

# HTAP post-opératoire : Diagnostic et Traitement

DIU réa CC - 2017-2018

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,<sup>1</sup> Maurice Beghetti<sup>2</sup> *Cardiol Young 2008; 18: 22–25*

## Type de shunt : HTAP

### Shunt pre-tricuspid :

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

### Shunt post-tricuspid

- 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 cœur gauche

## Transplantation cardiaque

### RVP élevées -> limite de TCP

### Rareté des blocs cœur-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

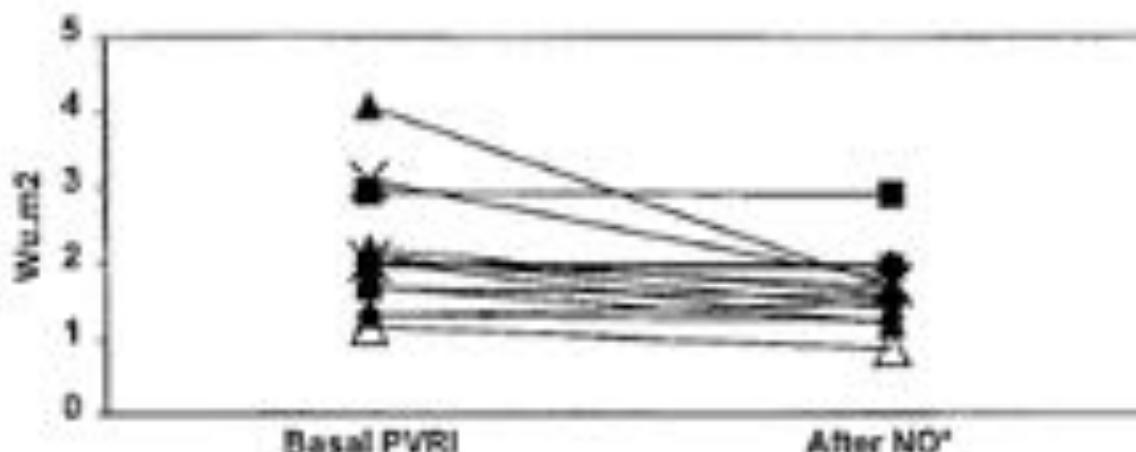
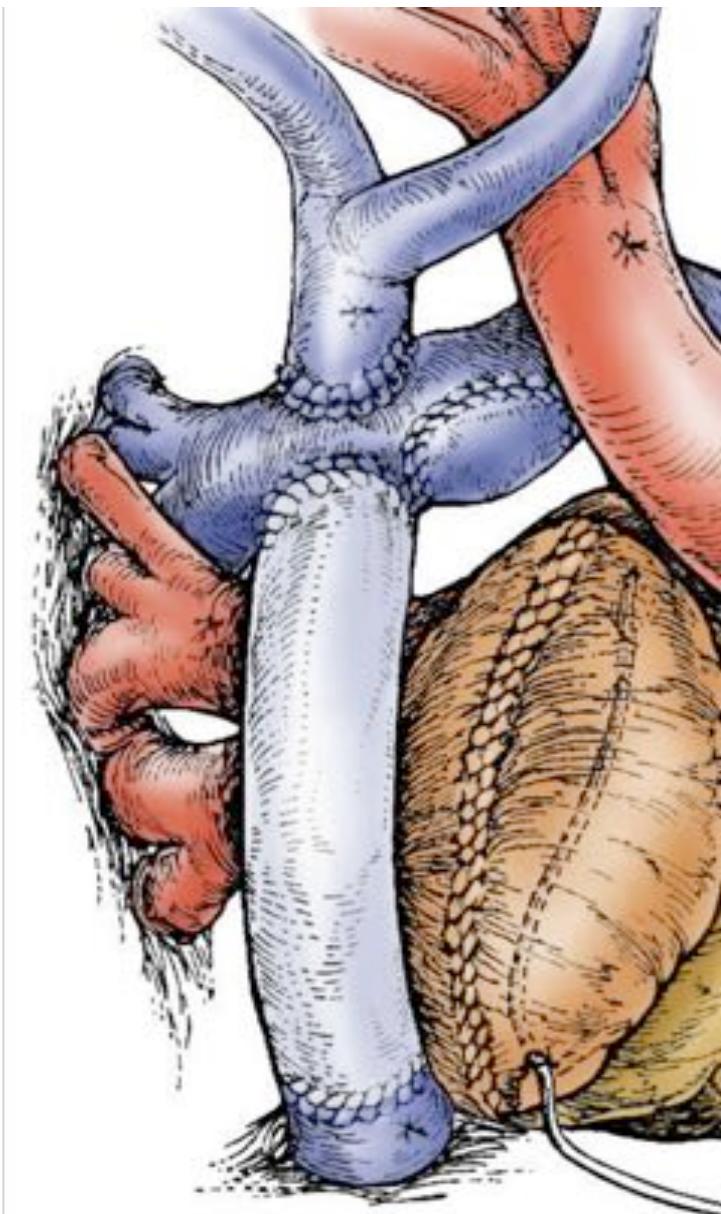


Figure 4. Effect of exogenous NO on PVRI late after Fontan operation. NO caused a significant drop of mean PVRI in the study group ( $P=0.016$ ).



# HTAP pos-opératoire

- Augmentation de la PAP en post-opératoire de cardiopathie congénitale avec shunt gauche-droit = HTAP
- Principalement : augmentation des résistances vasculaires pulmonaires
- Cardiopathies + CEC, ventilation, PCO<sub>2</sub>, infection...
- La PAP augmente si la fonction VD est performante
- Progrès des moyens diagnostic : tests pre-op
- Arsenal thérapeutique efficace et nouvelle voies

*Différente des atteintes primitives chroniquee ± idiopathiques*

# 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

Traitements :

Fentanyl, Tolazoline, O<sub>2</sub>, 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

- I. 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 (ClV 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

