cardiopathie congénitale
 - Baisse des RVP retardée
 - signes de shunt “retardés” par rapport à la naissance
 - $DP = R \times Q$
 - Evaluation des RVP pas avant l'âge de 3 mois

Shunt G-D

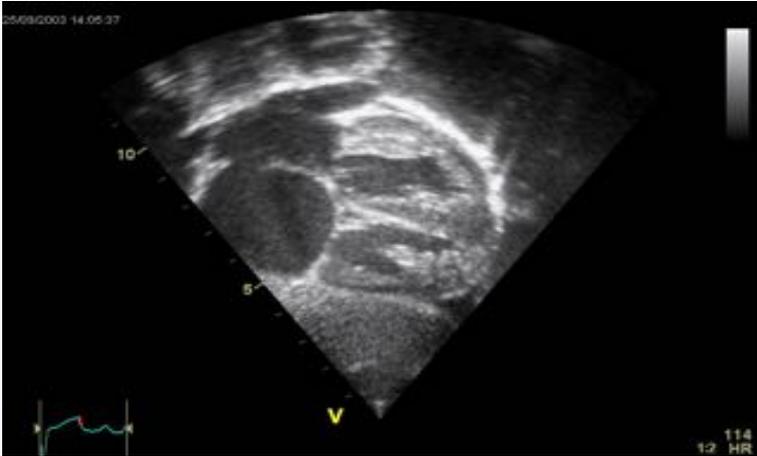
a
r
t
é
r
i
e
l



Fenêtre



ventriculaire

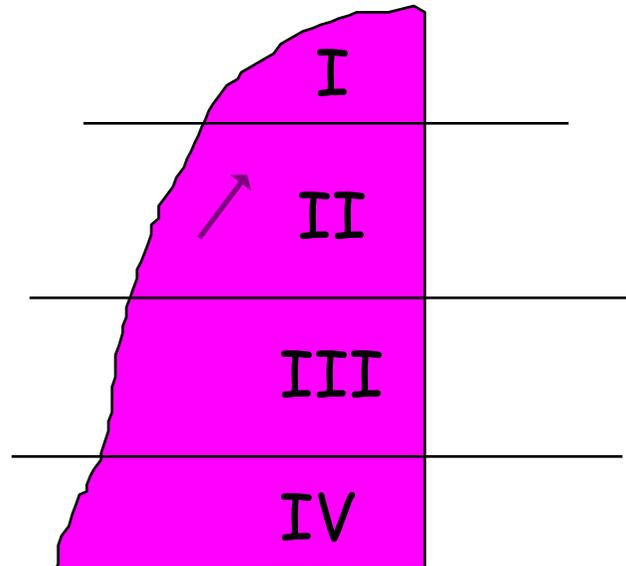
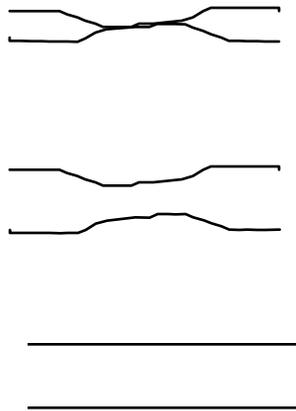


auriculaire

Augmentation du QP :

1. recrutement vasculaire

- Les zones de West:



Palv > art > veine

Part > alv > veine

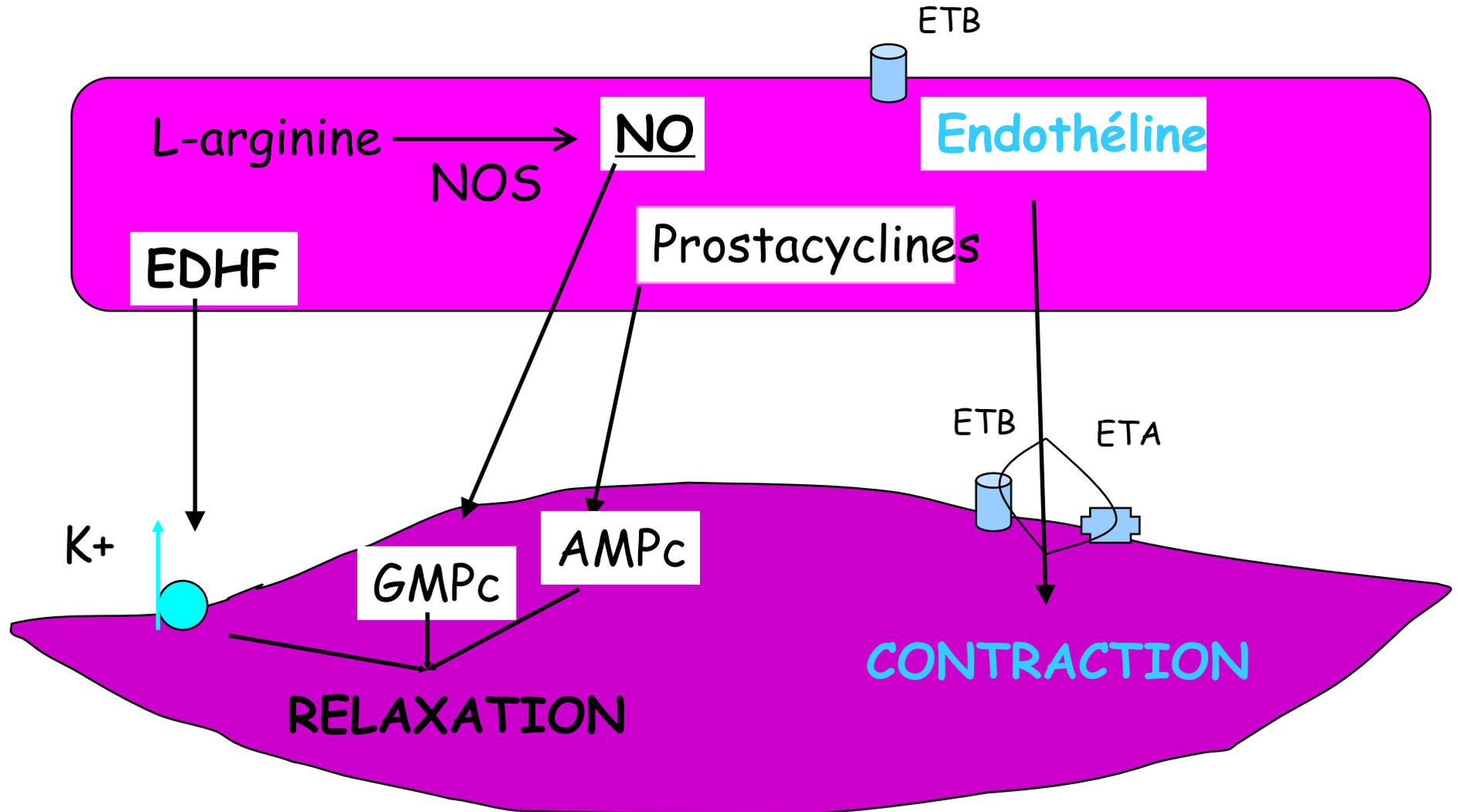
Part > veine > alv

Augmentation du QP:

2. vasodilatation

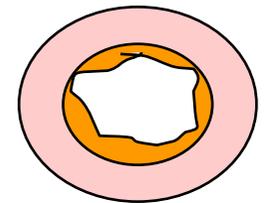
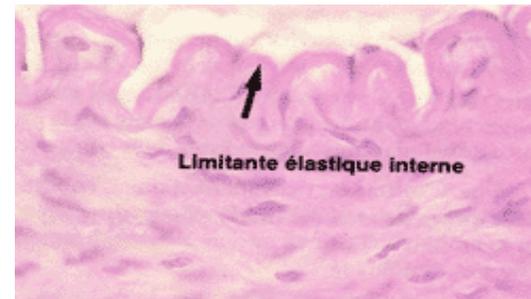
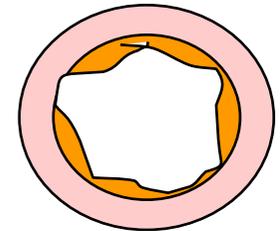
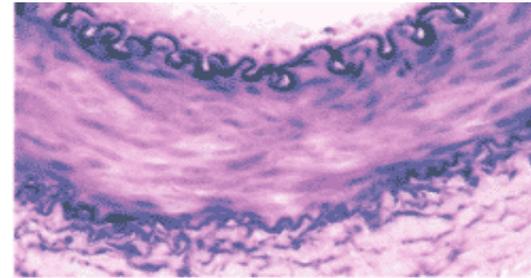
- La fonction endothéliale
 - shear stress
 - facteurs vaso-humoraux
 - déséquilibre entre substances VD et VC
 - NO, EDHF, PGI₂...
 - Endothéline...

Endothélium et tonus vasculaire



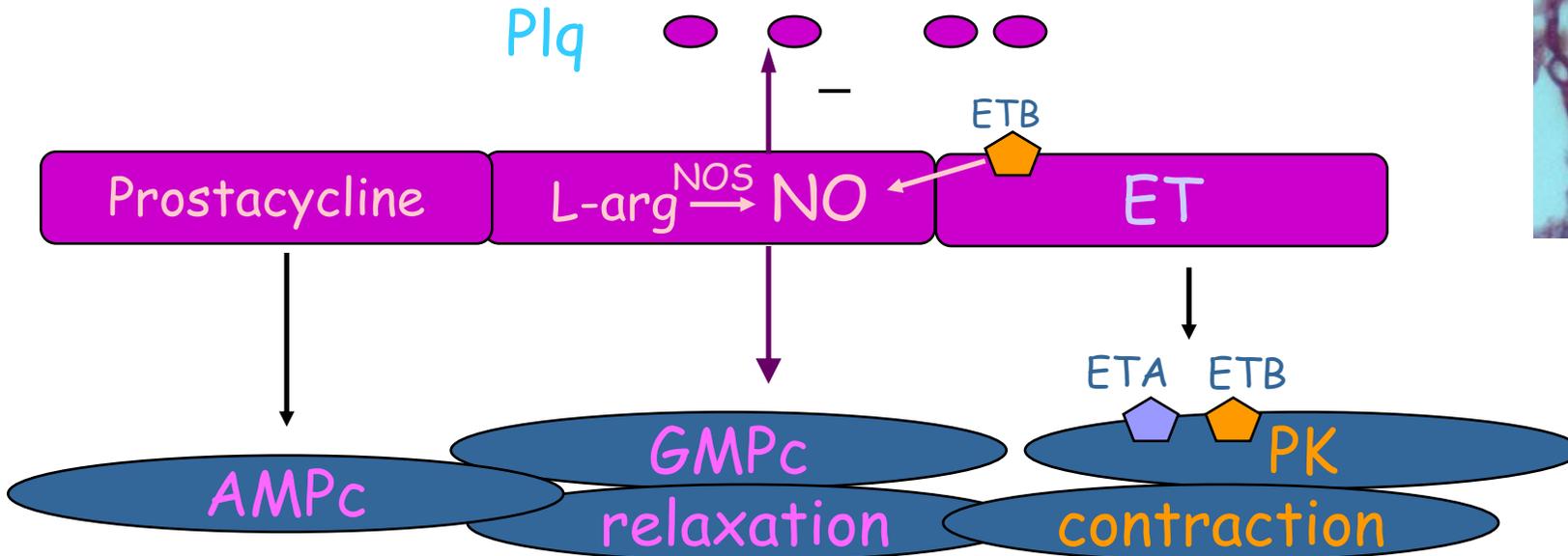
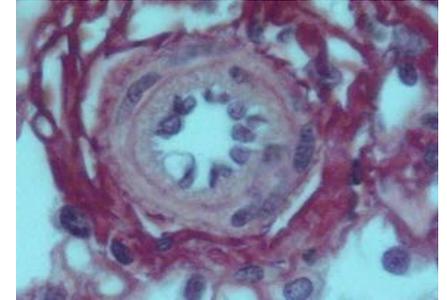
Hyperdébit et HTAP

