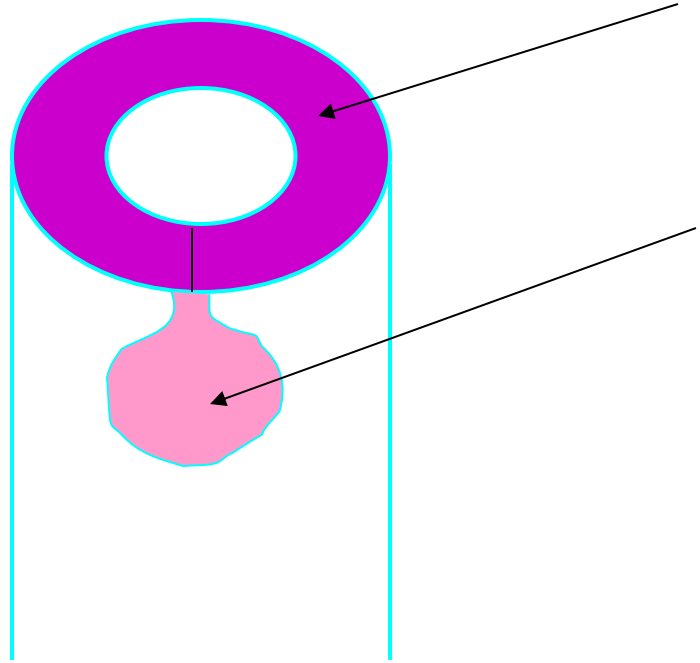
HTAP de l'enfant

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

- Bref rappel embryologique
- Circulation fœtale et adaptation post-natale
- Adaptation de la circulation pulmonaire
  - aux variations physiologiques de débit
  - aux situations pathologiques
- Cas particulier de la circulation de Fontan
- Etiologie
- Données de recherche
- Traitements

Bourgeon pulmonaire - diverticule respiratoire

J22

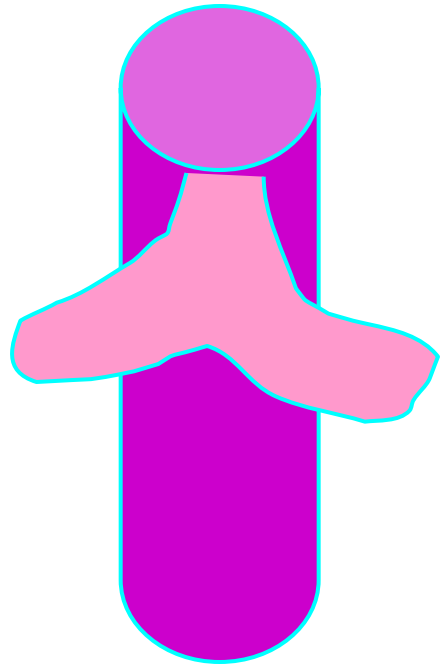


Entoblaste de l’intestin primitif

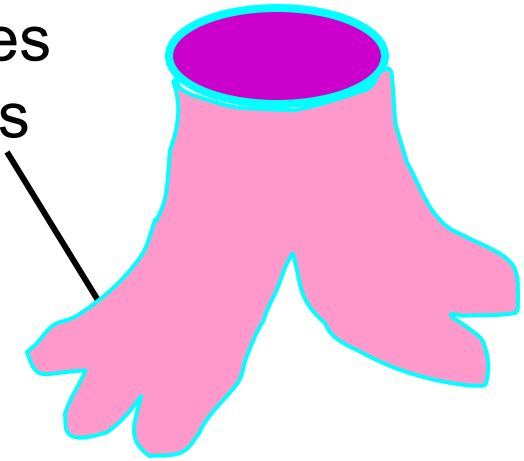
↓

Bourgeon pulmonaire

Bourgeons pulmonaires



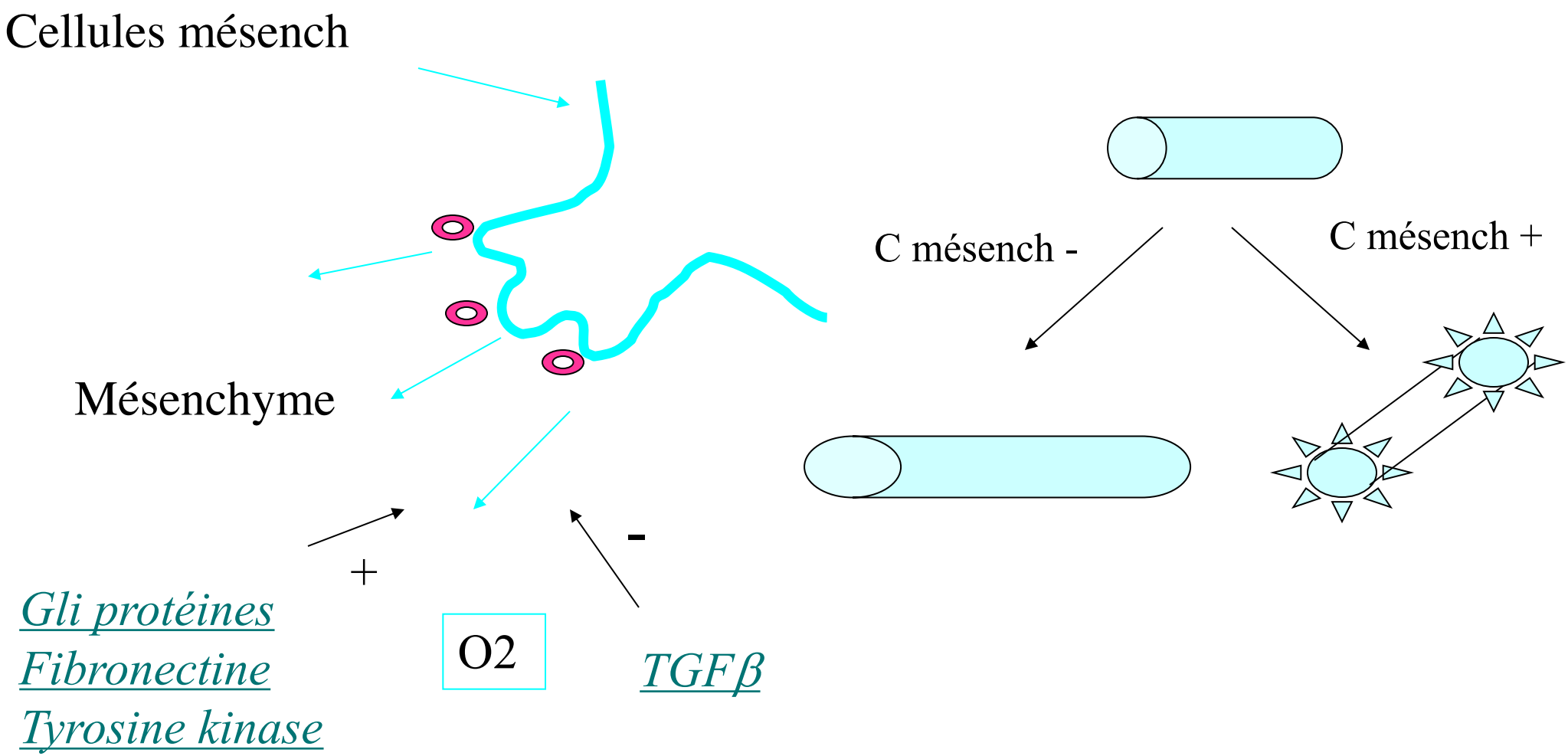
Bourgeons
bronchiques
secondaires



J26-28

J30

Stade embryonnaire



Facteurs extrinsèques

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

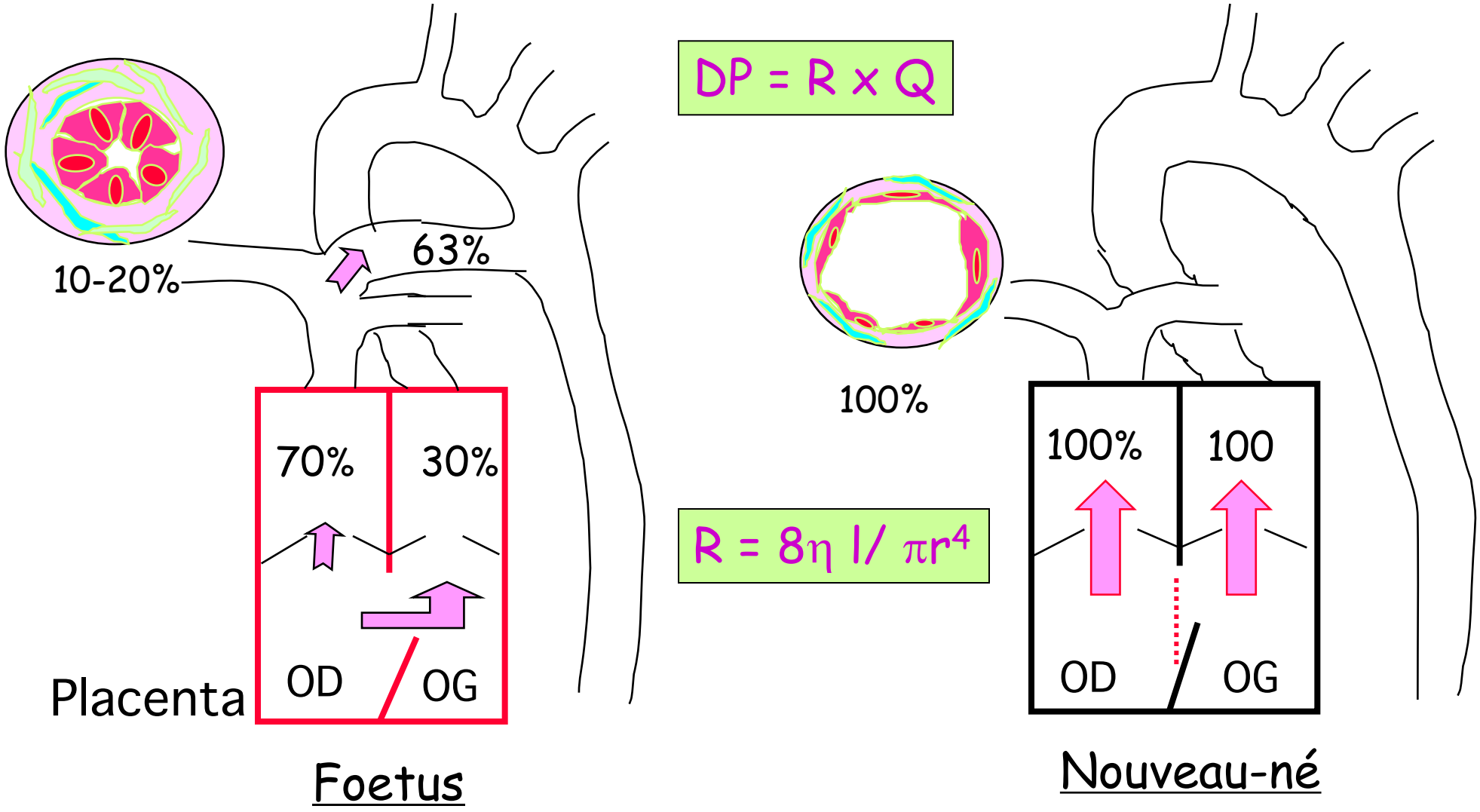
Poumon « mature et fonctionnel »

- 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
- 10-20% en fin de grossesse
- PAP élevée; RVP élevées; PVD=PVG

Circulation foetale



Circulation pulmonaire périnatale

PAP élevées

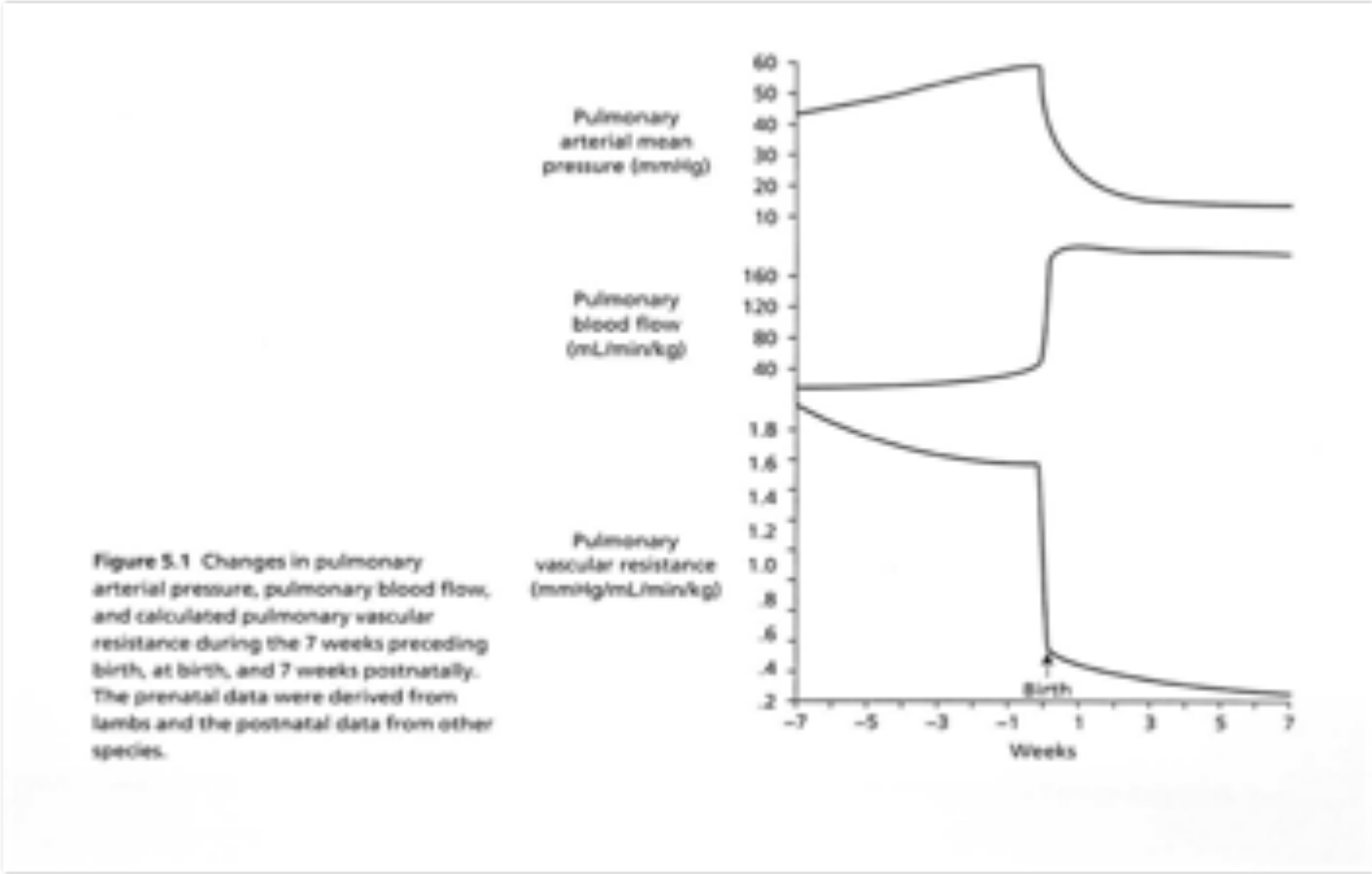


Figure 5.1 Changes in pulmonary arterial pressure, pulmonary blood flow, and calculated pulmonary vascular resistance during the 7 weeks preceding birth, at birth, and 7 weeks postnatally. The prenatal data were derived from lambs and the postnatal data from other species.

P

Qp

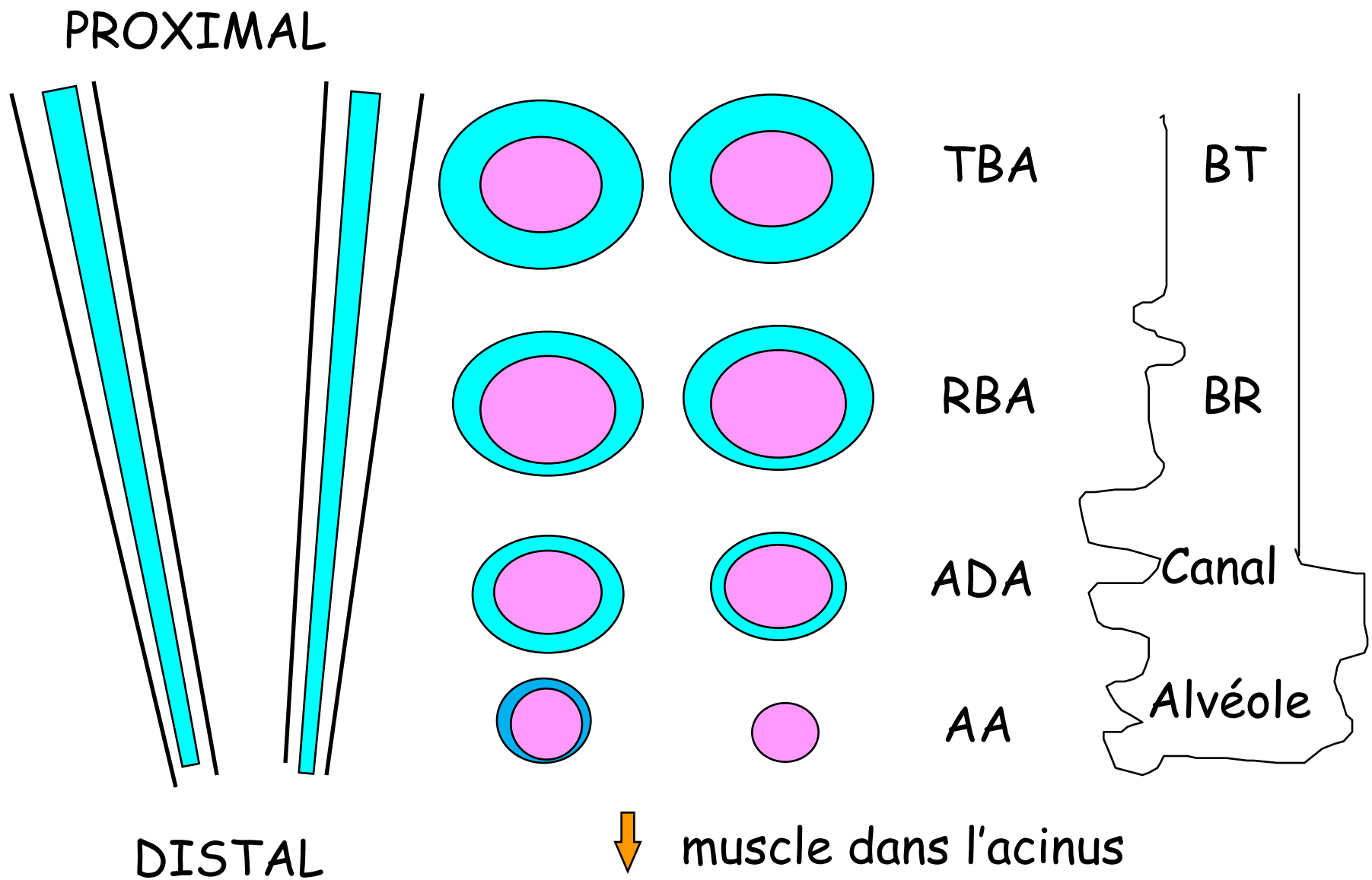
Rvp

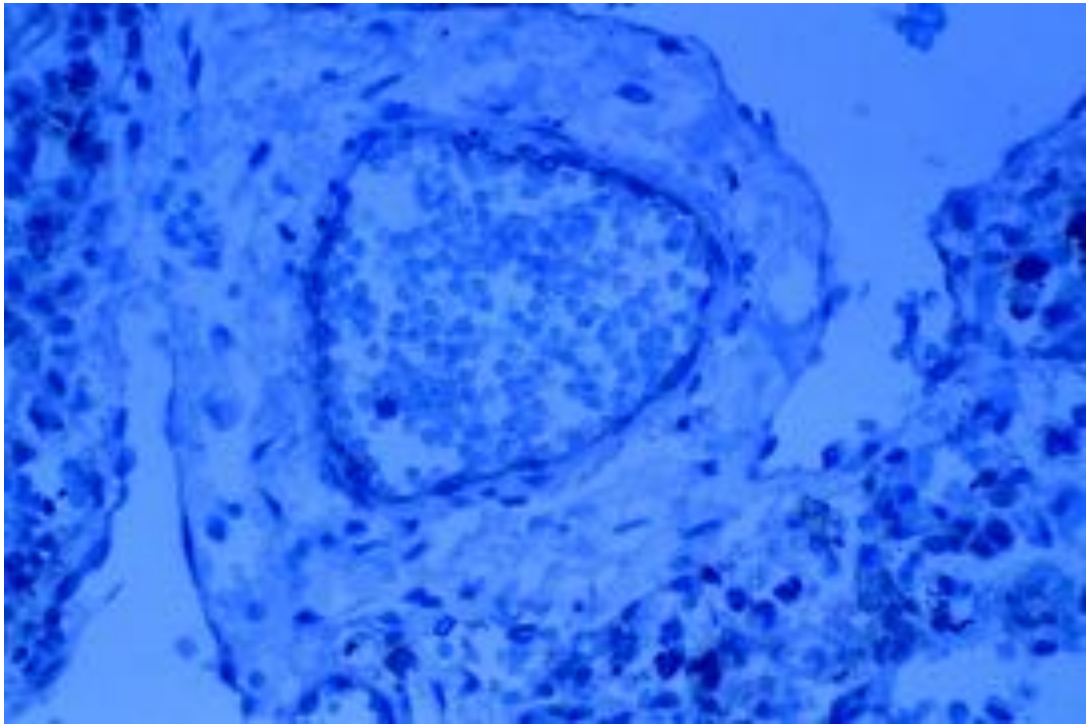
Légère baisse des RVP en fin de grossesse