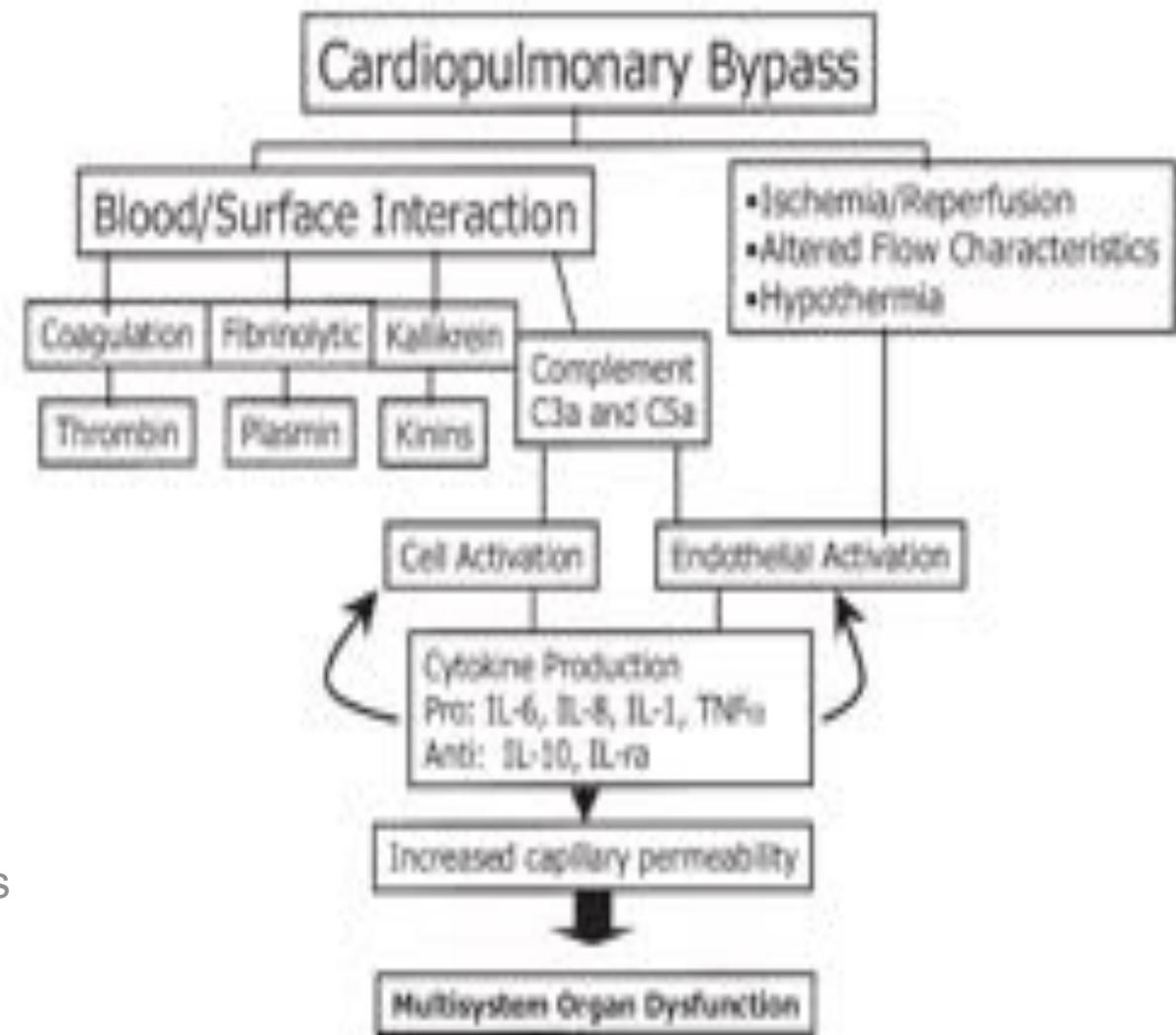
### ■ Stress oxydatif

### ■ 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

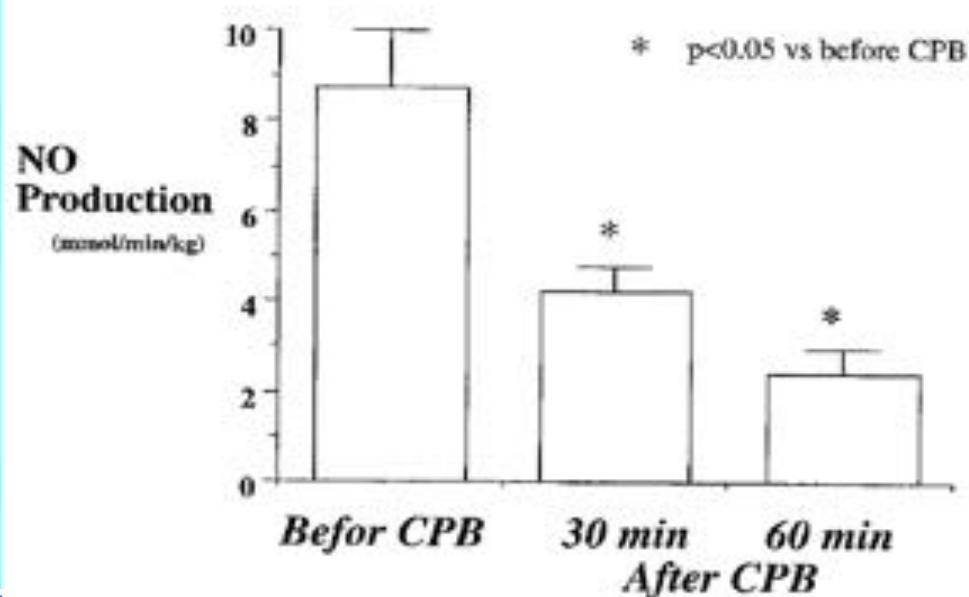
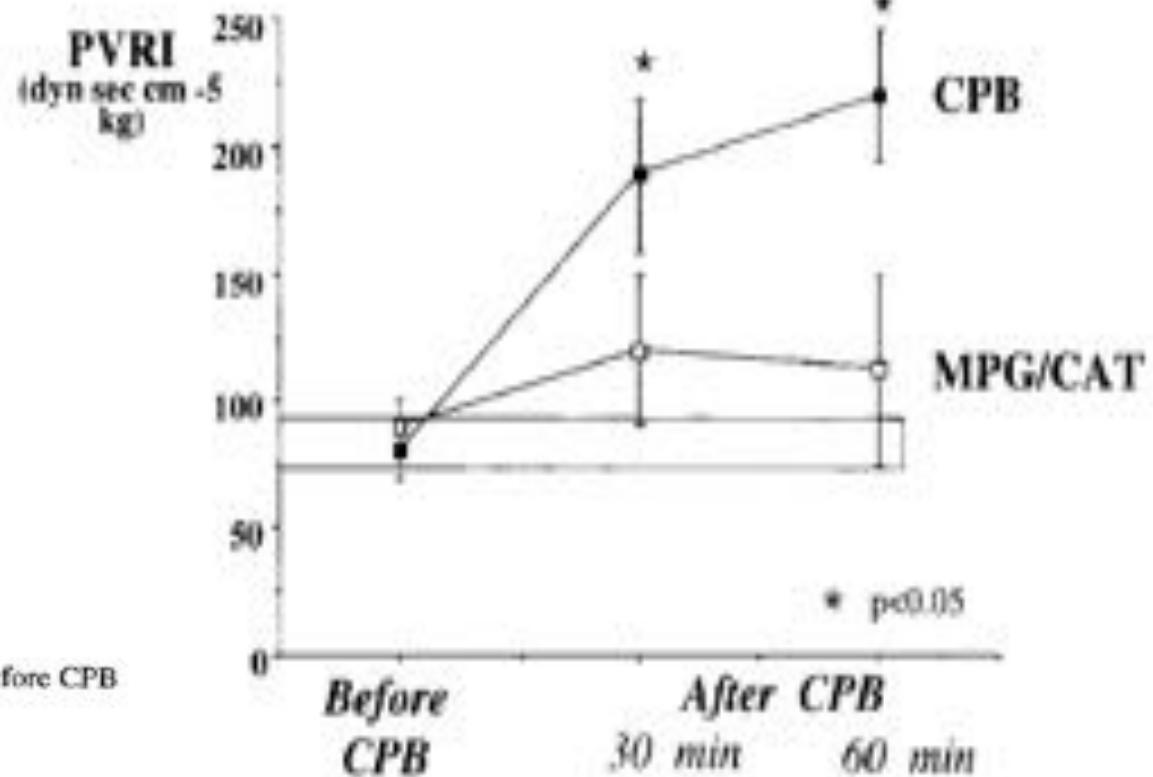
Kiyozo Morita, MD, Kai Ihnken, MD, Gerald D. Buckberg, MD,  
Michael P. Sherman, MD, and Louis J. Ignarro, PhD

Ann Thorac Surg  
1996;61:1775-80

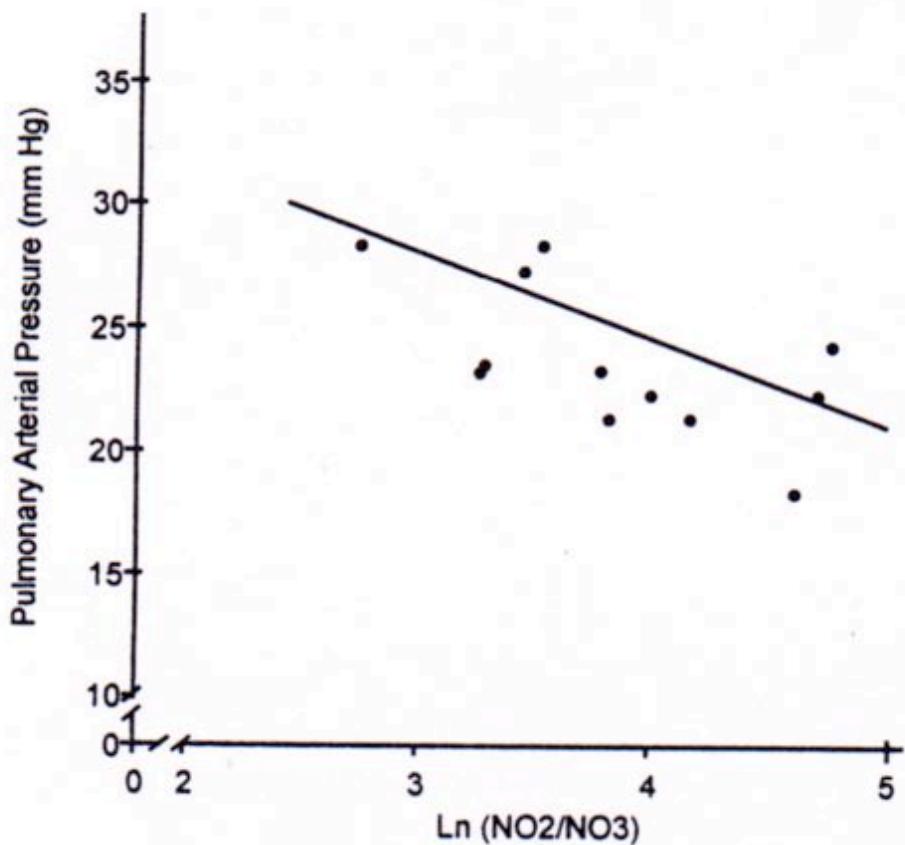
## Augmentation des RVP post-CEC

### ■ CEC > 2h

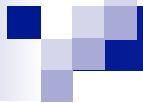
- RVP augmentent de 30 à 50%
- 30% de baisse de la fonction VD
- Par diminution de l' activité de la NO synthase
- Atteinte endothéiale



# 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

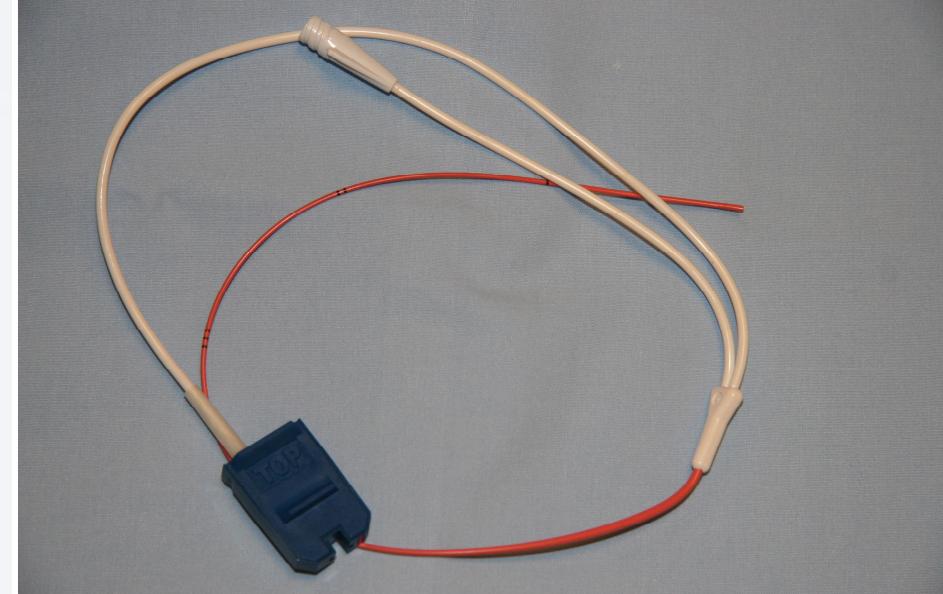
Min Li<sup>a, b</sup> Kurt R. Stenmark<sup>a</sup> Robin Shandas<sup>a, b</sup> Wei Tan<sup>a, b</sup>

- Shear stress sur culture cellulaire
  - **Physiologique : 10 à 25 dyn/cm<sup>2</sup> - Pathologique > 80 dyn/cm<sup>2</sup>**

# Diagnostic

# Mesure : PAP

- Invasive : Cathéter AP
- Chirurgical
- Transinfundibulaire
- Peu de complication
- Mesure continue
- Non invasive : Echo
- Fuite tricuspidale
- Fuite pulmonaire
- Mesure discontinue