- Loi Poiseuille $DP = R \times Q$
- Débit \rightarrow Shear stress \rightarrow activation endothéliale
- Vasodilatation : baisse des résistances
 - $R = 8\eta l / \pi R^4$
- Puis hypertrophie média
- A \pm long terme \rightarrow dysfonction endothéliale et diminution des signes de shunt



$$T = P/2e$$

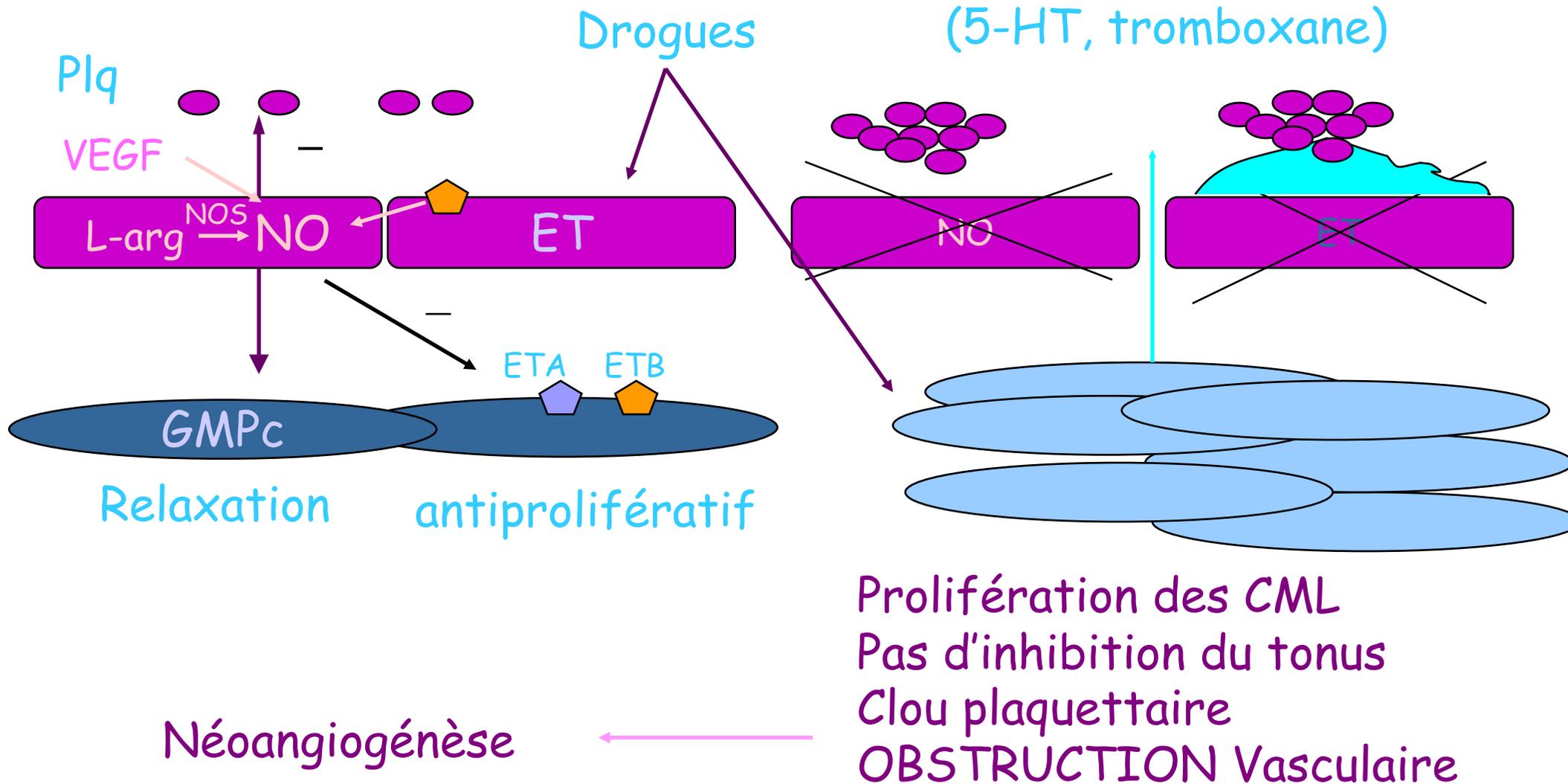
Endothélium et tonus vasculaire



Monoxide d'azote (NO):
Vasodilatateur (GMPc)
Antiagrégant plaquettaire
Antimitotique sur les CML

Endothéline (ET):
Vasoconstricteur (PK)
Pro-fibrosant
Effet mitotique sur les CML

Dysfonction endothéliale



HTAP précapillaire :

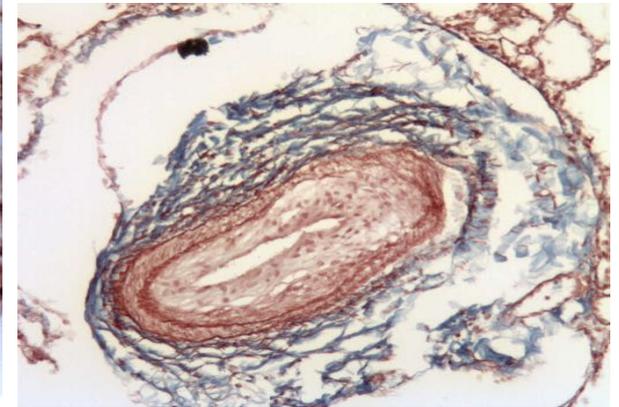
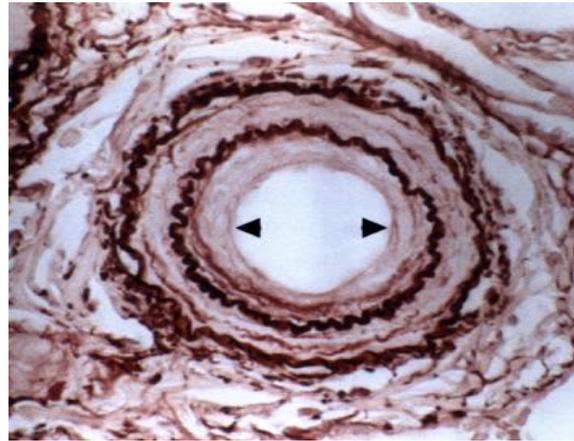
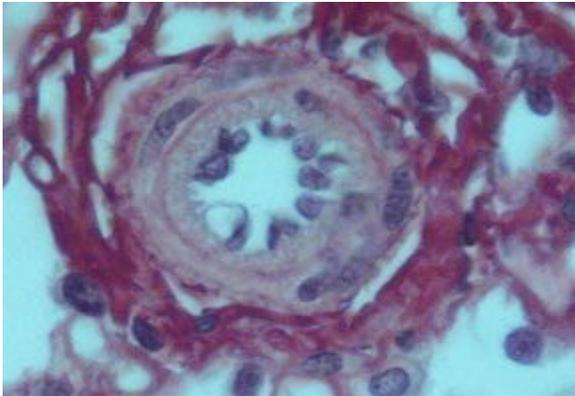
Etapes évolutives imprévisibles dans le temps et dans la gravité

shunt artériel > ventriculaire > auriculaire

HTAP réversible

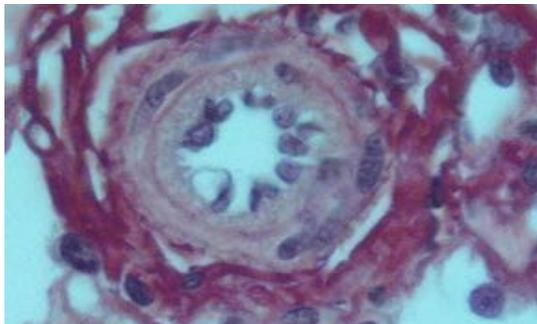
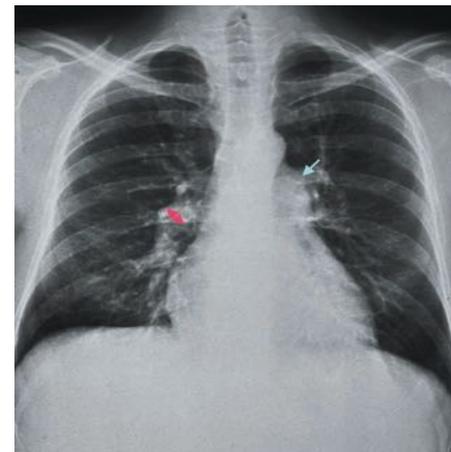
et

HTAP irréversible

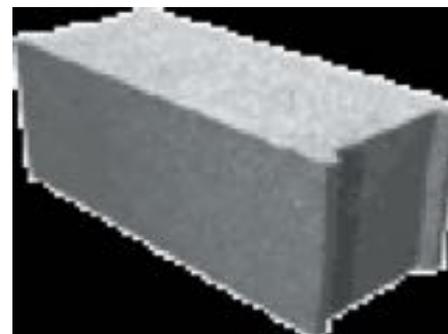
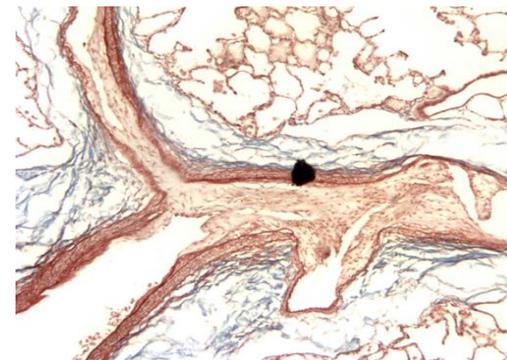


Frontière souvent floue

HTAP « frontière »



?



Cardiopathie avec hyperdébit pulmonaire

- Stade évolutif difficile à déterminer
 - Signes de shunt atténués
 - critères radiologiques et hémodynamiques discordants
- Dans le doute :
 - Abstention thérapeutique
 - Tenter la chirurgie

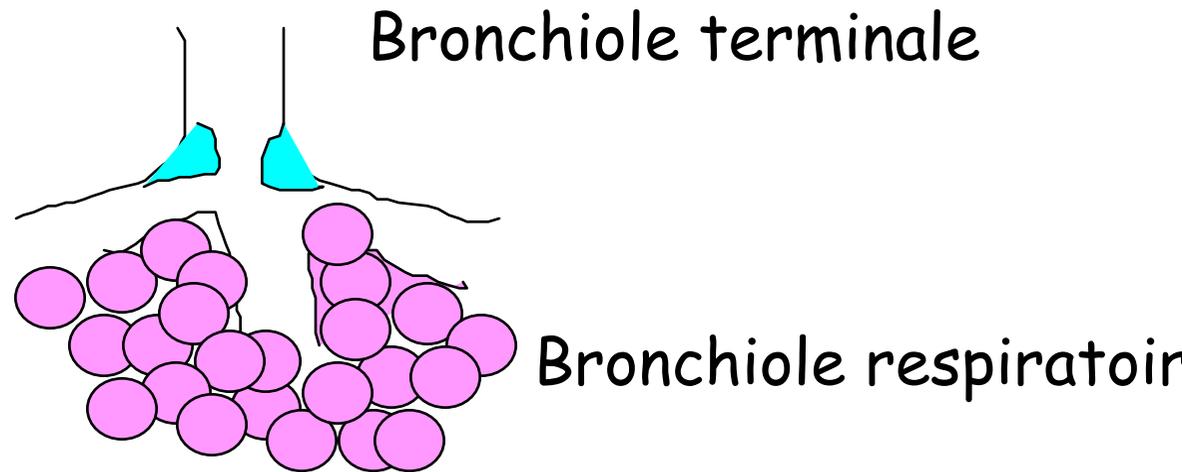
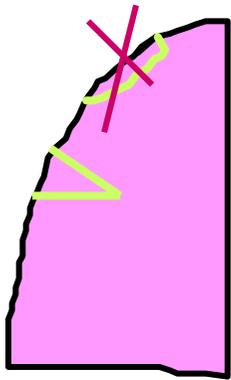
REGRETS ?