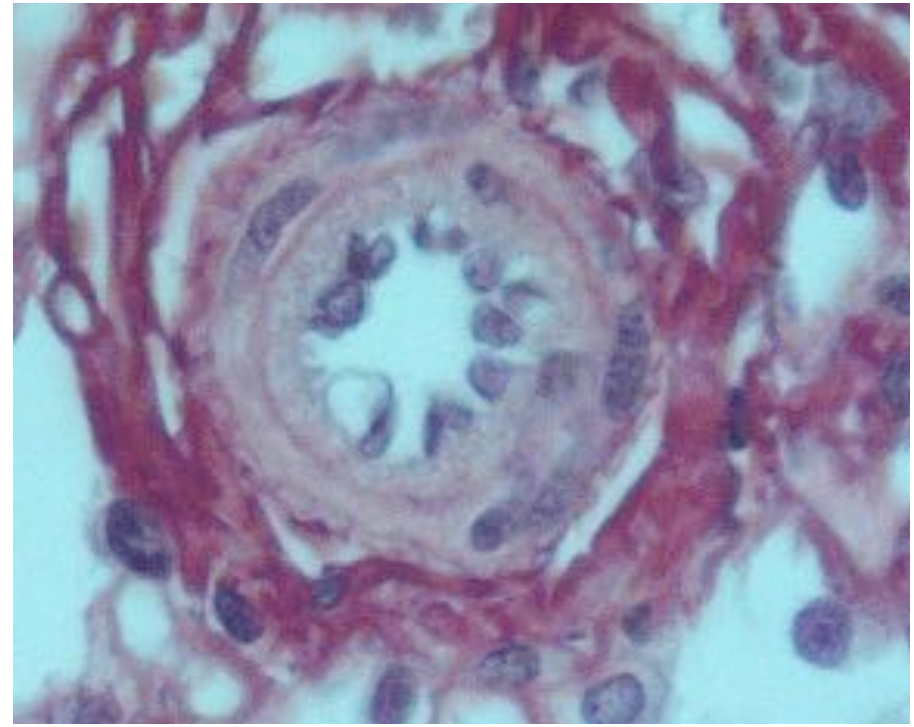
$$P = Rvp \times Qp$$

A la naissance

- QP passe de 10 à 100% du débit total
- Baisse des résistances vasculaires pulmonaires dès les premières heures de vie
- restructuration du lit vasculaire pulmonaire avec modifications morphologiques et fonctionnelles.


PROXIMAL
TBA
BT
RBA
BR
ADA
Canal
AA
Alvéole
DISTAL
muscle dans l'acinus

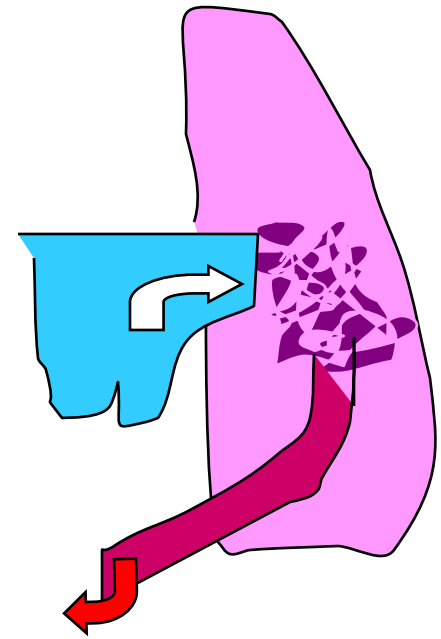




Artériole hyper-réactive
Hypoxie
Aspiration
Infection
Modification Qp

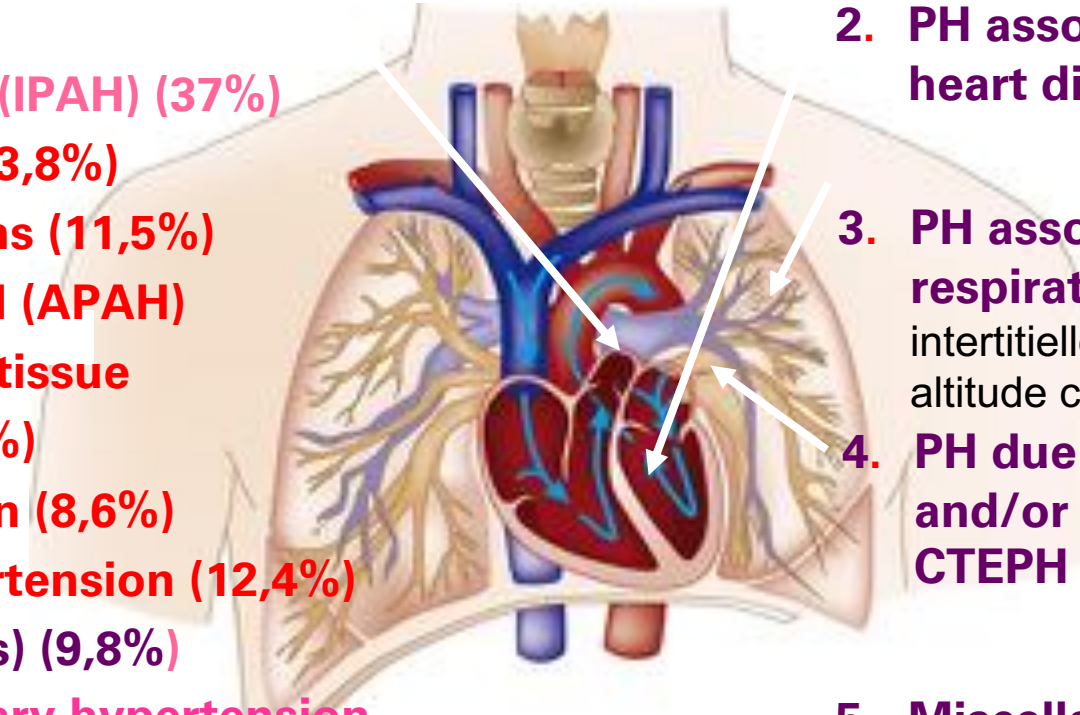
HTAP : définition

- $\overline{PAP}$ élevée >20mmHg
- entrée / poumon / sortie
- $\overline{PAP} - \overline{POG} = RVP \times QP$
- $RVP = \alpha \ \eta l \ / \ \pi r4$



Classification – Dana point 2008 - Nice 2013-18

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%)**
   - **Persistent pulmonary hypertension of the newborn**
   - **Pulmonary Veino-occlusive disease**

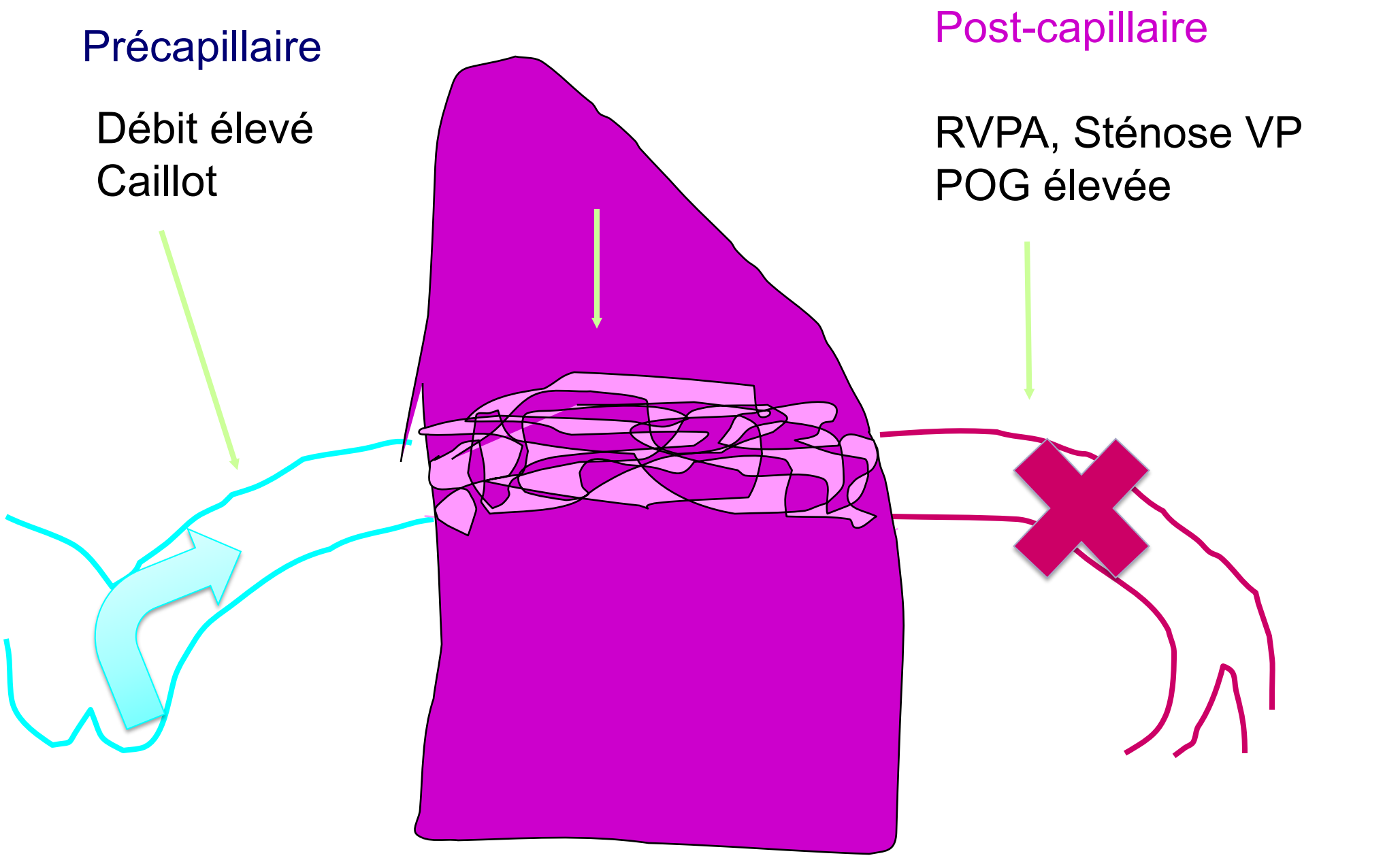


2. **PH associated with left heart disease**
3. **PH associated with respiratory diseases** BPCO, intertitielle, apnée du sommeil, altitude chronique
4. **PH due to chronic thrombotic and/or embolic disease : CTEPH**
5. **Miscellaneous**

(sarcoïdose, hystiocytose X, HTP segmentaire..)

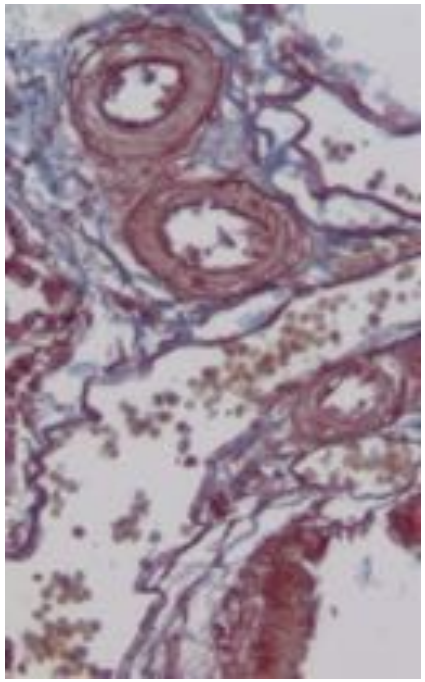
HTP chez l'enfant : causes

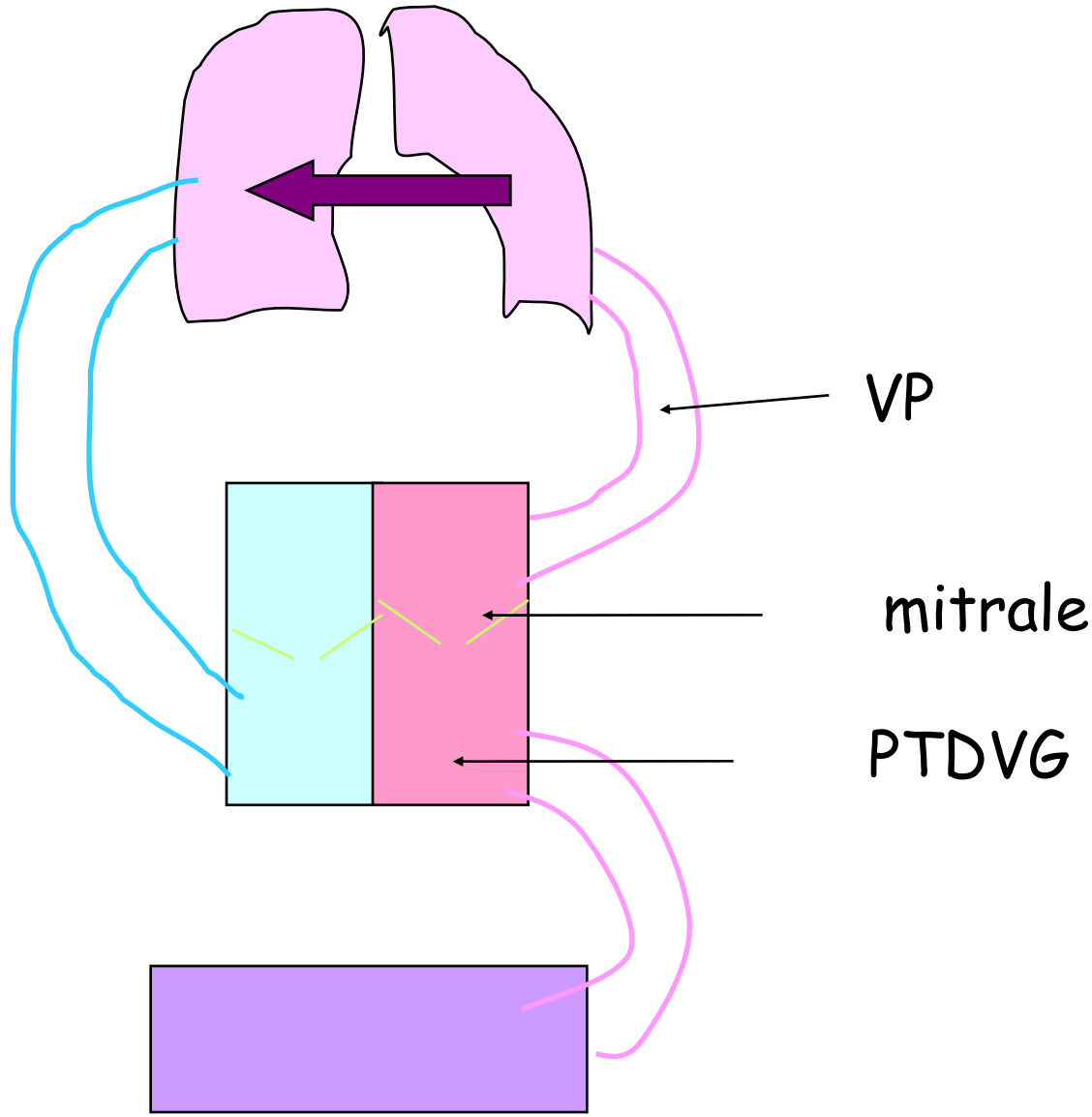
- HTPNNé, rapidement résolutive
- llaire à une cardiopathie congénitale
  - QP augmenté : shunt (DP = RQ)
  - obstacle au retour VP
- hypoxémie par atteinte pulmonaire (vasoconstriction)
- lve - idiopathique par atteinte isolée du lit vasculaire pulmonaire


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

- HTAP par shunt gauche-droite

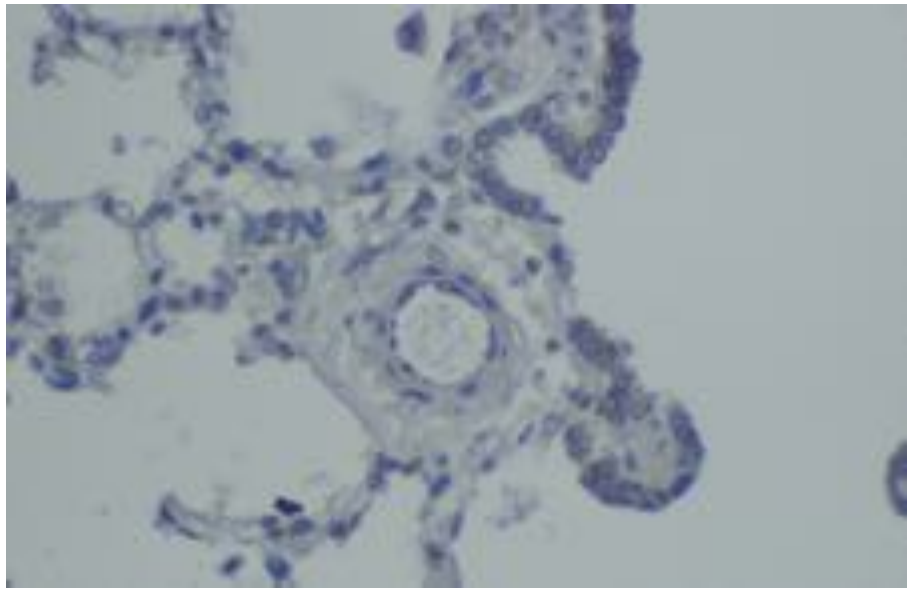
- HTAP idiopatique / Evolution variable mais pc catastrophique

  Survie médiane 10 mois avant les taitements
  Aucun traitement curatif
  Nouvelles cibles thérapeutiques : couteuses et incertaines
  Transplantation cœur-poumons : éthique chez le petit ?