# Mesure SvO<sub>2</sub>

Equation de Fick  
(si O<sub>2</sub> dissout négligeable)

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

SvO<sub>2</sub> dépend de  
l'hypoxémie,  
de la VO<sub>2</sub>,  
du Q cardiaque,  
de l'anémie

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



D Journois. JTCS 1994

# Intérêt de la SvO<sub>2</sub> ...

SvO<sub>2</sub> > PAP ou SaO<sub>2</sub>

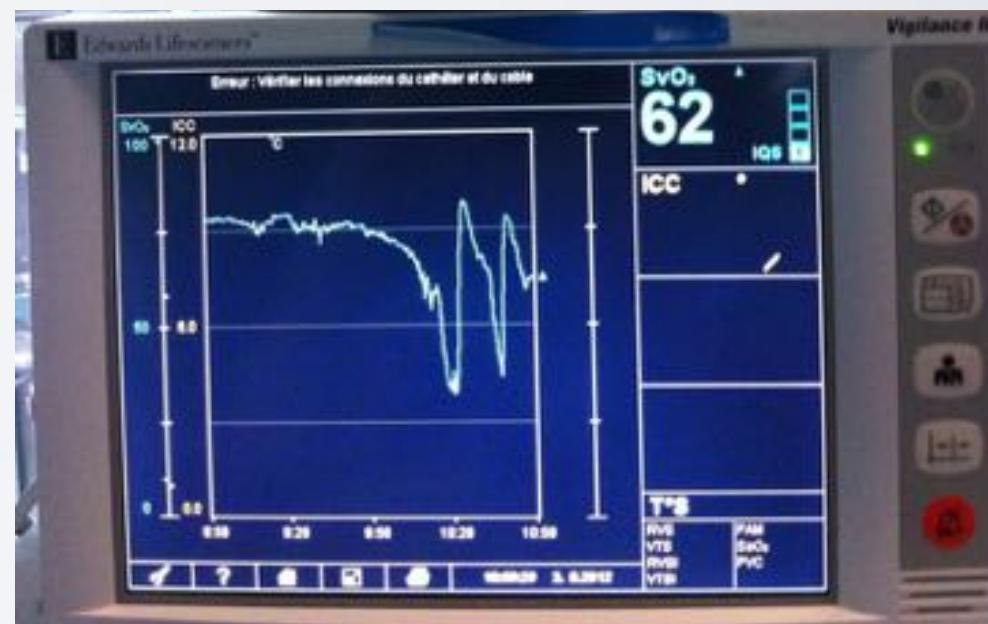
Diagnostic les HTAP

Baisse de la SvO<sub>2</sub>

5 fois + importante que SaO<sub>2</sub>

L'absence de cathéter SvO<sub>2</sub> (sur terrain HTAP) est facteur de risque de mortalité précoce

K Bando. JTCS 1996



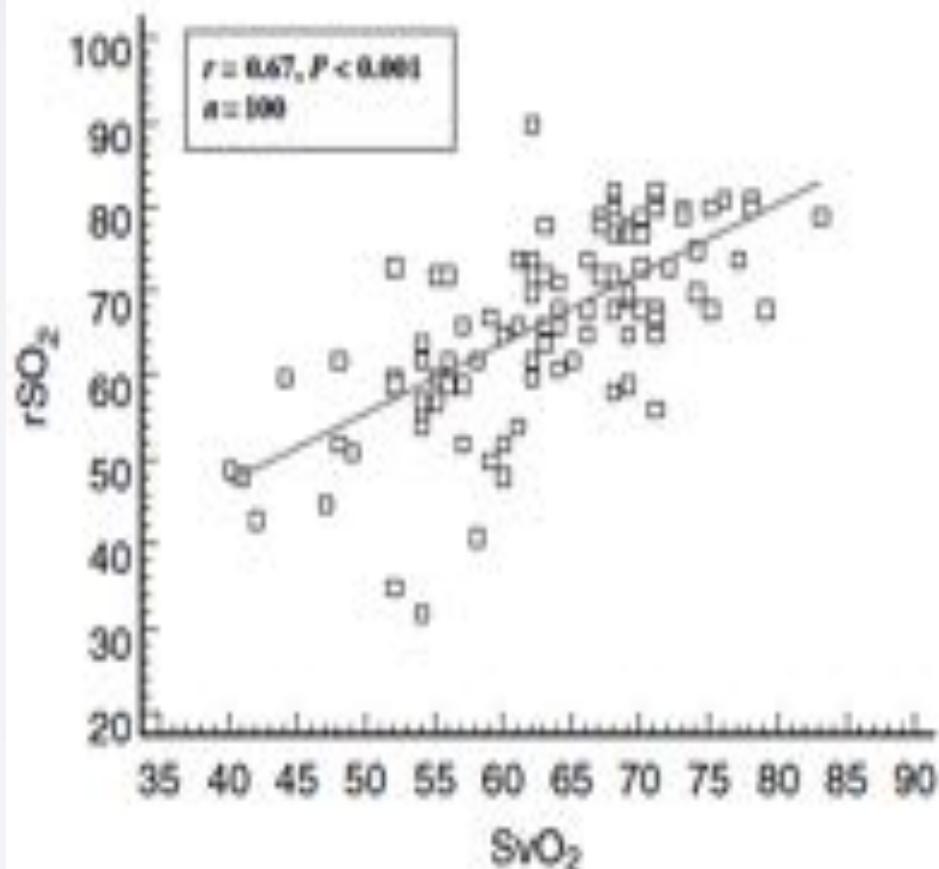
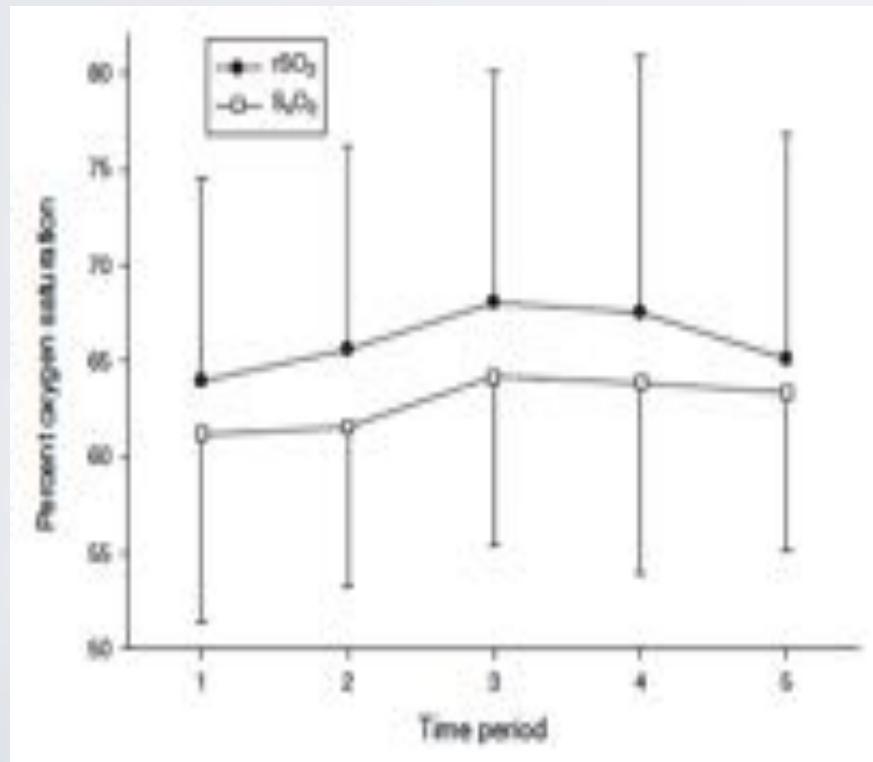
*A noninvasive estimation of mixed venous oxygen saturation using near-infrared spectroscopy by cerebral oximetry in pediatric cardiac surgery patients*

Pediatric Anesthesia 2005 15: 495–503

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

# SvO<sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> (%)	64.0 ± 10.6	65.6 ± 10.6	68.1 ± 12.1	67.5 ± 13.4	66.6 ± 12.0
SvO <sub>2</sub> (%)	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 ± fortement
- Ratio PAP/PA > 0,5 > 1
- SaO<sub>2</sub> et SvO<sub>2</sub> diminuent
- Survenue de bradycardie ± troubles du rythme
- Augmentation de la PVD
- Dysfonction du VD
- Baisse du Qc
- Hyoperfusion 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<sub>2</sub> > 60% stable
  - PAP/PA  $\geq$  50% et SvO<sub>2</sub>  $\geq$  60% instable (-10%)
  - PAP/PA  $\geq$  80% et SvO<sub>2</sub> < 60% instable (> 10%)