Intérêt de la biopsie pulmonaire

- Quantifier le remodelage
 - Prolifération ou fibrose intimale
 - évènements très **tardifs**
- Rechercher des marqueurs plus fins d'irréversibilité (d'évolutivité):
 - Facteurs vasoactifs, angiogéniques, de régulation apoptotique
- Dysfonction endothéliale précoce

La biopsie pulmonaire est chirurgicale

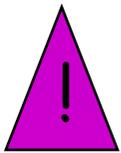
- Technique



Colorations spéciales pour les fibres élastiques (media)
Examen agressif, DANGEREUX

Etude histomorphométrique

- GRAND NOMBRE D'ARTERES (40 au minimum)
- lésions intimales?
- degré de réversibilité +++

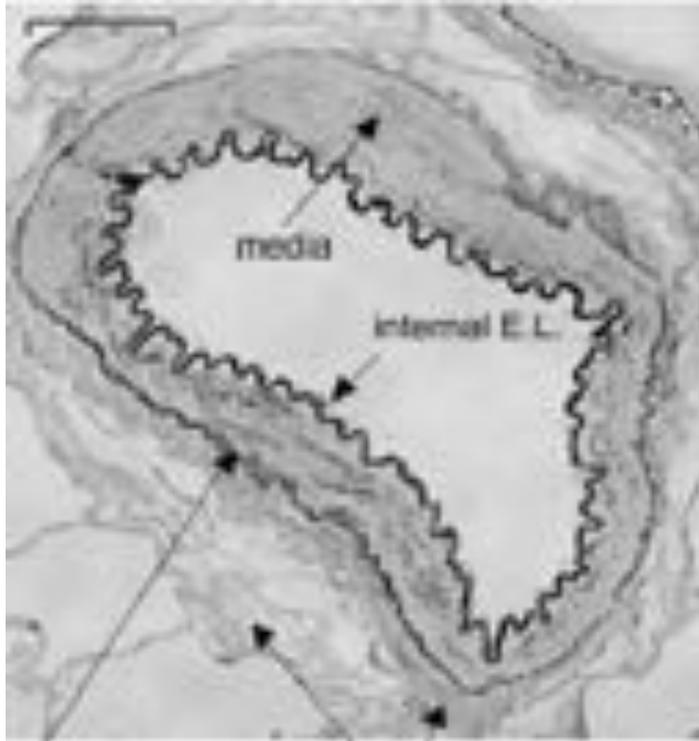


Lésion réversible # lésion bénigne

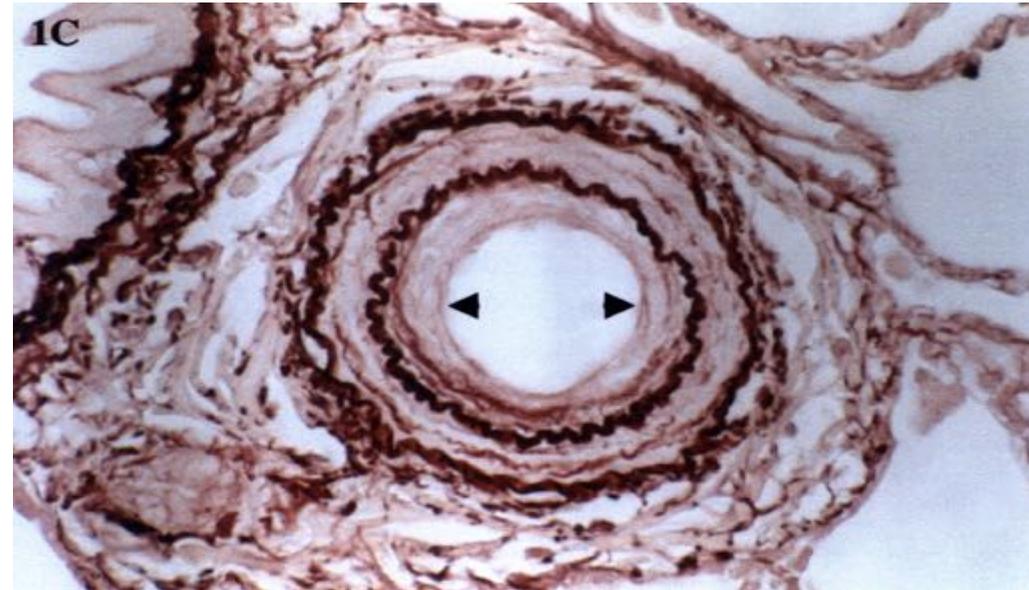
Hypertrophie isolée de la média vasoconstriction

hypoxémique en post-opératoire, **CRISES D'HTAP**

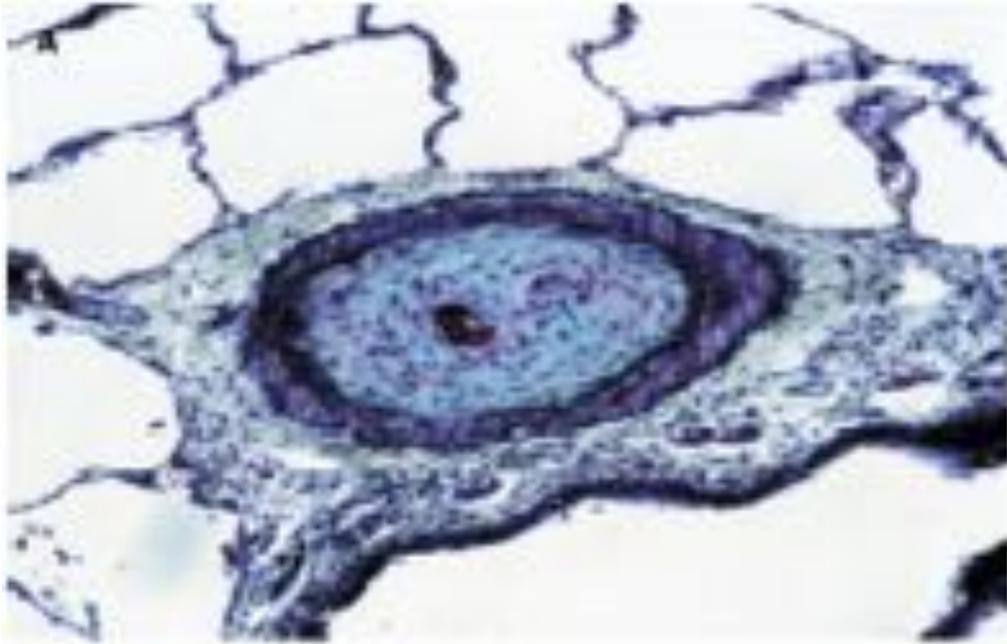
Hypertrophie de la media :
réversible



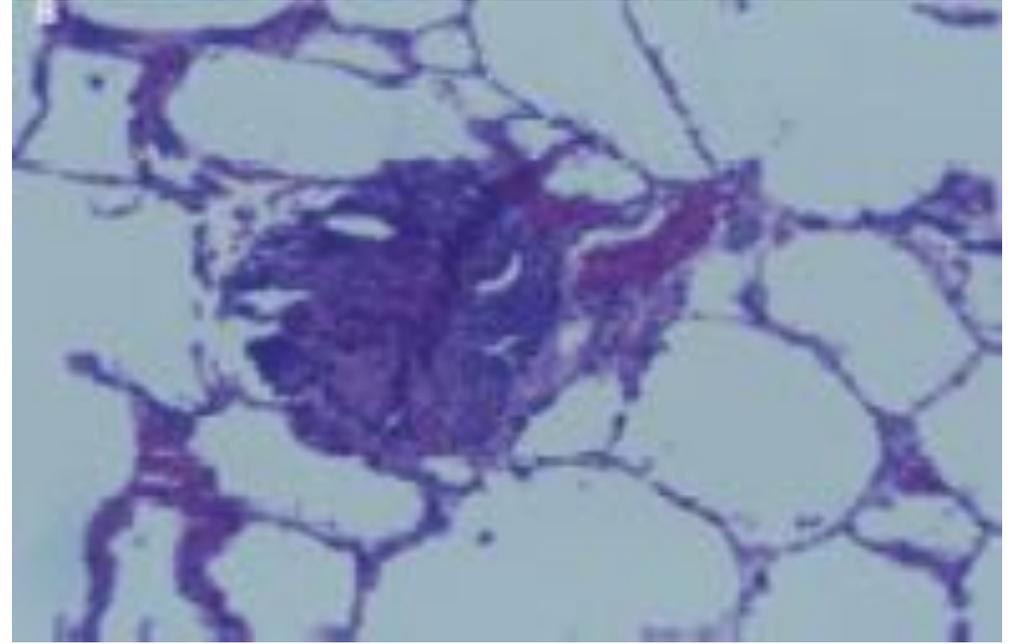
Fibrose intimale :
irréversible



Fibrose intimale



Lésion plexiforme



Lésions selon la cardiopathie

- HTAP post-capillaire (RM, IM...) : Hypertrophie des veines puis des artères pulmonaires. Lésions réversibles mais **RISQUE POST-OP.**
- CIV: hypertrophie de la média avec risque ++ imprévisible de lésions sévères : **OPERER AVANT L'AGE DE 6 MOIS** .
- TGV + CIV: lésions sévères **PRECOCES**.
- CAVc : lésions précoces surtout en cas de **T21**
- CIA : lésions très **TARDIVES** > 30ans. Parfois plus précoce.
 - susceptibilité individuelle?
 - facteurs génétiques?

Sévérité de l'HTAP et cardiopathie

- Certaines cardiopathies développent une HTAP précocement (CAV, TAC, TGV-CIV)
- A débit pulmonaire égal pour une même cardiopathie, susceptibilité individuelle++
- CIA ne se compliquent classiquement pas d'HTAP, MAIS familles de CIA + HTAP

HTP et génétique

- Mutation BMPR2 (récepteur de type II de la superfamille des TGF- β)
 - 50-70% des HTP familiales
 - 25-40% des HTP idiopathiques
 - 9% des HTP liées aux anoréxigènes
 - 6% des cardiopathies congénitales
 - 0% des HTP liées au VIH
- Mutation du récepteur de type I, ALK1, endoglines
 - HTP télangiectasies hémorragiques
- Nouveaux gènes, MVOP, FOXF1, TBX4...

CC et HTAP

Terrain prédisposé (Génétique)

Évènement surajouté

+

- QP/QS
- Anoréxigènes
- Bronchopathie
- Maladie Immune

HTAP

-

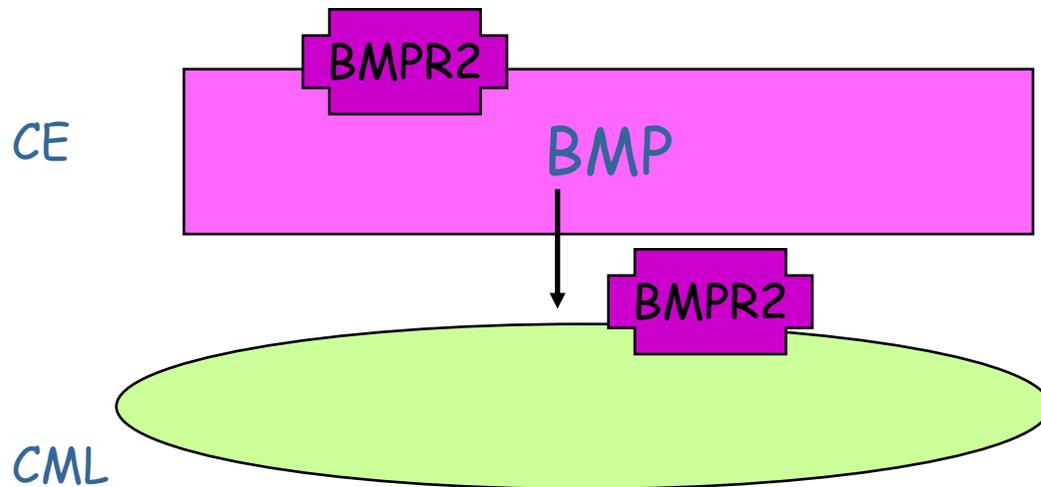
90% des mutations
BMP2 n'ont pas d'HTAP

Lien entre BMPR2 et vaisseau pulmonaire

- BMP inhibe la prolifération de CML vasculaires et active l'apoptose
- Rôle plus récemment décrit sur la régulation apoptotique des cellules endothéliales

BMPR2 et Remodelage vasculaire pulmonaire

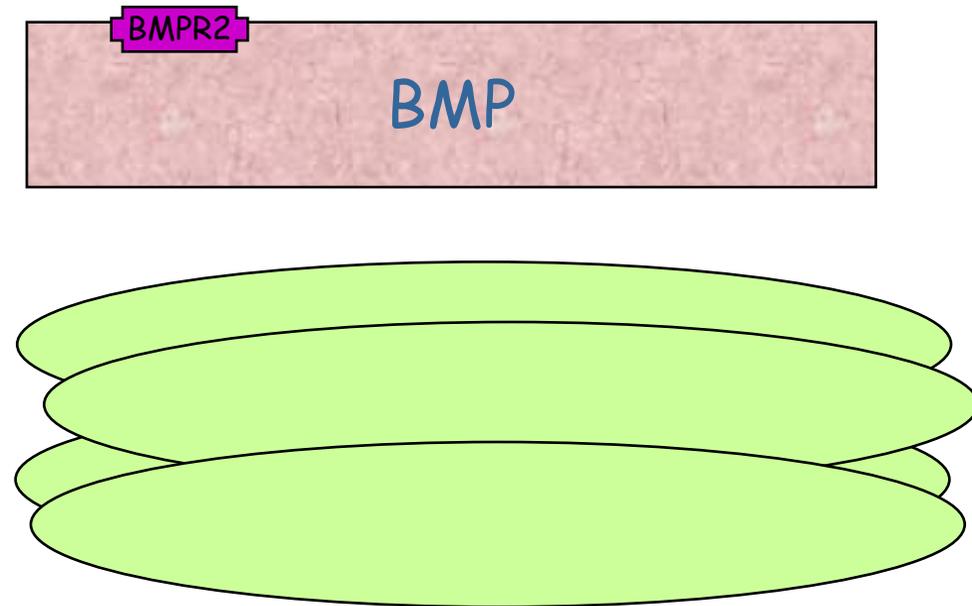
Cross-talk normal



Effet paracrine anti-prolifératif,
pro-apoptotique sur les CML et
autocrine sur la survie des CE

(Teichert-Kuliszewska et al. Cir Res 2006)