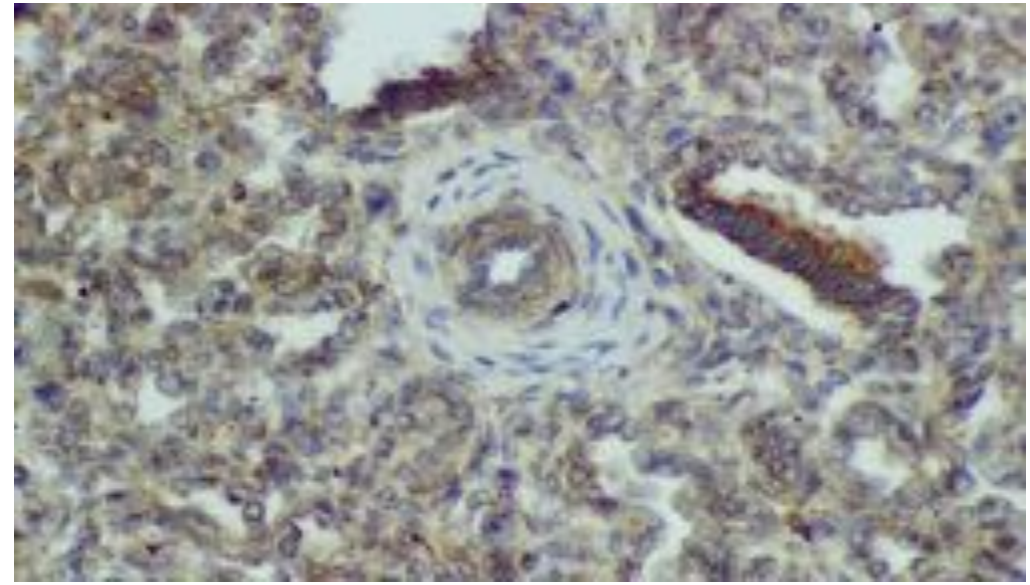
HTAP Néonatale

- URGENCE : éliminer un RVPAT
- Hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né : 6‰
- Cardiopathie congénitale
  - Baisse des RVP retardée
  - **signes de shunt “retardés” par rapport à la naissance**
  - DP = R x Q
  - Evaluation des RVP pas avant l’âge de 3 mois

Retard de maturation des artérioles pulmonaires: 6‰



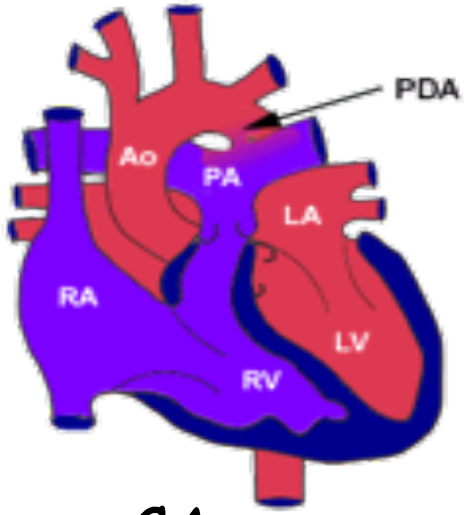
Artériole mature



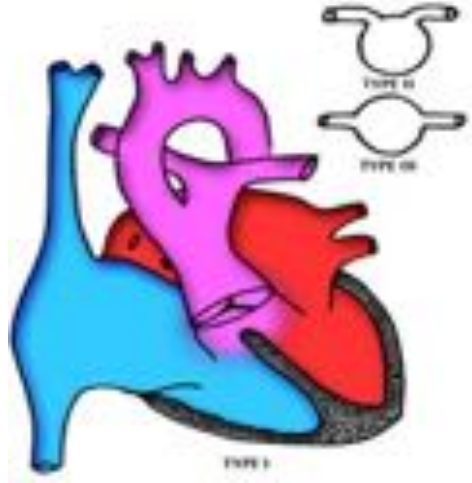
Artériole de type fœtale anormalement « musculariséé »

Shunt G-D

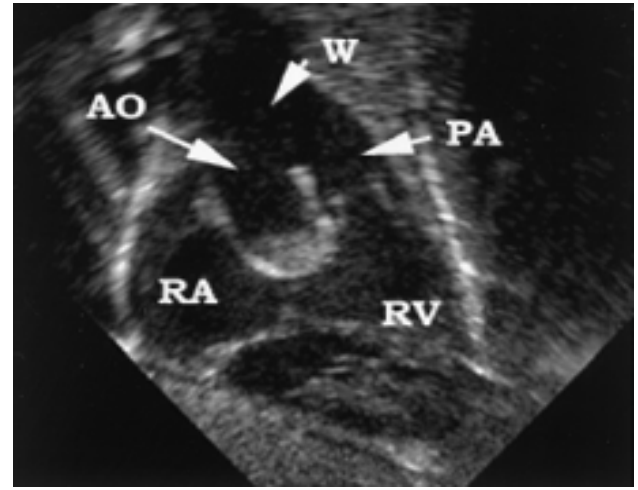
artériel



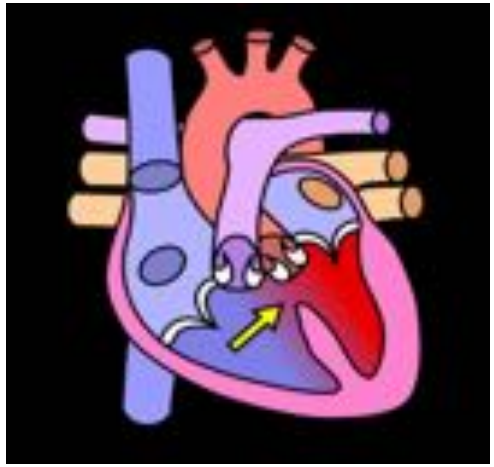
CA



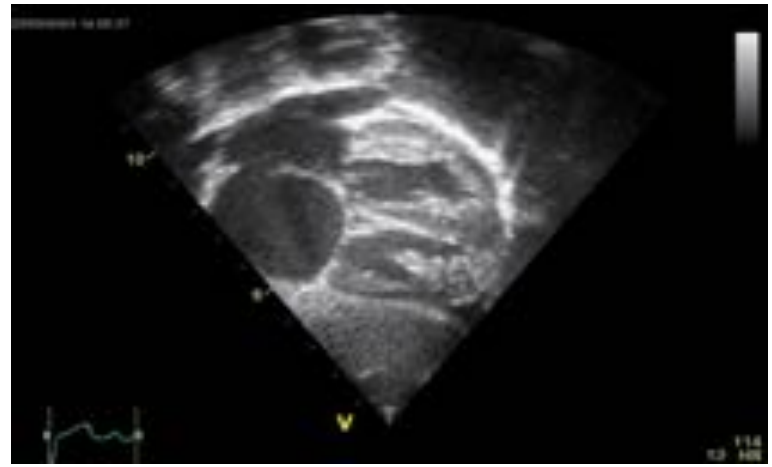
TAC



Fenêtre



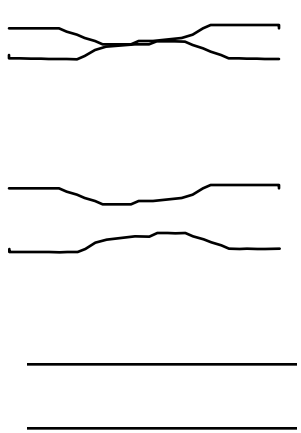
ventriculaire

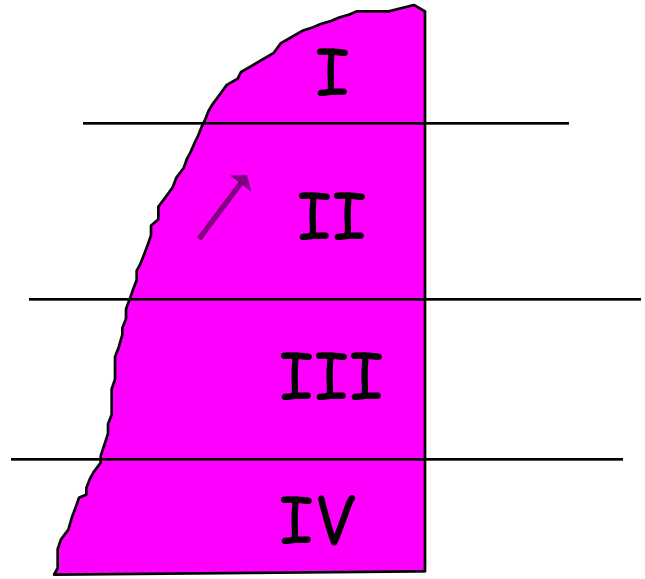


auriculaire

Augmentation du QP : 1. recrutement vasculaire

- Les zones de West





Palv > art > veine

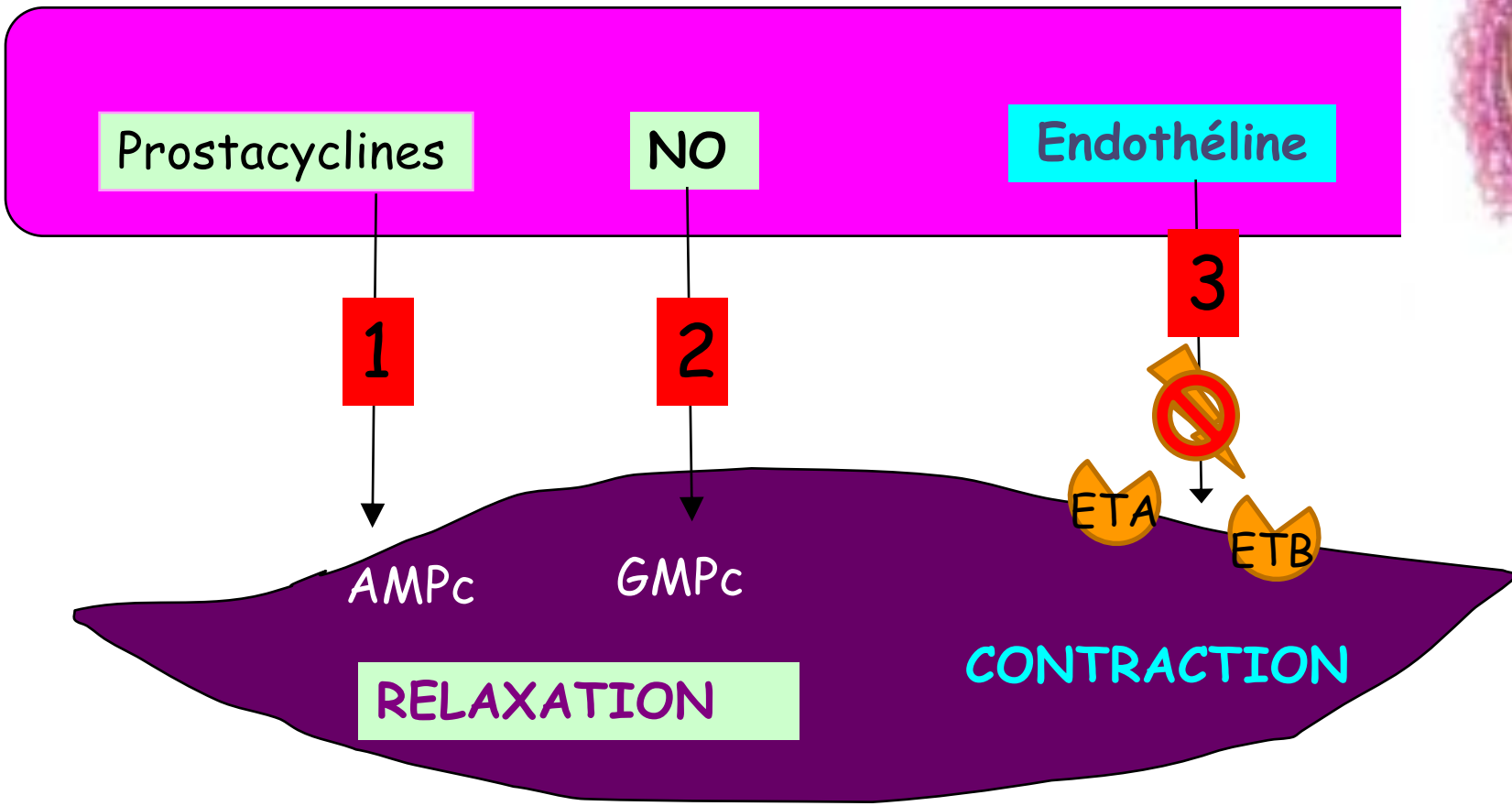
Part > alv > veine

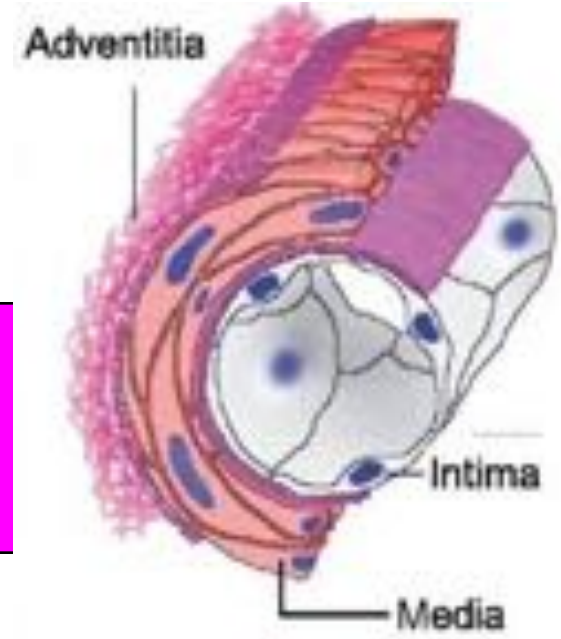
Part > veine > alv

Augmentation du QP: 2. vasodilatation

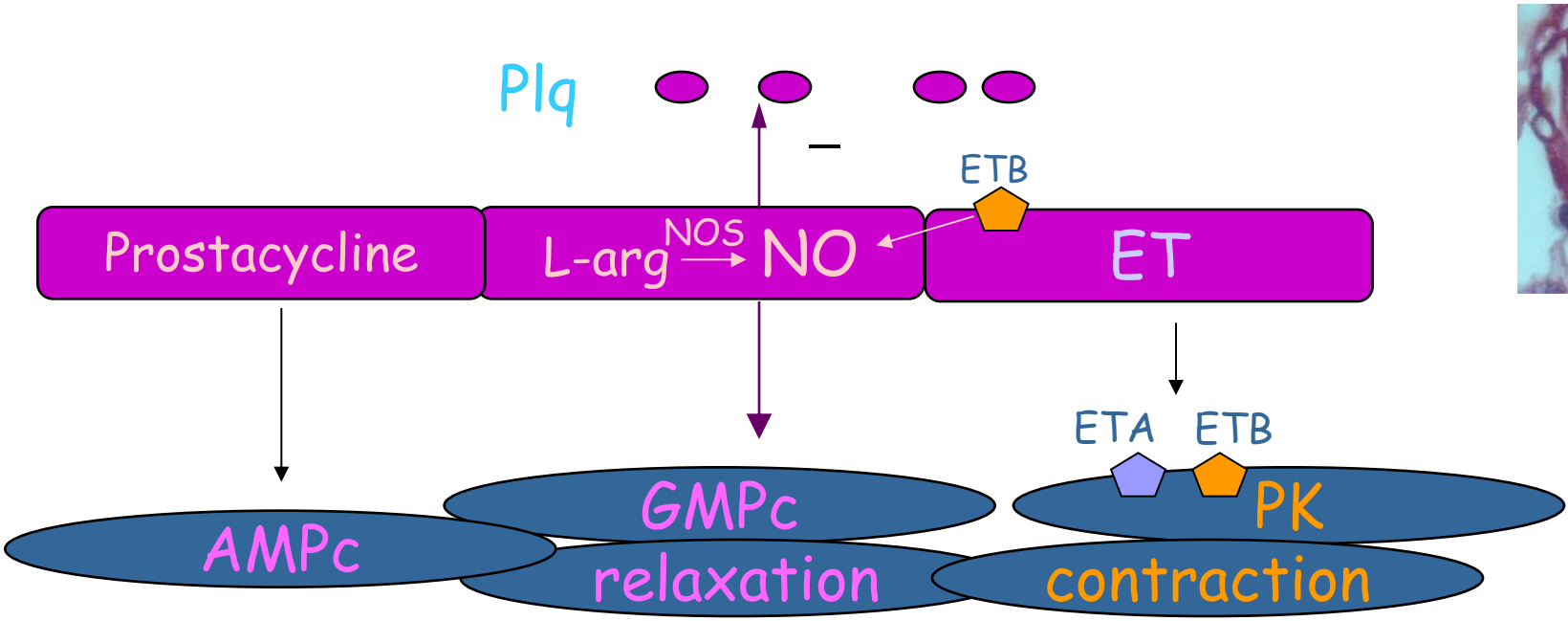
- Le couple cellule endothéliale/ CML

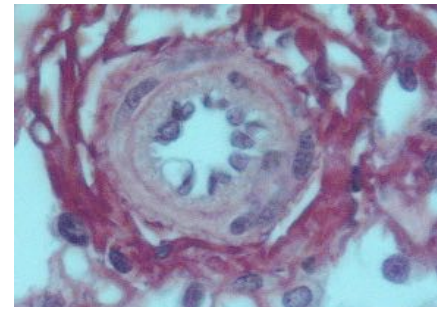
Endothélium et tonus vasculaire





Endothélium et tonus vasculaire

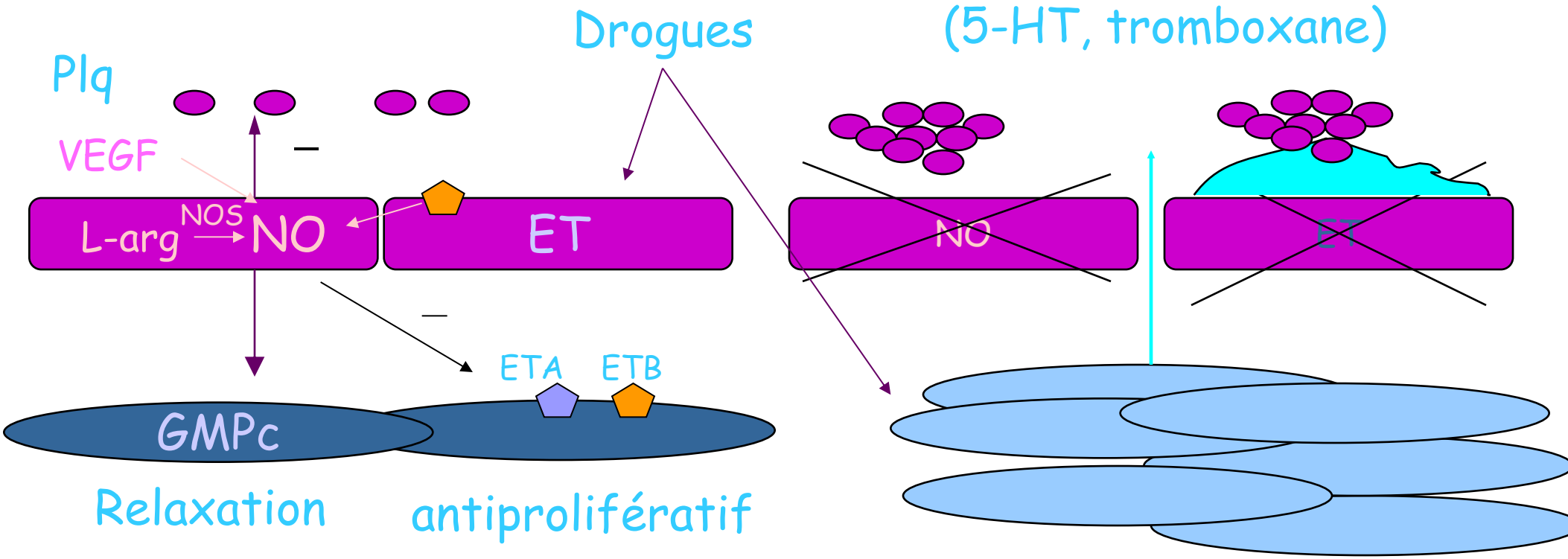




Monoxide d'azote (**NO**):
Vasodilatateur (GMPc)
Antiagrégant plaquettaire
Antimitotique sur les CML

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

Dysfonction endothéliale

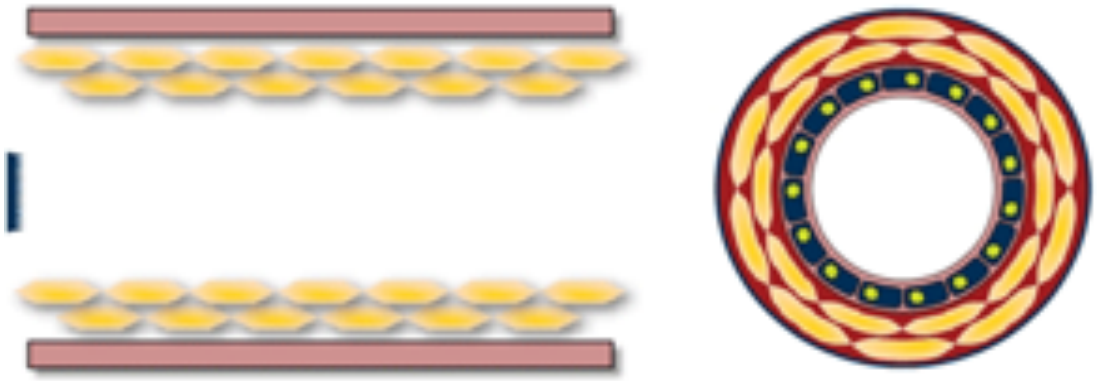


Prolifération des CML
Pas d'inhibition du tonus
Clou plaquettaire
OBSTRUCTION Vasculaire

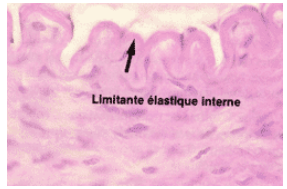
Néoangiogénèse

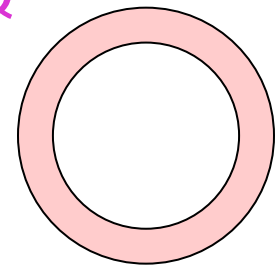
Endothelial dysfunction

- DP = R x Q
- Débit -> Shear stress -> activation endothéliale
- Vasodilatation : baisse des résistances
  - $R = 8\eta l / \pi R^4$
- A± long terme -> dysfonction endothéliale et diminution des signes de shunt