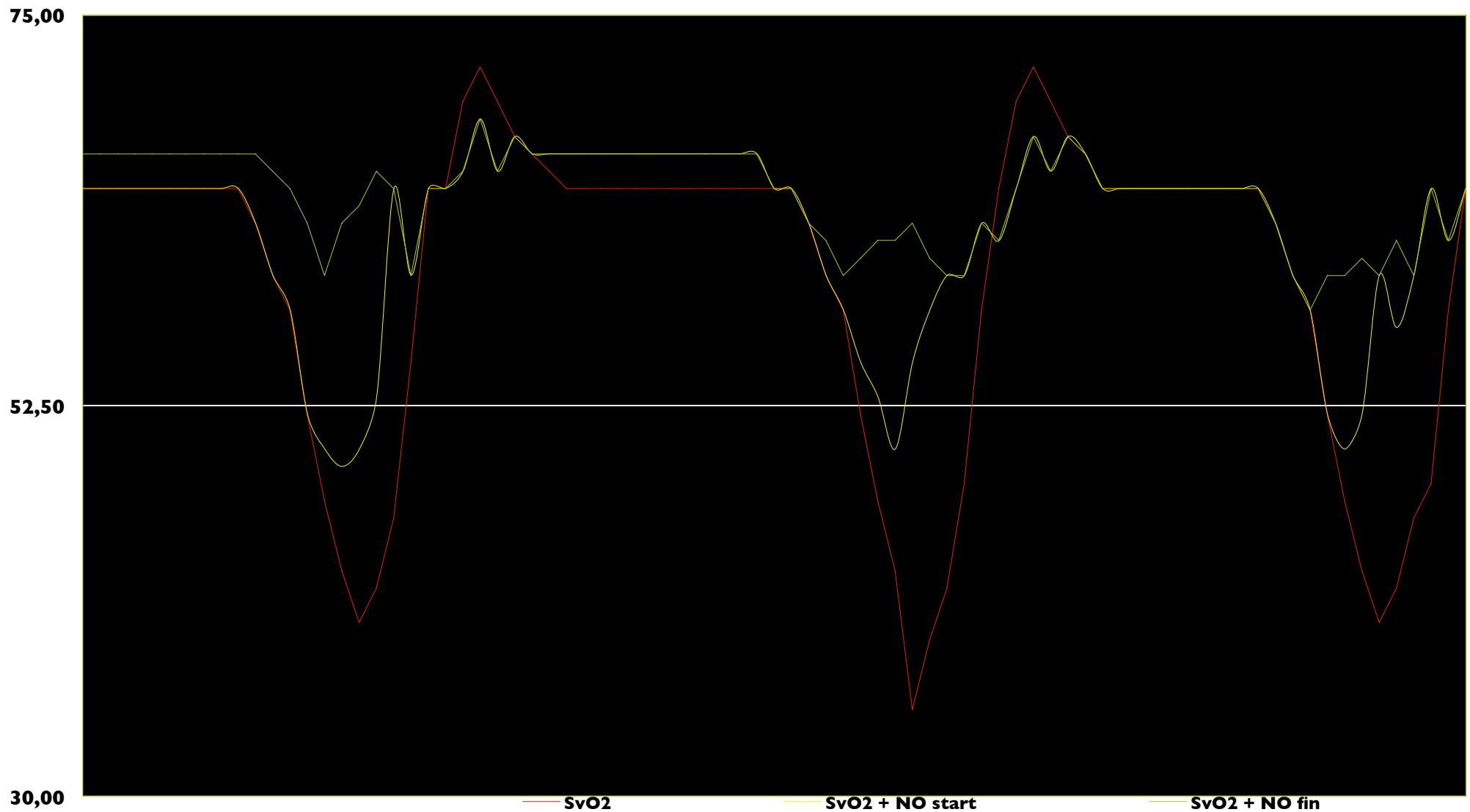
# Starter : stimulation sympathique

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

# Traitemen<sup>t</sup> de l'HTAP post-op

# Effet du NO<sub>i</sub> sur la SvO<sub>2</sub>

**Crises d'HTAP aux aspirations trachéales**



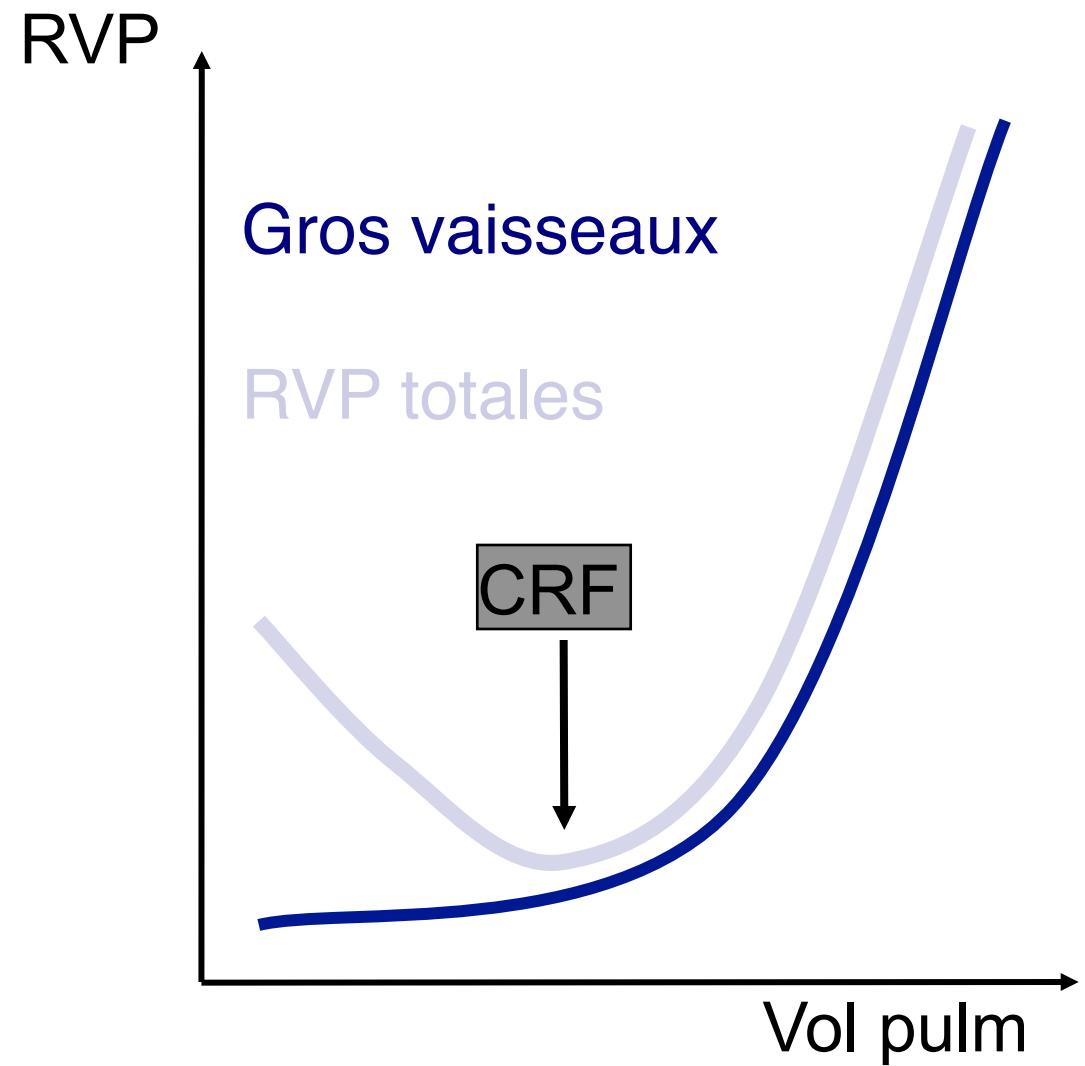
# Early postoperative care of patients with pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease

Ian Adatia,<sup>1</sup> Maurice Beghetti<sup>2</sup> *Cardiol Young* 2009; 19: 315–319

- FiO<sub>2</sub> 100%
- Ventilation “efficace”
- Normoventilation
  - **Aspiration trachéale avec circuit clos**
- Sédation adaptée
- Produits vasoactifs
  - **NO inhalé**
  - **Prostacycline en aérosol ou en intraveineux**
  - **Inhibiteur des phosphodiestérases type V : sildénafil**
  - **Anti endothéline : bosentan**

# Ventilation et RVP

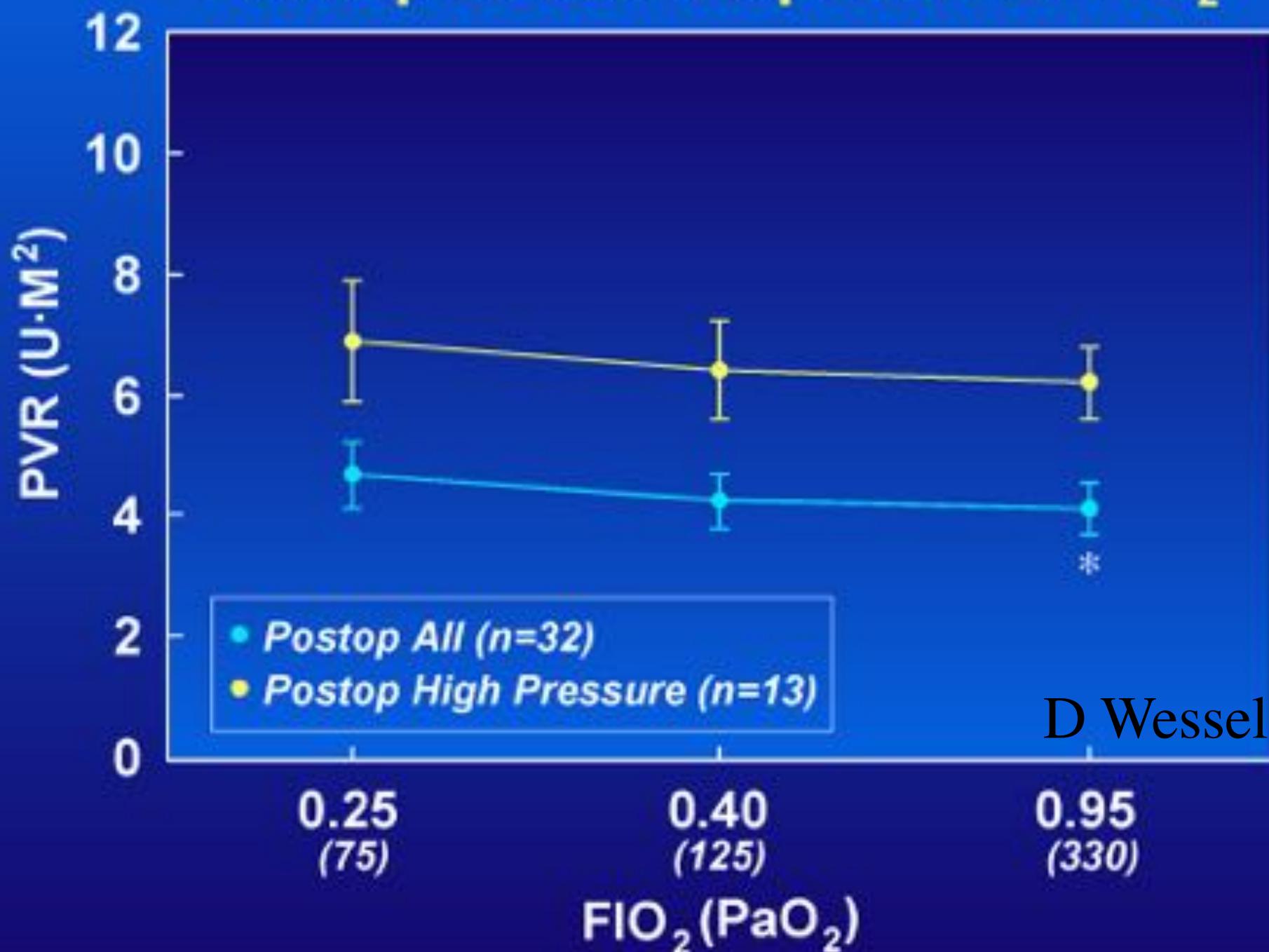
- Bas volume courant
  - **Atélectasies**
  - **Hypercapnie**
  - **-> Augmente RVP**
- Haut volume courant
  - **Hyperinflation**
  - **Pression intra-thoracique**
  - **Compression vasculaire**
  - **-> Augmente RVP**
- Optimum : CRF
- Intérêt du décubitus ventral
  - **Recrutement dorsal**
  - **->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