Défaut de BMPR2

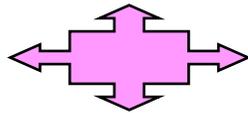


Prolifération des CML ++
Effet pro-apoptotique sur les CE

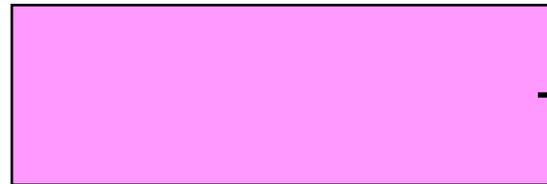
Séquence évolutive de l'HTAP des CC

Facteur prédisposant (génétique)

Shear stress

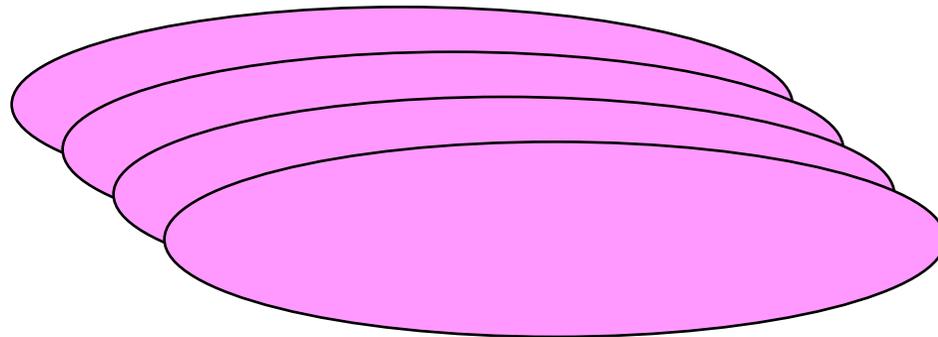


Apoptose des CE



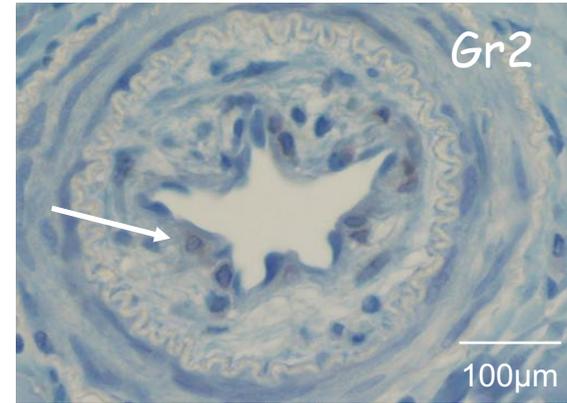
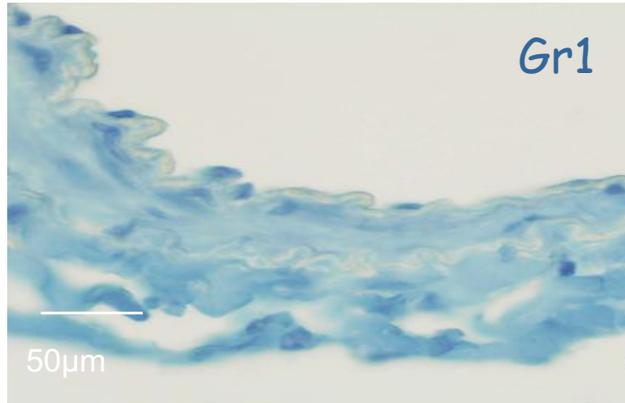
Emergence de
CE « immortelles »
Prolifération intimale

Prolif des CML

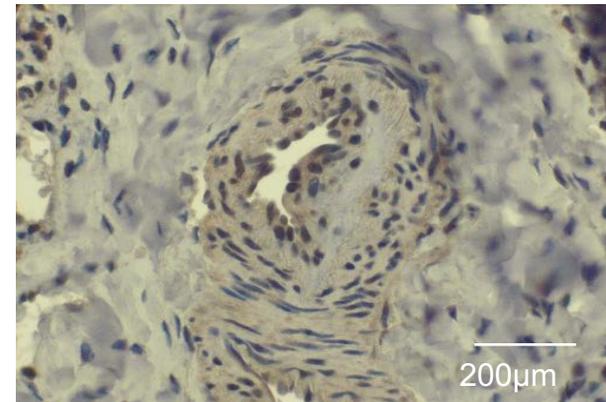
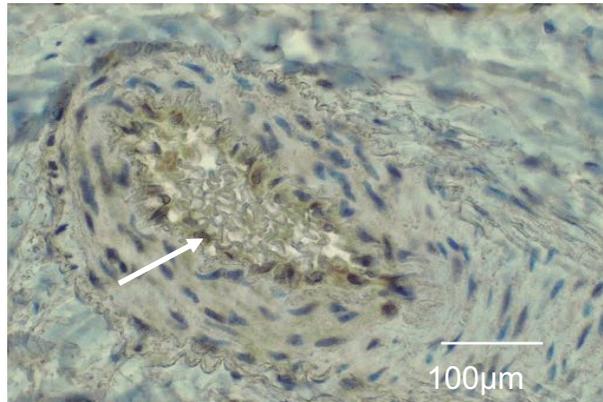


Marqueurs apoptotiques et HTAP

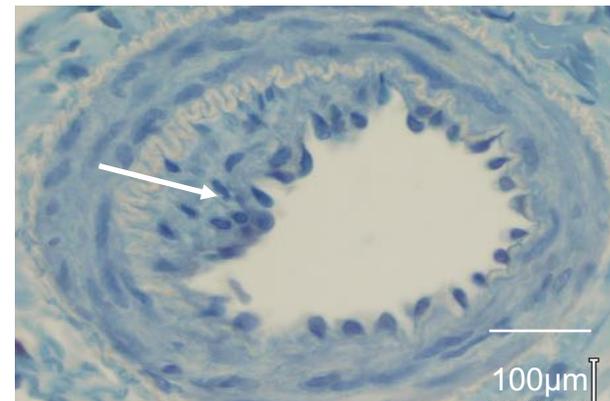
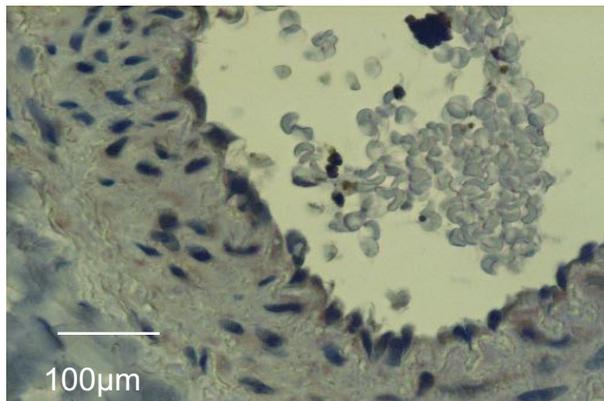
Bcl-2



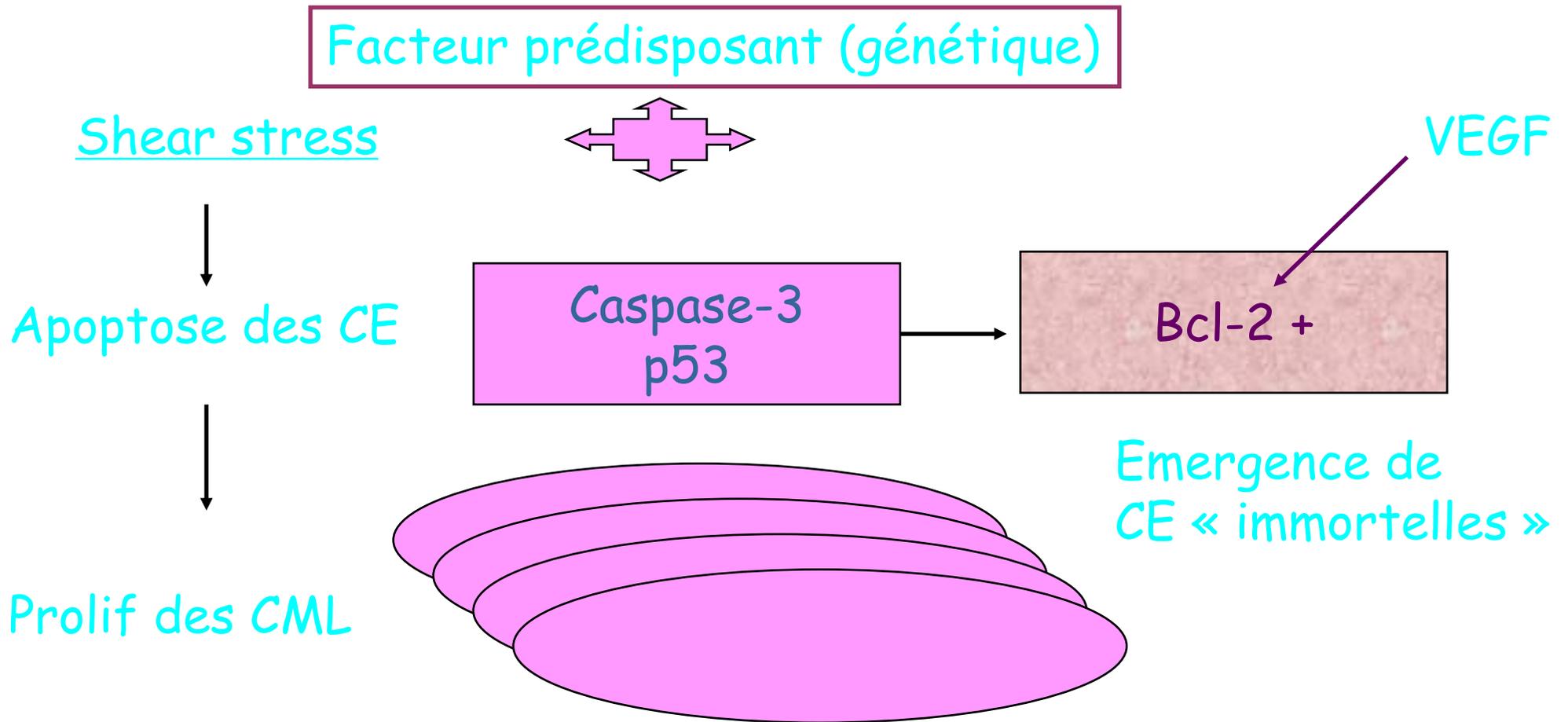
Caspase-3



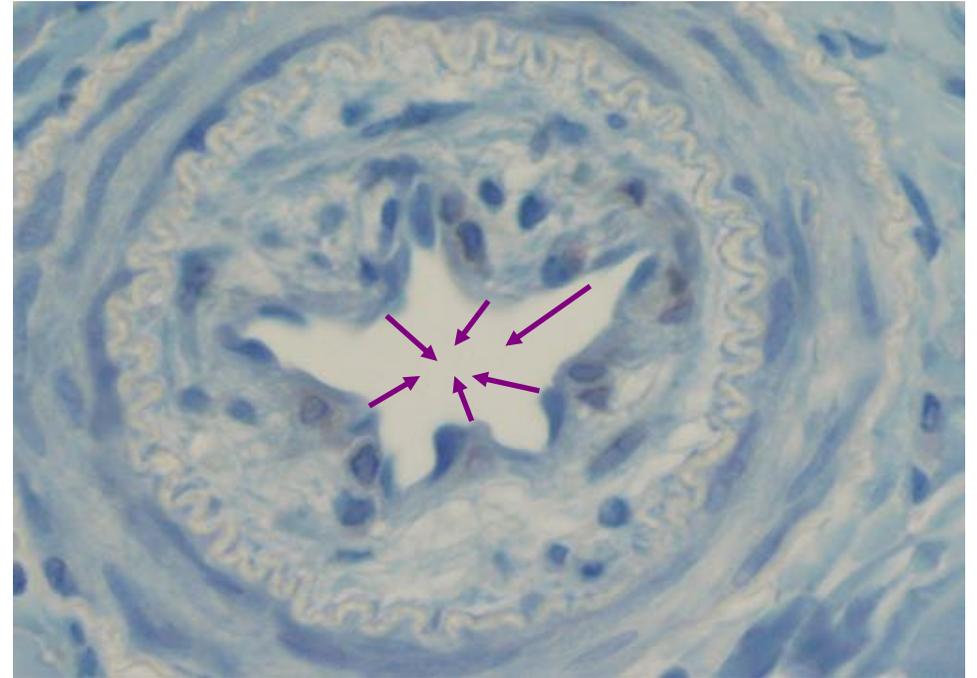
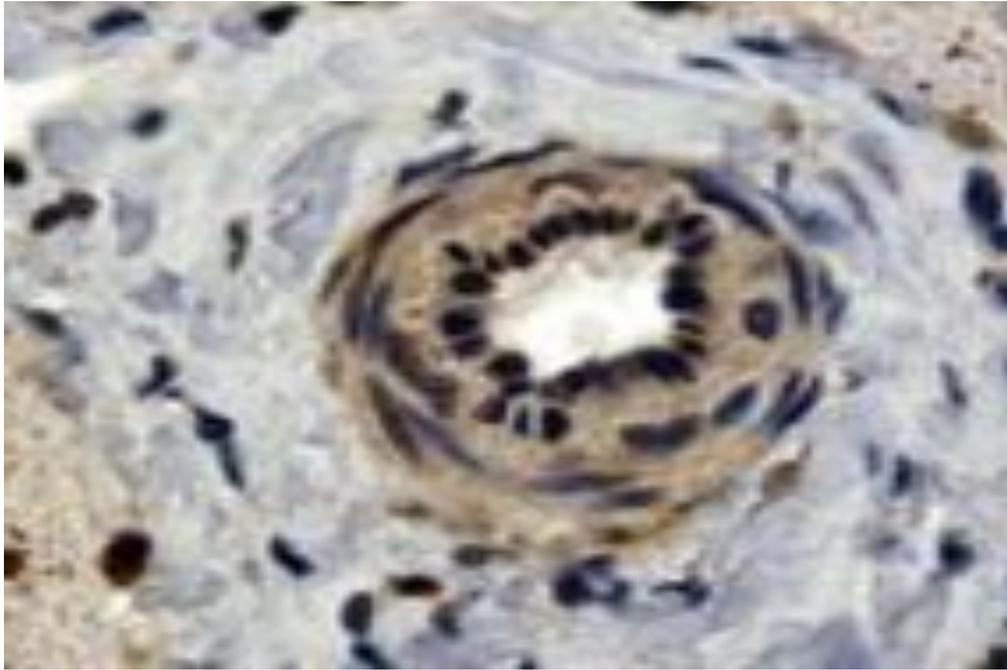
p53