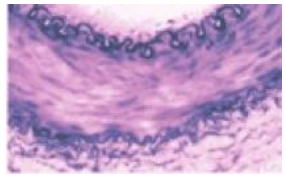
DP = R x Q

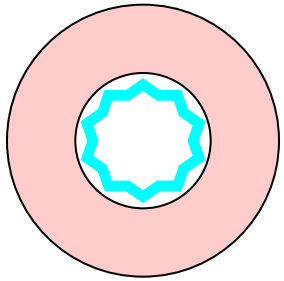


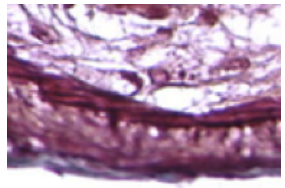


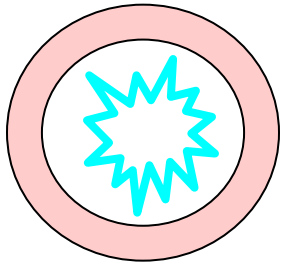
$R = 8\eta l / \pi r^4$

T = P/2e





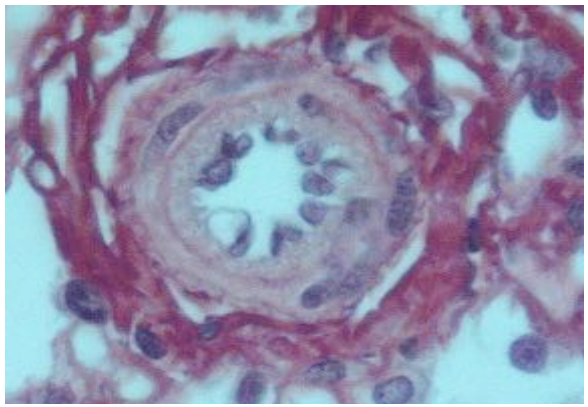


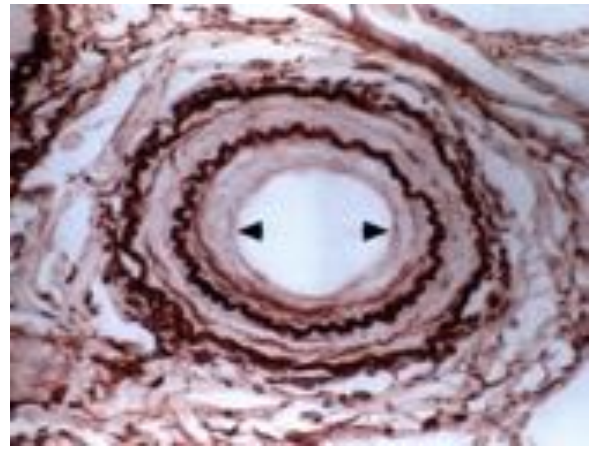


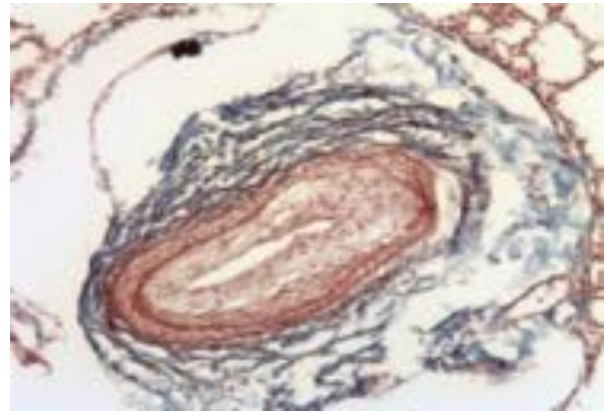
HTAP précapillaire :
Etapes évolutives imprévisibles dans le temps et dans la gravité

shunt artériel > ventriculaire > auriculaire

HTAP réversible et HTAP irréversible

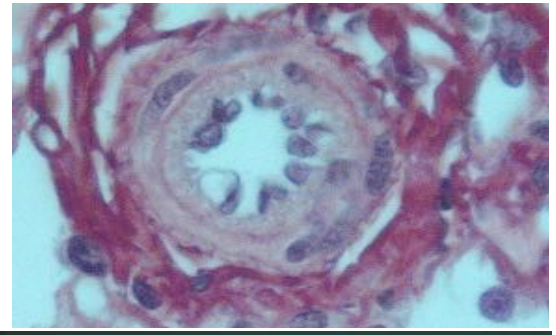




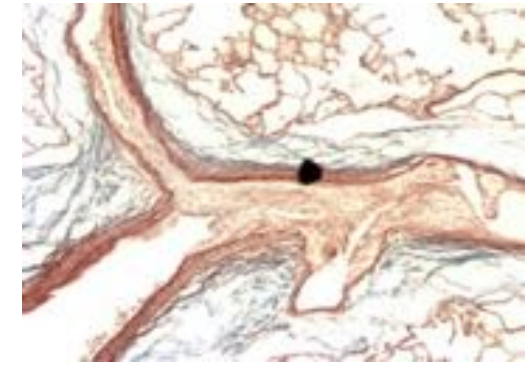


Frontière souvent floue

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

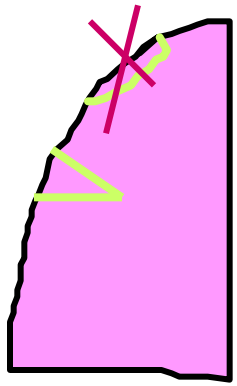
} REGRETS ?

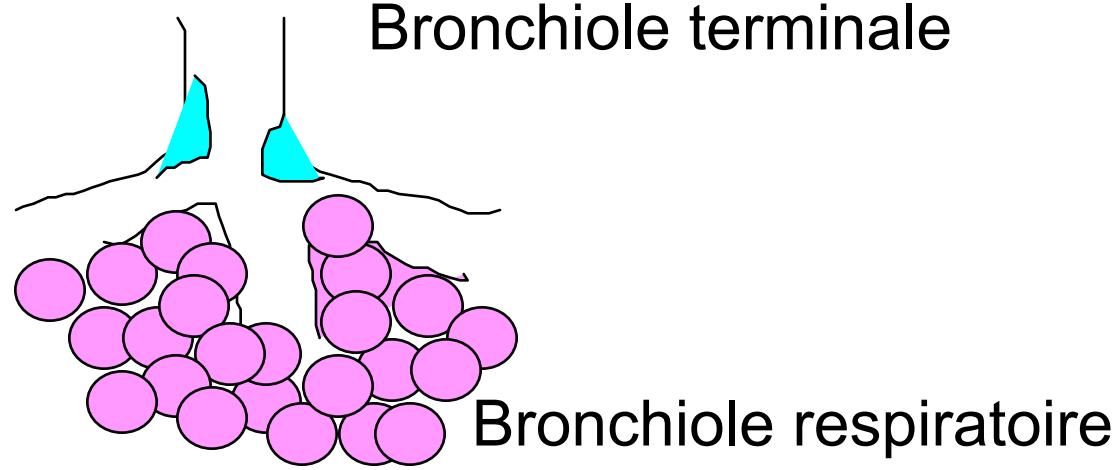
Intérêt de la biopsie pulmonaire

- 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)

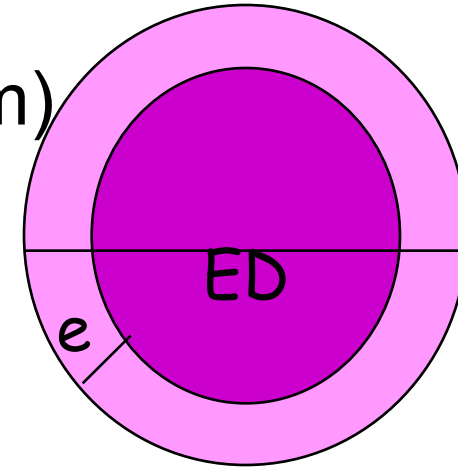
Examen agressif

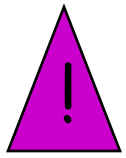
Etude histomorphométrique

- % épaisseur pariétale : TBA, RBA, ADA, AA
- diamètre externe
- nombre d'artérioles distales / alvéoles

GRAND NOMBRE D'ARTERES (40 au minimum)

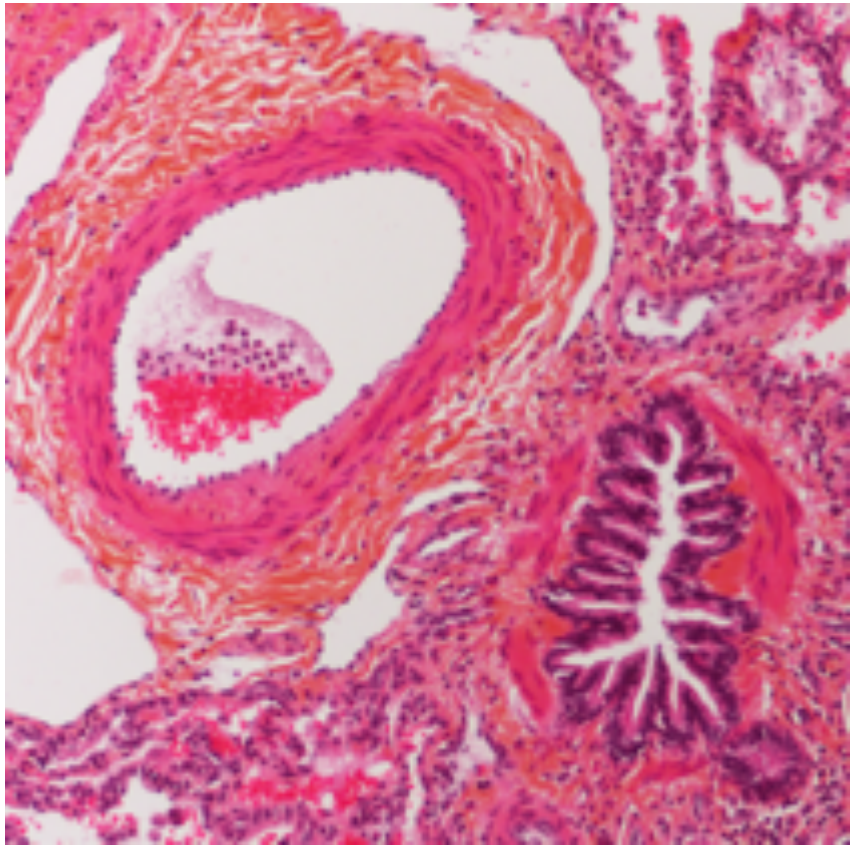
- lésions intimales?
- degré de réversibilité +++



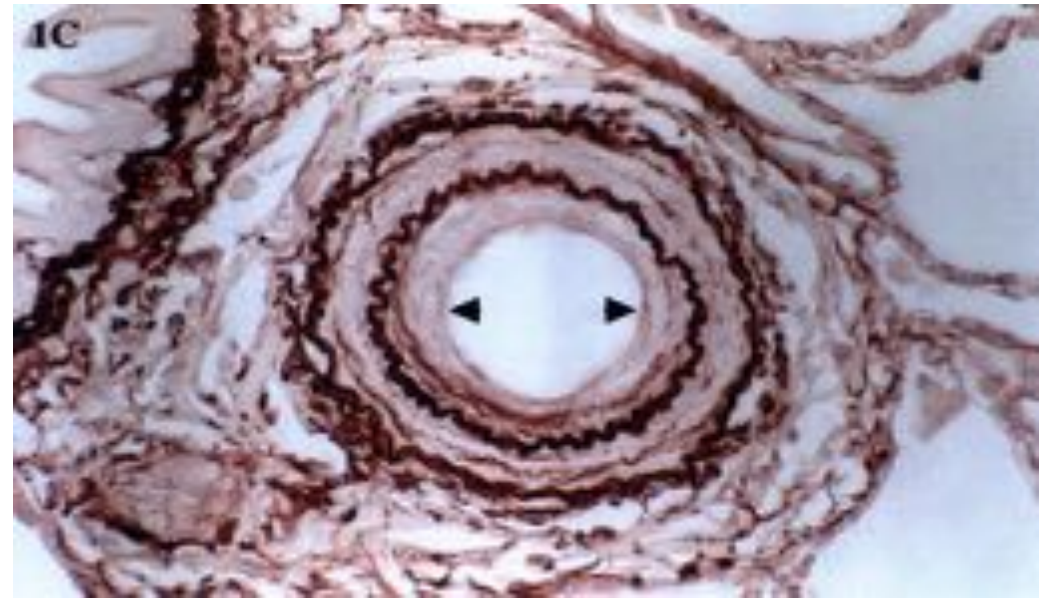


Lésion réversible # lésion bénigne
Hypertrophie isolée de la média → vasoconstriction hypoxémique en post-opératoire, CRISES D'HTAP

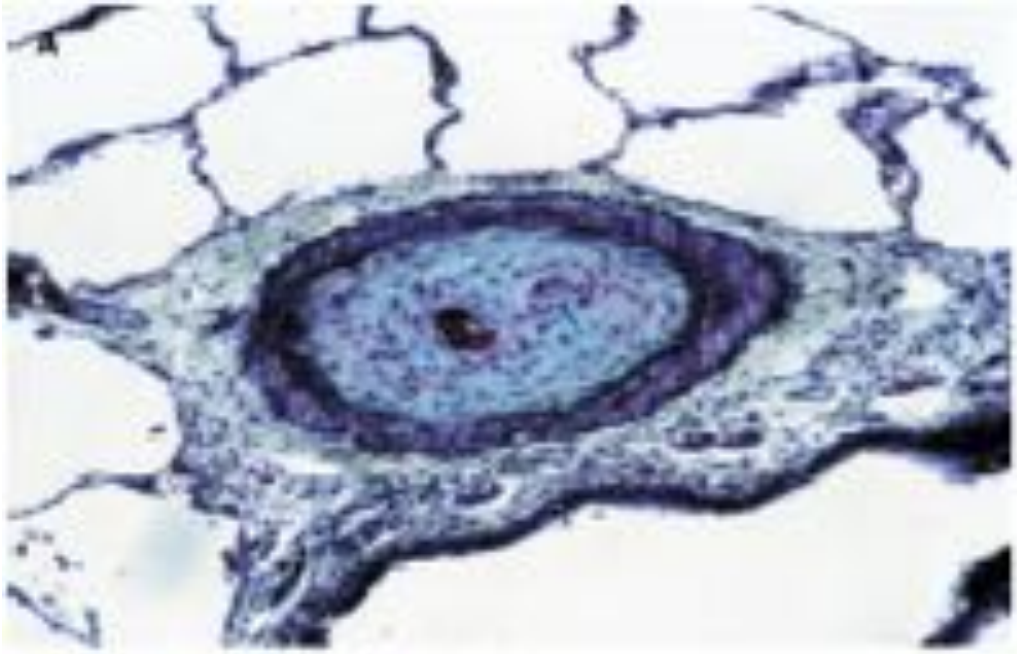
Hypertrophie de la media : réversible



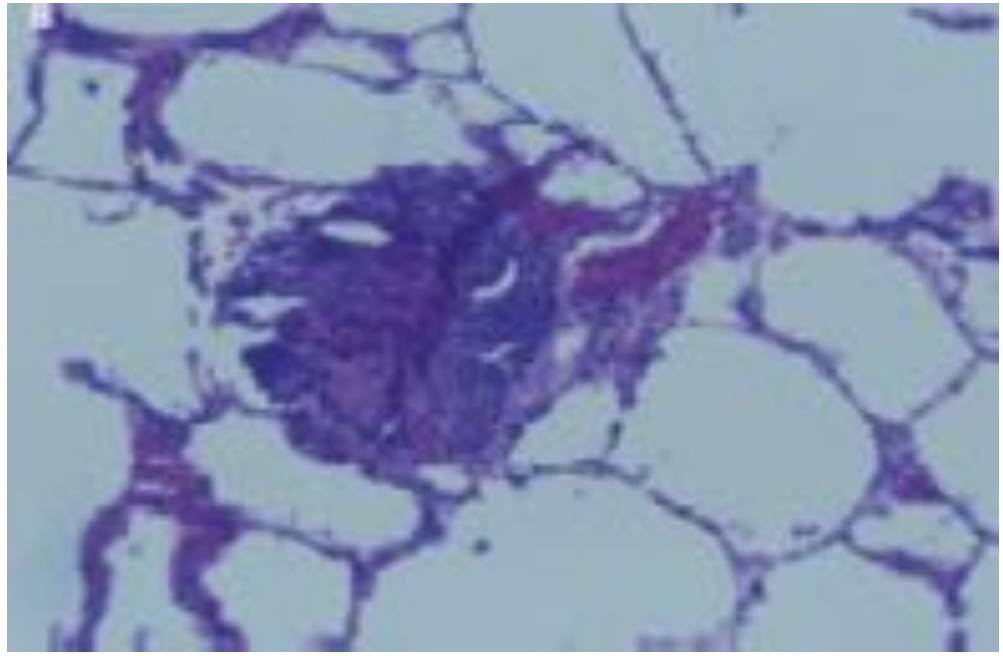
Fibrose intimale : irréversible



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

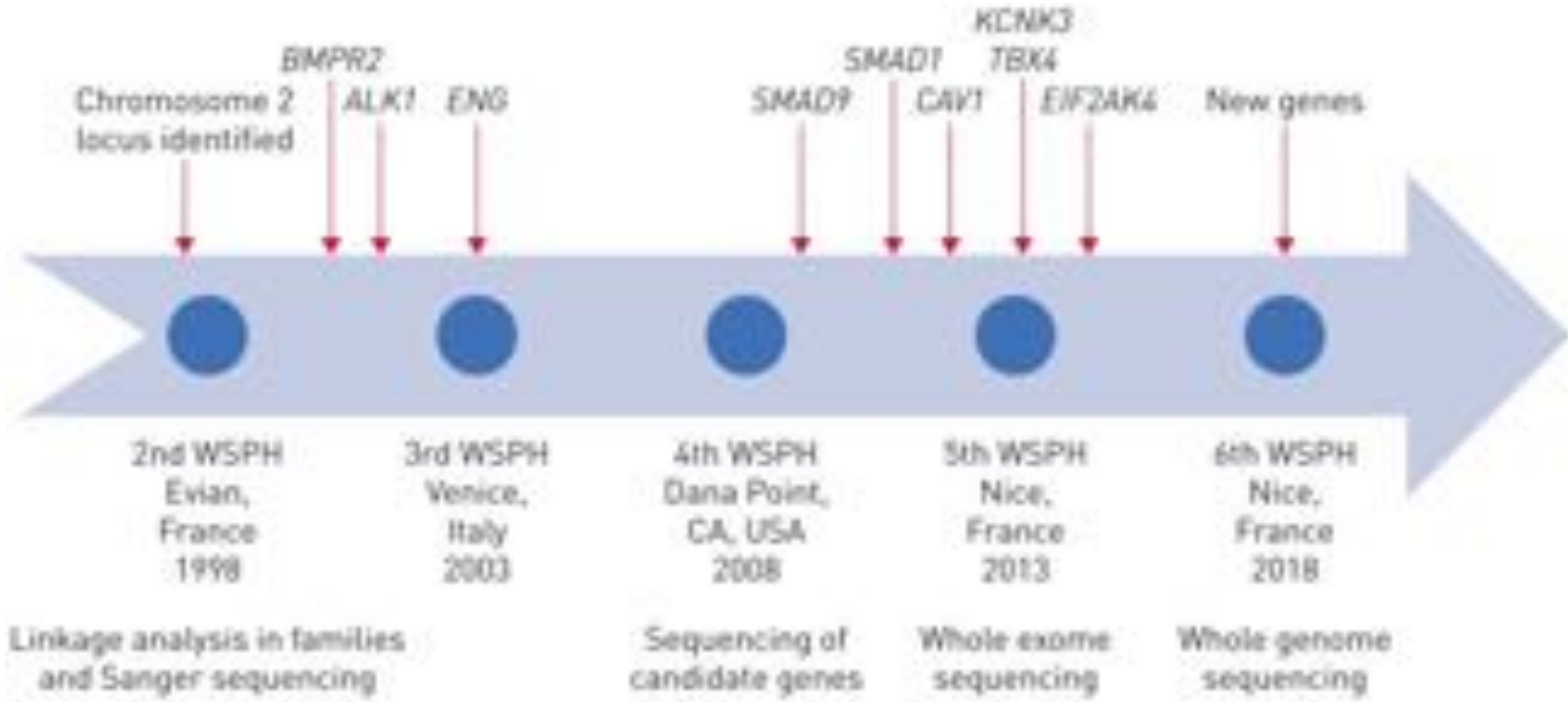
• CIA : lésions très TARDIVES > 30ans. Parfois plus précoce.

- susceptibilité individuelle? Formes familiales CIA+HTAP
- facteurs génétiques?