# O2

- Augmentation de PaO<sub>2</sub> et PAO<sub>2</sub> entraîne une réduction modérée des RVP
- Surtout éviter l'hypoxie qui augmente fortement les RVP
- En présence de shunt : la FiO<sub>2</sub> élevée augmente peu la PaO<sub>2</sub> mais diminue les RVP
- Effet plus important chez le nouveau-né que l'adulte

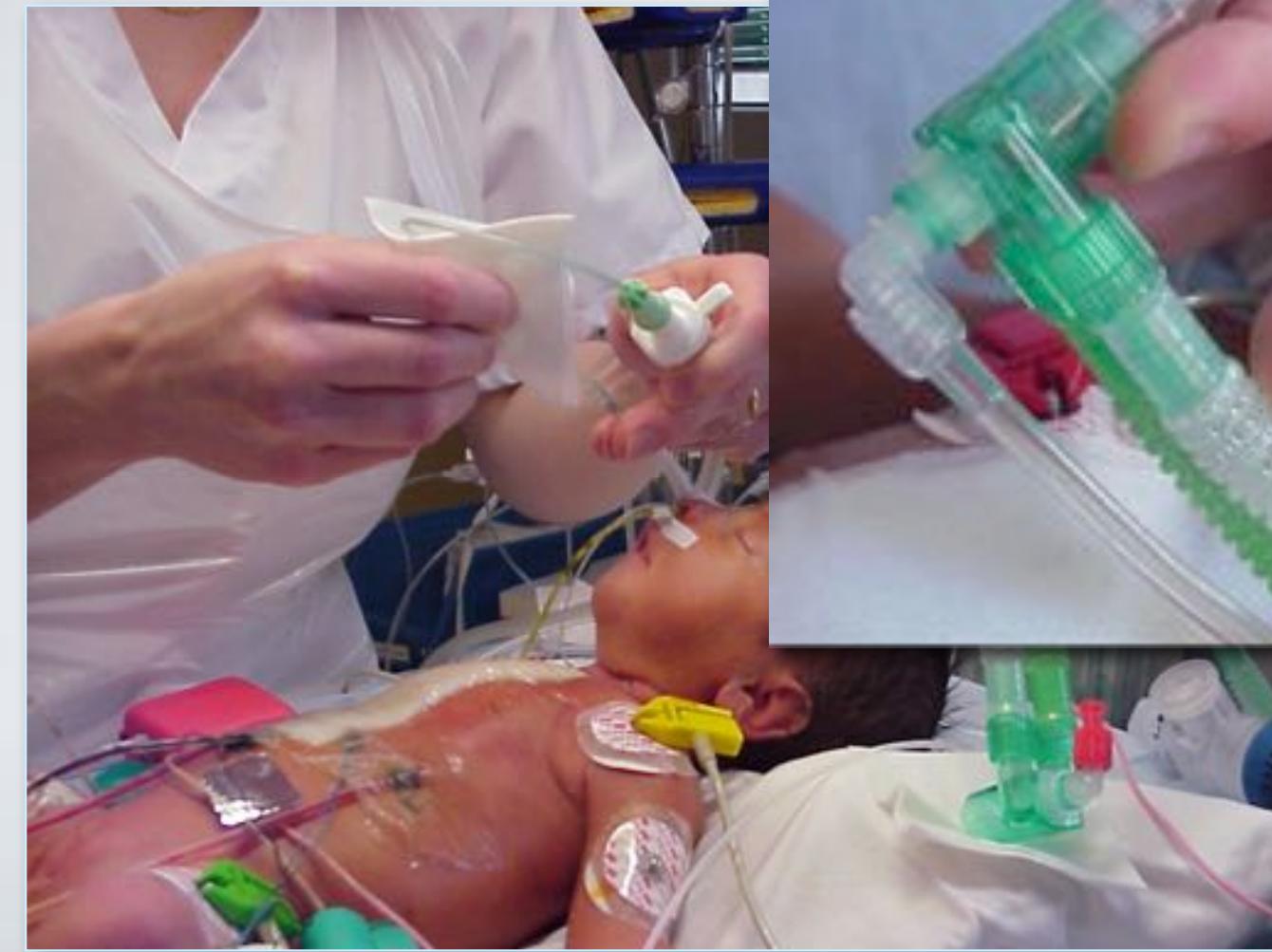
## Postop Dose-Response to FIO<sub>2</sub>



# Ventilation artificielle

- Objectifs :
- Augmenter le pH
- Normaliser la PCO<sub>2</sub>
- Augmenter le PaO<sub>2</sub> et PAO<sub>2</sub>
- Diminuer les pressions intrathoraciques

# Aspiration trachéale



# Sédation

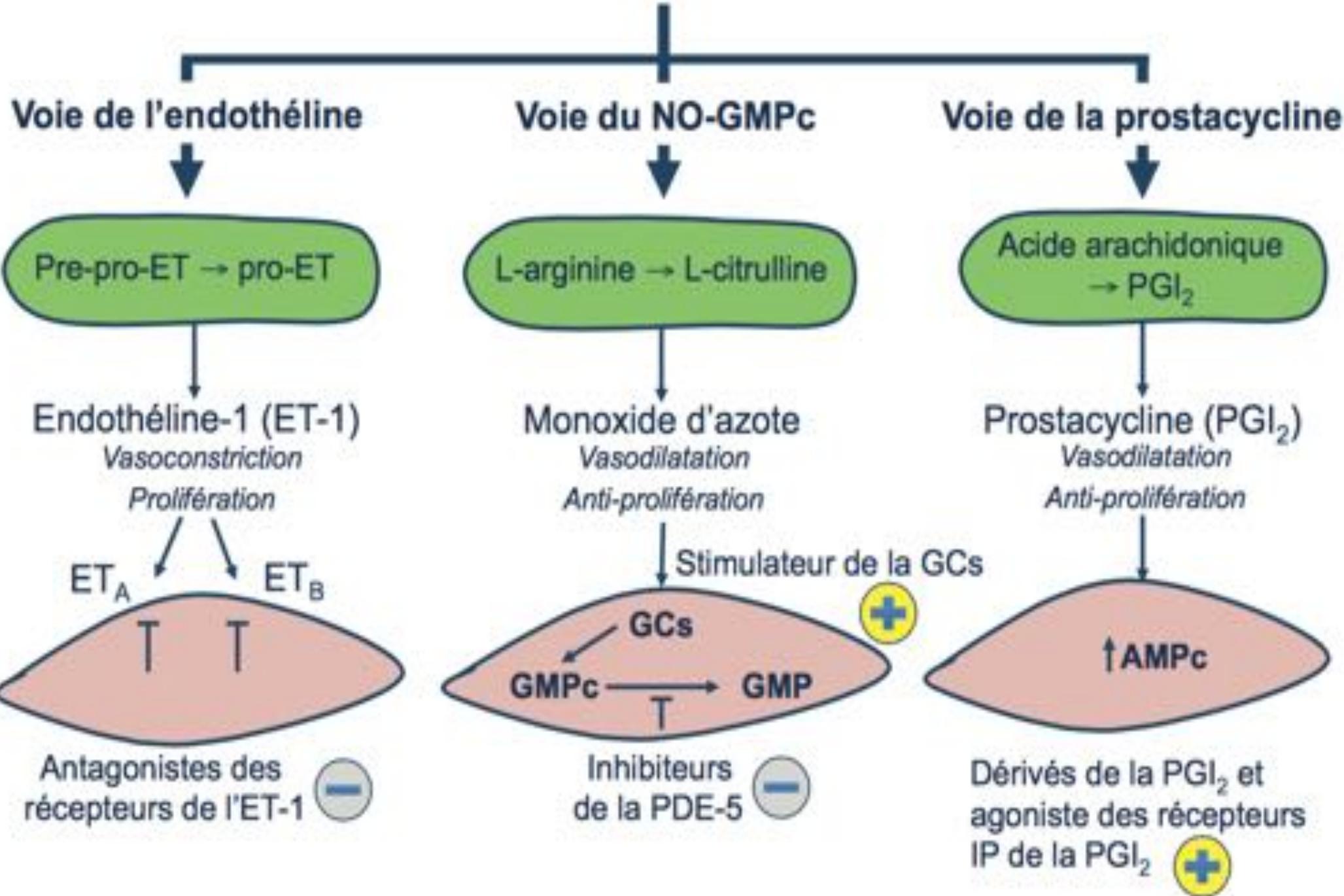
Pour diminuer la réactivité vasculaire pulmonaire

Par baisse le relarguage des cathécholamines endogènes

Morphine – Sufentanyl – Dexmétomidine

Midazolam

Curarisation ± 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 méthémoglobin et nitrates
  - **Risques si >3% (NO > 100 ppm)**
- $\text{NO} + \text{O}_2 = \text{NO}_2$  polluant atmosphérique
  - **Toxicité pulmonaire si NO<sub>2</sub> > 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



