

HTAP post-opératoire : Diagnostic et Traitement

DIU réa CC - 2016-2017

Ph Mauriat

Classification HTAP/HTP Nice 2013

Groupe 1: HTAP

- 1-1 HTAP idiopathique
- 1-2 HTAP héritable
 - 1-2-1 **BMPR2**
 - 1-2-2 ALKI, ENG, SMAD-9, CAVI, KCNK3
 - 1-2-3 Inconnue
- 1-3 **Induite par une drogue ou une toxine**
- 1-4 Associée à autres conditions
 - 1-4-1 des maladies du tissu conjonctif
 - 1-4-2 Infection HIV
 - 1-4-3 Hypertension portale
 - 1-4-4 **Cardiopathie congénitale ($\pm 10\%$)**
 - 1-4-5 Schistosomiase

Groupe 1': **Maladie veino-occlusive /
Hémangiomatose capillaire (HCP)**

Groupe 1'': **Hypertension pulmonaire persistante du
nouveau-né**

Groupe 2: HTP liée aux cardiopathies gauches

- 2-1 Dysfonction systolique VG
- 2-2 Dysfonction diastolique VG
- 2-3 Valvulopathies
- 2-4 Obstructions congénitales ou acquises VG et cardiomyopathies congénitales

Groupe 3: HTP liée aux maladies pulmonaires
et/ou Hypoxie

- 3-1 BPCO
- 3-2 **Maladie interstitielle (MPI)**
- 3-3 Pathologie mixte
- 3-4 Pathologie du sommeil
- 3-5 **Hypoventilation alvéolaire**
- 3-6 Altitude
- 3-7 **Anomalie du développement**

Groupe 4: HTP thromboembolique chronique

Groupe 5: HTP de mécanismes multifactoriels
incertains

- 5-1 Troubles hématologiques
- 5-2 Troubles systémiques : sarcoïdose...
- 5-3 **Maladie métabolique (glycogène,
Gaucher, dysthyroïdie)**
- 5-4 Divers : obstruction tumorale, fibrose
médiastin, Insuffisance rénale chronique
dialysée

Classifying pulmonary hypertension in the setting of the congenitally malformed heart – cleaning up a dog's dinner

Ingram Schulze-Neick,¹ Maurice Beghetti² *Cardiol Young* 2008; 18: 22–25

Type de shunt : HTAP

Shunt pre-tricuspide :

- CIA (ostium secundum ou sinus venosus)
- RVPA partiel ou total

Shunt post-tricuspide

- CIV
- Canal artériel
- Fenêtre aorto-pulmonaire

Shunts combinés

Cardiopathies congénitales complexes

- CAV (partiel ou complet)
- TAC
- VU sans sténose pulmonaire
- TGV avec CIV sans sténose pulmonaire et/ou CA
- Autre

Etat de la réparation

Non opérée

Opérée : palliative ou réparation

Dérivation cavo-pulmonaire

Pas de VD, pas d'HTAP

Augmentation des RVP

HTAP post capillaire

Pathologie valvulaire VG

Obstacle intra coeur gauche

Transplantation cardiaque

RVP élevées -> limite de TCP

Rareté des blocs coeur-poumon

Indication extrême

Défaillance VD post-transplantation

Basal Pulmonary Vascular Resistance and Nitric Oxide Responsiveness Late After Fontan-Type Operation

S. Khambadkone, J. Li, M.R. de Leval, S. Cullen, J.E. Deanfield and A.N. Redington
Circulation 2003;107;3204-3208; originally published online Jun 23, 2003;

- 12 ans (7 à 17 ans)
- 9 ans après la chirurgie (0,08 à 15 ans)
- Dysfonction endothéliale par perte du débit pulsé
- Intérêt de prolonger les Tt VD

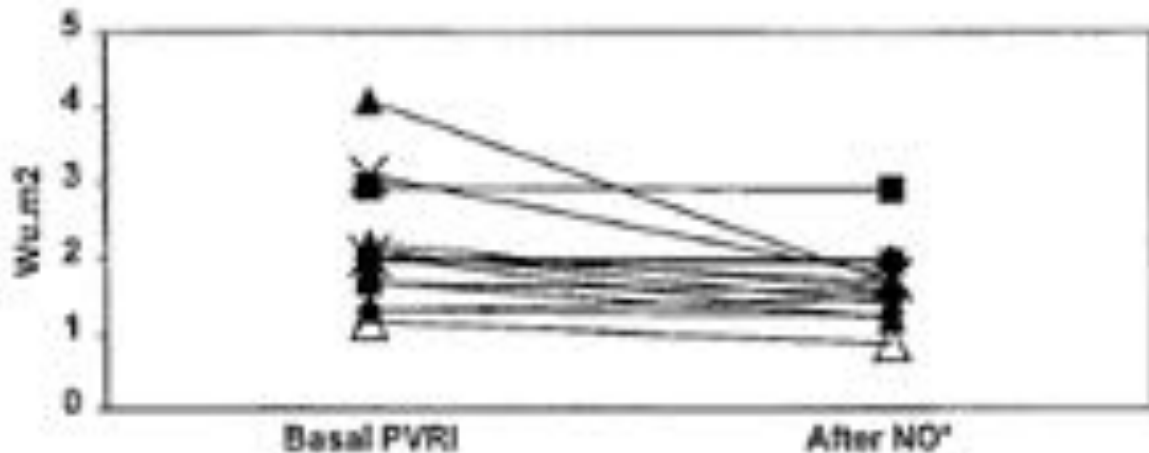
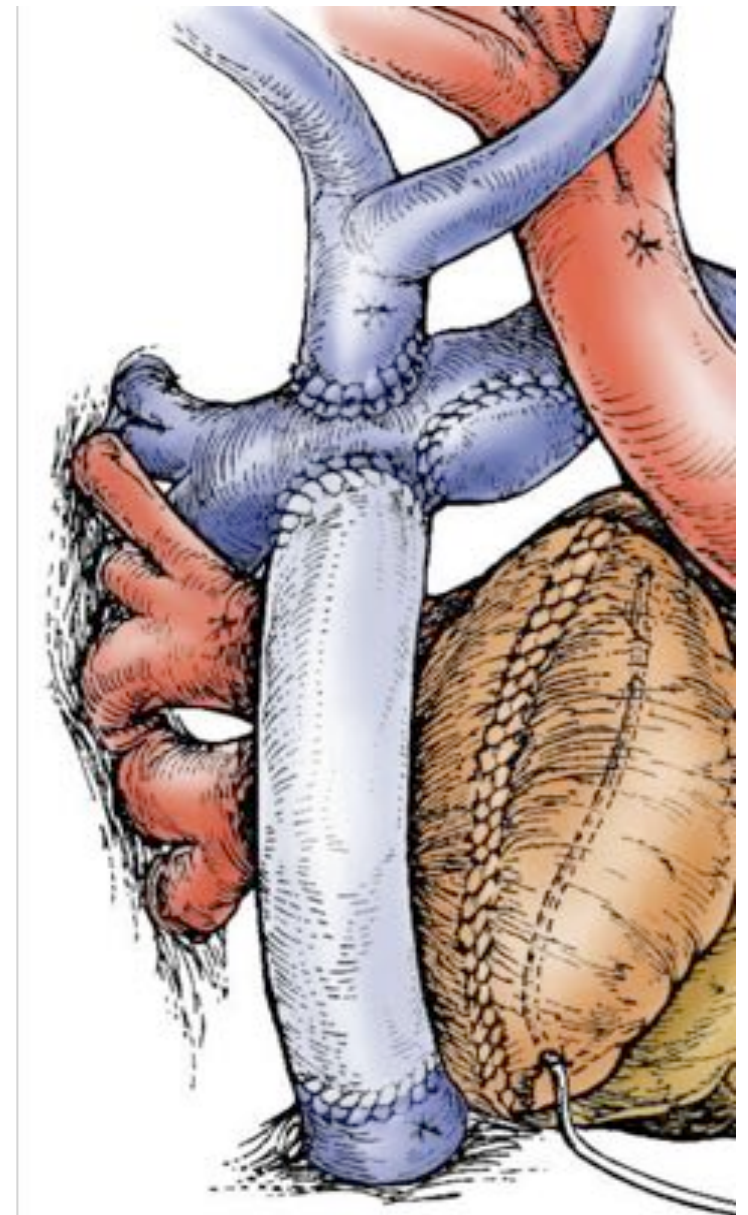


Figure 4. Effect of exogenous NO on PVRI late after Fontan operation. NO caused a significant drop of mean PVRI in the study group ($P=0.016$).



Quelle HTAP ?

- Augmentation de la PAP en post-opératoire de cardiopathie congénitale avec shunt gauche-droit = HTAP
- Principalement : augmentation des résistances vasculaires pulmonaires
- Cardiopathies + CEC, ventilation, PCO₂, infection...
- HTAP est possible seulement si la fonction VD est performante
- Progrès des moyens diagnostic : tests pre-op
- Arsenal thérapeutique efficace et nouvelles voies

Différente de l'HTP primitive chronique ± idiopathique

Avant le NO

*Pulmonary hypertensive crises following surgery for congenital heart defects in young children. **Hopkins RA. Eur J Cardiothorac Surg. 1991***

22 patients à risques avec cathéter AP

50% de décès si HTAP systémique

Traitement :

Fentanyl, Tolazoline, O₂, Isuprel et dérivés nitrés

Fréquence de l'HTAP POST-OP

Lindberg L. JTCS 2002

1994 à 1998 : 1349 patients - âge moyen 12 mois

11% de patients à risques

Post-op 2% HTAP sévère (80%)

Necker

2003 : 633 patients

12,6 % patients à risques

Post-op : 4,5% HTAP modérée (50%) à sévère (80%)

Mécanismes de l'HTAP

1. Augmentation des résistances vasculaires pulmonaires
aiguë post-CEC
2. Augmentation du débit pulmonaire avec RVP basses
 $Q_p \gg Q_s$ sur shunt G-D (CIV résiduelle)
Amplifiée par inotropes et VD pulmonaire
3. Augmentation des RVP sans HTAP
Baisse du Q_p avec baisse de SvO_2
Dysfonction du VD

Characterizing the Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass in Children