Séquence évolutive de l'HTAP



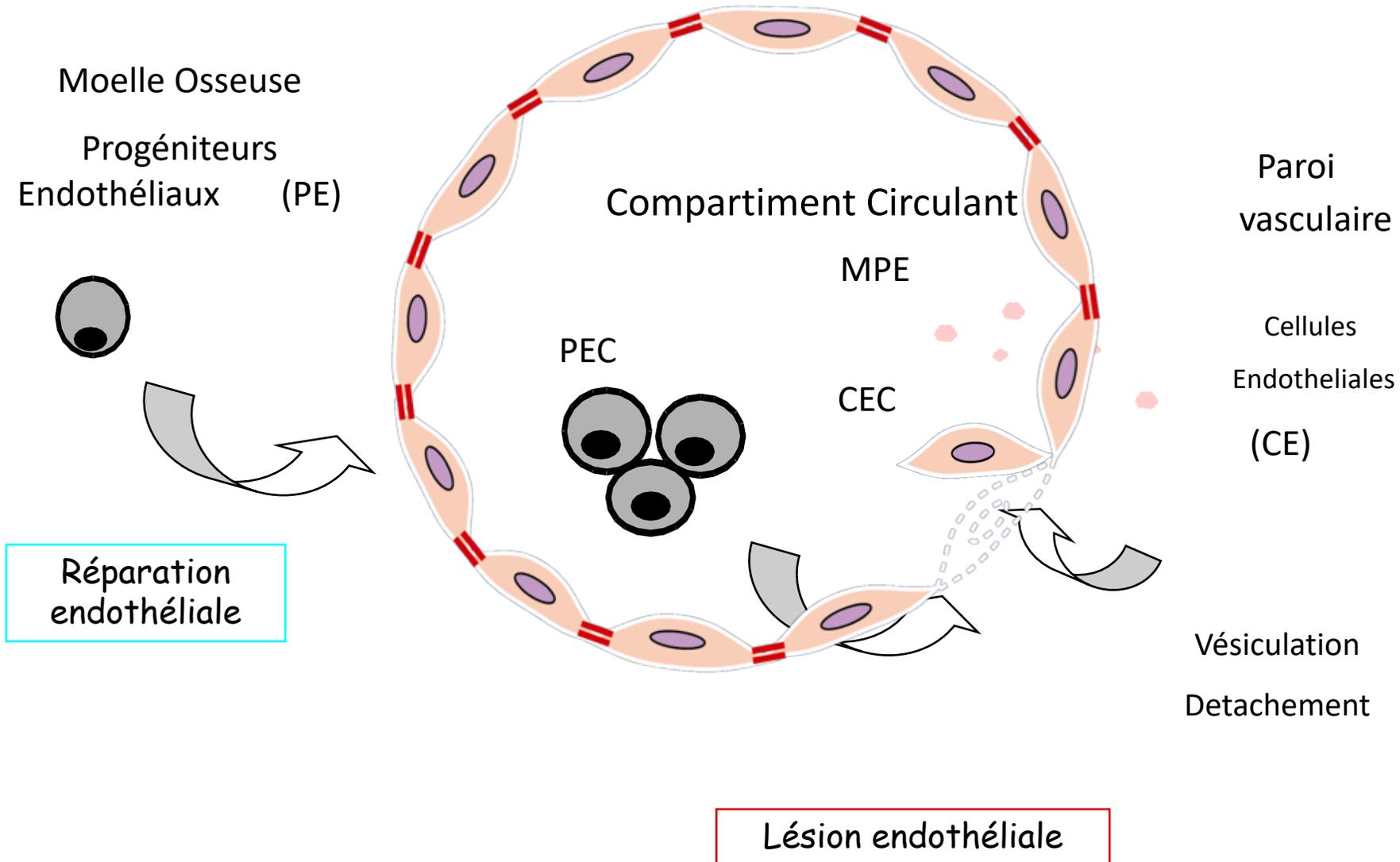
Prolifération « contrôlée » puis échappement « pseudo-tumoral »



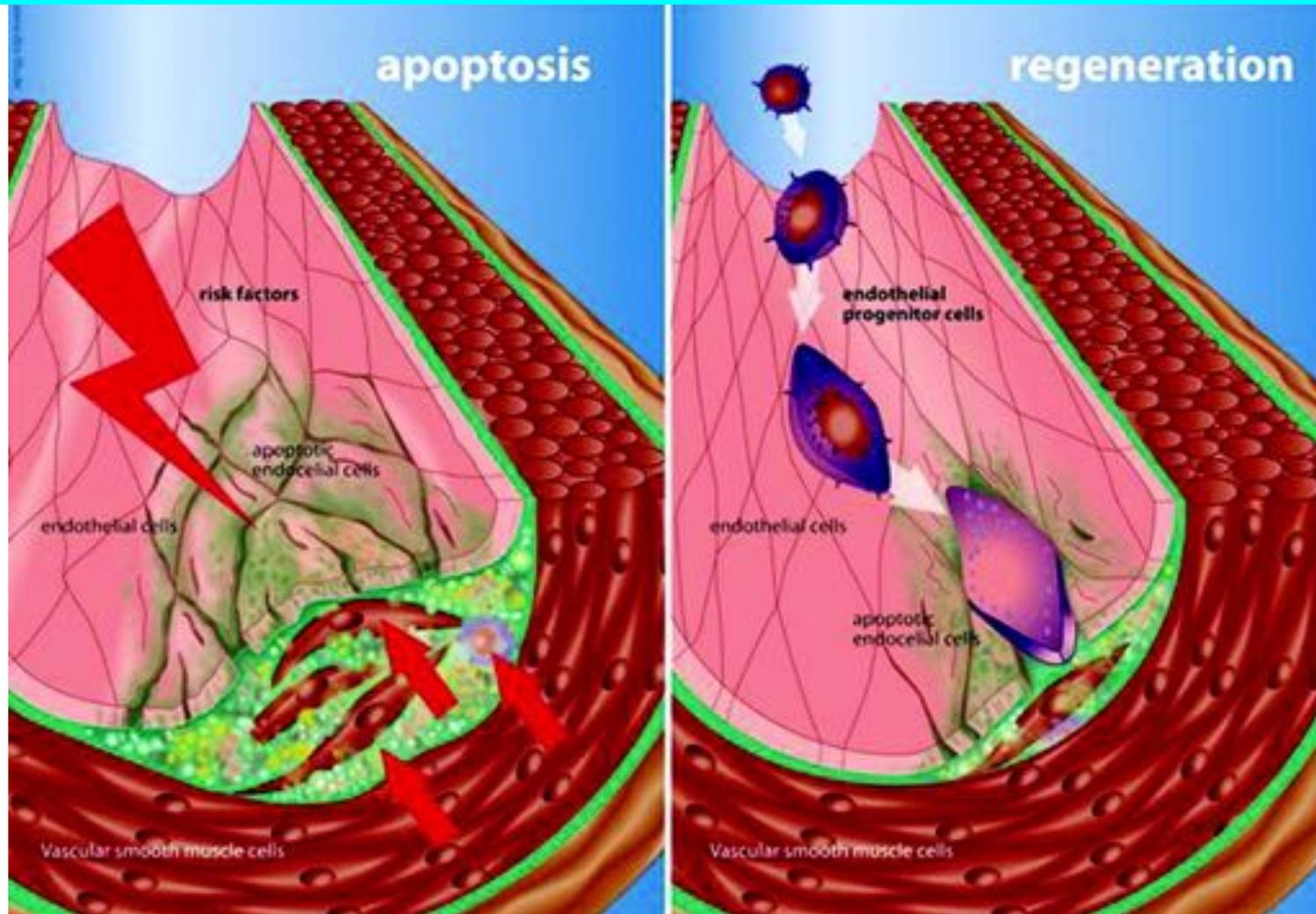
Eviter la biopsie?

- Lésions histologiques très tardives/dysfonction endothéliale
- Recherche de facteurs circulants reflétant les lésions vasculaires évolutives
- Métabolites du NO, ET, VEGF
- Cellules endothéliales circulantes
- Progéniteurs endothéliaux

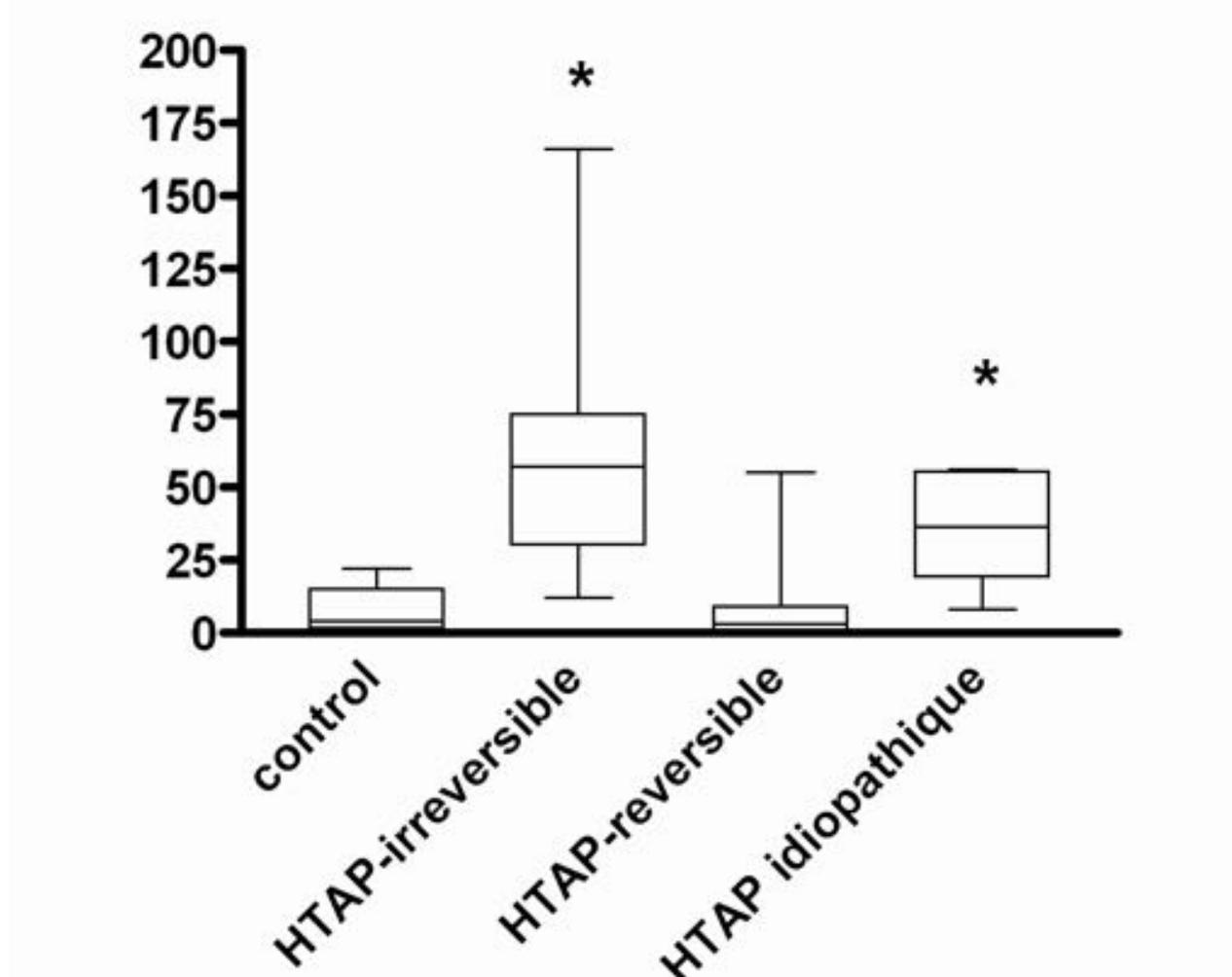
balance lésion/régénération



The balance between endothelial cell apoptosis and endothelial cell regeneration may determine the degree and progression of atherosclerosis