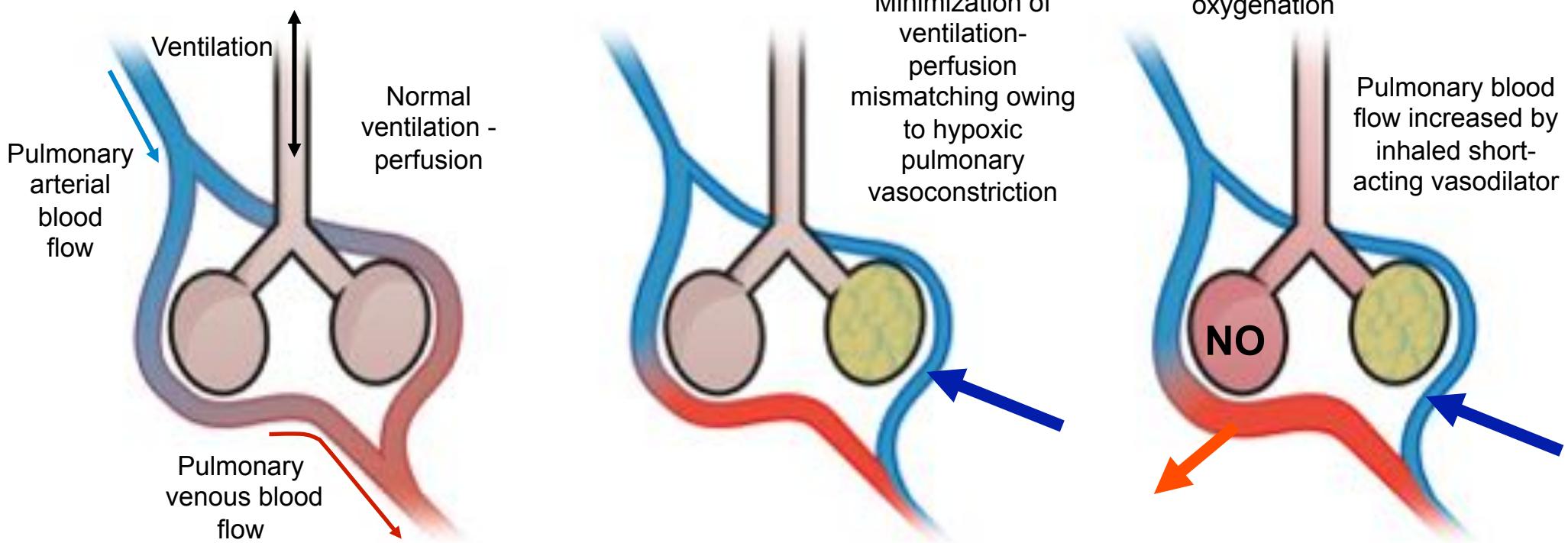
SU5416



SU5416 + Inhaled NO



# Effet du NOI sur les vaisseaux



1.0

0.8

0.6

0.4

0.2

0.0

84-86

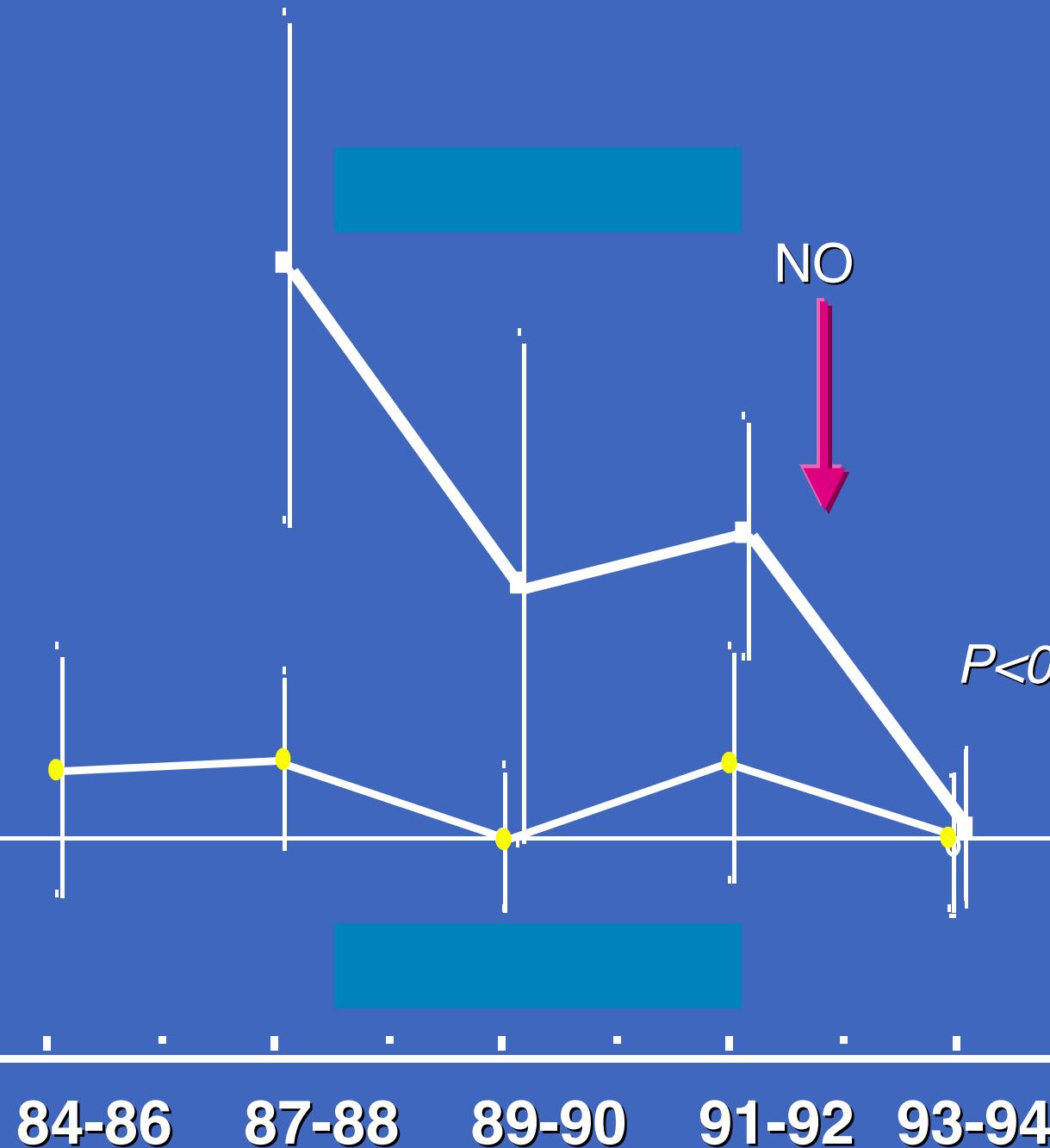
87-88

89-90

91-92

Année

NO

 $P < 0.05$ 

# Sevrage du NO

- Si arrêt brutal : risque de crise d'HTAP
- Rebond lié au déséquilibre NO/Endothéline- I
- NOi augmente l'E-I 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 phosphodiestérases

- 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 NO<sub>i</sub>, 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 par effet 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<sup>©</sup> IV : traitement essentiel avant le NO<sub>i</sub>
  - **Efficace mais effets systémiques importants**
  - **Parfois vasoconstricteurs nécessaires**
  - **Dose 5 à 20 ng/kg/min - 1/2 vie très courte**
- Iloprost<sup>©</sup> 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<sup>©</sup>) : 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±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.**

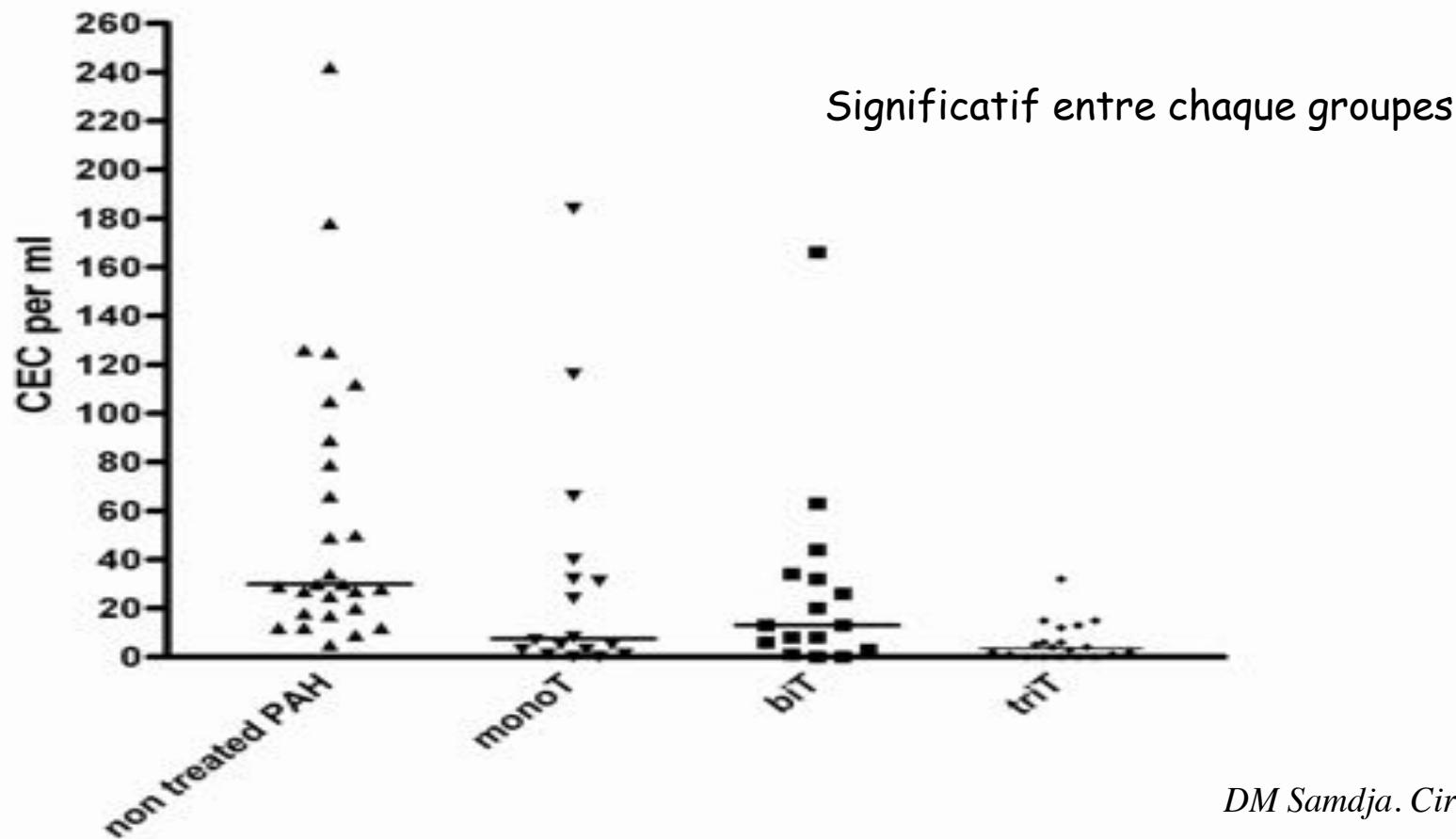
Beghetti M, Hoeper MM, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Segal ES, Humbert M.