Deborah J. Kozik, DO, and James S. Tweddell, MD

Ann Thorac Surg
2006;81:S2347-54

Responsabilité de la CEC

■ Réaction inflammatoire

- Circuit extracorporel
- Transfusion

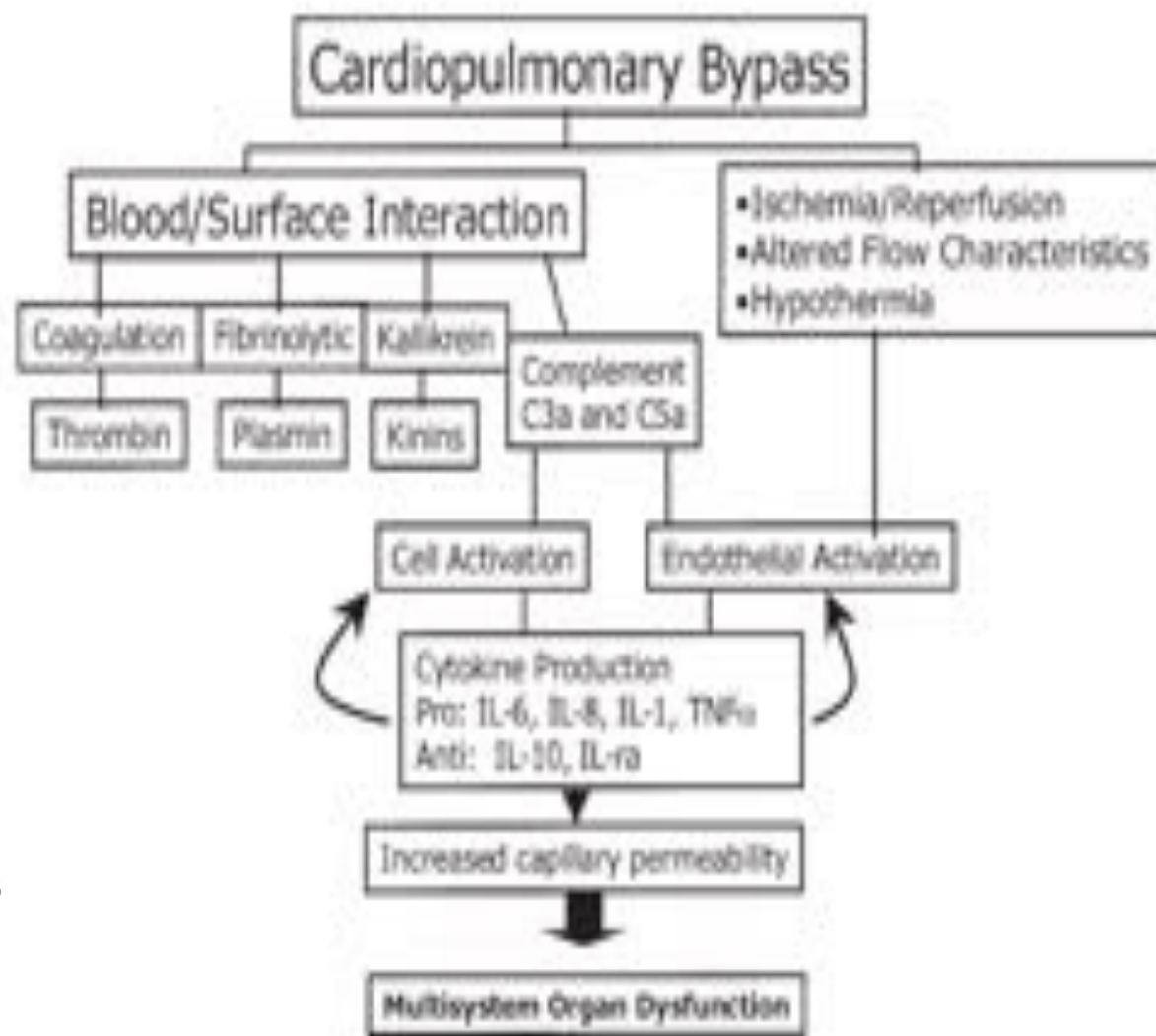
■ Stress oxydatif

■ CEC \geq 2h

- RVP > 30 à 50%
- Fonction VD < 30%

■ Cause :

- Dysfonction endothéliale plus importante si HTAP
- Diminution de l'activité de la NOs et de la production de NO
- Activité vasopressive conservée



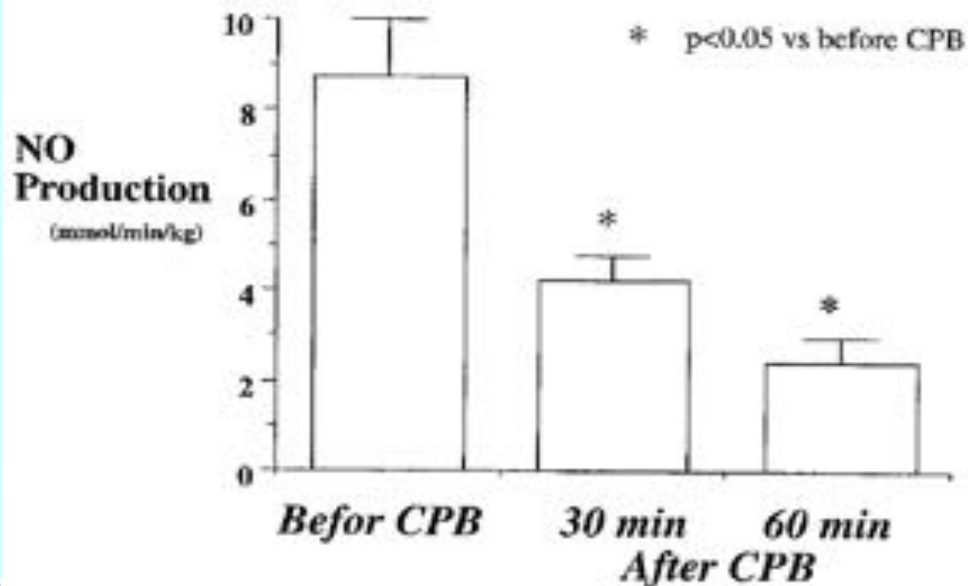
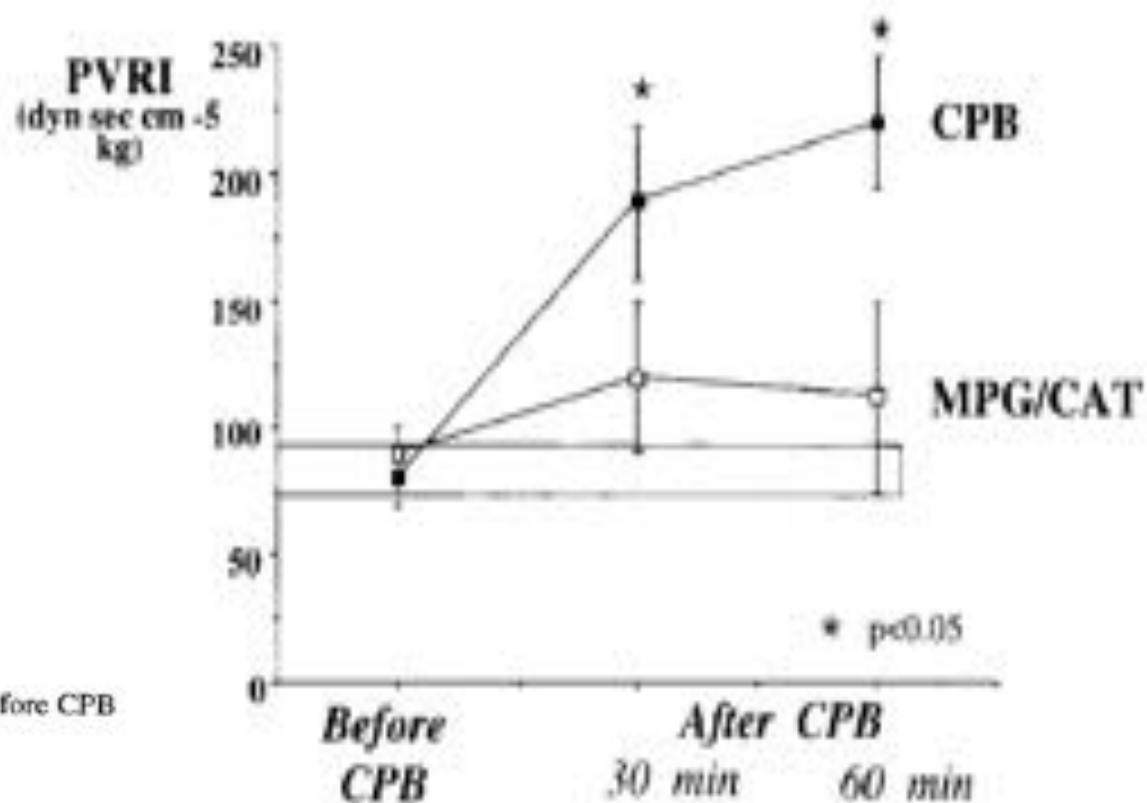
Pulmonary Vasoconstriction Due to Impaired Nitric Oxide Production After Cardiopulmonary Bypass

Kiyozo Morita, MD, Kai Ihnken, MD, Gerald D. Buckberg, MD,
Michael P. Sherman, MD, and Louis J. Ignarro, PhD

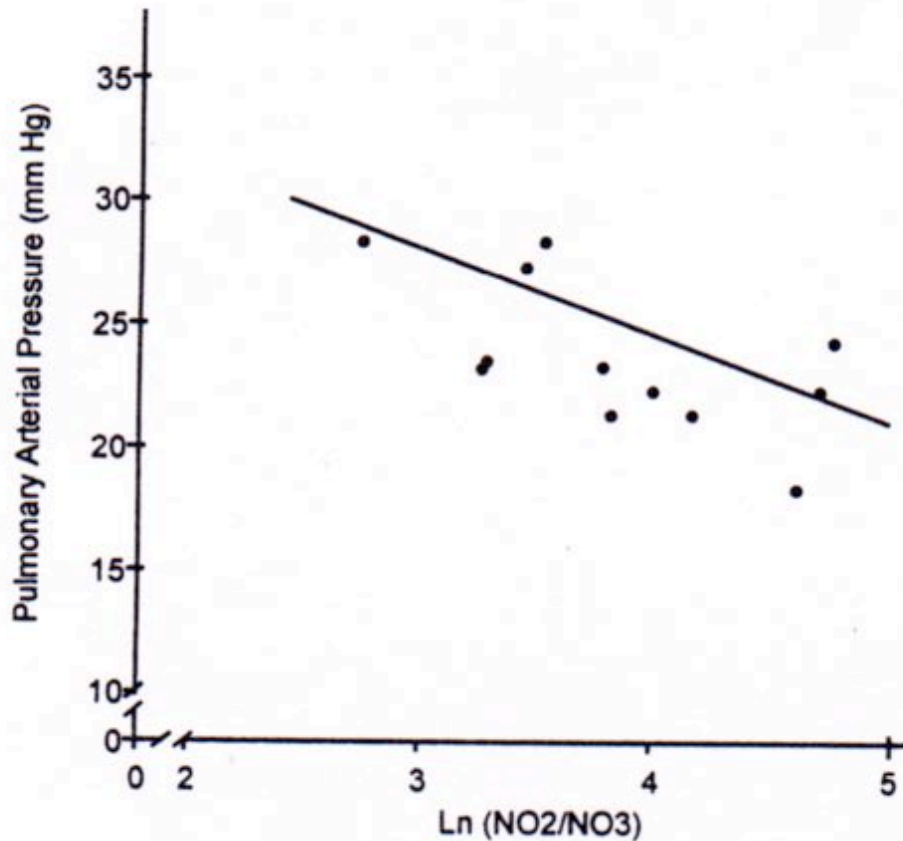
Ann Thorac Surg
1996;61:1775-80

Augmentation des RVP post-CEC

- CEC > 2h
 - RVP augmentent de 30 à 50%
 - 30% de baisse de la fonction VD
 - Par diminution de l'activité de la NO synthase
 - Atteinte endothéliale