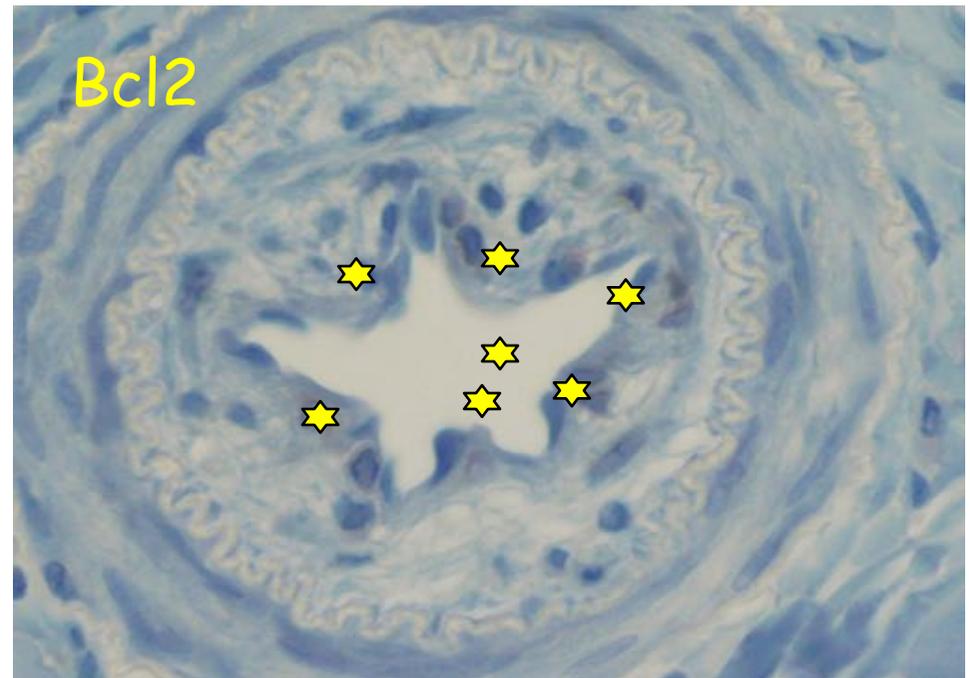
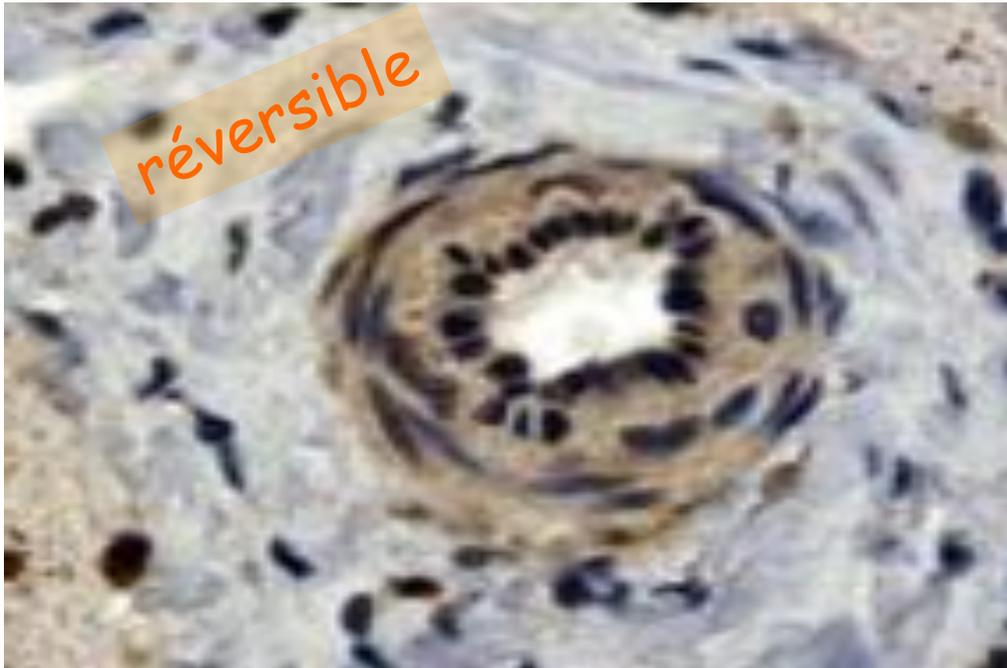
Résultats – CEC



CEC allow to differentiate reversible and irreversible PH

- ✓ Intimal layer
« preserved »
- ✓ CEC : low

- ✓ CEC : severity
- ✓ **And evolutivity**



HTAP et HTP

Clinique

HTP : diagnostic très TARDIF

- Clinique NON SPECIFIQUE

Douleur thoracique, dyspnée, B2 pulmonaire , hippocratisme digital, signes de la cardiopathie sous jacente.

- ECG : SVD, axe droit

- Rx Thx : fonction de la cardiopathie

- shunt : AP dilatée, vascularisation périph riche
- Ive : AP dilatée, vascularisation périph pauvre

Radio



HTP : diagnostic

- Echocardio: - VD hypertrophié
- Courbure septale inversée
 - PAPs < IT; PAPd et moyenne < IP
 - QP/QS ($Q = FC \times VES$ et $VES = Surf \times V \times Teject$)
 - Cardiopathie associée (shunt, cœur gauche, RVPA..)

- KT - Angio : - PAP, RVP, QP, Shunt?
- Tests pharmaco réversibilité?
 - Ramifications périphériques à l'angio

Diagnostic étiologique

- En l'absence de cardiopathie
- Scanner thoracique
- Echographie abdominale
- Selon la clinique
 - Examen ORL
 - Examen dermatologique
 - Bilan immunologique

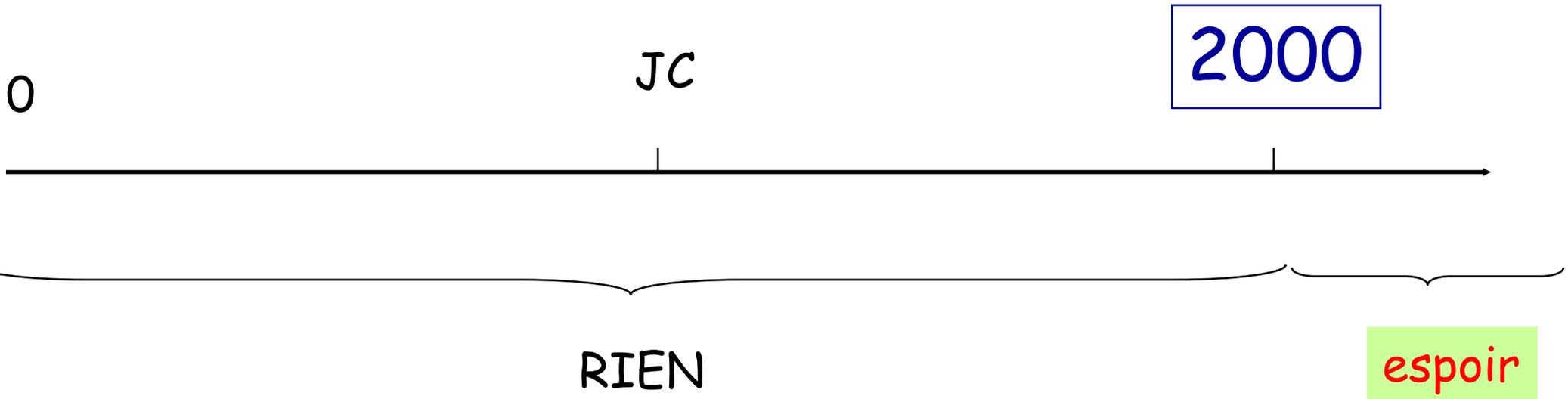
Complications de l'HTAP

- Interventions cardiaques et extra-cardiaques
- Hémoptysies (shunts)
- Défaillance VD (en l'absence de CIV)
- Troubles du rythme souvent mortels
- DECES
 - HTAP idiopathique, défaillance VD
 - Eisenmenger « meilleur pc »

Risques

- Sports violents proscrits
- Vaccins : VRS, grippe...
- Altitude
- Grossesse formellement contre-indiquée
- Carence martiale dans l'Eisenmenger

Traitement de l'HTAP



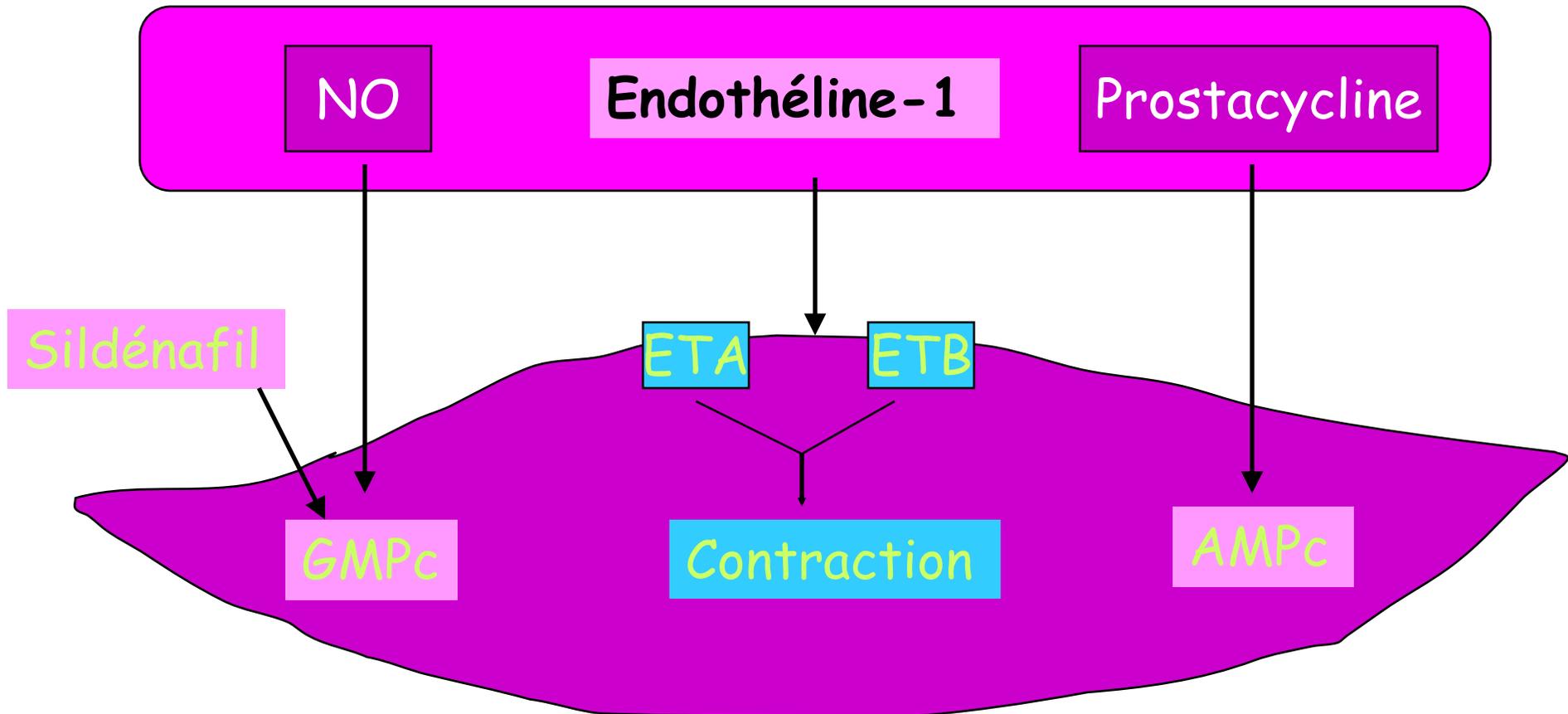
Traitement symptomatique

- O₂ uniquement si hypoxie?
- Traitement AVK : pas de recommandation chez l'enfant ni dans l'Eisenmenger
- Eviter les saignées dans l'Eisenmenger
- Traitement martial