# 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, prostanoïde, bosentan
- Evaluation mono, bi et trithérapie
- Evaluation de l'effet sur les Cellules Endothéliales Circulantes

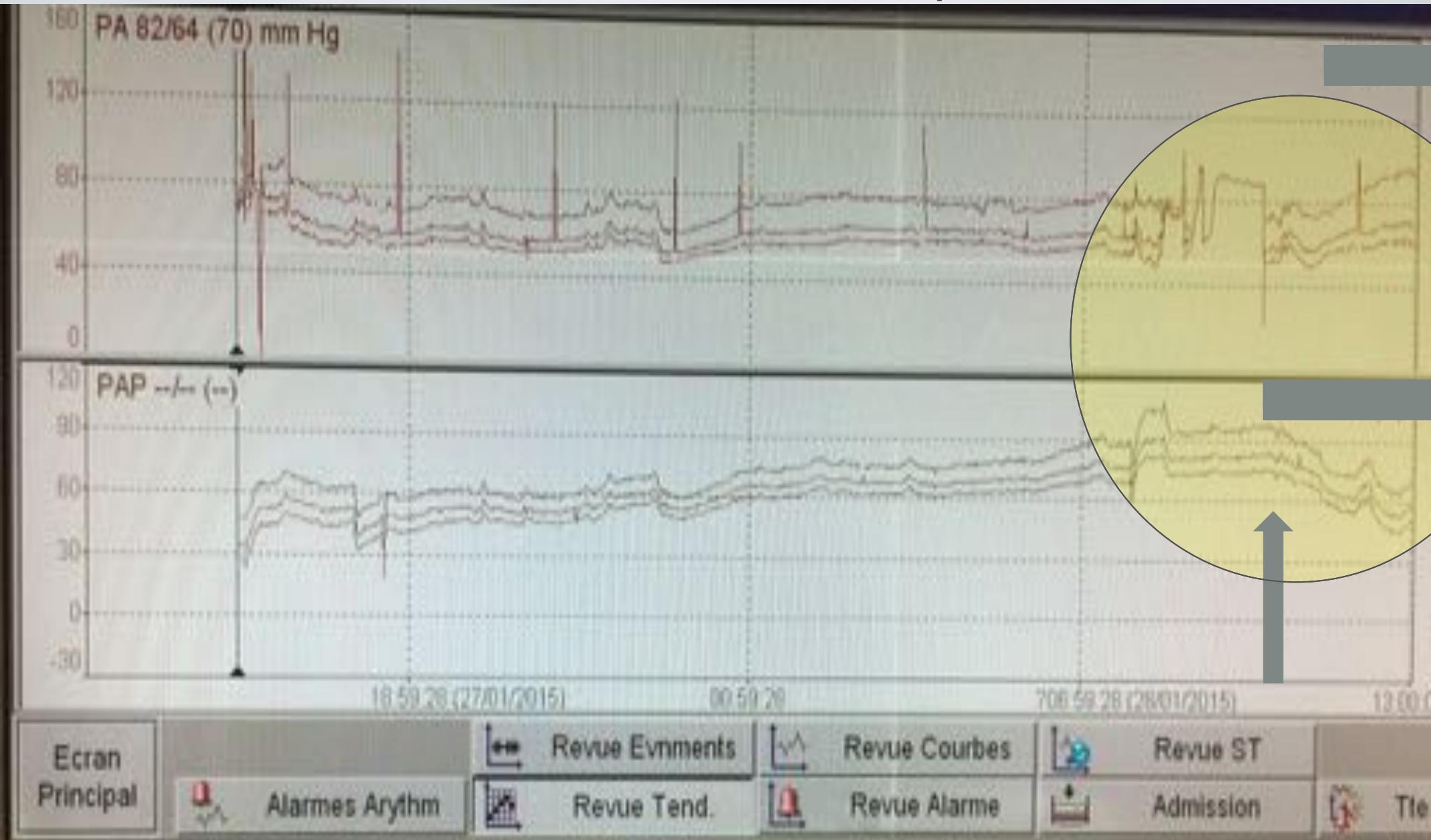


# Utilisation des vasodilatateurs pulmonaires

- 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

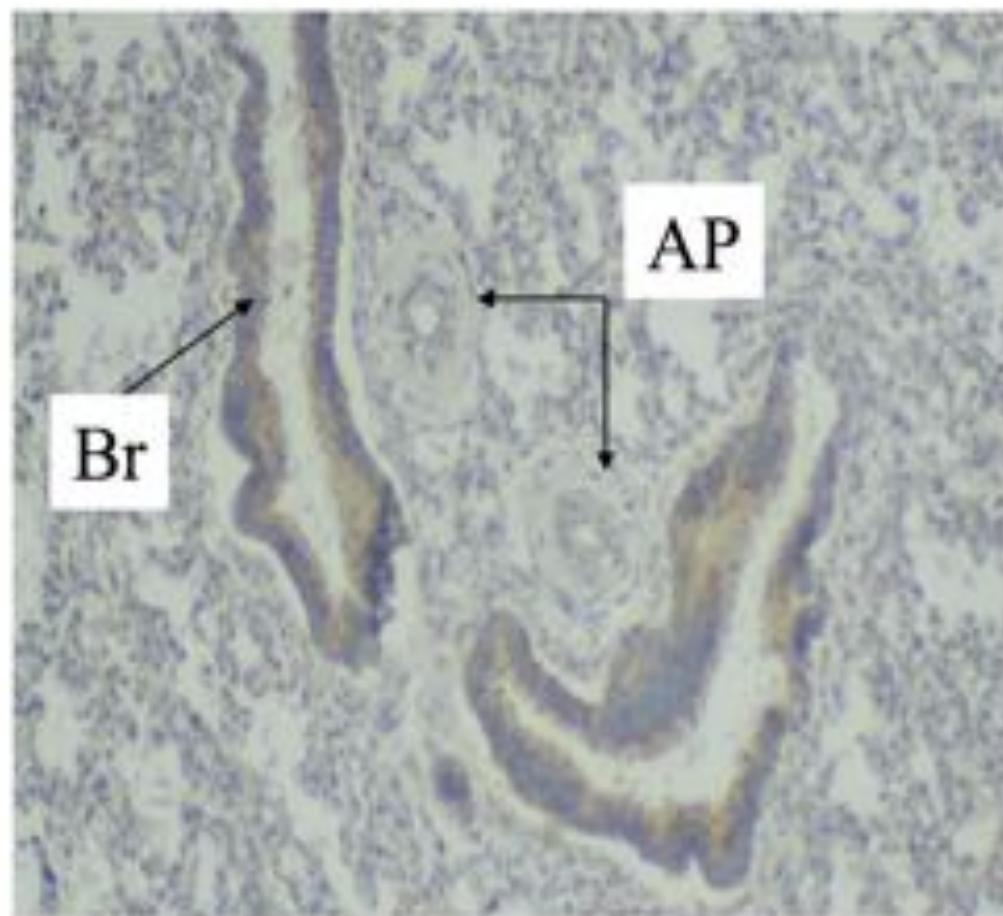
Extrème prudence si obstacle valvulaire mitral (ex : RVPA t bloqué)