Rôle de la CEC



• Endothéline I corrélée à l'augmentation des RVP post-CEC

• *E Petrossian. JTCS 1999*

• Corrélation inverse entre Nitrates-Nitrites et PAP post-CEC

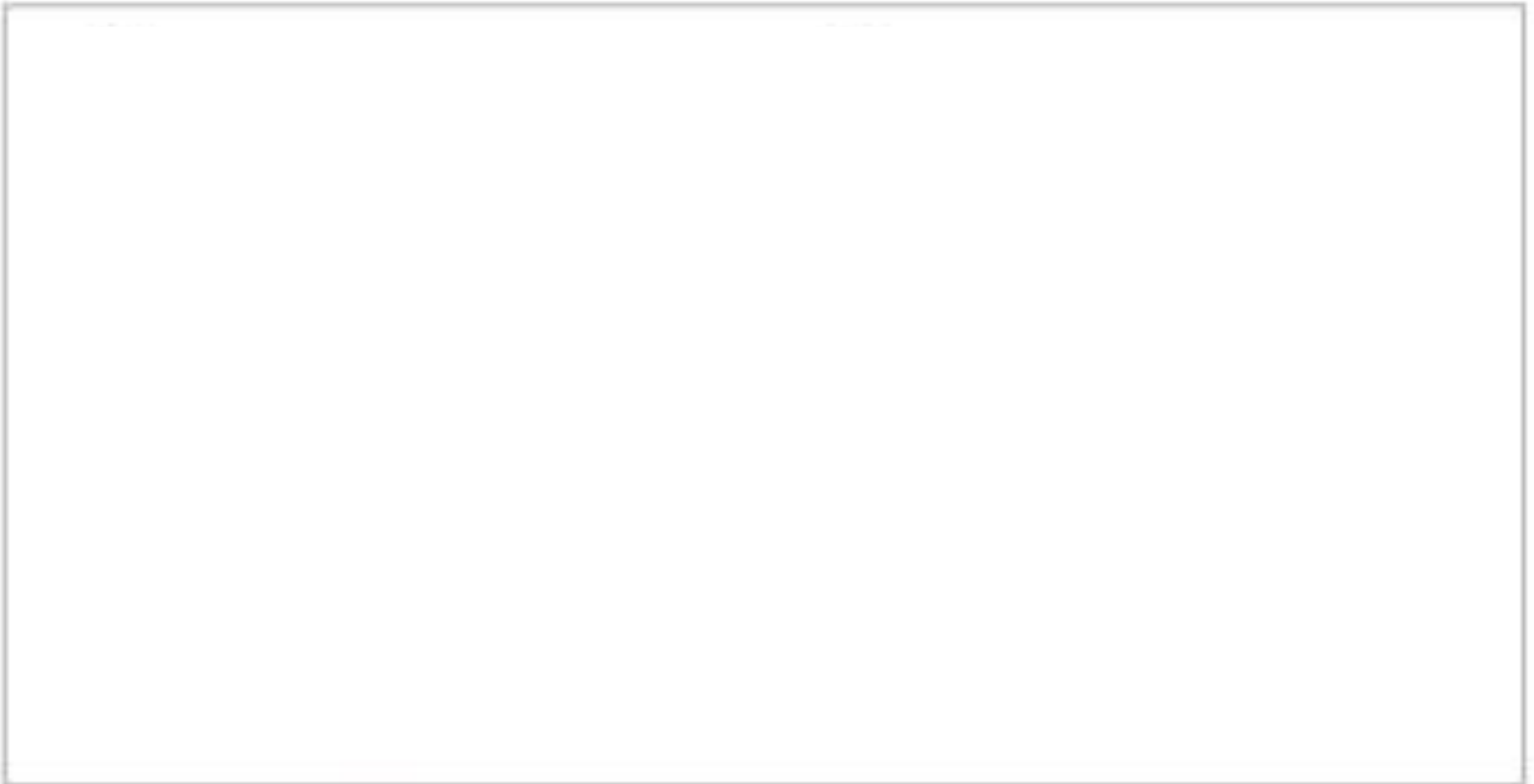
• *MC Seghaye. Critical Care Med 1997*

Effects of Pathological Flow on Pulmonary Artery Endothelial Production of Vasoactive Mediators and Growth Factors

J Vasc Res 2009;46:561–571

Min Li^{a,b} Kurt R. Stenmark^a Robin Shandas^{a,b} Wei Tan^{a,b}

- Shear stress sur culture cellulaire
 - **Physiologique : 10 à 25 dyn/cm² - Pathologique > 80 dyn/cm²**



Diagnostic

Mesure : PAP

- Invasive : Cathéter AP

- Chirurgical

- Transinfundibulaire

- Peu de complication

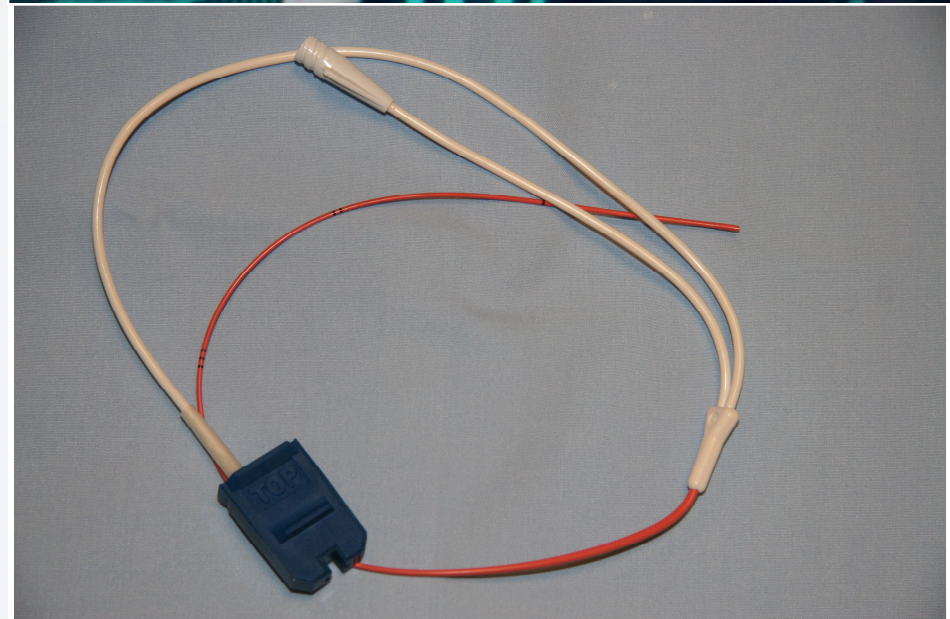
- Mesure continue

- Non invasive : Echo

- Fuite tricuspide

- Fuite pulmonaire

- Mesure discontinue



Mesure SvO2

Equation de Fick
(si O2 dissout négligeable)

$$SvO_2 = SaO_2 - VO_2 / (Q_c \times Hb \times 13,4)$$

SvO2 dépend de
l'hypoxémie,
de la VO_2 ,
du Q cardiaque,
de l'anémie

$$RVP = (PAPM - POG) / Q_c$$



D Journois. JTCS 1994

Intérêt de la SvO₂ ...

SvO₂ > PAP ou SaO₂

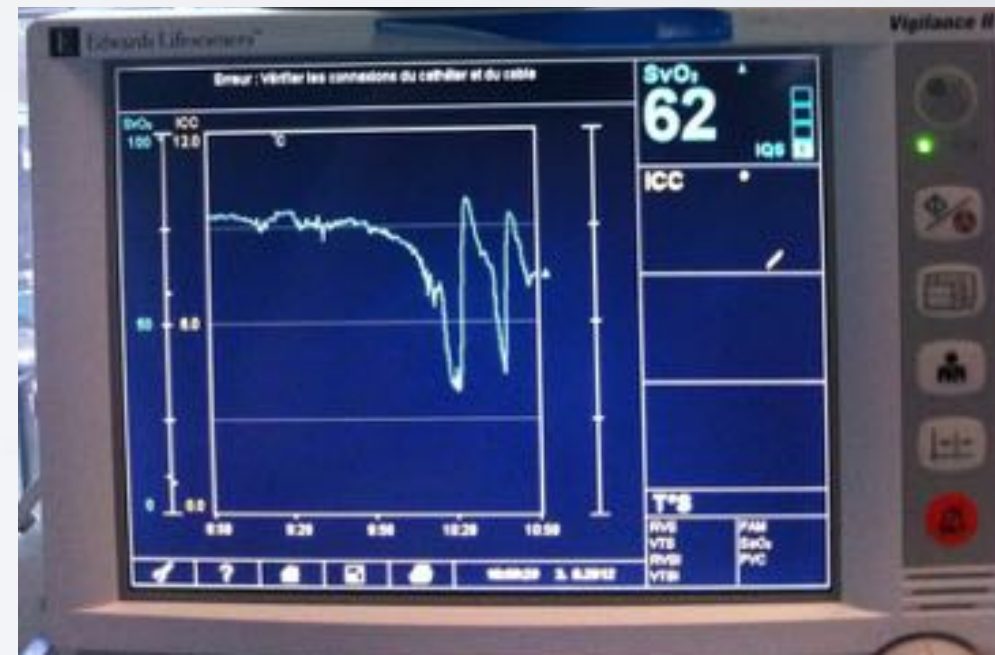
Diagnostic les HTAP

Baisse de la SvO₂

5 fois + importante que SaO₂

L'absence de cathéter SvO₂ (sur terrain HTAP) est facteur de risque de mortalité précoce

K Bando. JTCS 1996



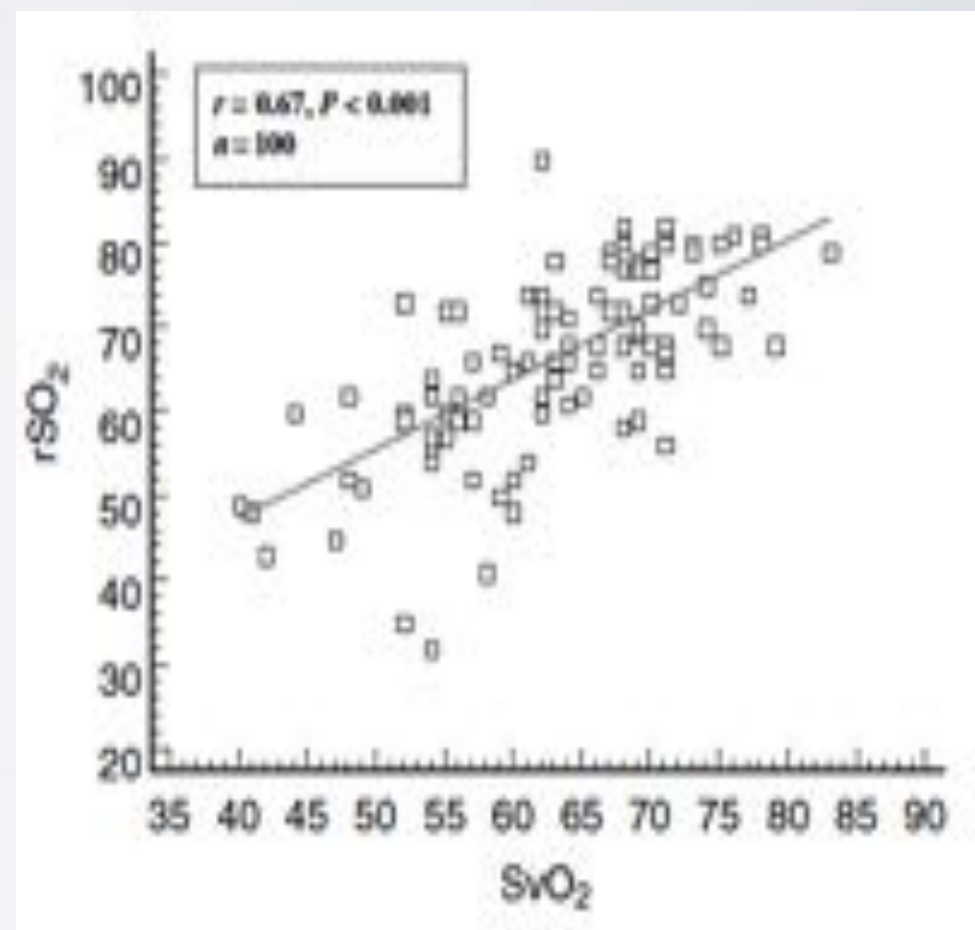
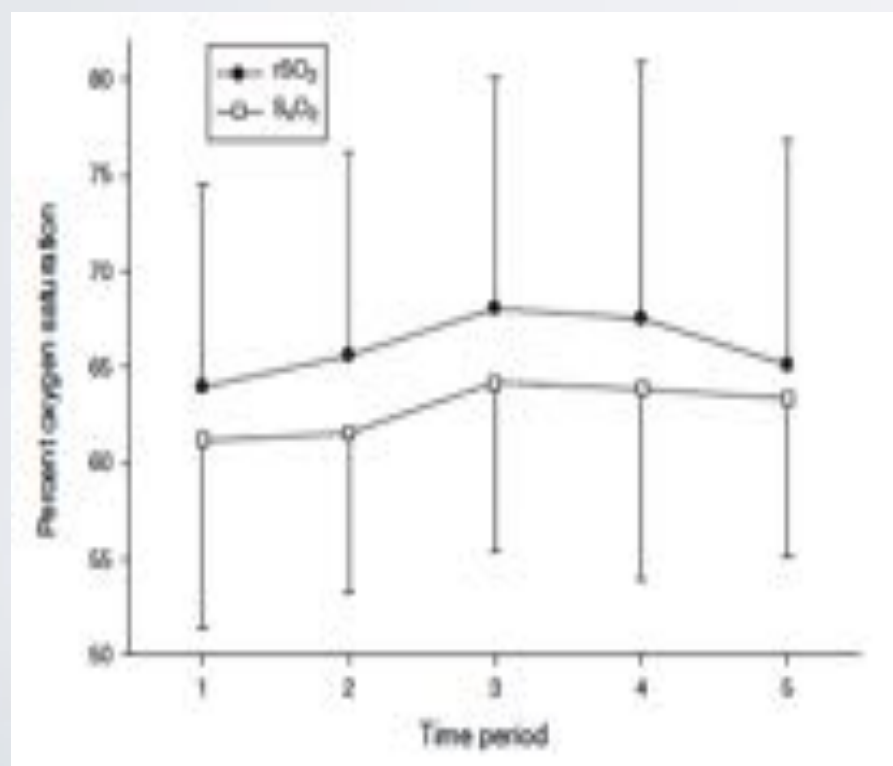
A noninvasive estimation of mixed venous oxygen saturation using near-infrared spectroscopy by cerebral oximetry in pediatric cardiac surgery patients