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, TBX4…

Les gènes


Chromosome 2 locus identified
BMPR2
ALK1
ENG
SMAD9
SMAD1
CAV1
KCNK3
TBX4
EIF2AK4
New genes
2nd WSPH Evian, France 1998
3rd WSPH Venice, Italy 2003
4th WSPH Dana Point, CA, USA 2008
5th WSPH Nice, France 2013
6th WSPH Nice, France 2018
Linkage analysis in families and Sanger sequencing
Sequencing of candidate genes
Whole exome sequencing
Whole genome sequencing

CC et HTAP

Terrain prédisposé (Génétique)

↓

Évènement surajouté

+

- QP/QS
- Anoréxigènes
- Bronchopathie
- Maladie Immune

↓

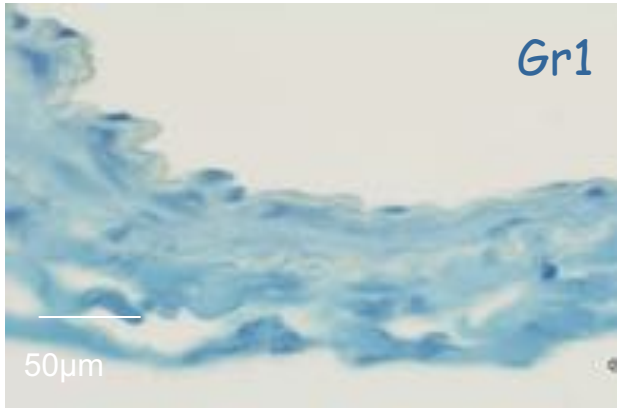
HTAP

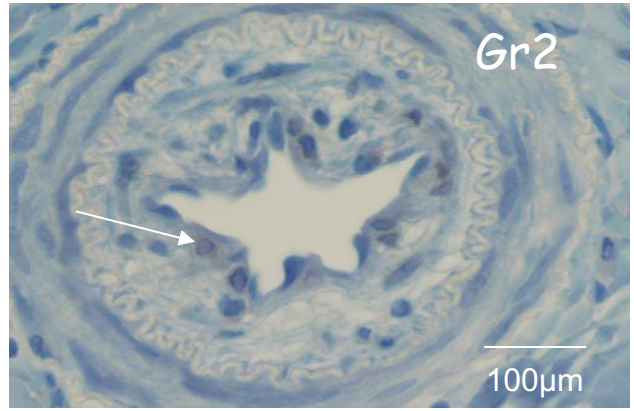
-

90% des mutations BMPR2 n'ont pas d'HTAP

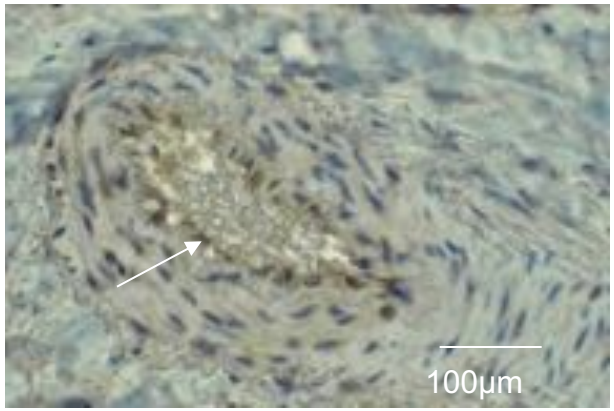
Marqueurs apoptotiques et HTAP

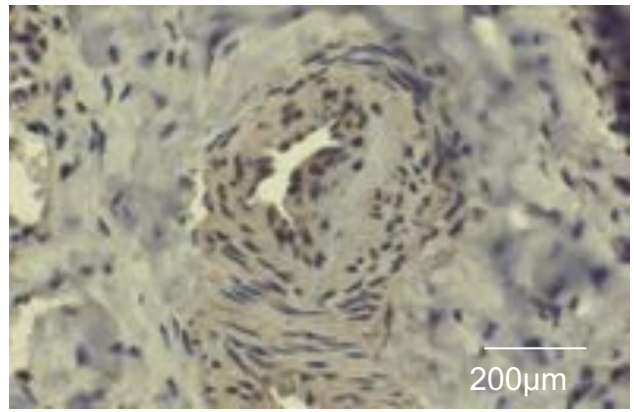
Bcl-2



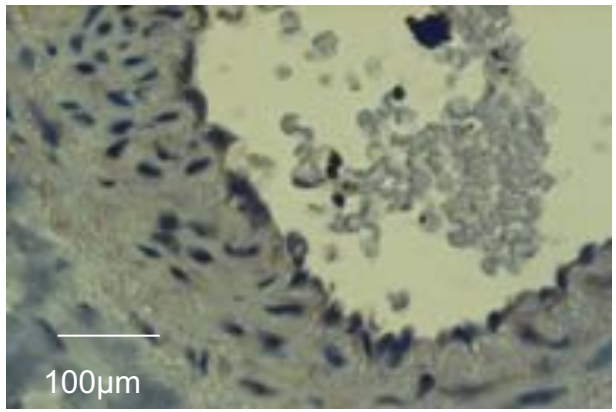


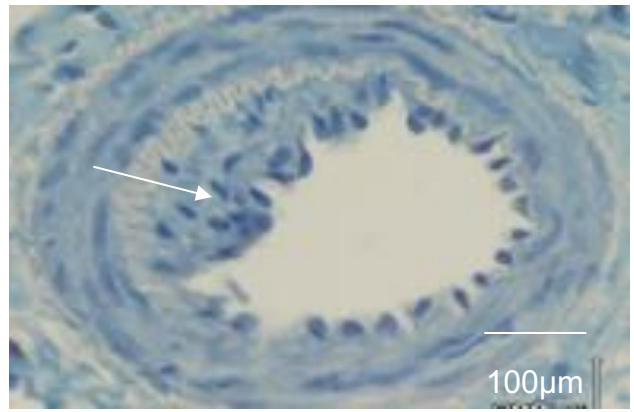
Caspase-3





p53



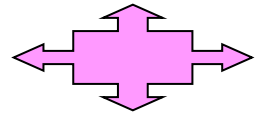


Levy M, JACC 2007

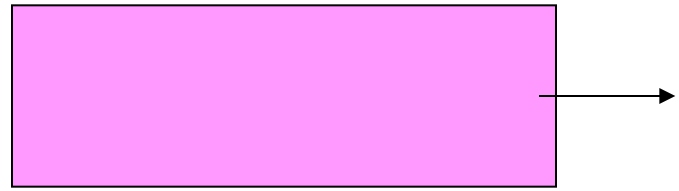
Séquence évolutive de l'HTAP des CC

Facteur prédisposant (génétique)

Shear stress

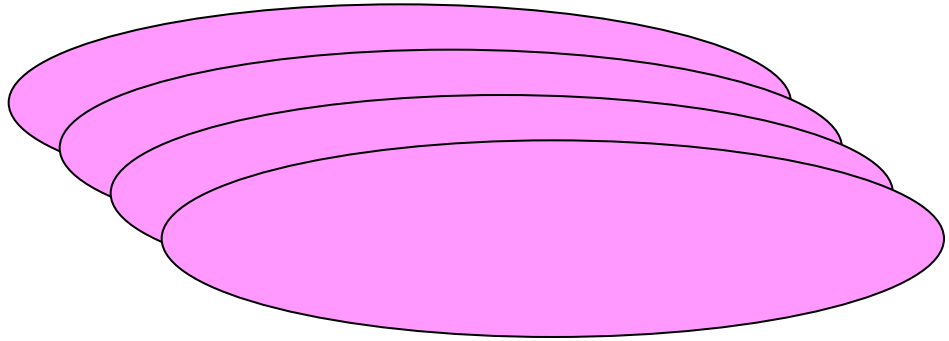


Apoptose des CE

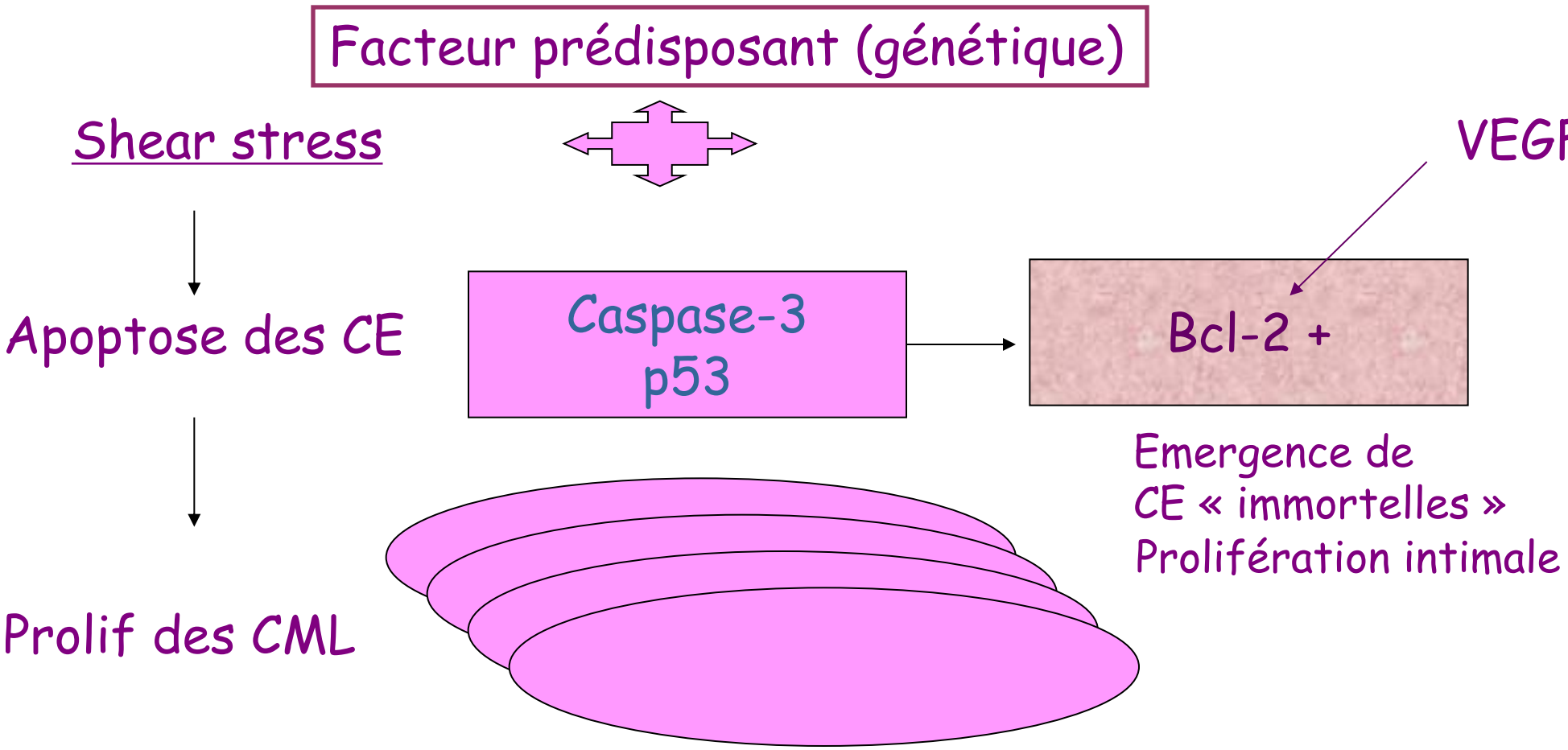


Effet « protecteur »

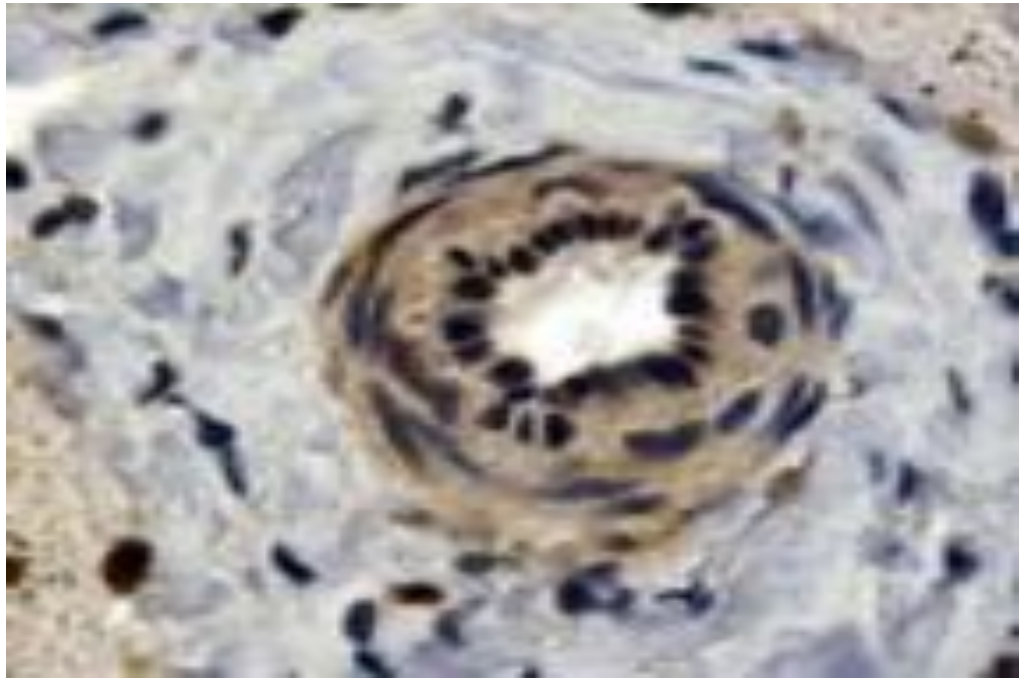
Prolif des CML

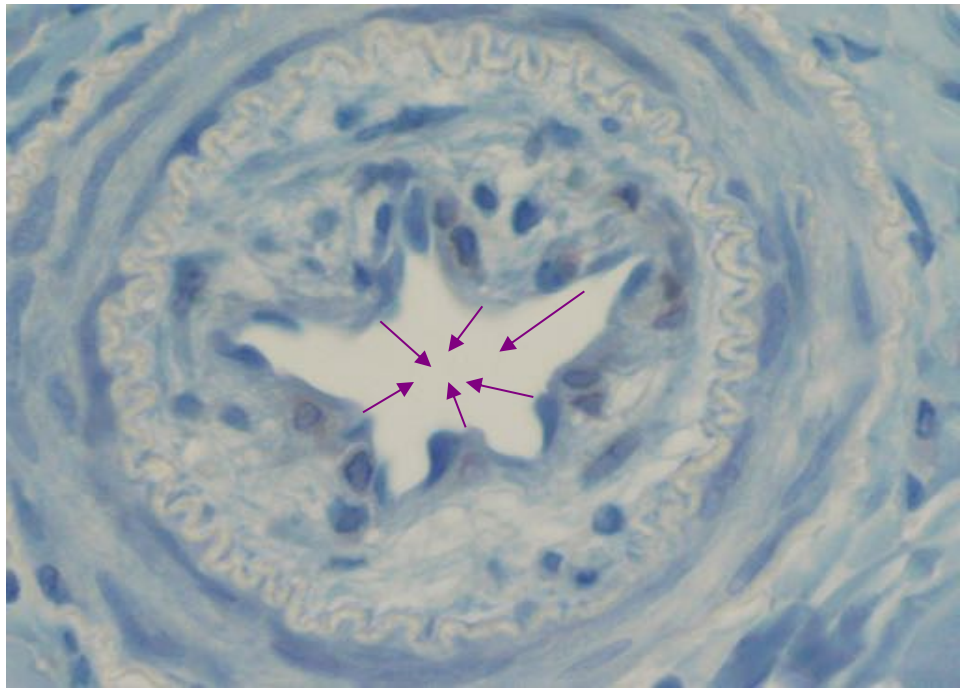


Séquence évolutive de l'HTAP



Prolifération « contrôlée » puis échappement « pseudo-tumoral »



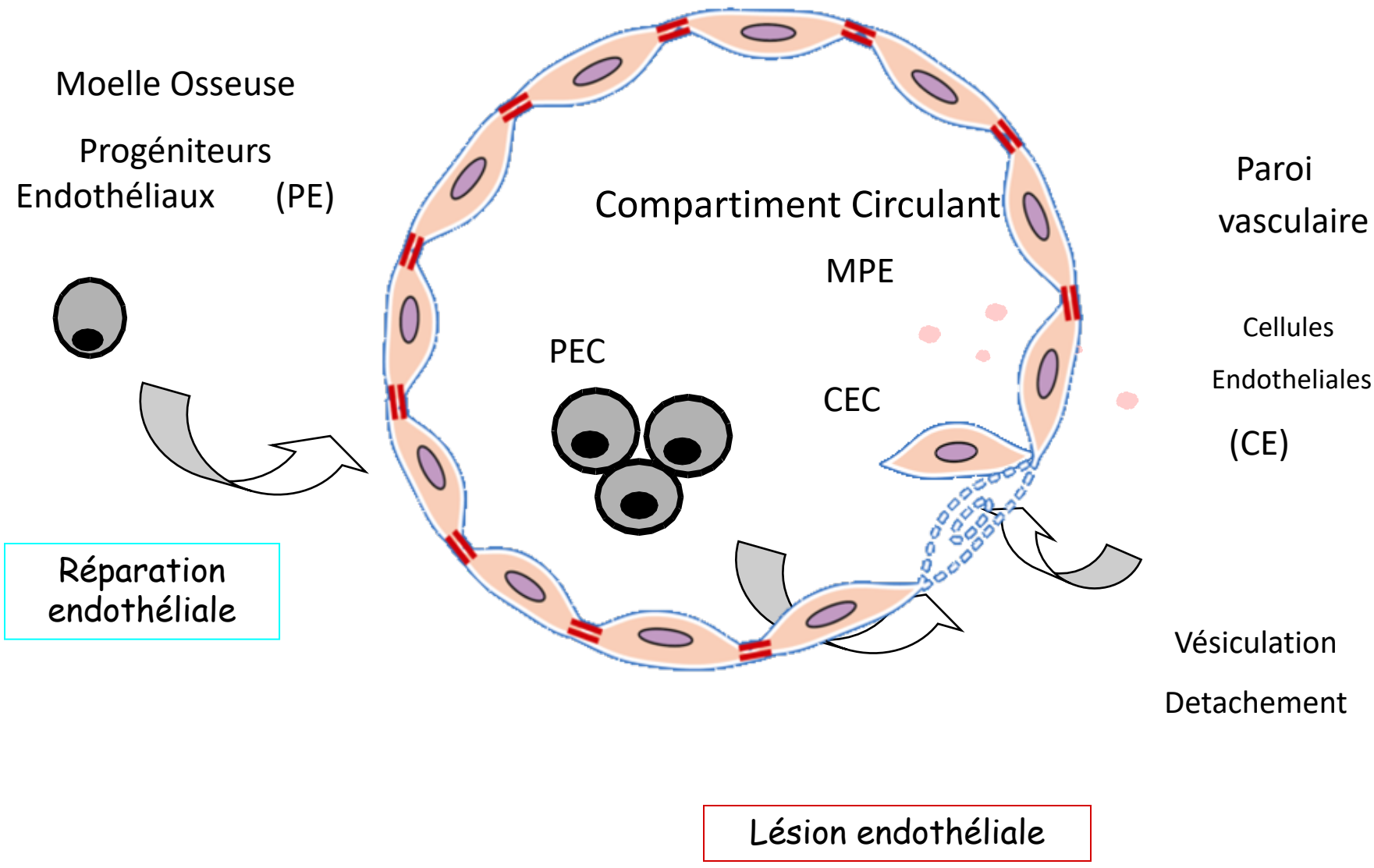


Lévy et al JACC 2007

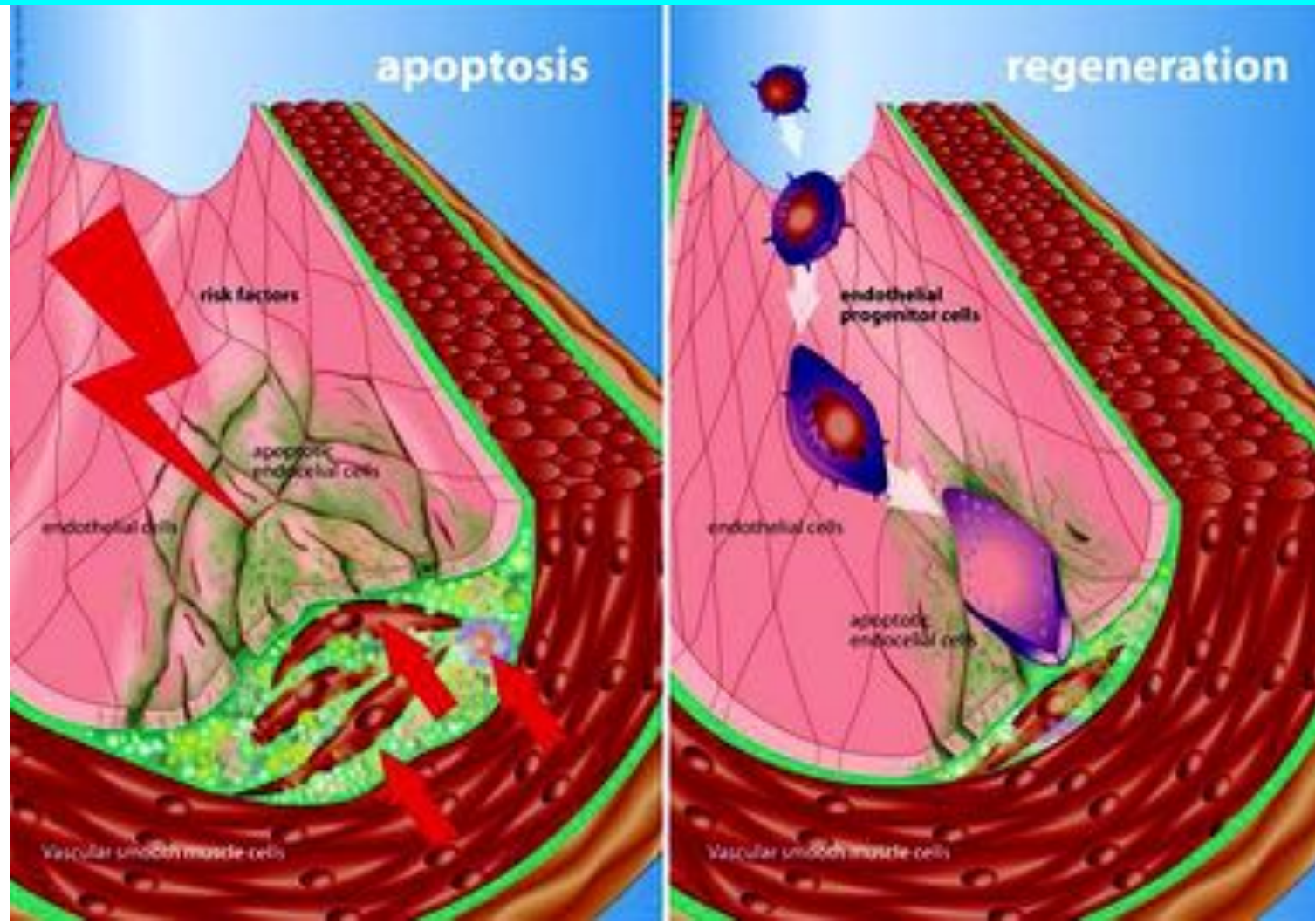
Eviter la biopsie?