# Ecmo : Noi + Iloprost ↑

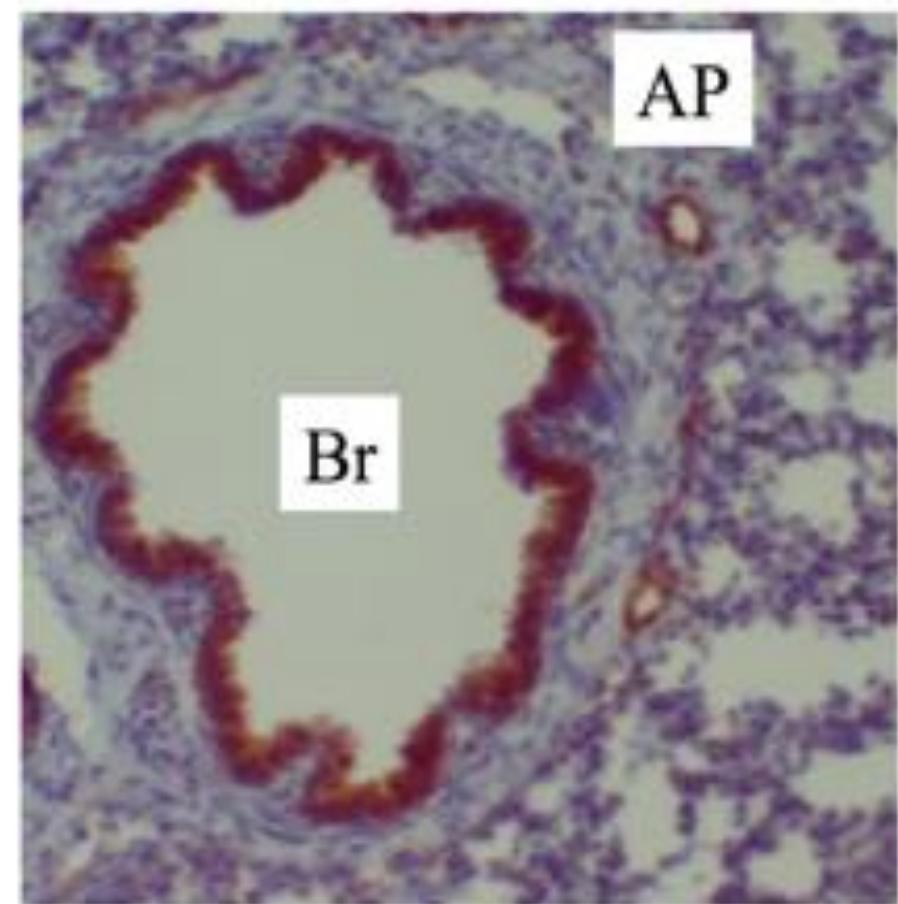


# Evolution de l'HTAP

VEGF



NOS



# En attente de transplantation

Lina 3 ans

Cardiomyopathie  
dilatée restrictive

HTAP 50 mmHg

Liste de greffe  
cardiaque

Echo à – 3 mois



97  
HR

Greffon moyen

Poids donneur  
< 90% receveur

Essai de  
sevrage de  
CEC :

SvO<sub>2</sub> < 50%

PAP/PA : 70%

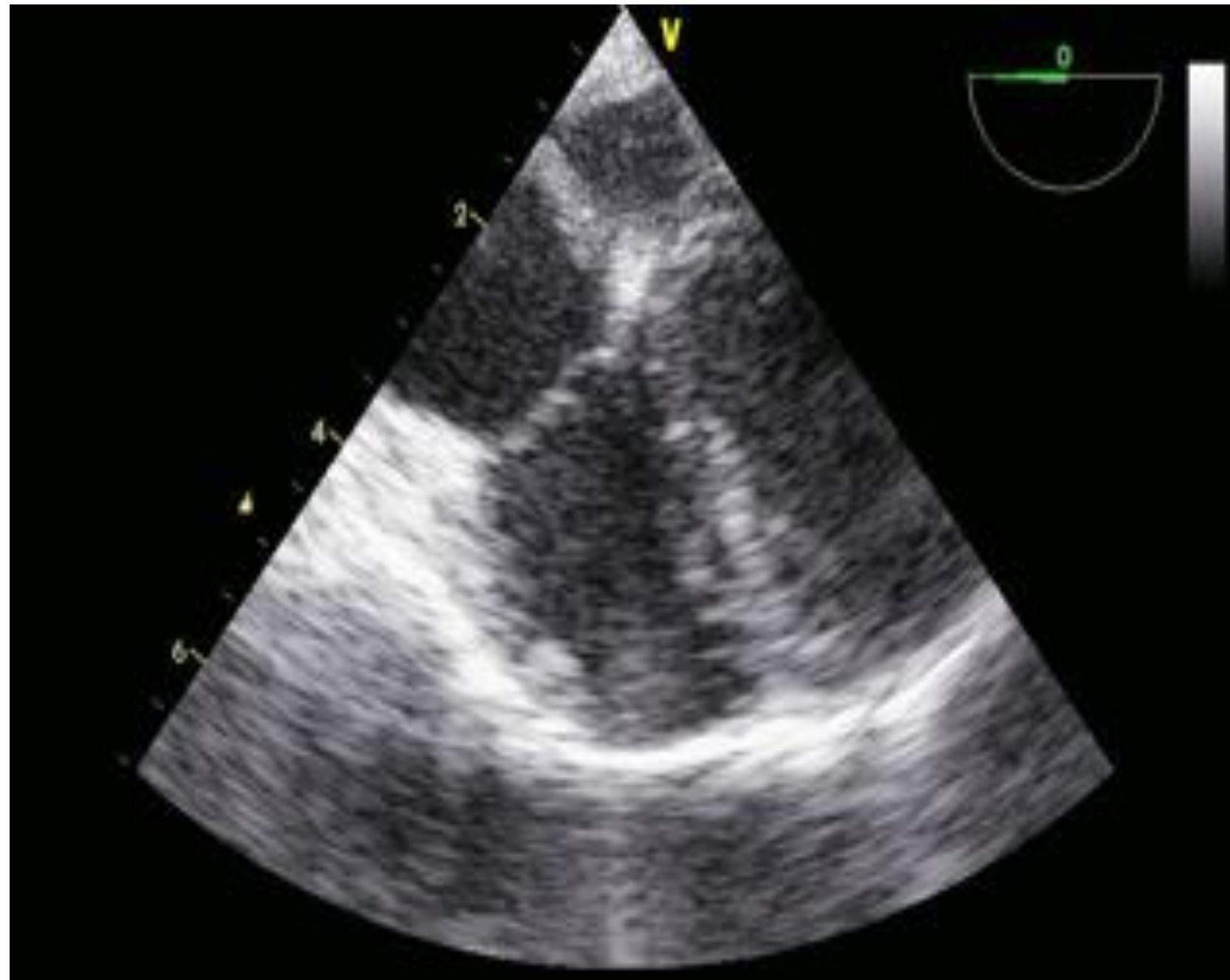
NIRS basses

NOi : 35 ppm

Levosimendan

Adrénaline 0,3

**ECMO AV**



# J2 après sevrage de l'ECMO

ECMO de 12 j

Troponine normale

PAP/PA : 50%

SvO<sub>2</sub> 60%

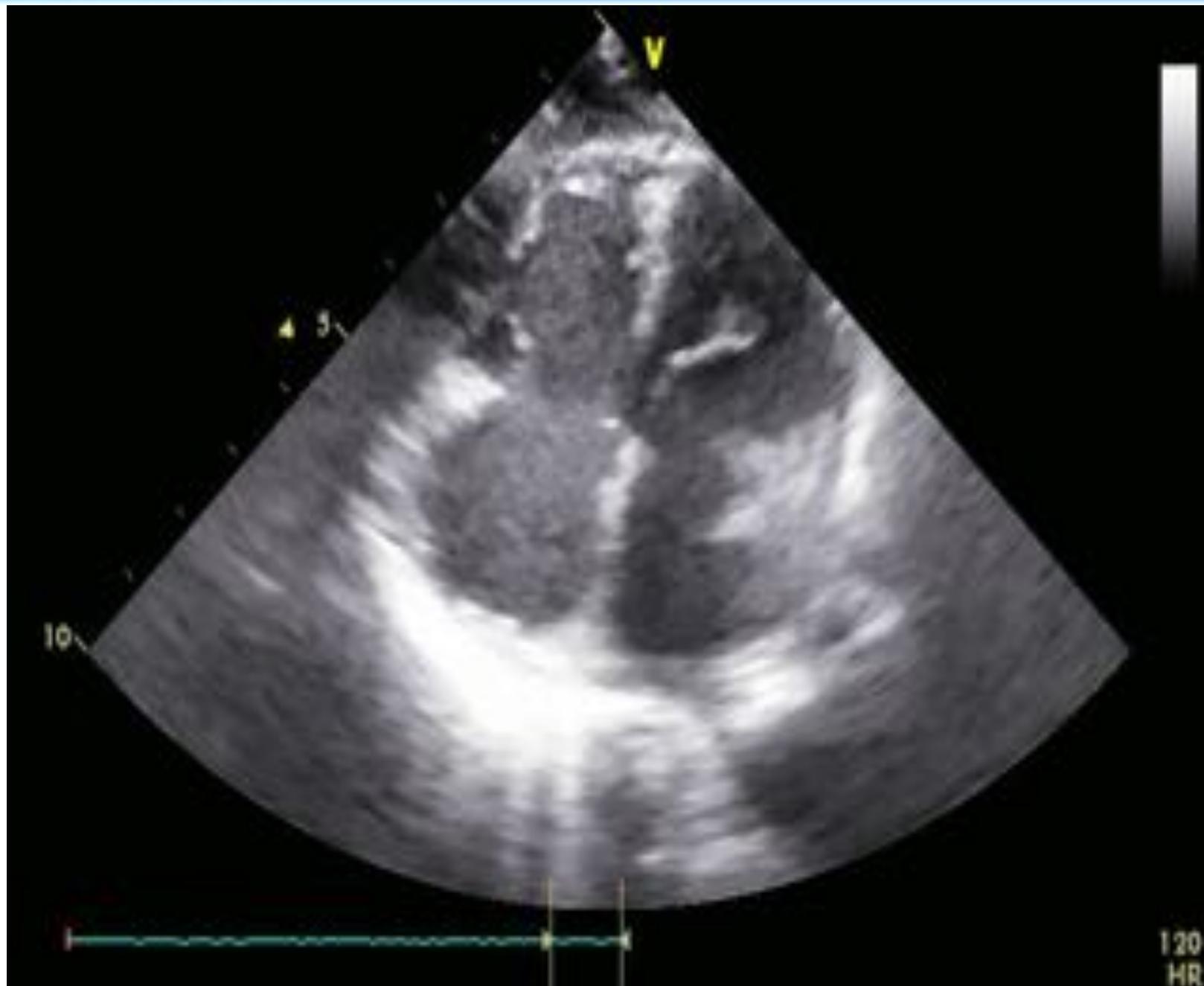
NOi : 30 ppm

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 de l'HTAP-HTP
- Aggravée par la CEC, l'inflammation, l'infection
- Diagnostic : Echo, PAP, SvO<sub>2</sub>, NIRS
- Utiliser le ratio PAP/PA
- Eliminer les triggers
- Traitement
  - Action I : Sédation, O<sub>2</sub>, ventilation (pH, PCO<sub>2</sub>)
  - Action II : NO, Sildénafil, Prostacycline, Bosentan,
- Complication contrôlable, maintenant rarement fatale