Pediatric Anesthesia 2005 15: 495-503

TIA A. TORTORIELLO MD FAAP*, STEPHEN A. STAYER MD†,

SvO₂ et NIRS

	Time 1 (n = 20)	Time 2 (n = 20)	Time 3 (n = 20)	Time 4 (n = 20)	Time 5 (n = 20)
Mean time from CPB (min)	23.4 ± 17.2	52.8 ± 20.5	209.7 ± 33.4	320.0 ± 76.8	410.1 ± 96.3
rSO ₂ (%)	64.0 ± 10.6	65.6 ± 10.6	68.1 ± 12.1	67.5 ± 13.4	66.6 ± 12.0
SvO ₂ (%)	61.1 ± 9.8	61.6 ± 8.3	64.2 ± 8.8	63.8 ± 9.9	64.4 ± 8.6



Diagnostic de la crise d'HTAP

- PAP augmente \pm fortement
- Ratio PAP/PA $> 0,5$ > 1
- SaO₂ et SvO₂ diminuent
- Survenue de bradycardie \pm troubles du rythme
 - Augmentation de la PVD
 - Dysfonction du VD
 - Baisse du Qc
 - Hypoperfusion coronaire Dt : ischémie – tr du rythme
- Hypoxie, Acidose = aggrave HTAP

Survenue

- Rarement en fin de CEC (rechercher un shunt G-D)
- Dès les premières heures jusqu'à plusieurs jours post-op
- Appréciation de la gravité initiale :
 - $PAP/PA \geq 50\%$ et $SvO_2 > 60\%$ stable
 - $PAP/PA \geq 50\%$ et $SvO_2 \geq 60\%$ instable (-10%)
 - $PAP/PA \geq 80\%$ et $SvO_2 < 60\%$ instable ($> 10\%$)

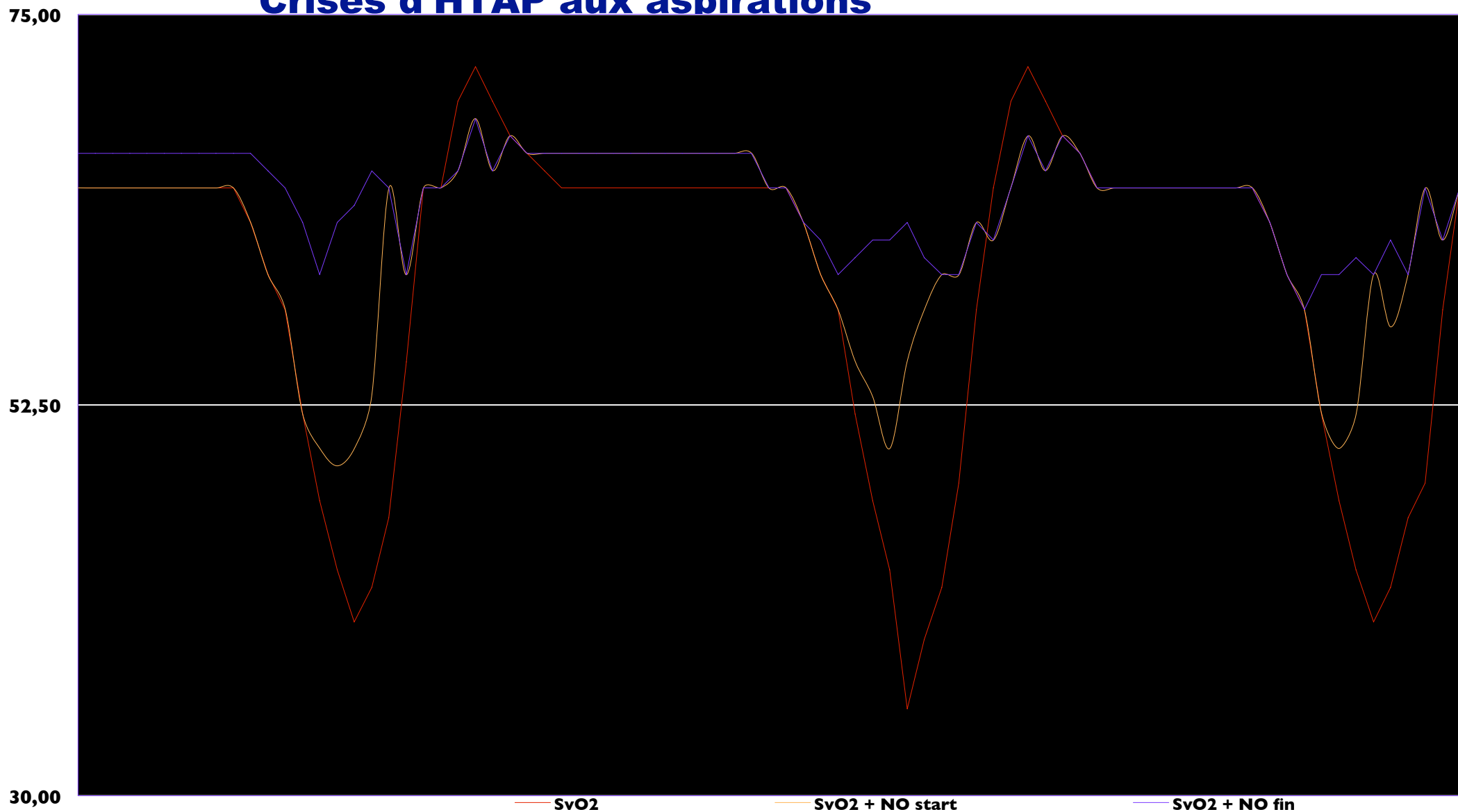
Starter : stimulation sympathique

- Aspiration trachéale
- Réveil
- Douleurs
- Troubles de ventilation
- Encombrement trachéo-bronchique
- Acidose ventilatoire

Traitement de l'HTAP post-op

Effet du NOi sur la SvO2

Crises d'HTAP aux aspirations



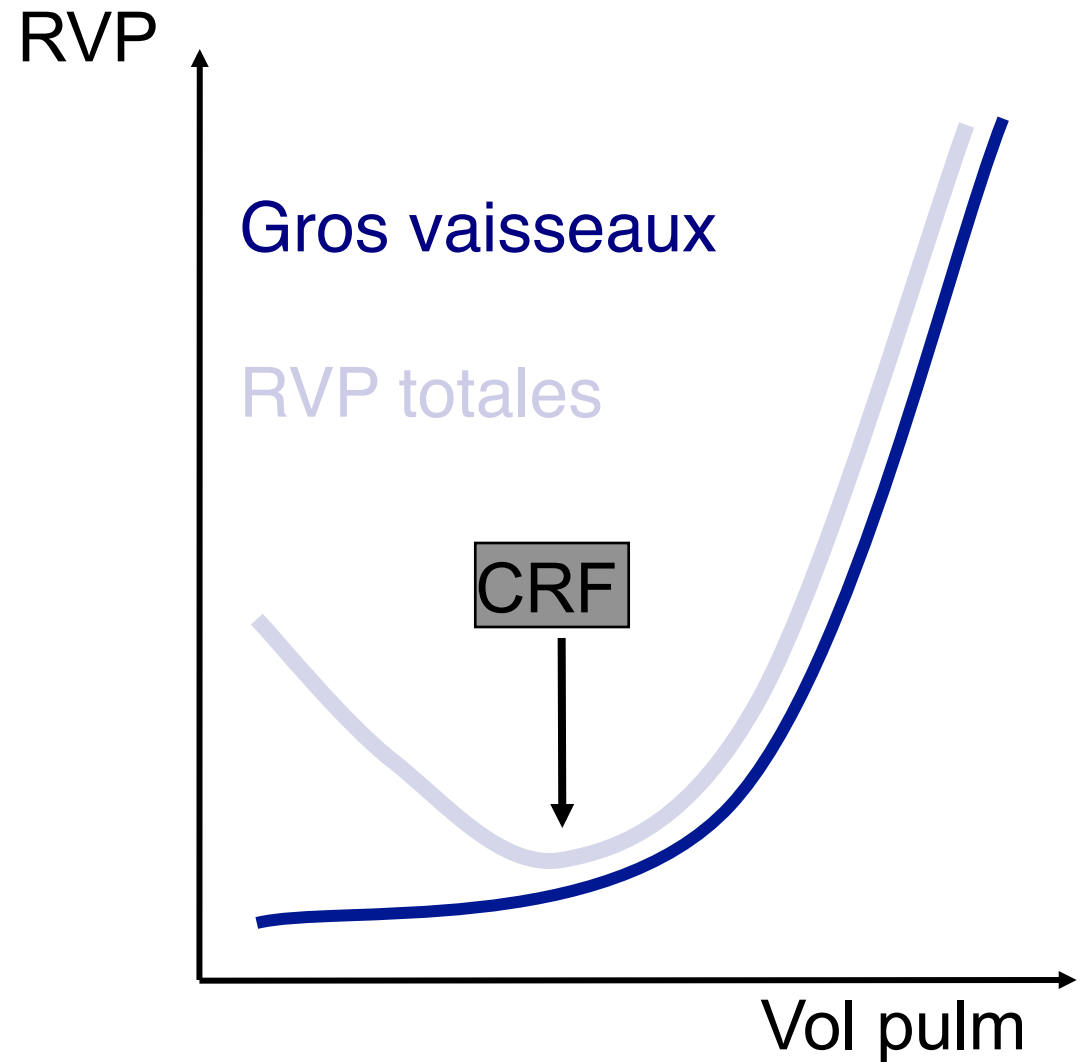
Early postoperative care of patients with pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease

Ian Adata,¹ Maurice Beghetti² *Cardiol Young* 2009; 19: 315-319

- FiO₂ 100%
- Ventilation “efficace”
- Normoventilation
 - **Alcalose plus métabolique que ventilatoire**
- Aspiration trachéale avec circuit clos
- Sédation adaptée
- Produits vasoactifs
 - **NO inhalé**
 - **Prostacycline IV, aérosol**
 - **Inhibiteur des phosphodiésterases type V : sildénafil**
 - **Anti endothéline : bosentan**