- Recherche de facteurs circulants reflétant les lésions vasculaires évolutives
- Métabolites du NO, ET, VEGF
- Cellules endothéliales circulantes
- Progéniteurs endothéliaux

balance lésion/régénération

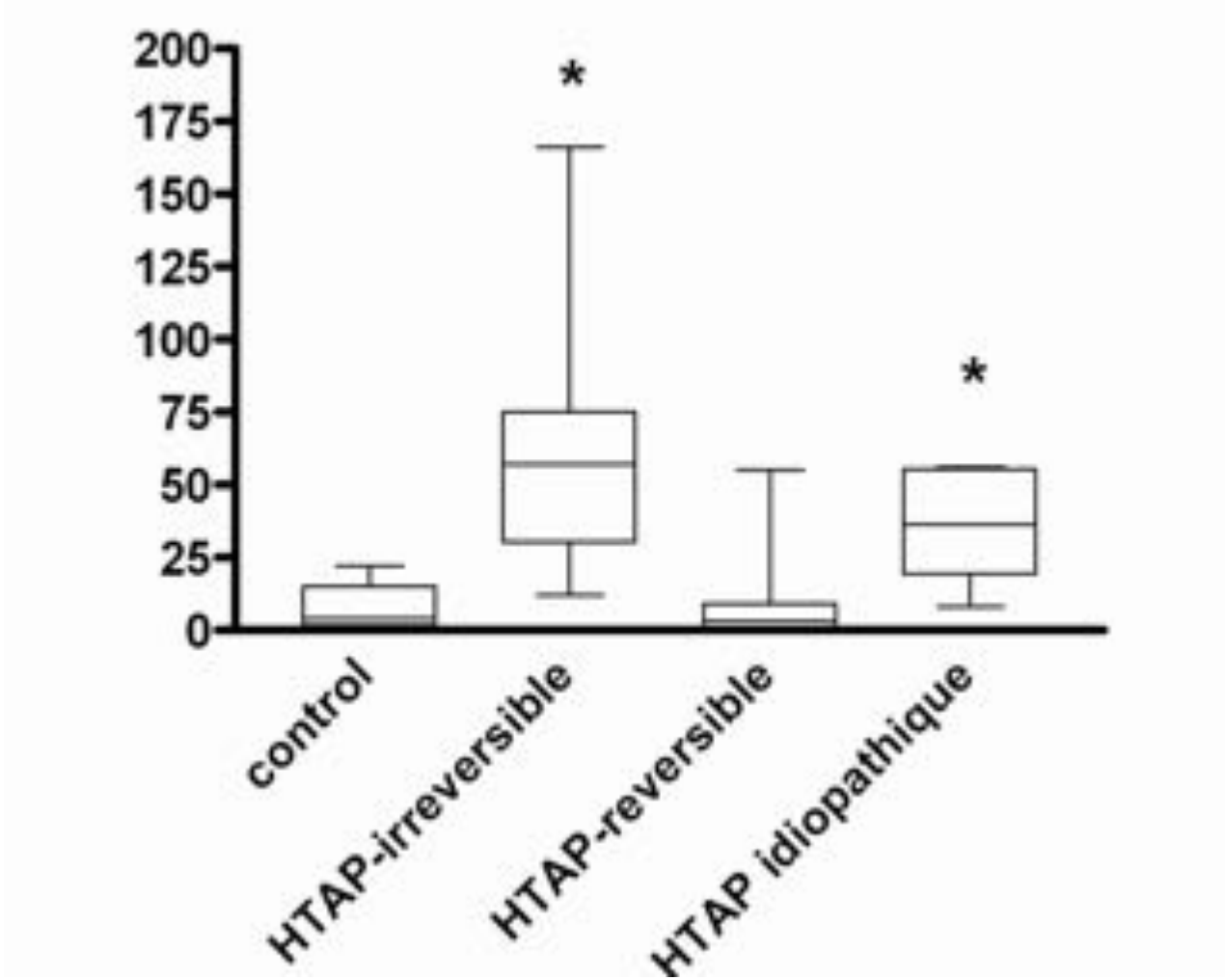


The balance between endothelial cell apoptosis and endothelial cell regeneration may determine the degree and progression of atherosclerosis



Werner, N. et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26:257-266

Résultats – CEC

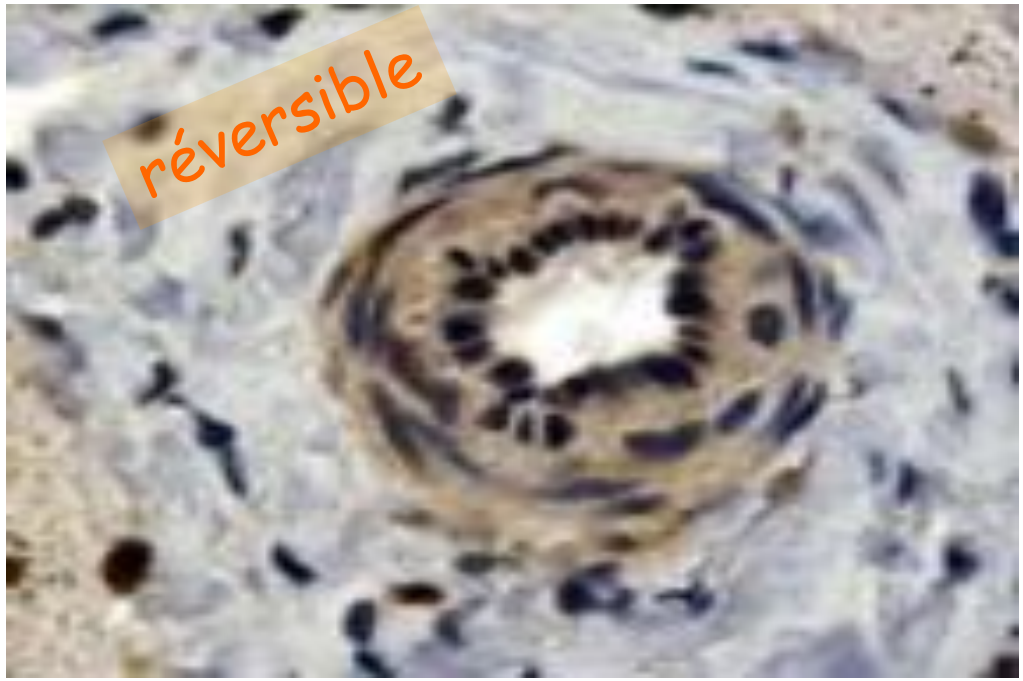


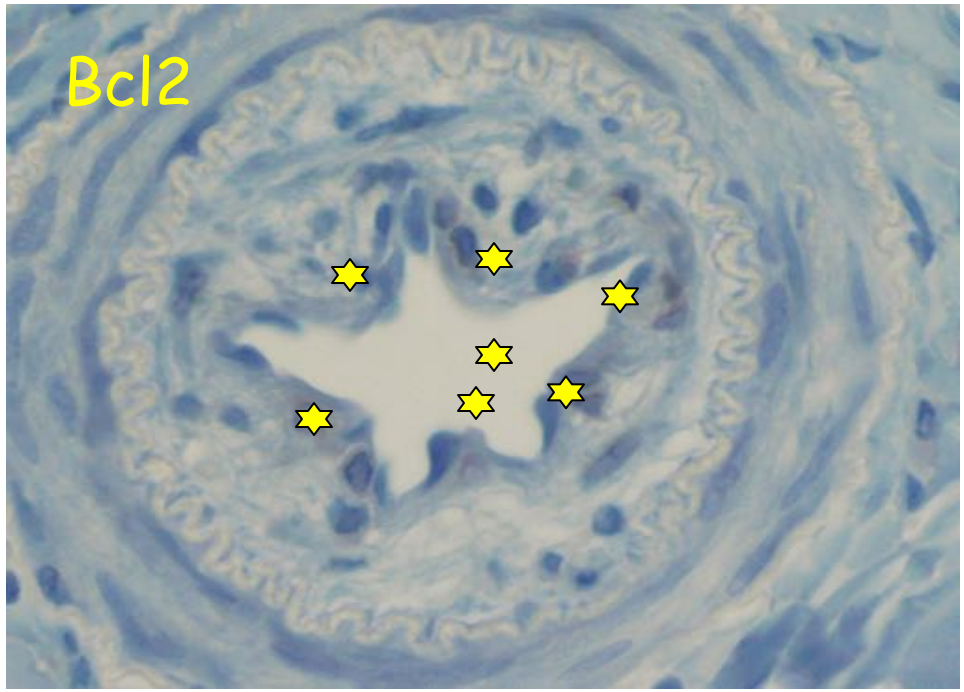
Circulation 2009

CEC allow to differenciate reversible and irreversible PH

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

- ✓ CEC : severity
- ✓ And evolutivity





HTP : diagnostic

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

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

Diagnostic étiologique

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

Complications de l'HTAP

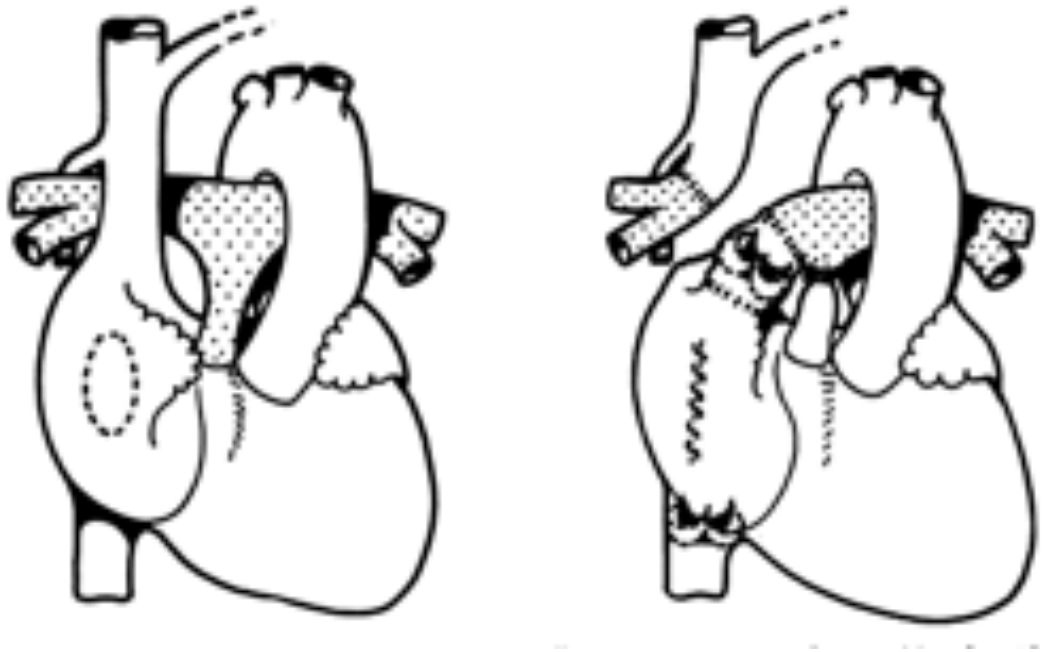
- Interventions cardiaques et extra-cardiaques
- Hémoptysies (shunts)
- Défaillance VD (en l'absence de CIV)
- Troubles du rythme souvent mortels
- DECES
  - HTAP idiopathique, avant l'âge de 20 ans
  - Eisenmenger « meilleur pc »

Risques

- Sports violents proscrits
- Vaccins : VRS, grippe…
- Altitude < 1500m
- Grossesse formellement contre-indiquée
- Carence martiale à éviter dans l'Eisenmenger

Fontan circulation

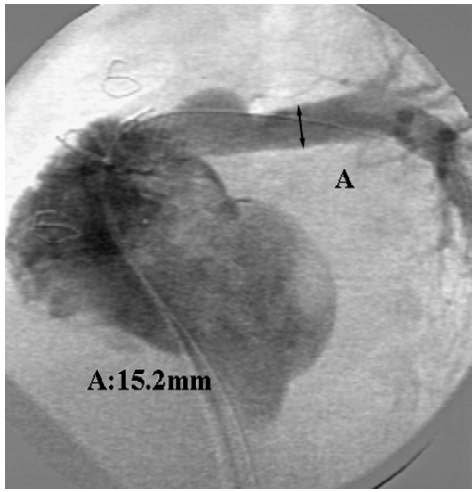
- **1971** : Atrésie Tricuspide
- 10 restrictions
  - Age > 4 ans
  - mPAP < 15mmHg
  - PVR < 3 WU
  - Taille des AP
  - Retour veineux pulm
  - Rythme normal
  - OD de taille normale
  - VAV continente
  - Bonne fonction VU
  - Chirurgies précédentes

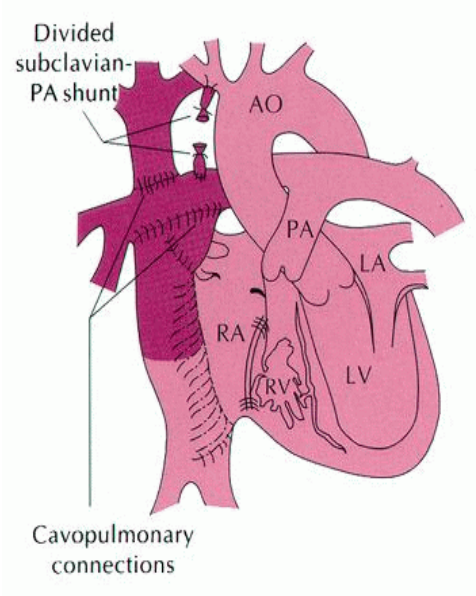


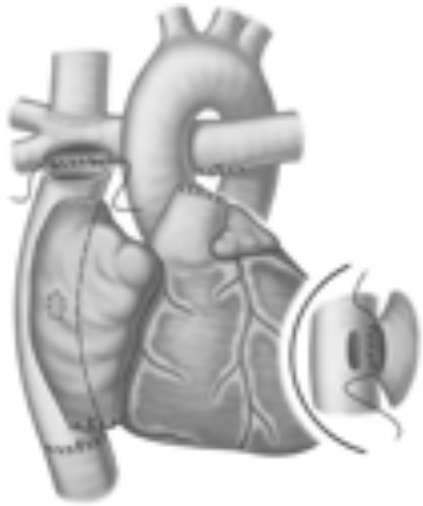
Thorax. 1971 May;26:240-248

(**Fontan's Decalogue**)

Evolution de la technique opératoire du Fontan





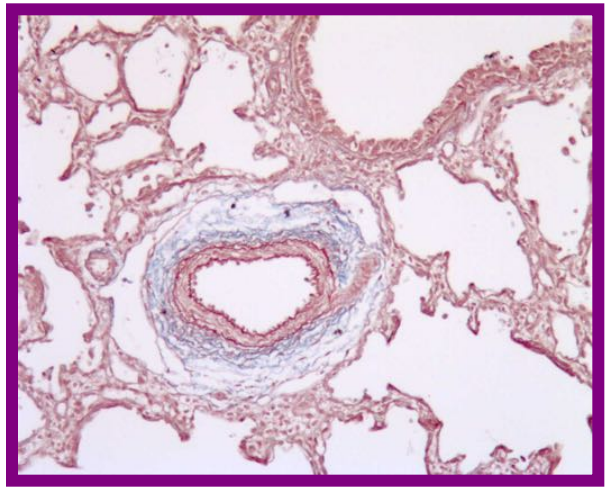


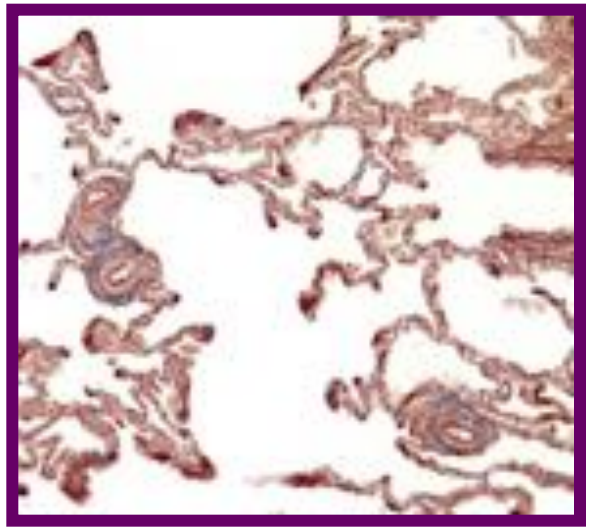
FONTAN
Arythmie
Thromboses

DCPT
Arythmie

DCPT avec conduit extra car
± fenestration

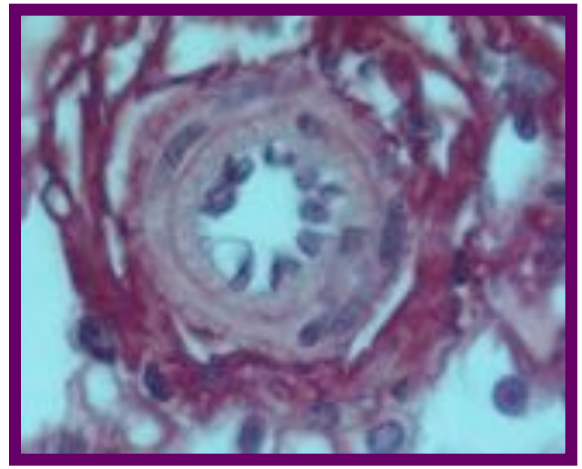
QP/QS élevé





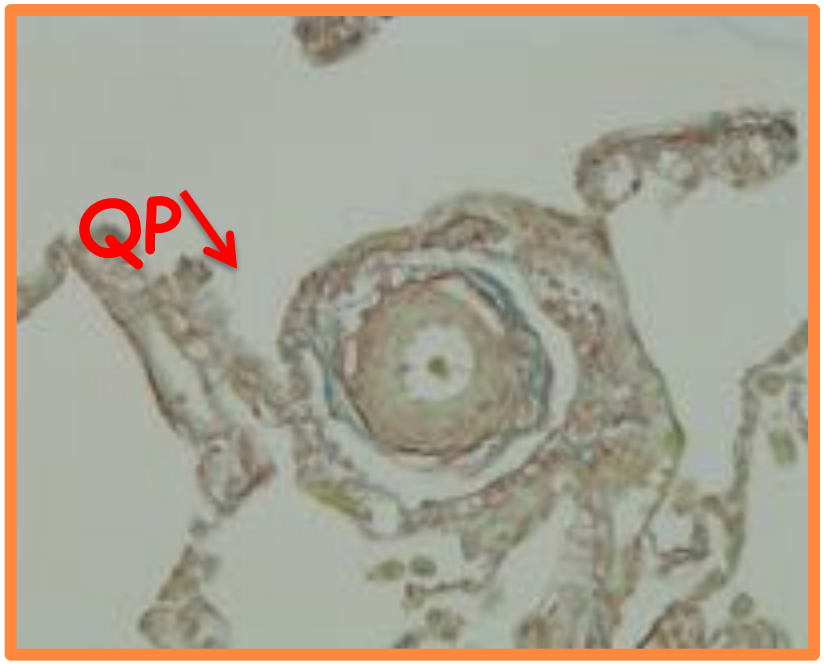
Normal PAP and normal PVR

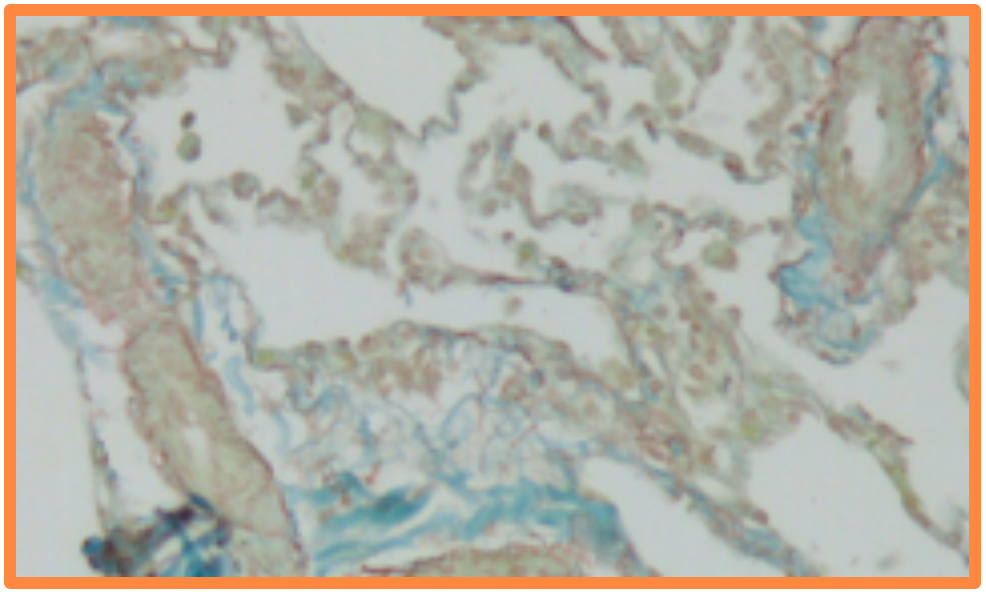
Even a mild Increased wall thickness of distal intracinar PA > **failed Fontan**