Traitements spécifiques

- NO
- Inhibiteurs calciques uniquement chez les répondeurs
- Antagonistes des récepteurs de l'endothéline
- Inhibiteur des phosphodiésterases 5
- Prostacyclines IV, SC, inhalé, analogues des récepteurs Selexipag (essai en cours)

Les cibles thérapeutiques



Prostacyclines

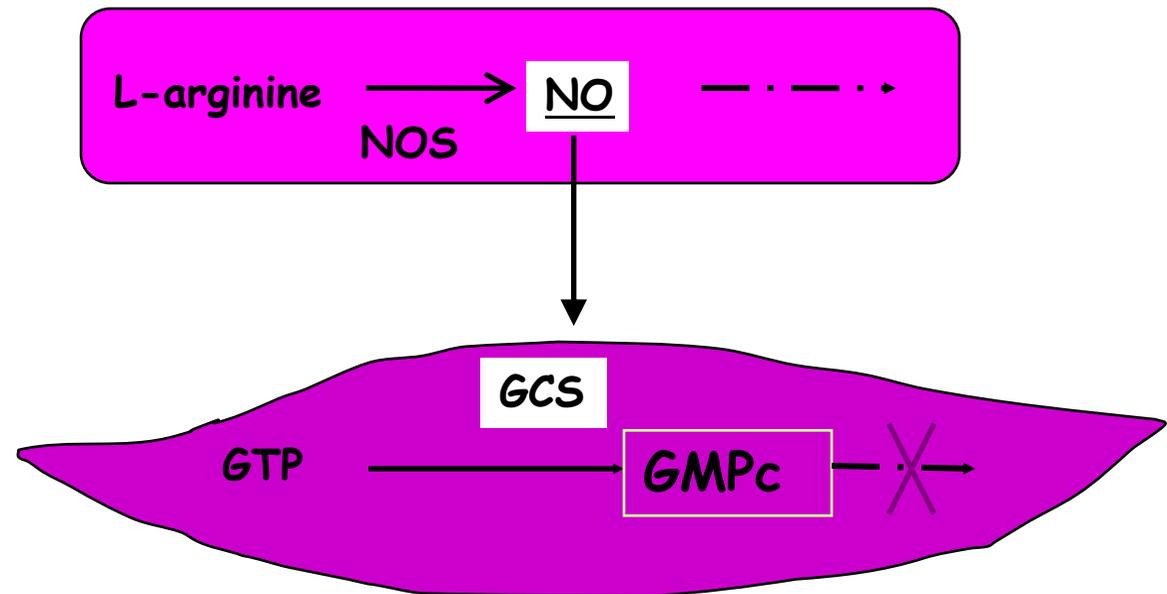
- Flolan IV dès les années 90
 - Initialement en attente de Tx
 - Amélioration de la clinique sans amélioration des paramètres hémodynamiques
 - CONTRAIGNANT +++
- Inhalé : iloprost CONTRAIGNANT et Bronchospasmes
- Sous-cutané : Tréprostnil

NO

- Seul vasodilatateur pulmonaire spécifique
- t 1/2 très court
- Actif uniquement en inhalation continue
- EFFET BENEFIQUE +++ en réanimation sur les crises hypertensives transitoires
- Rebond, dépendance
- Aucun effet sur l'HTAP fixée

Inhibiteur des PDE-5

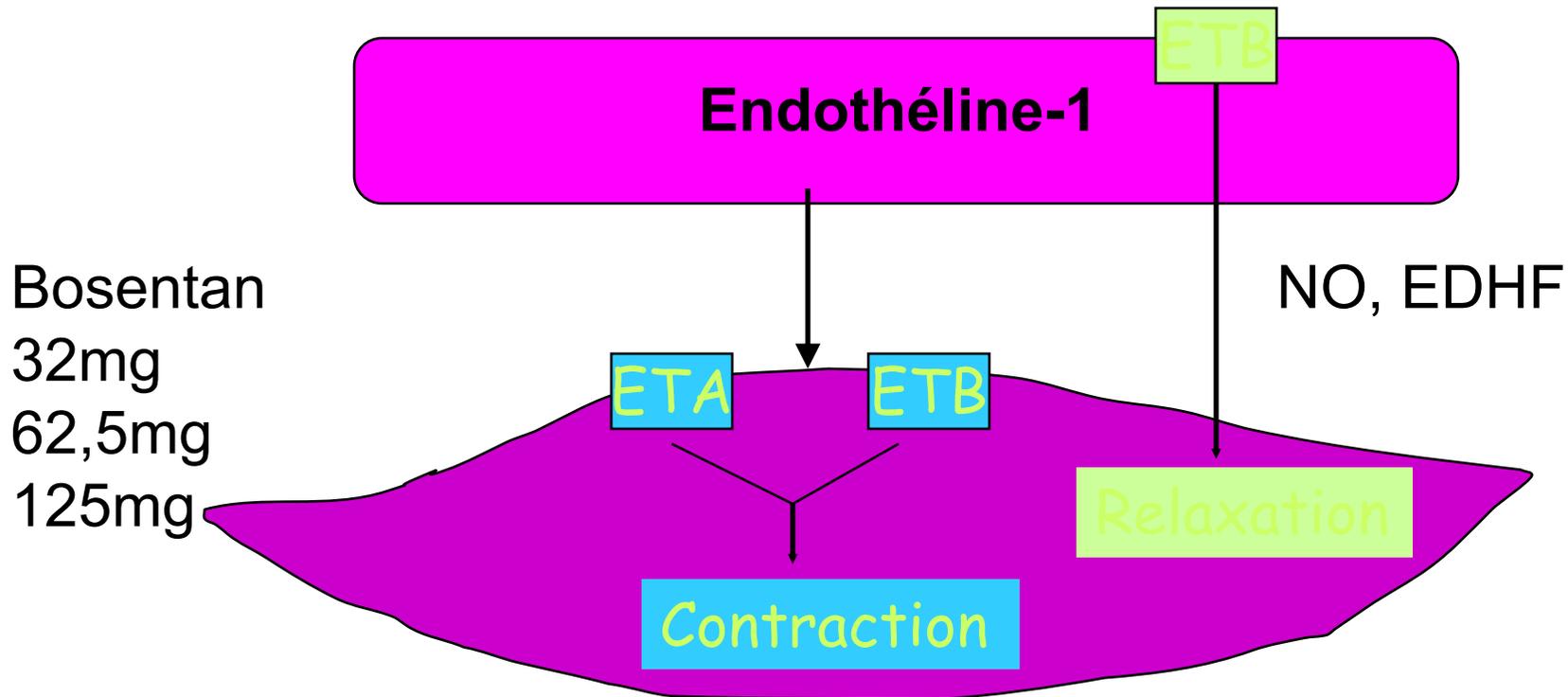
- Apport du Sildénafil®
- Inhibiteur des Phosphodiésterases de type V
- Accumulation de GMP cyclique dans la CML
- Prolongation de la vasodilatation induite par le NO



Revatio : 20mgx3 > 20kg
Ou forme pédiatrique
Tadalafil

Antagonistes des récepteurs ET

- Bosentan: inhibiteur non spécifique des récepteurs ETA et ETB de l'ET-1



Traitements nouveaux ou du futur très proche

- prostacyclines orales : Selexipag
- Anti-inflammatoires pro-apoptotiques?
- Thérapie génique?
- Progéniteurs endothéliaux ?
- Immunomodulateurs?
- Tyrosine Kinases Inhibitors?

En pratique :

HTAP des cardiopathies

- HTP post-capillaire
 - levée de l'obstacle et disparition de l'HTAP
- HTAP pré-capillaire par shunt
 - Shunt + et PAP $< 2/3$, chirurgie peu urgente
 - Shunt + et PAP iso, chirurgie urgente
 - Shunt \pm et PAP iso, vérifier la réactivité avant chirurgie +++

Le meilleur traitement reste la prévention

- Supprimer ou réduire le shunt dès que possible
 - Fermeture de la communication
 - Cerclage si cardiopathie complexe
- Éviter les facteurs aggravants (infections)
- Prévention d'Osler

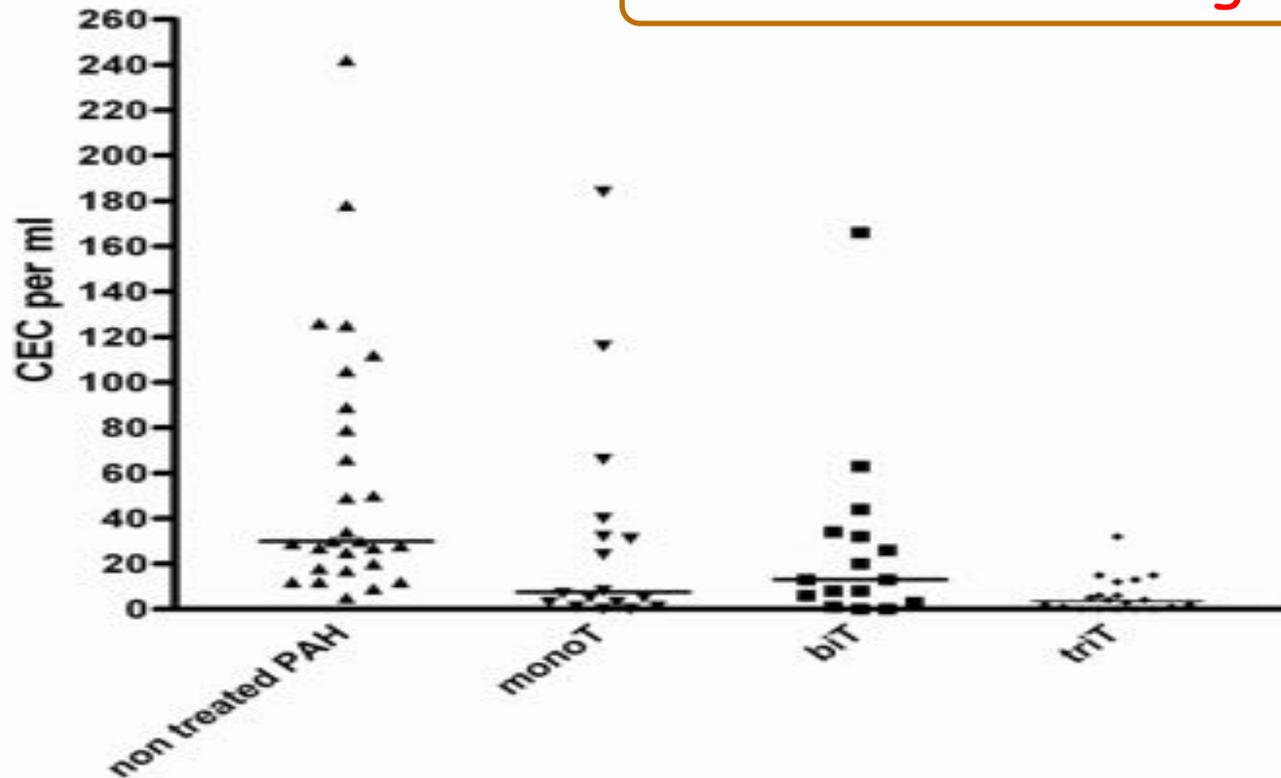
HTAP idiopathique : traitements spécifiques

- Patients répondeurs (6%) : Inhibiteurs calciques
- Patient peu symptomatique (CF 1-2) : MonoT
- Patient symptomatique (CF 2-3) : souvent BiT d'emblée ou séquentielle
- Patient en CF 3-4 : TriT d'emblée
- En cas de détérioration sous TriT
 - Potts
 - Transplantation