Ventilation et RVP

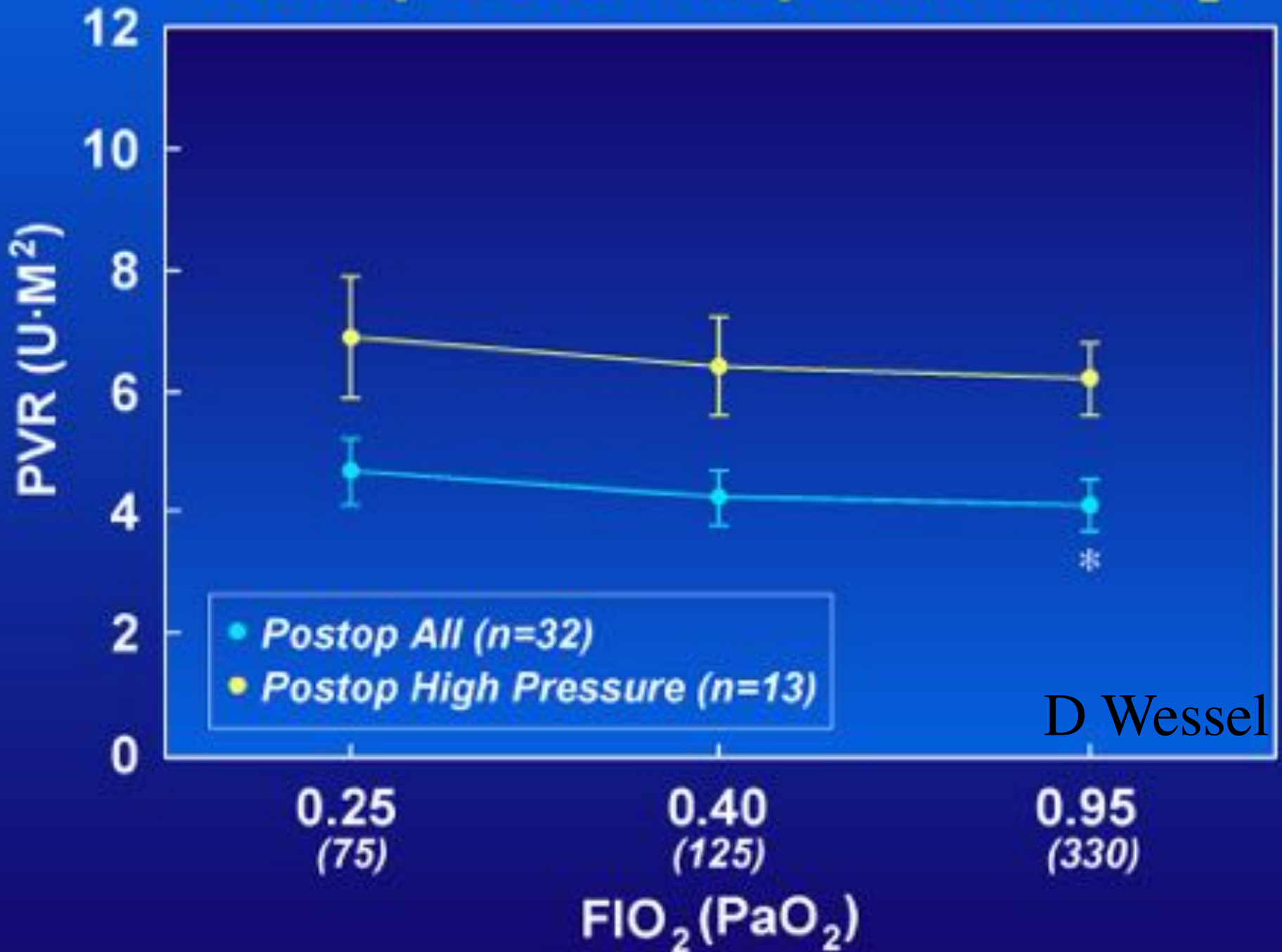
- Bas volume courant
 - **Atélectasies**
 - **Hypercapnie**
 - **-> Augmente RVP**
- Haut volume courant
 - **Hyperinflation**
 - **Pression intra-thoracique**
 - **Compression vasculaire**
 - **-> Augmente RVP**
- Optimum : CRF
- Intérêt du décubitus ventral
 - **Recrutement dorsal**
 - **-> baisse RVP**



O₂

- Augmentation de PaO₂ et PAO₂ entraîne une réduction modérée des RVP
- Avec shunt, FiO₂ élevée : augmente peu la PaO₂ mais diminue les RVP
- L'augmentation de la PAO₂ diminue aussi les RVP
- Plus important chez le nouveau-né que l'adulte

Postop Dose-Response to FIO₂



D Wessel

Ventilation artificielle

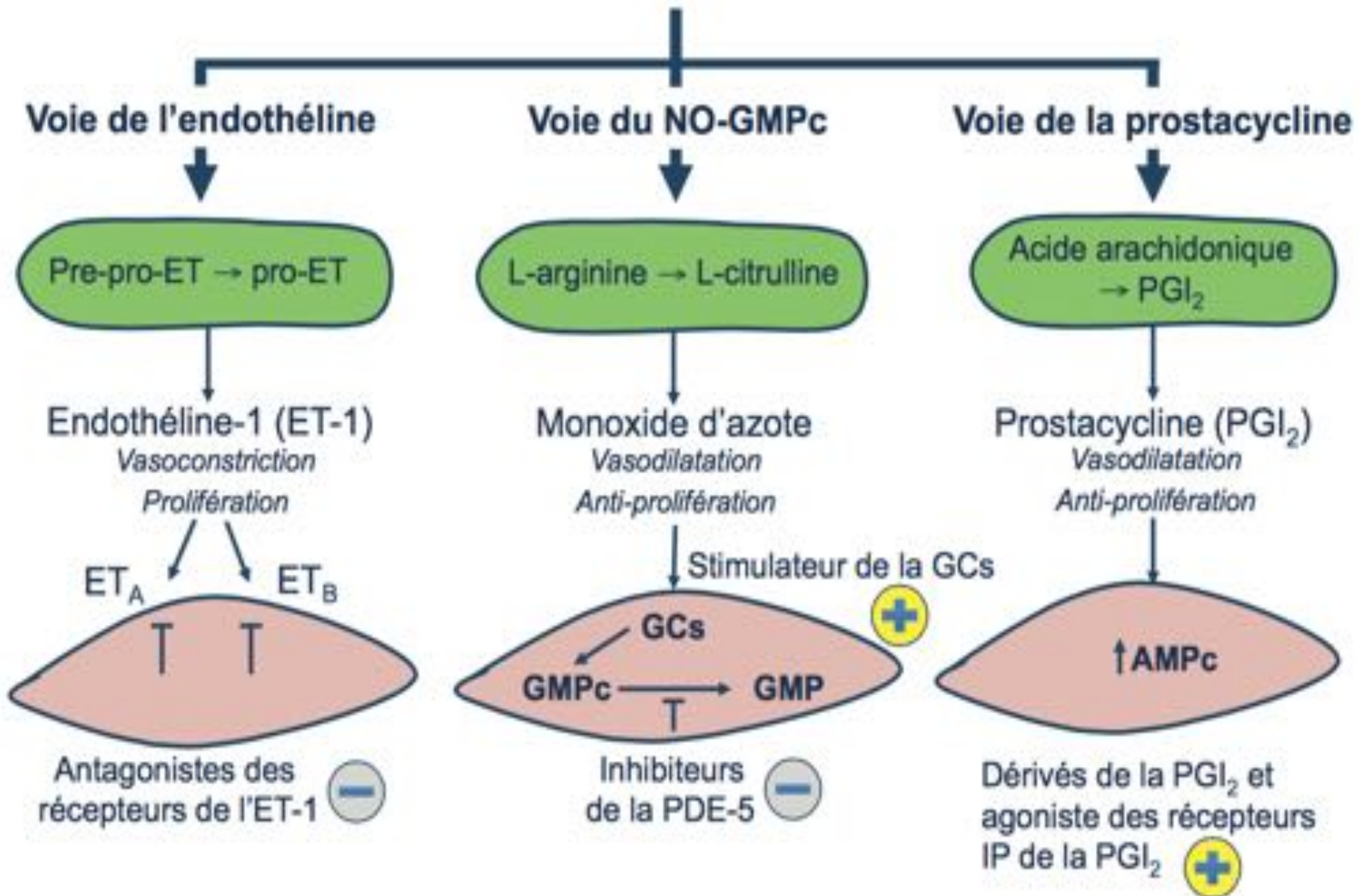
- Objectifs :
 - Augmenter le pH
 - Normaliser la PCO_2
 - Augmenter le PaO_2 et PAO_2
 - Diminuer les pressions intrathoraciques

Aspiration trachéale



Sédation

- Opiacés
- Morphine - Sufentanyl
- Pour diminuer la réactivité vasculaire pulmonaire
- Diminuent le relargage des cathécholamines endogènes : adrénaline et noradrénaline
- Le plus souvent associé Midazolam
- curarisation \pm nécessaire



Inhaled nitric oxide and related therapies.

Barr FE, Macrae D.

- Efficacité entre 2 et 80 ppm
- Cible thérapeutique : 20 à 40 ppm
- Fixation sur l'hémoglobine en qq sec
- Formation de méthémoglobine et nitrates
 - **Risques si >3% (NO > 100 ppm)**
- $\text{NO} + \text{O}_2 = \text{NO}_2$ polluant atmosphérique
 - **Toxicité pulmonaire si $\text{NO}_2 > 2$ ppm (NO > 100 ppm)**
- Arginine et Citrulline : précurseurs du NO
 - **Effet Vd pulmonaire mais faible efficacité**

Effets du NOi

Diminue la vasoconstriction de l'inhibiteur du VEGF

Control



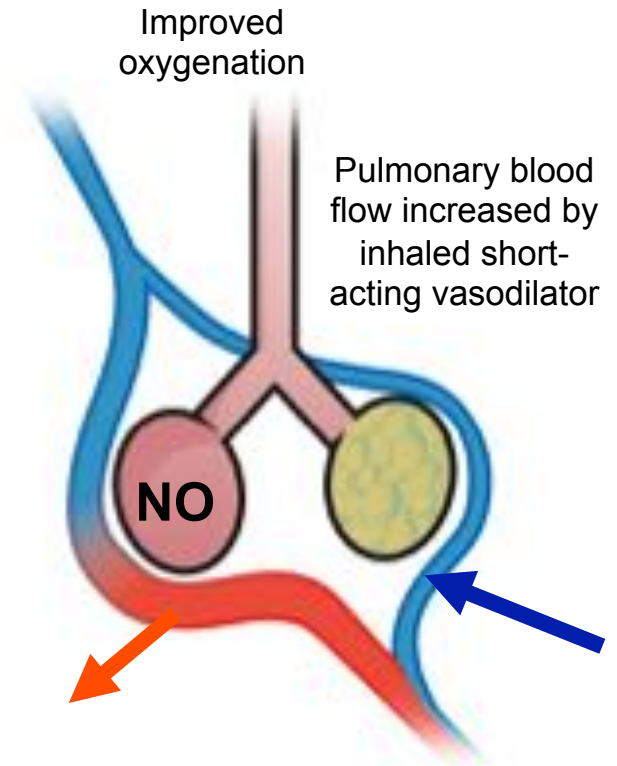
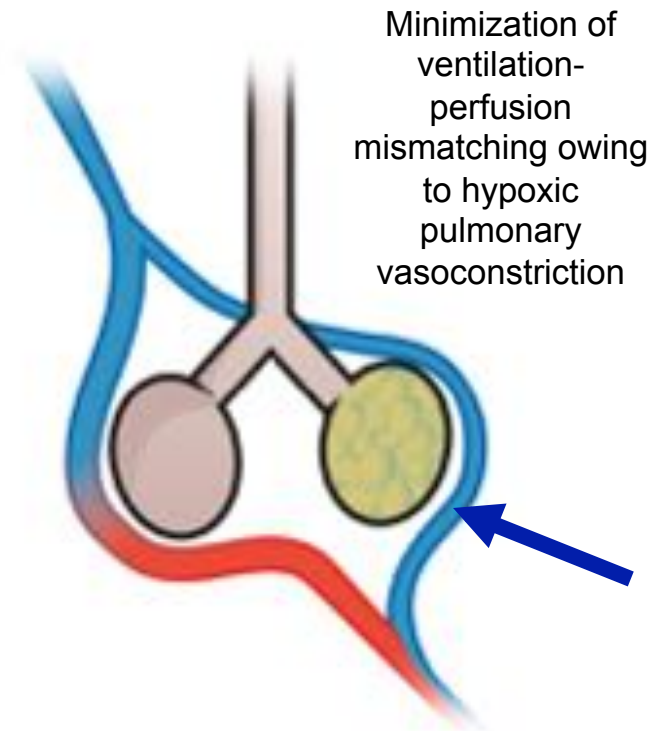
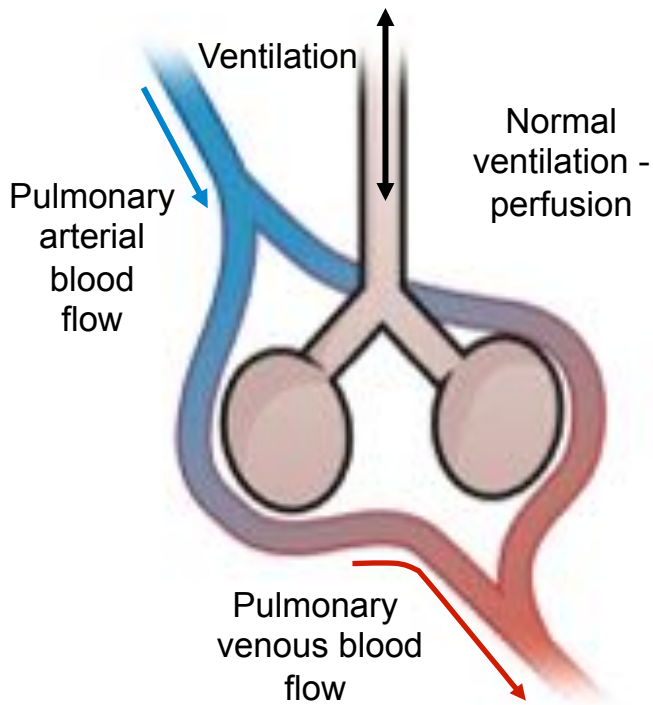
SU5416