QP/QS bas

- Low pulmonary bloodflow : polycytemia and thrombosis
- Troubles de coagulation avant DCPT



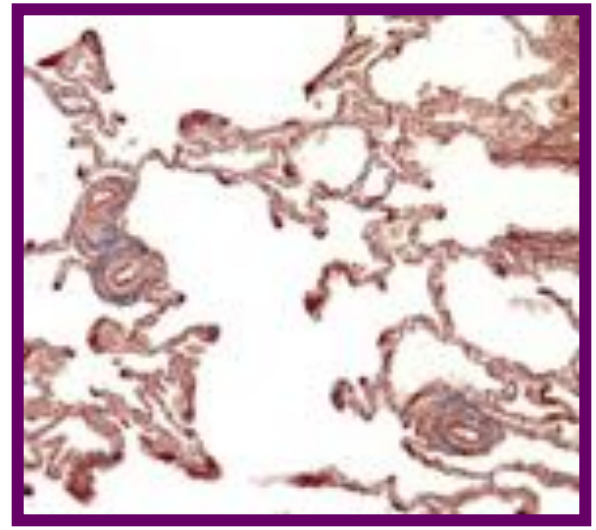


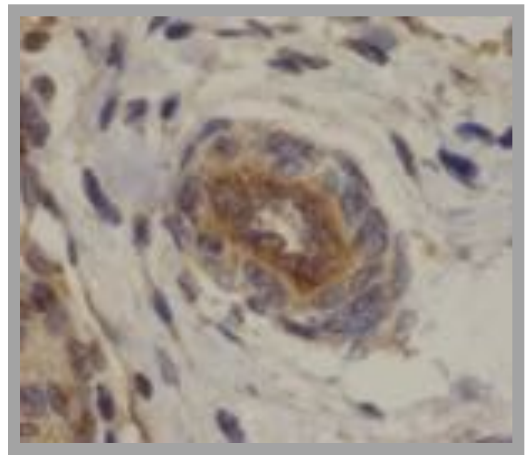
CIRCULATION PULMONAIRE
élément limitant

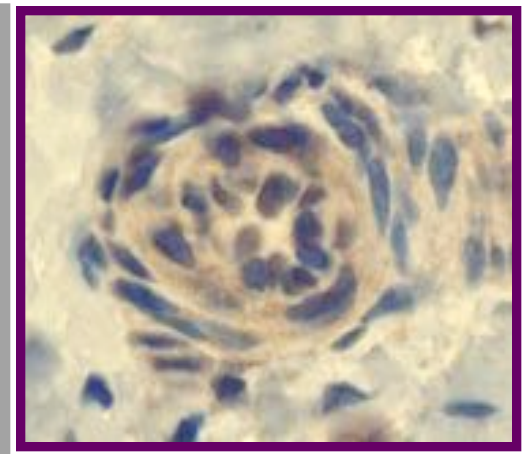
Odegard K et al. JTCS 2002;123:459
Juaneda and Haworth Br Heart J 19

Lesions pulmonaires distales

- 5 patients : mPAP 15-18mmHg
  - 5/5 lésions distales
- 21 patients mPAP<15mmHg
  - La moitié avait des lésions distales
- 12 failing Fontan
  - Surexpression eNOS
  - Surexpression VEGF







Levy et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;125:1083-90

Paris 1990-2015

- 265 TCPC – 160 « FU » 10-35yrs (med 18)
- 103 adults FU more than 20 years FU

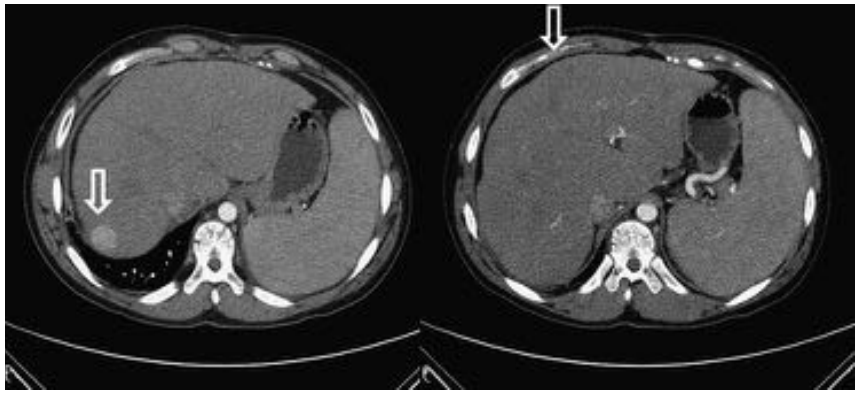
– Death	6*	35%	50%
– Tx	5		
– Tx list	2		
– NYHA 3	23		
– Severe arythmia	11		
– Neurologic cpcs	5		

* Cirrhosis at autopsy

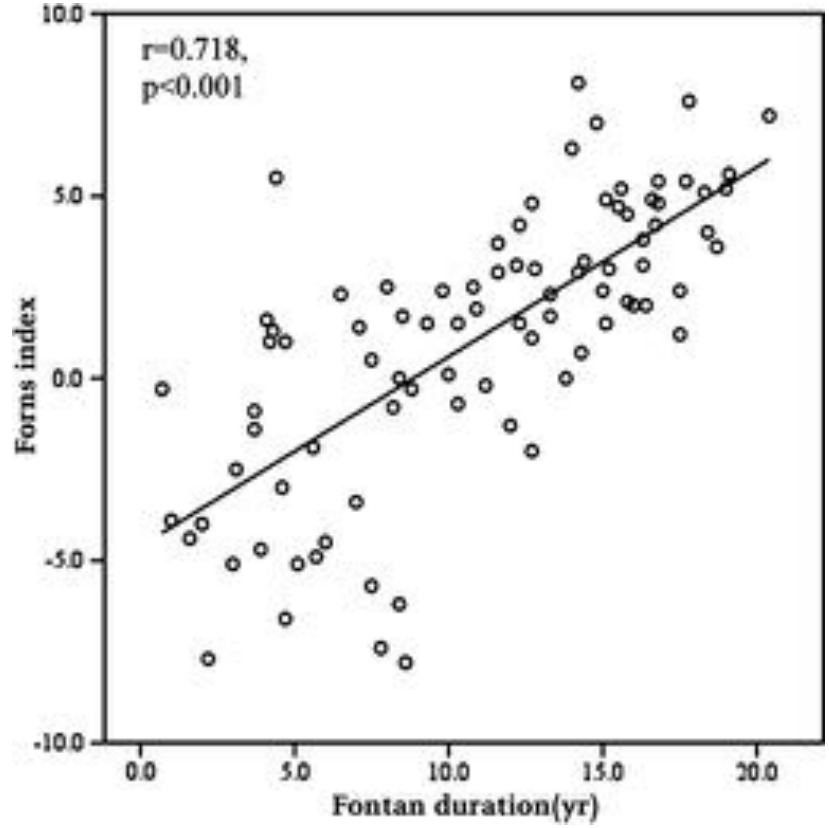
« Good » Fontan

- 51/103 are doing well
  - 20/21 arythmias resolved with treatment **(30/103 free of events)**
  - 5 pregnancies in 4 patients : 3 children one premature (33weeks)
  - Liver explorations abnormal

Late hepatic complications after Fontan operation
Non invasive marker of hepatic fibrosis



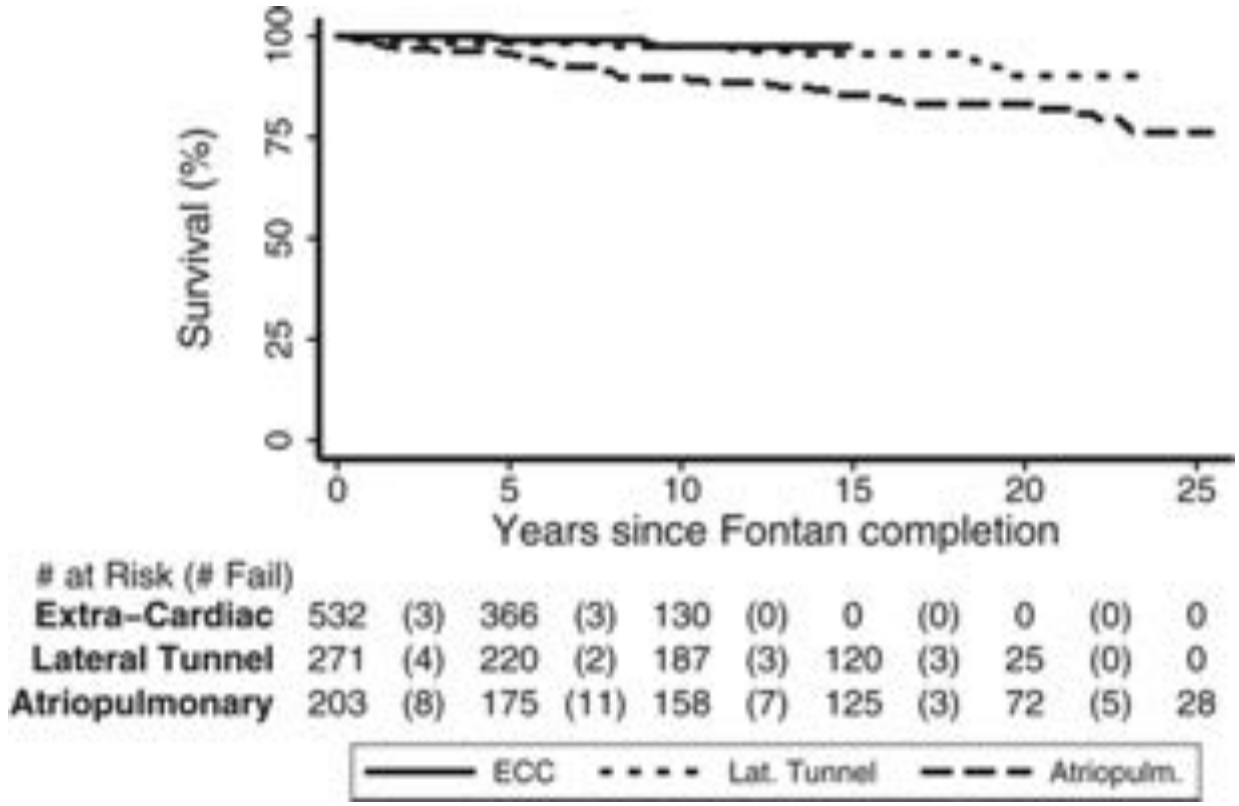
30-60% of Fontan patients may have hepatic complications by the time they become teenagers….



the relapsed time since the Fontan
correlated with hepatic

Heart 2010;**96**:1750—1755.

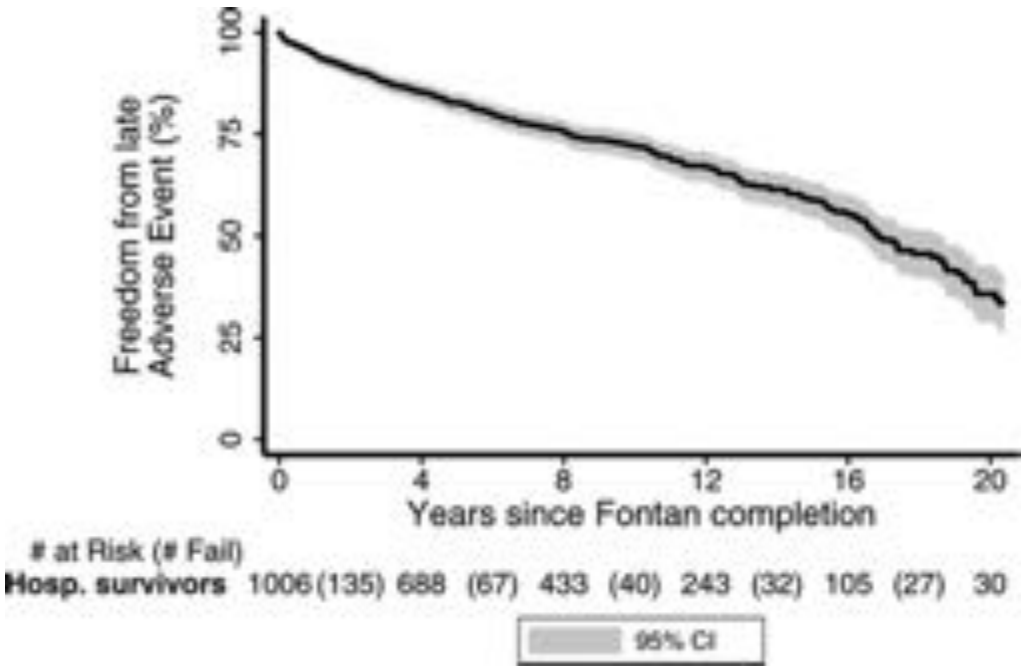
Résultats à 25 ans (n=1089)

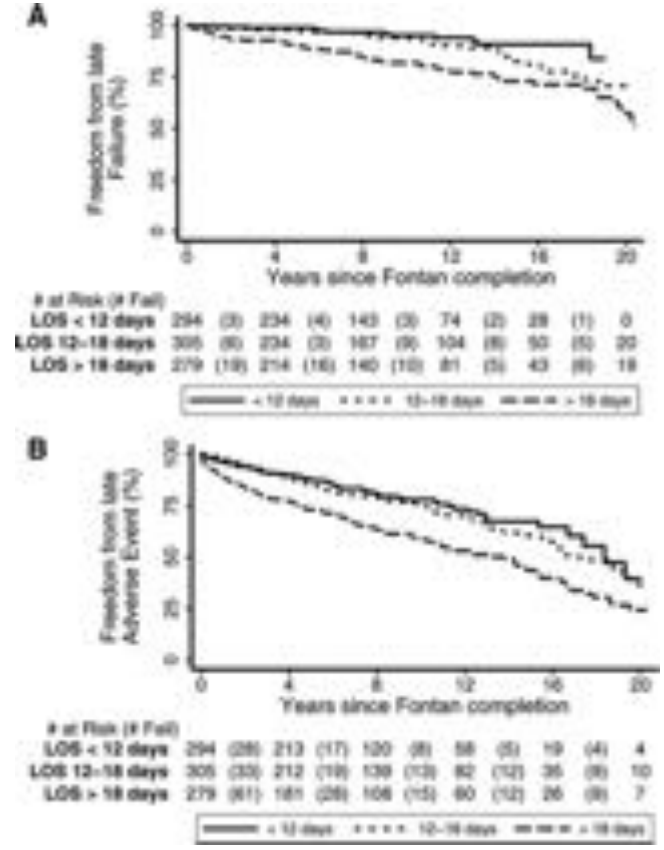


d'Udekem Y et al. Circulation 2014;130:32-8 Registre Australie et Nouvelle Zelande

La survie du Fontan et la vie du Fontan?

- 30% free of events à 20 ans





Rychik J, Goldberg DJ.Circulation 2014;130:1525-8
d'Udekem Y et al. Circulation 2014;130:32-8
Rychic et al.Pediatr Cardiol. 2012; 33:1001–1012
Kiesewetter et al. Heart 2007;93: 579–584

Paris 1990-2018 – Poor results

- 344 TCPC – 160 FU 10-35yrs (med 20)
  - 57 lost : Alive? Dead?
- 110 adults FU more than 20 years FU

– Death		6*		
– Tx		**36%**	5 **53%**	**72%**
– Tx list		5**		
– NYHA 3		24		
– Severe arythmia	13			
– Neurologic cpcs	5			
– Treated arythmia	21			

* Cirrhosis at autopsy ** liver cancer

Patients > 30 years old

- 49 patients
- 5 deaths
- 5 tranplantations
- 4 Tx list*
- 3 Strokes
- 9 FC 2 **18%**
  - 3 non operated patients
  - 1 IVC valuvulation
- 7 FC 2-3 (fistulae; arythmia)

35% Severe events

32% in FC 2or3

* hepatocarcinoma

Long term Fontan

- Loss of pulsatile pulmonary blood flow after the Fontan procedure has been suggested to increase PVR through vascular remodeling

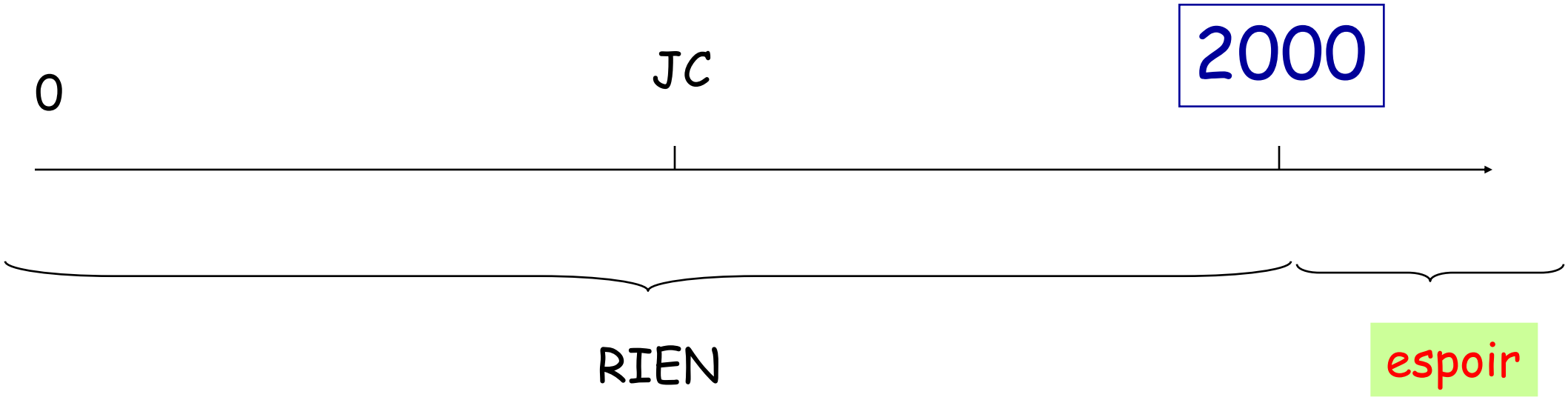
  Zongtao Y et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;58:468–472

  Henaine R et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013;146:522-9

- Severe intimal damage at autopsy that correlate with age at death and duration of Fontan circulation

  Ridderbos FJ et al. Heart Lung Transplant 2015;34:404-13

Traitement de l'HTAP



Traitement symptomatique

- O2 uniquement si pb respiratoire
- Traitement AVK : pas de recommandation chez l'enfant ni dans l'eisenmenger
- Eviter les saignées dans l'Eisenmenger
- Traitement des carences martiales