CEC with PAH treatment

Sildénafil-Bosentan-Tréprostinil

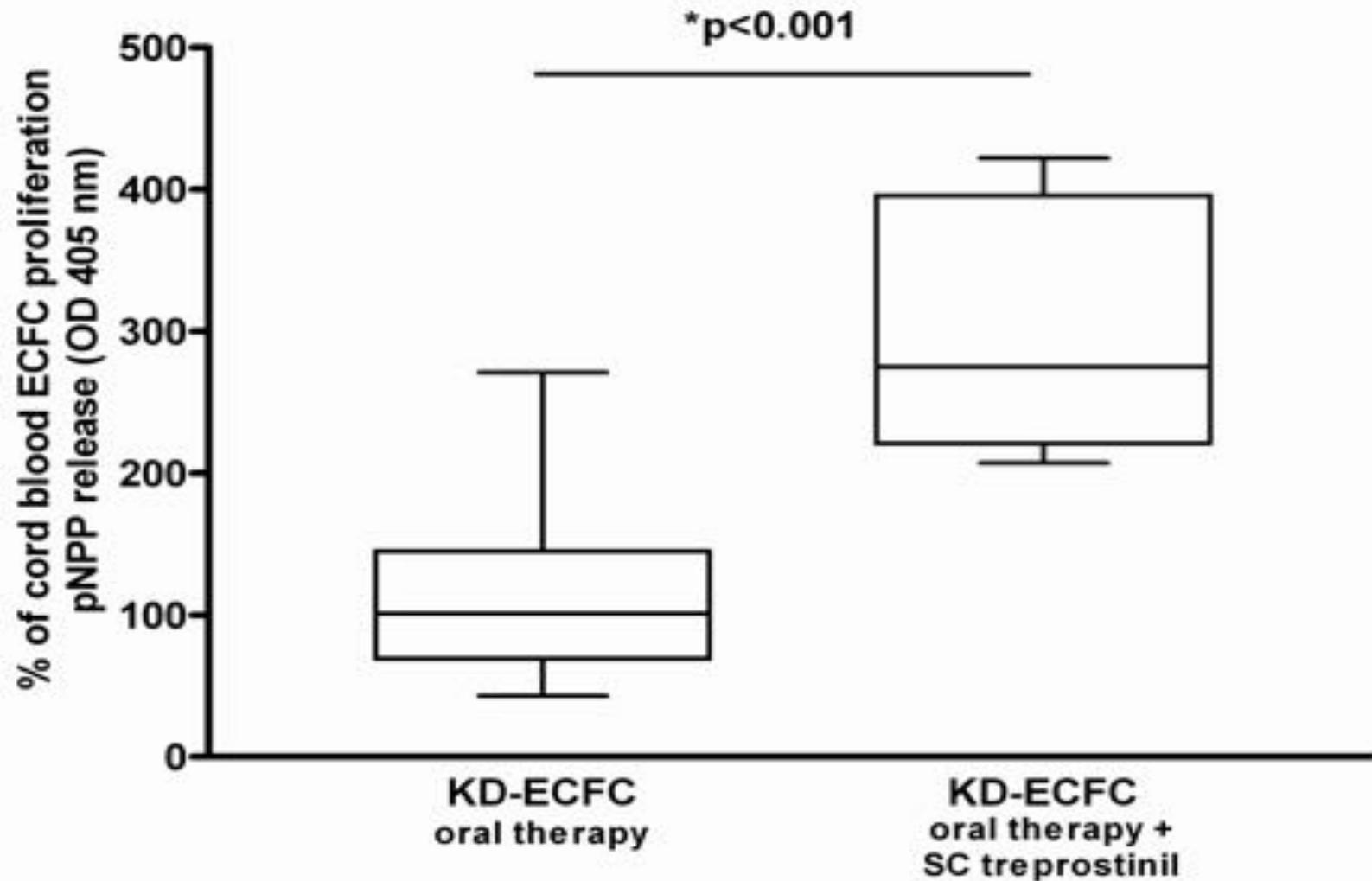
$P < 0.01$ each group



Treprostinil in Children

- 76 patients
- Age : median 2.5y (0.4-10y)
- 23 idiopathic
- 13 heritable (BMPR2 and ALK1 neg)
- 20 associated PHT
- 17 Gr 3
- 3 Gr 5

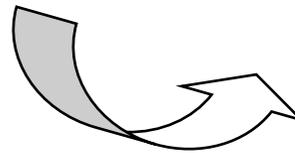
Effect of Treprostinil on PEC



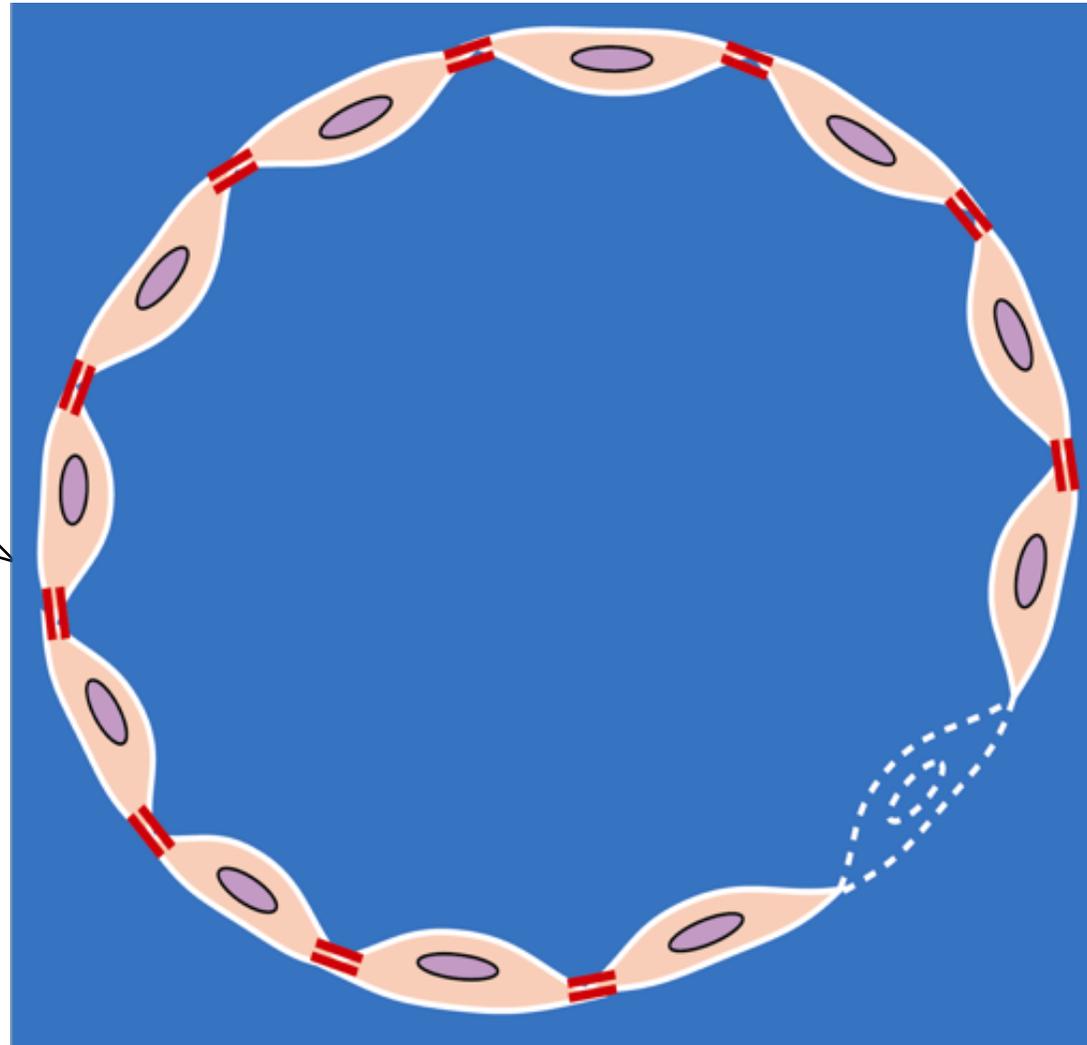
Smadja et al. Angiogenesis 2011 ;14 ;17-27

balance lésion/régénération

Moelle Osseuse
Progéniteurs
Endothéliaux (PE)



Réparation
endothéliale



endothéliale

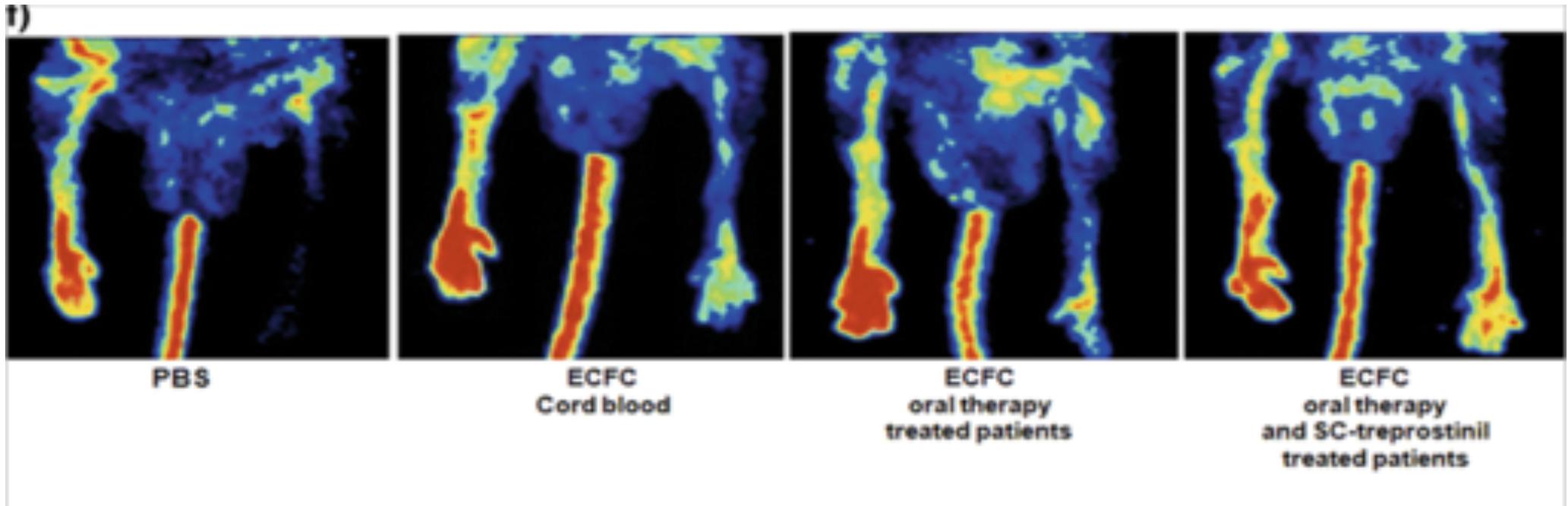
Paroi
vasculaire

Cellules
Endothéliales
(CE)

Vésiculation
Detachment

Restored permeability?

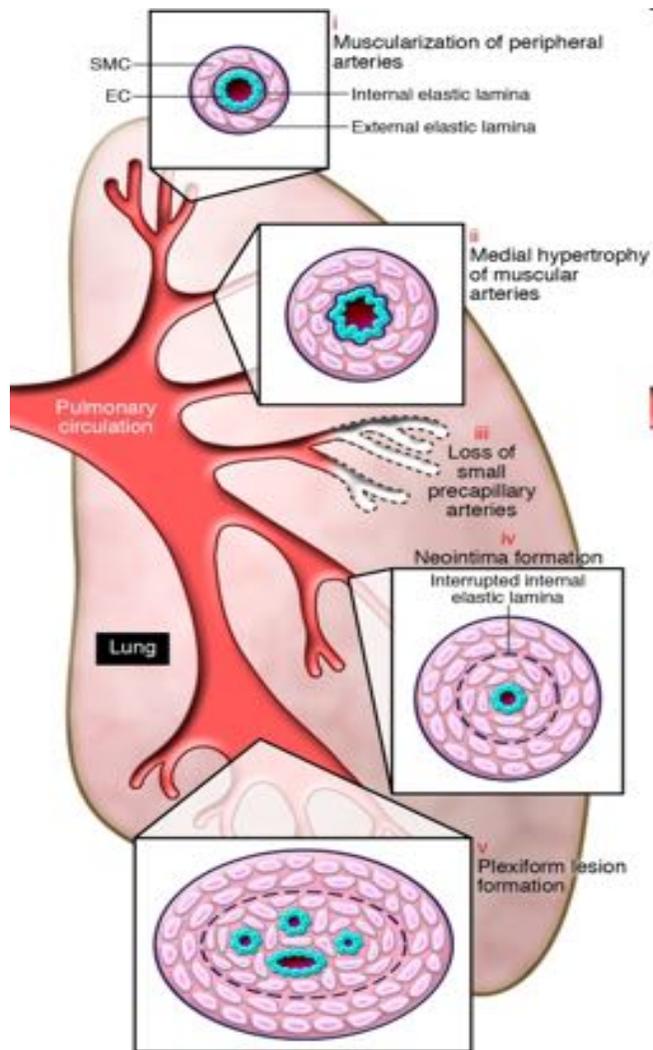
EPC injected to nude mice having undergone femoral artery ligation.



Angiogenic potential of Endothelial Colony Forming Cells
from patients receiving Treprostinil > oral therapy

Smadja et al. Angiogenesis 2011 ;14 ;17-27

Understanding mechanisms → traitement



VEGF & Rho-kinases Inhibitors

Exosomes

Anti TNF, Anti CD20

Cibles génétiques

Apoptotic Dysregulation
Angiogenesis - Inflammation
Génétique

conclusions

- Meilleure compréhension des mécanismes
- Développements thérapeutiques
- Prolongement de la survie et moins d'inscription sur liste de transplantation
- Traitements plus précoces pour un meilleur pc et limiter l'évolutivité?
- PAS DE TRAITEMENT CURATEUR

In deteriorating patients

- Transplantation :
 - dying on waiting list
 - When surviving, poor quality of life
- Potts shunt
 - Delicate operation
 - When surviving very good quality of life without prostanoïdes

Percutaneous Potts experience