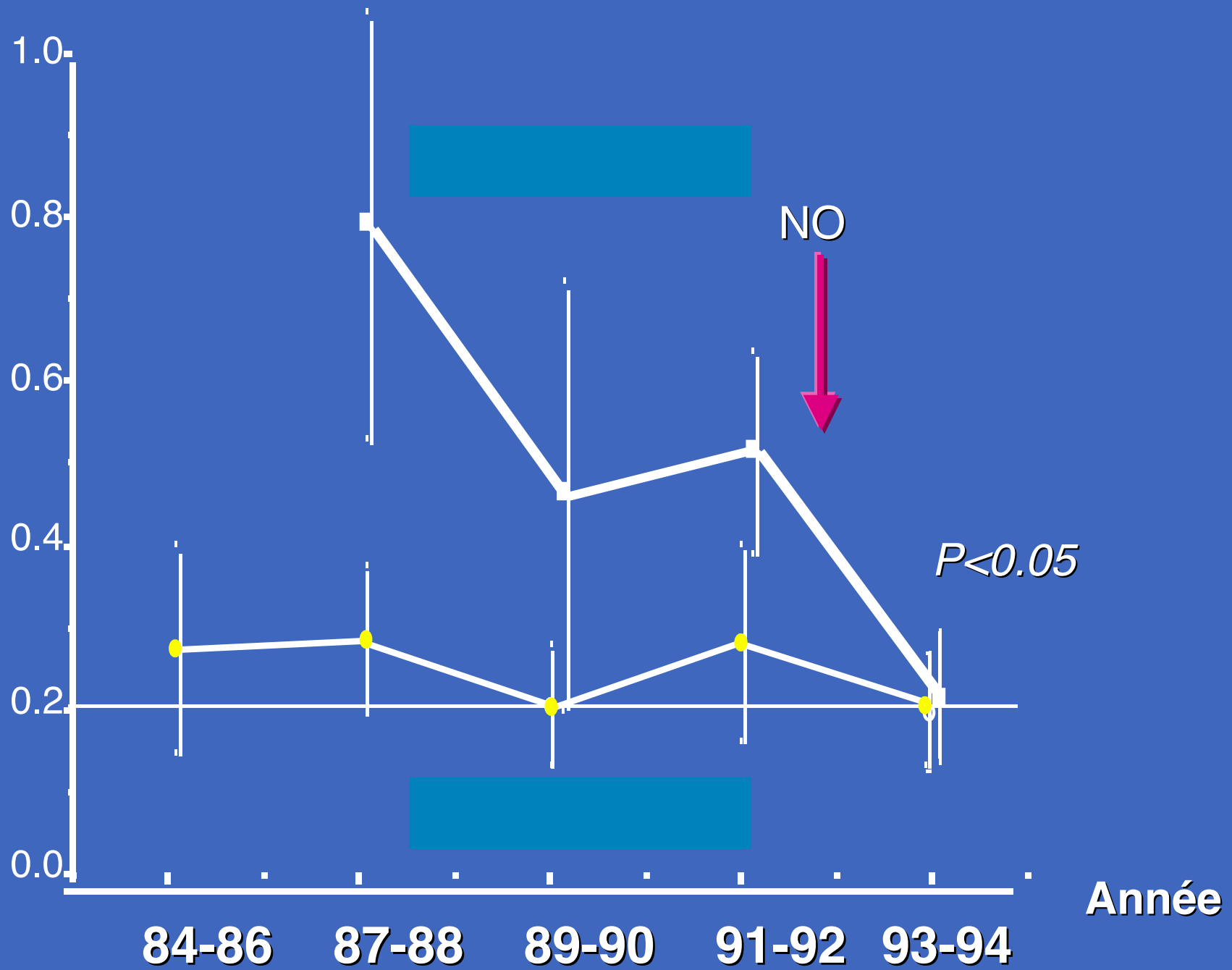


SU5416 + Inhaled NO



Effet du NOi sur les vaisseaux





Sevrage du NO

- Si arrêt brutal : risque de crise d'HTAP

- Rebond lié au déséquilibre NO/Endothéline-1

- NOi augmente l'E-1 et diminue NO synthase

- *Pearl JM Crit Care Med 2002*

- NOi diminue Guanylate cyclase mais pas PDE5

- *Ross GA. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2005*

- Le sevrage progressif > 72h et < 2 ppm

Inhibiteurs des phosphodiesterases

- Inhibiteurs des PDE 3
 - Dipyridamole - *Ivy DD. J TCS 1998*
 - Milrinone - *Thelitz S. Pediatr Crit Care Med 2004*
- Inhibiteurs des PDE 5
 - Sildénafil (Revatio) per os ou IV - *Artz AM. JTCS 2002*
 - Taladafil (Adcirca) –*Galié N. Circulation 2009*

Sildenafil et cardiopathie congénitale

J Cardiothorac Vasc Anesth. 2007 Apr;21(2):203-7. Epub 2006 May 18.

Effects of escalating doses of sildenafil on hemodynamics and gas exchange in children with pulmonary hypertension and congenital cardiac defects.

Raja SG, Danton MD, MacArthur KJ, Pollock JC.

- Permet le sevrage du NOi, évite l'effet rebond
- Dose per os de 0,5 à 2 mg/kg/4 h (pic à 1h, 1/2 vie 3 à 6h)
 - **IV non disponible, pas d'AMM pour l'HTAP post-op**
- Efficace, effets systémiques faibles
- Sildénafil > NO 20 ppm : sur RVP et améliore Qc
- Sommation des effets avec sildénafil après NO
- Inconvénient
 - Hypoxémie possible (shunt) si troubles de ventilation

[Intravenous sildenafil for postoperative pulmonary hypertension in children with congenital heart disease.](#)

Fraisse A, Butrous G, Taylor MB, Oakes M, Dilleen M, Wessel DL.

Intensive Care Med. 2010 Nov 11. [Epub ahead of print]

Prostacyclines

- Flolan© IV : traitement essentiel avant le NOi
 - **Efficace mais effets systémiques importants**
 - **Parfois vasoconstricteurs nécessaires**
 - **Dose 5 à 20 ng/kg/min - 1/2 vie très courte**
- Iloprost© en aérosol -
 - **1 à 2,5 n/kg : durée 20 à 25 min de 4 à 9/j**
 - **Effet spécifique sur PAP, pas de shunt**
 - **Pas d'effet sur les plaquettes et le saignement**
 - **Réactions ± fréquentes de broncho-constriction**
- Treprostinil (Remodulin©) : sous-cutané ou aérosol
 - **Sous-cut : douleurs locales 1,25 ng/kg/min, max 40**
 - **Aérosol : 4 à 6 fois/j**
- Sélexipag per os
 - **agoniste des récepteurs IP de la prostacycline endogène**

Antagoniste de l'endothéline

■ Bosentan (Tracleer)

- **antagoniste des récepteurs E-1A**
- **Per os : 2 mg/kg x 2/j (Etude FUTURE 1)**
- **Action synergique du NO ou du Sildénafil**
- **Baisse la PAP de $19 \pm 14,6\%$ à 50% post CEC, sans variation systémique**
- **Meilleure tolérance chez l'enfant**

■ Ambrisentan (Volibris)

■ Macitentan (Opsumit)

Pediatr Res. 2008 Aug;64(2):200-4.

Safety experience with bosentan in 146 children 2-11 years old with pulmonary arterial hypertension: results from the European Postmarketing Surveillance program.

Beghetti M, Hoepfer MM, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Segal ES, Humbert M.

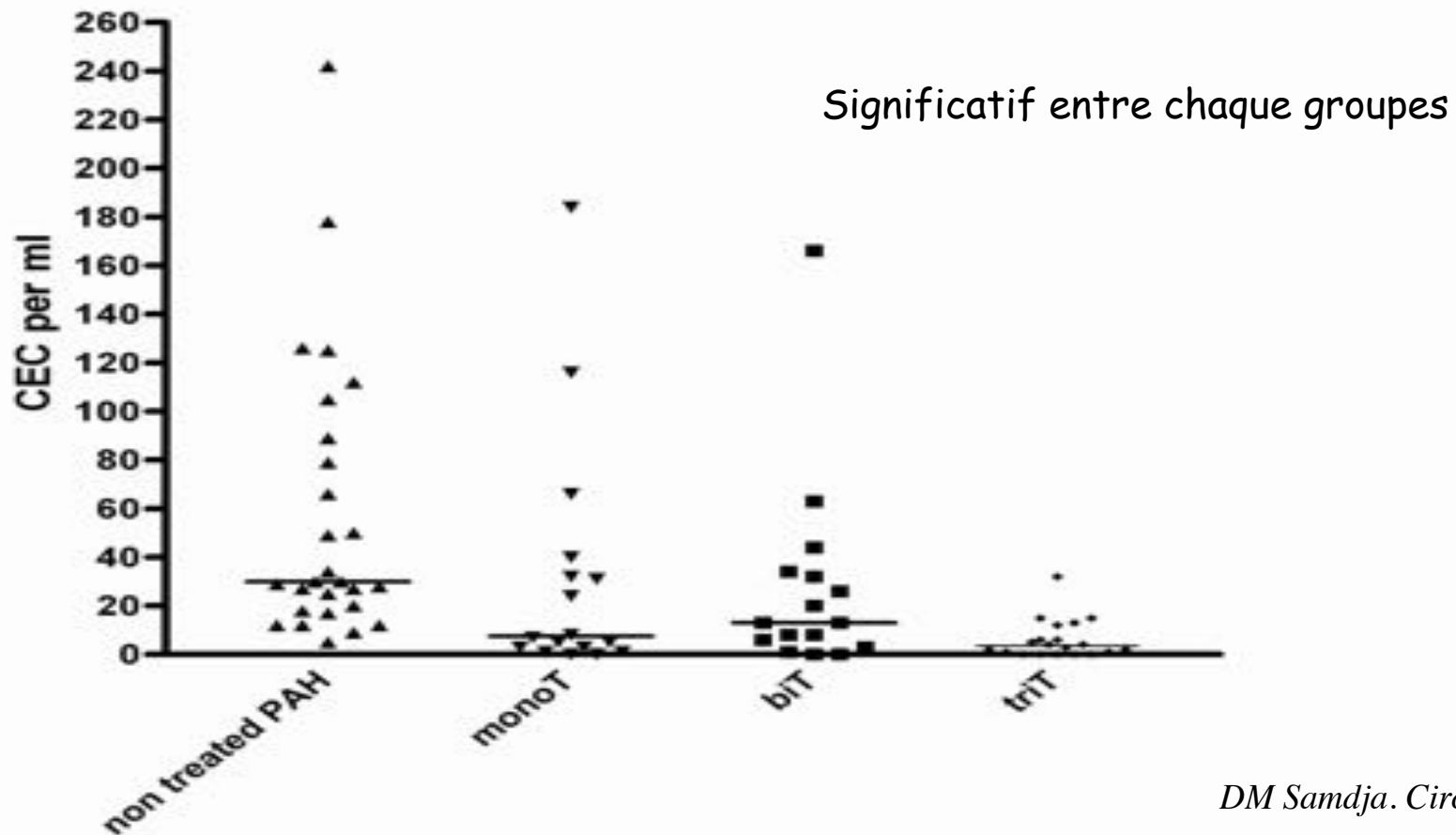
Autres traitements

■ Riociguat (Adempas)

- **stimule la synthèse du GMPc par activation directe de la guanylate cyclase soluble (GCs)**
- **Indépendante de la production endogène de NO**
- **Per os 3 prises/j**
- **Effets indésirables +++**

Traitements combinés en post-op

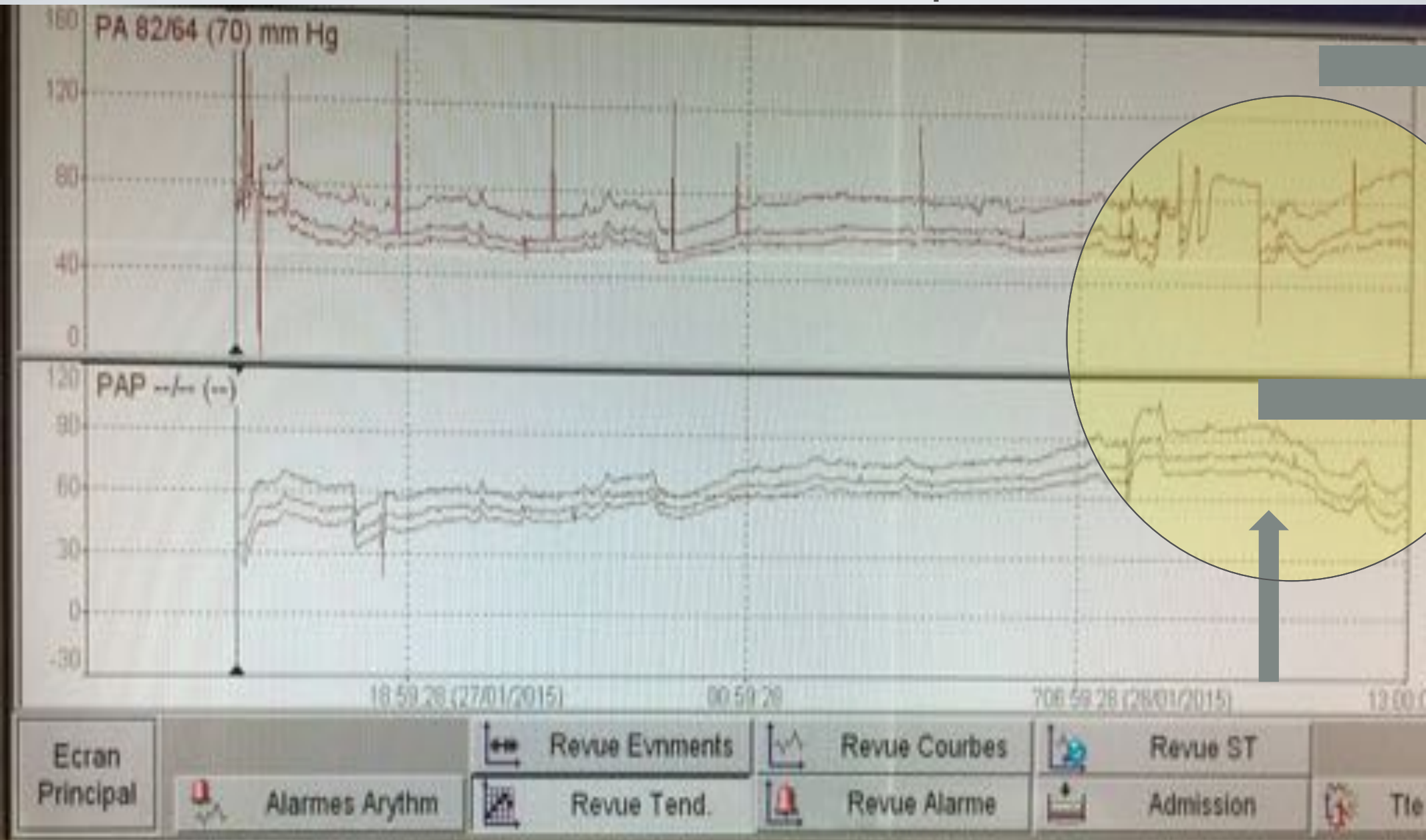
- NOi, puis sildénafil, prostanoloïde, bosentan
- Evaluation mono, bi et trithérapie
- Evaluation de l'effet sur les Cellules Endo Circ



Utilisation des vasodilatateurs pulmonaires

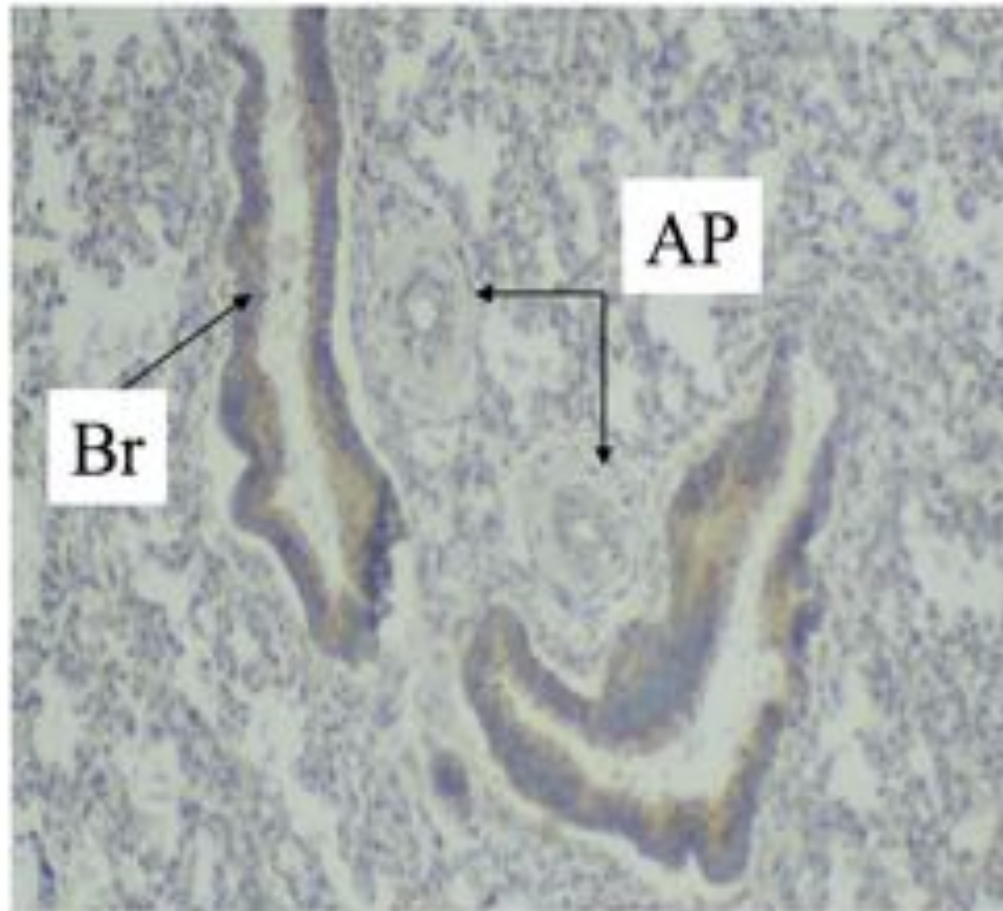
- Attention aux shunts résiduels : hyperdébit pulmonaire
- Si dysfonction VD, il faut associer :
 - Inotrope : adrénaline, milrinone, levosimendan
 - VD pulmonaires pour diminuer la postcharge V.Droit
- Si dysfonction VG (Attention !!!)
 - VD pulmonaires augmentent la précharge gauche
 - Augmente la dysfonction VG
 - Appréciation écho (retour VP) et POG
 - Tt : Inotropes
- Prudence si obstacle valvulaire mitral

Ecmo : Noi + Iloprost ↑

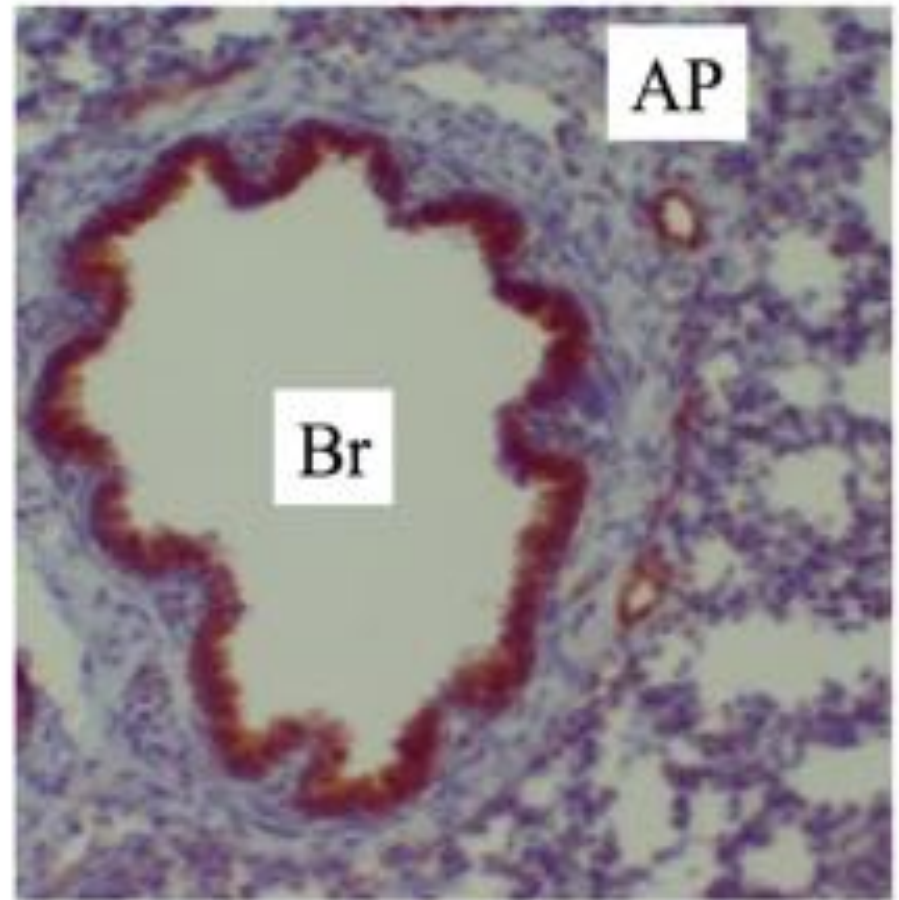


Evolution de l'HTAP

VEGF



NOS



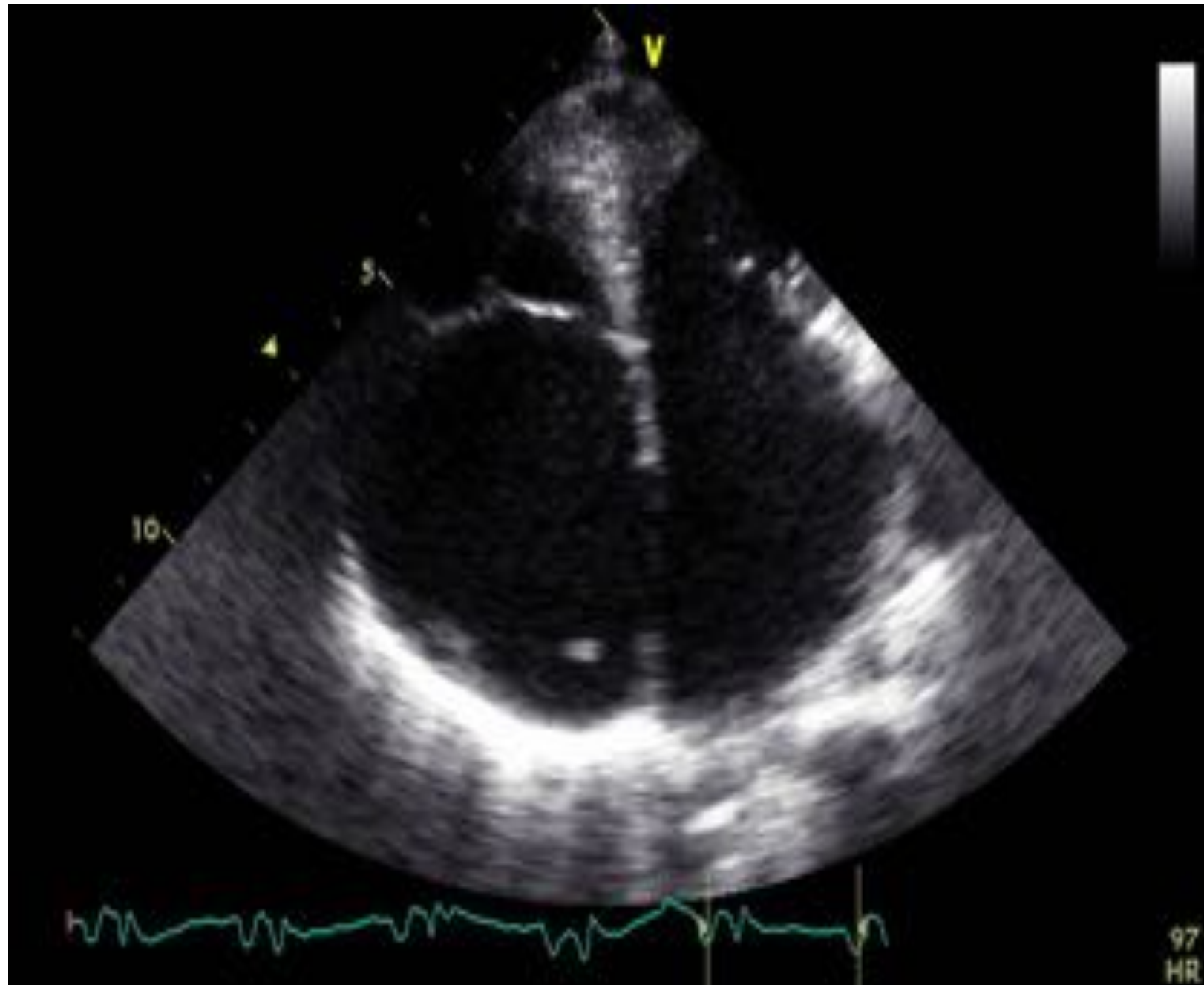
Lina 3 ans

Cardiomyopathie
dilatée restrictive

HTAP 50 mmHg

Liste de greffe
cardiaque

Echo à - 3 mois



Greffon moyen

Poids donneur
< 90% receveur

Essai de
sevrage de
CEC :

SvO2 < 50%

PAP/PA : 70%

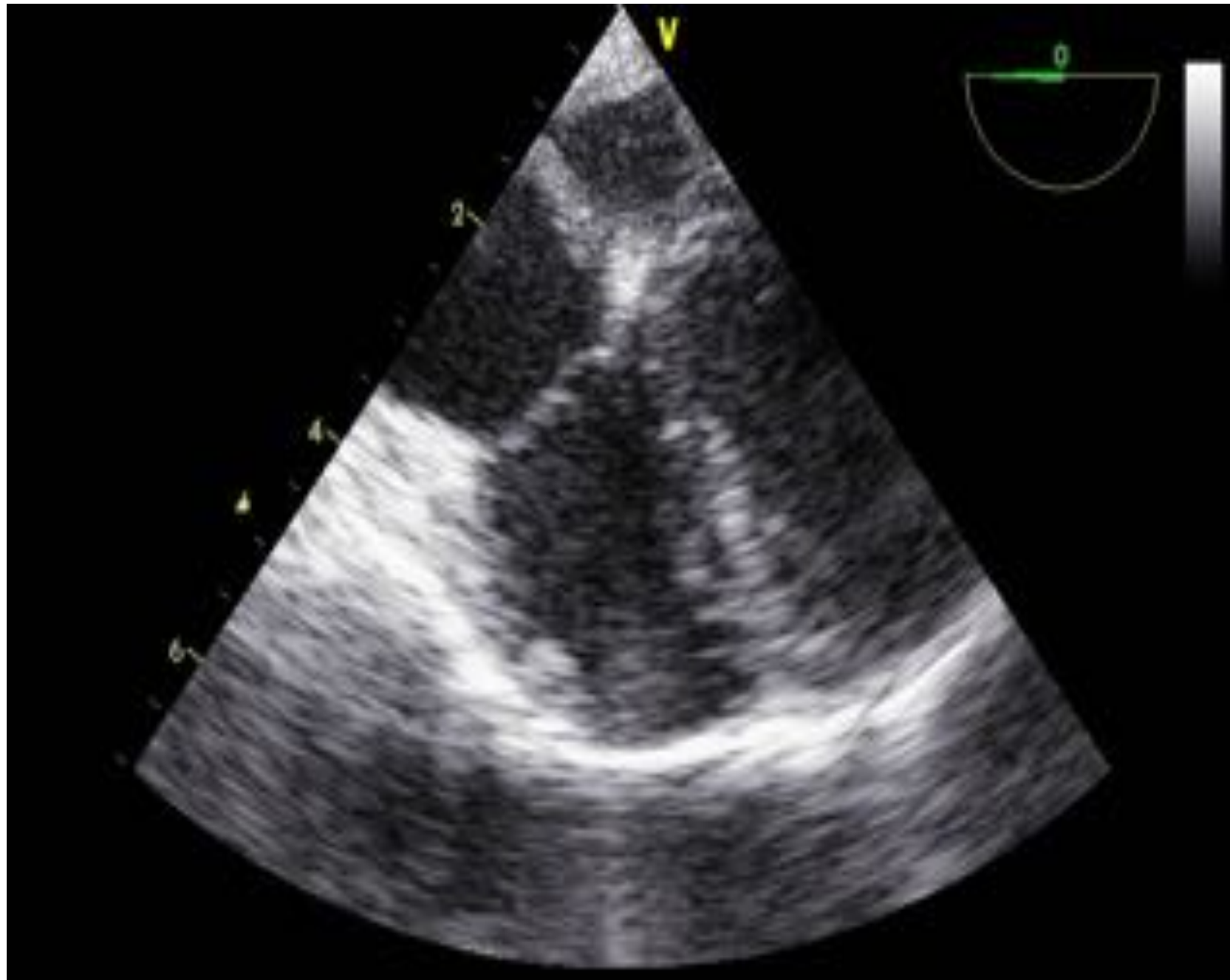
NIRS basses

NOi : 35 ppm

Levosimendan

Adrénaline 0,3

ECMO AV



J2 après sevrage de l'ECMO

ECMO de 12 j

Troponine normale

PAP/PA : 50%

SvO₂ 60%

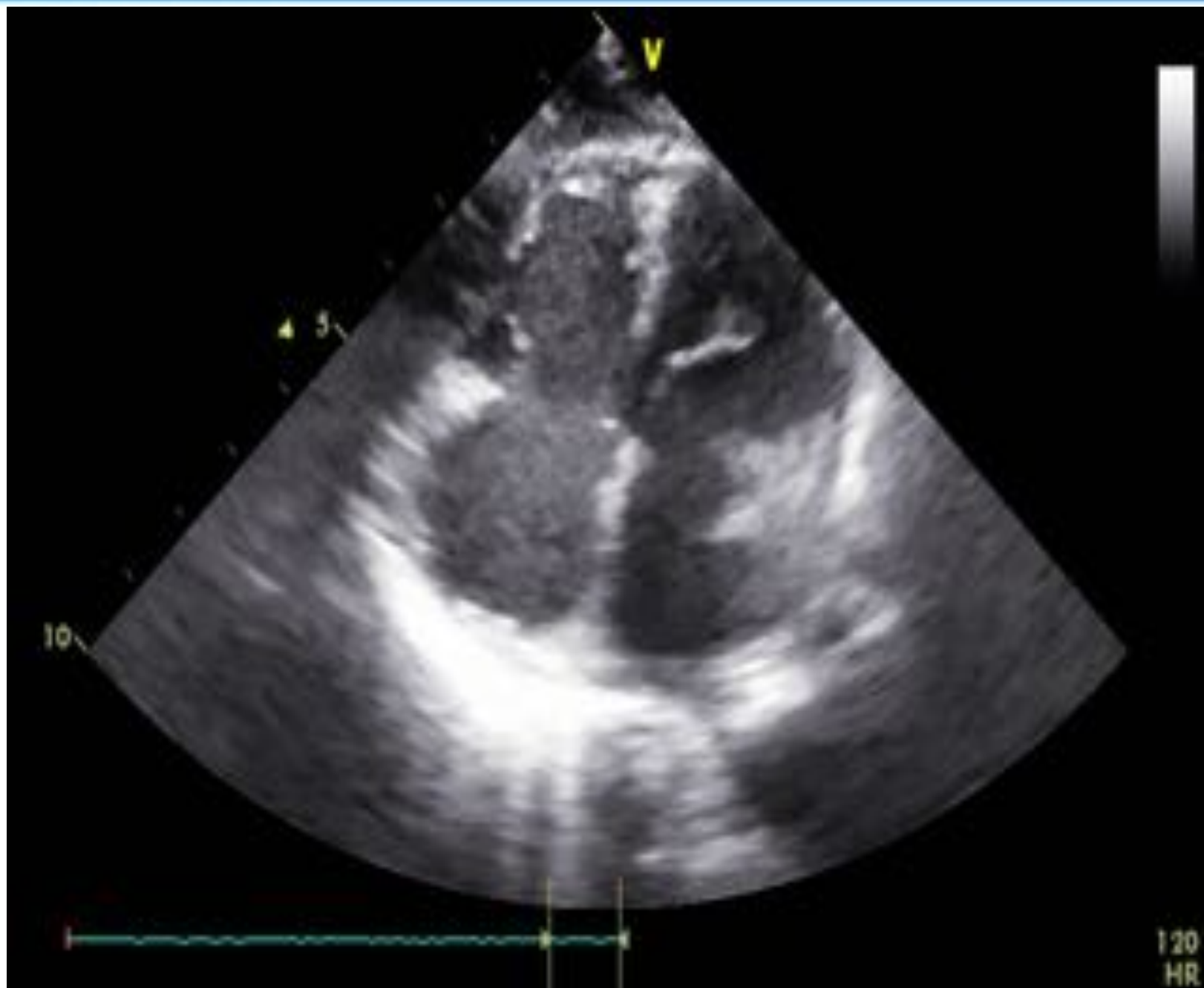
NO_i : 30 ppm

Levosimendan n°2

Sildénafil

Bosentan

Adrénaline 0,03



Sevrage de la VA
à J15

VNI-NAVA J30

PAP/PA : 30%

Levosimendan

- > 3 cures

Sildénafil → 6 m

Bosentan → 6 m



Conclusion

- Déterminisme génétique probable

- Aggravée par la CEC, l'inflammation, l'infection

- Diagnostic par Echo, PAP, SvO₂, NIRS

- Utiliser le ratio PAP/PA

- Eliminer les triggers

- Traitement

- Action I : Sédation, O₂, ventilation (pH, PCO₂)

- Action II : NO, Sildénafil, Prostacycline, Bosentan,

- Complication contrôlable, maintenant rarement fatale