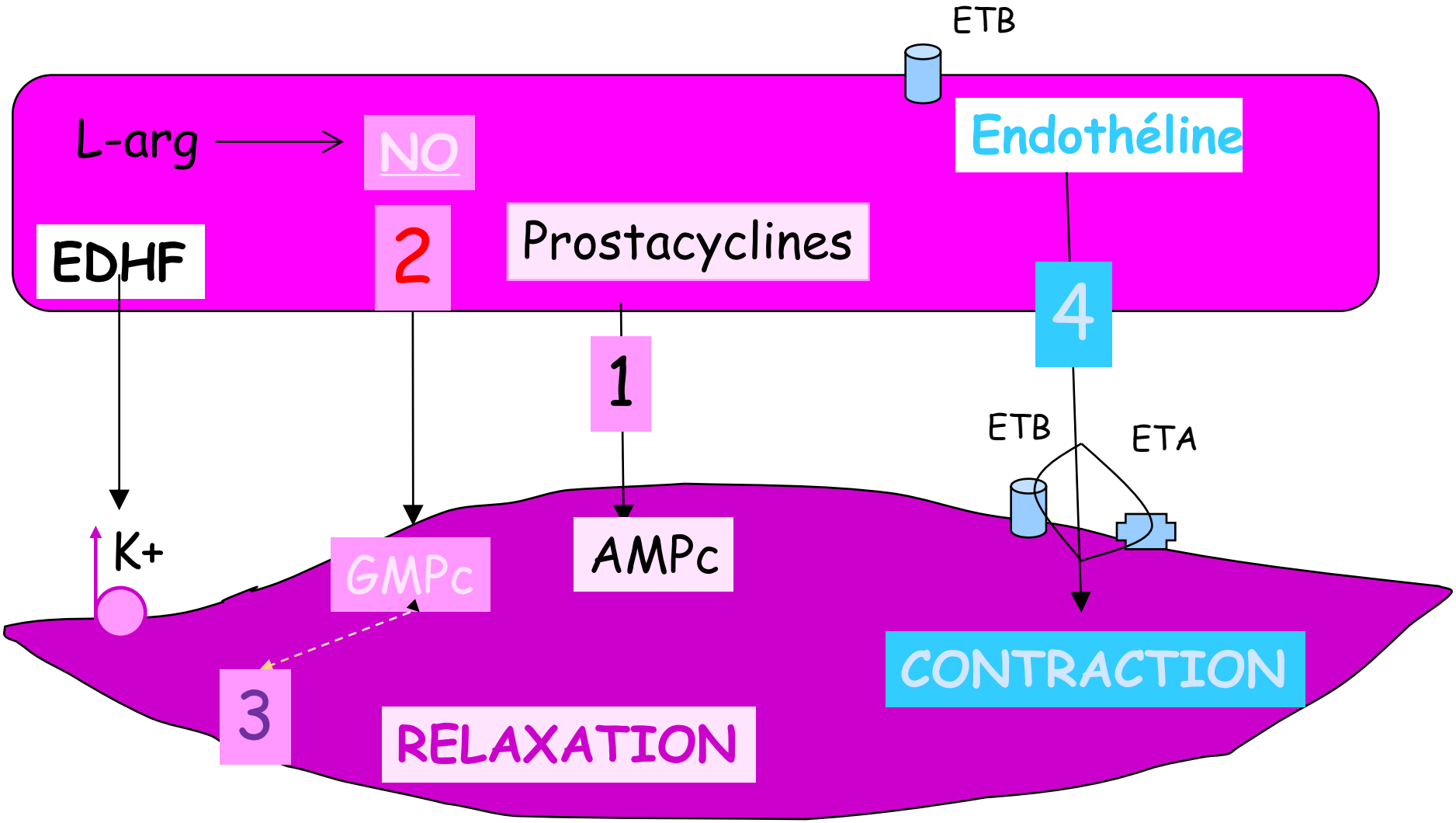
Traitements spécifiques

- NO
- Inhibiteurs calciques
- Antagonistes des récepteurs de l’endothéline
- Inhibiteur des phosphodiestérases 5
- Prostacyclines

Inhibiteurs calciques

- Uniquement chez les répondeurs à l'exploration hémodynamique
- Environ 10% des patients (5% chez l'enfant)

Therapeutic targets

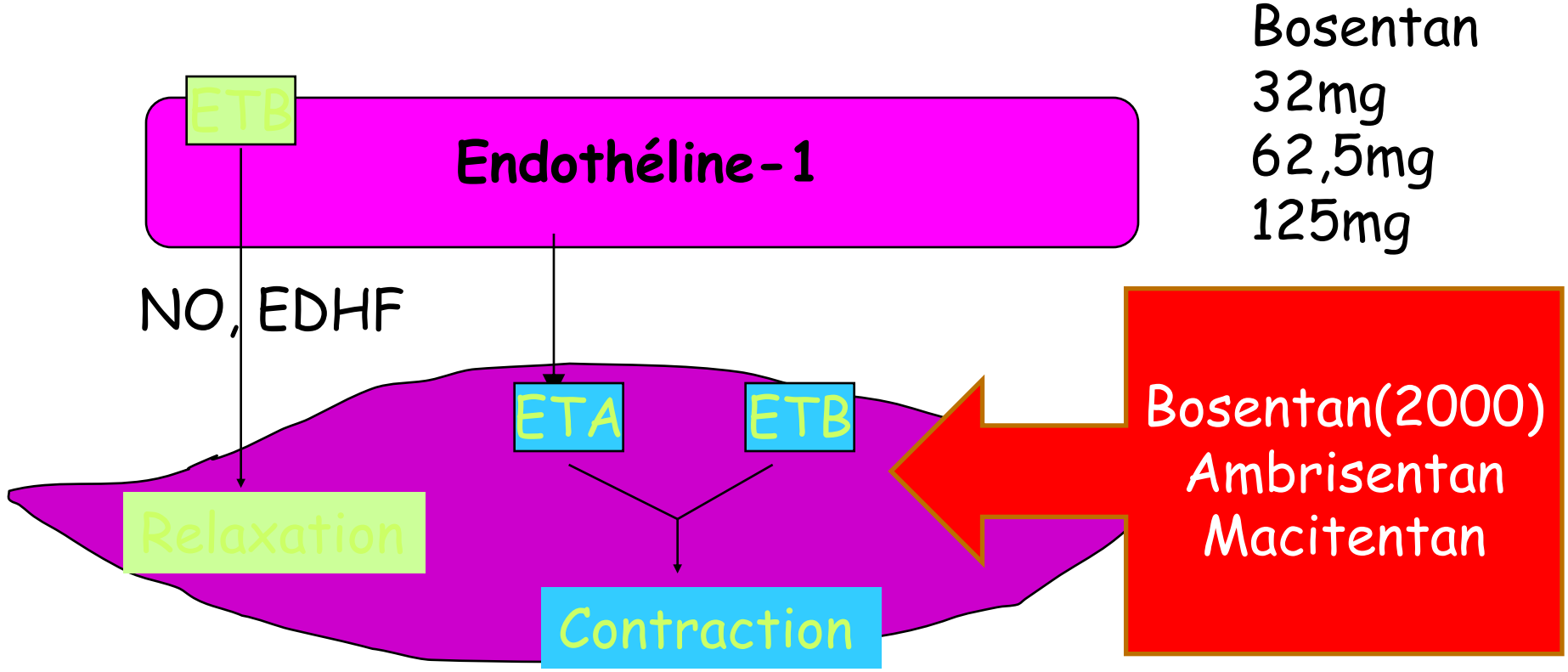


Apport du NO

- Réa et post-op +++
- Seul vasodilatateur pulmonaire spécifique
- t 1/2 très court
- Actif uniquement en inhalation continue
- Rebond, dépendance
- Sevrage progressif

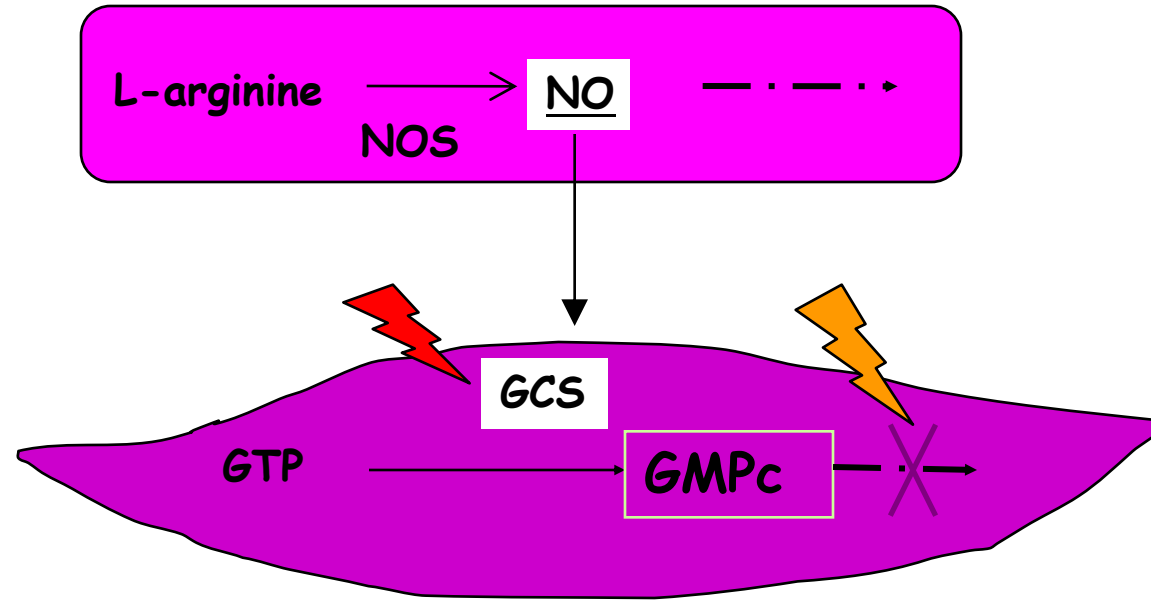
Antagonistes des récepteurs ET

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



Inhibiteur des PDE-5

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

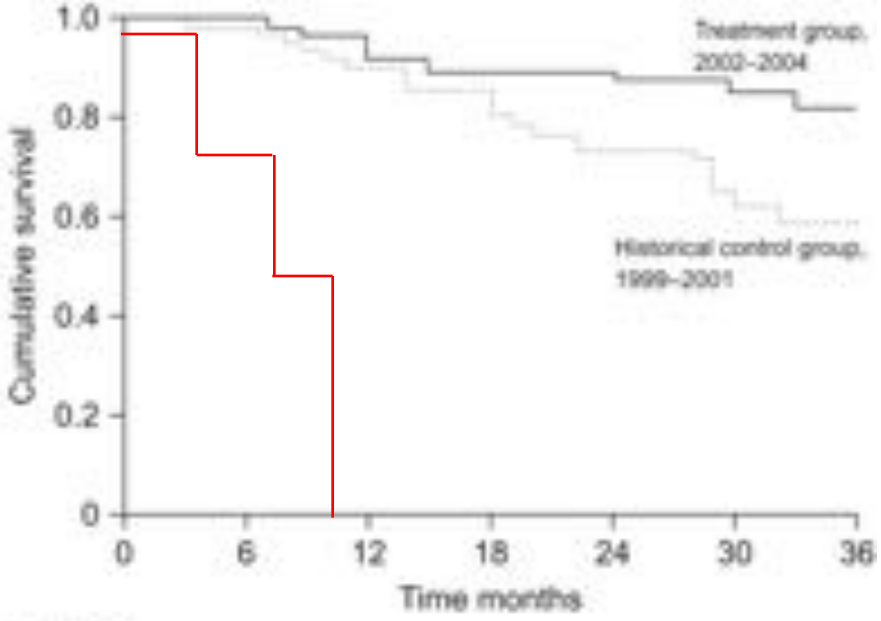


Revatio : 20mgx3 > 20kg
Ou forme pédiatrique
Tadalafil, Riociguat

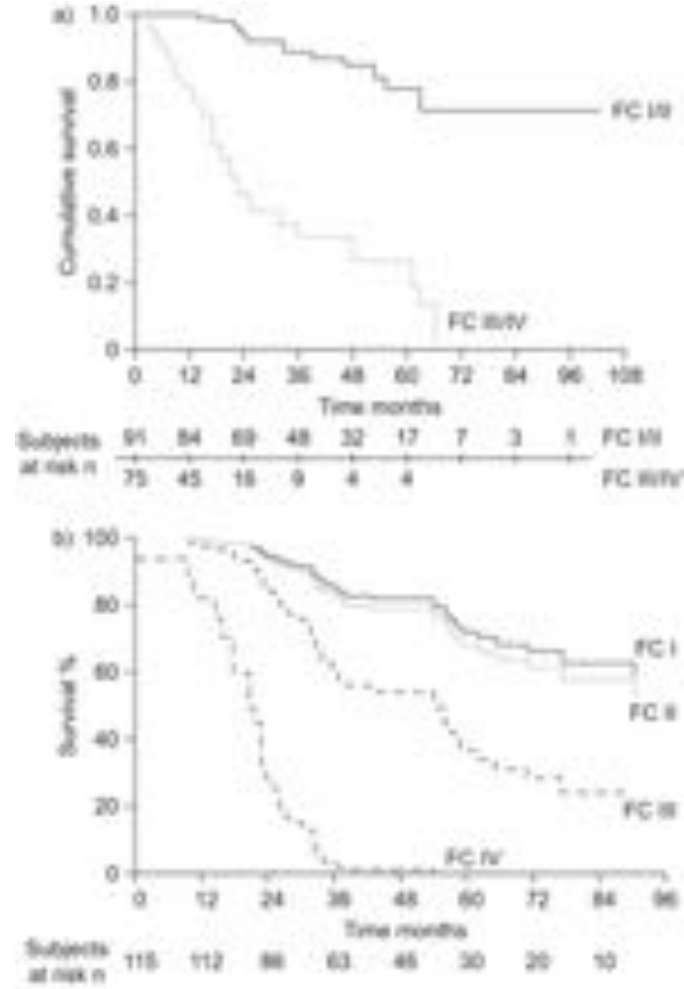
Prostacyclines

- Flolan IV (1979); Vélétri récent
- Initialement en attente de Tx
  - Amélioration de la clinique sans amélioration des paramètres hémodynamiques
  - CONTRAIGNANT +++
- Inhalé : iloprost CONTRAIGNANT et Bronchospasmes
- Sous-cutané : Tréprostinil
- Oral : selexipag protocole en cours

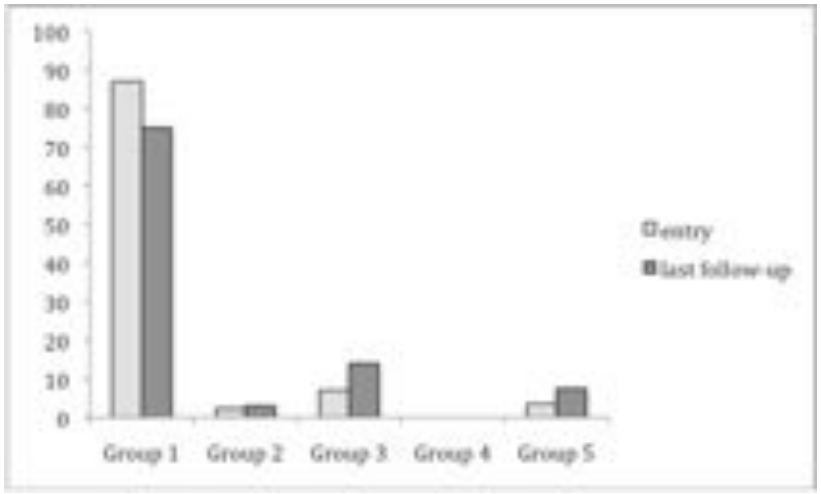
Meilleure « survie » aujourd'hui qu'hier

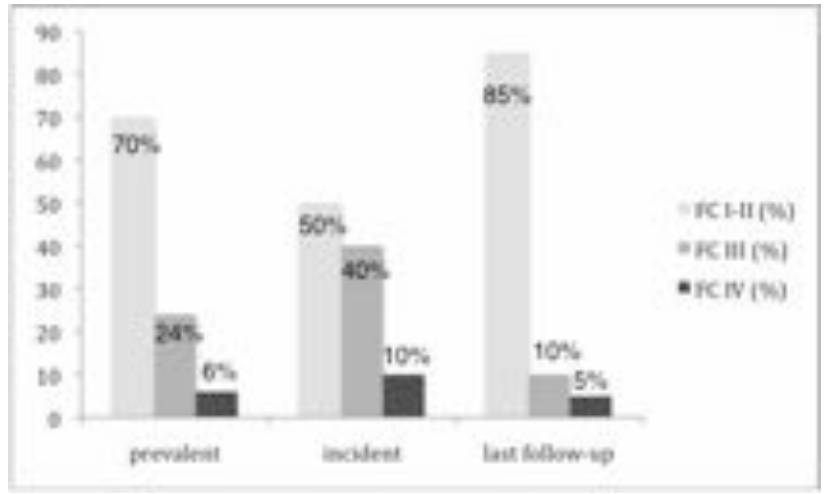


Subjects at risk n							
Treatment group	89	83	69	61	46	43	37
Historical control group	67	64	47	38	31	23	20



Amélioration de la survie et de la qualité de vie
n = 212

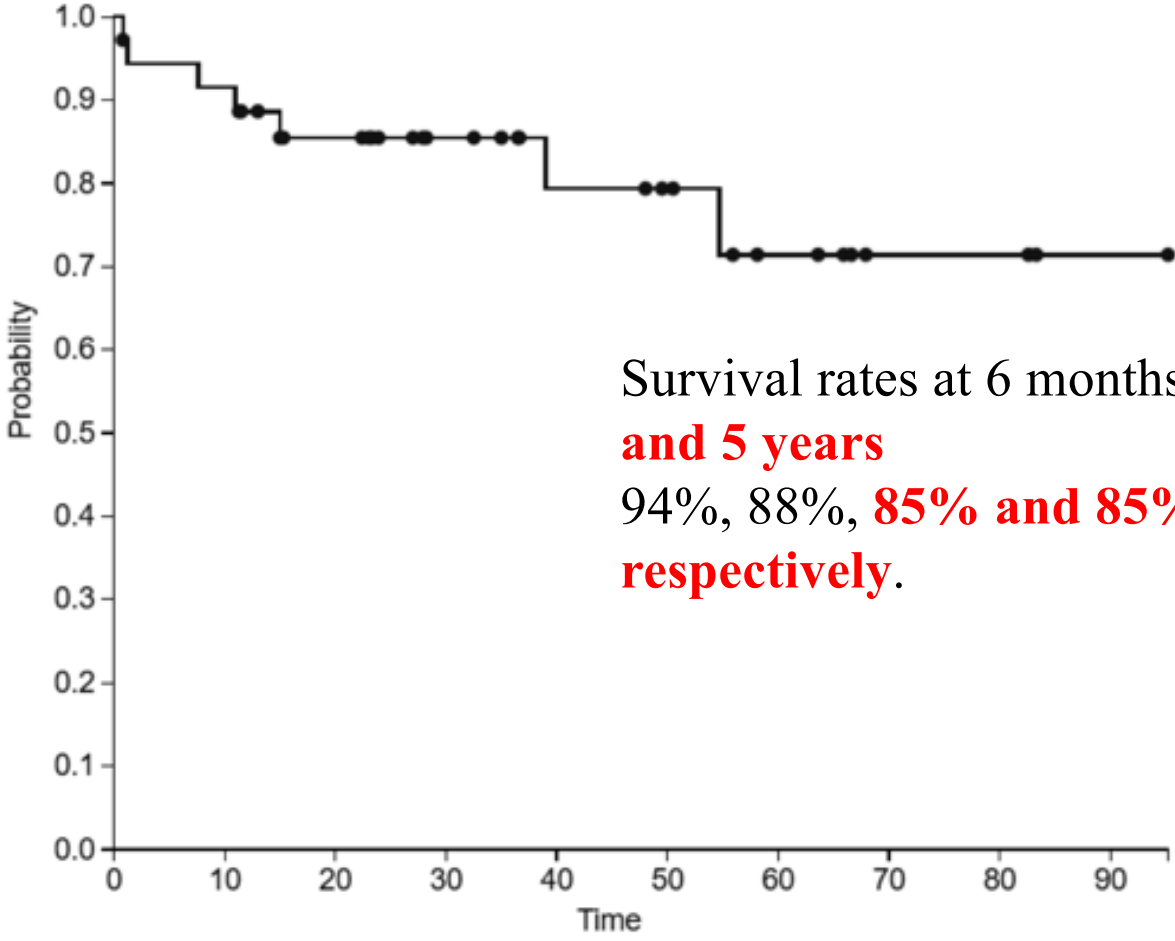




SURVIE 94% à 3 ans

Lévy M et al. ERJ 2013

Survie des patients sous trithérapie

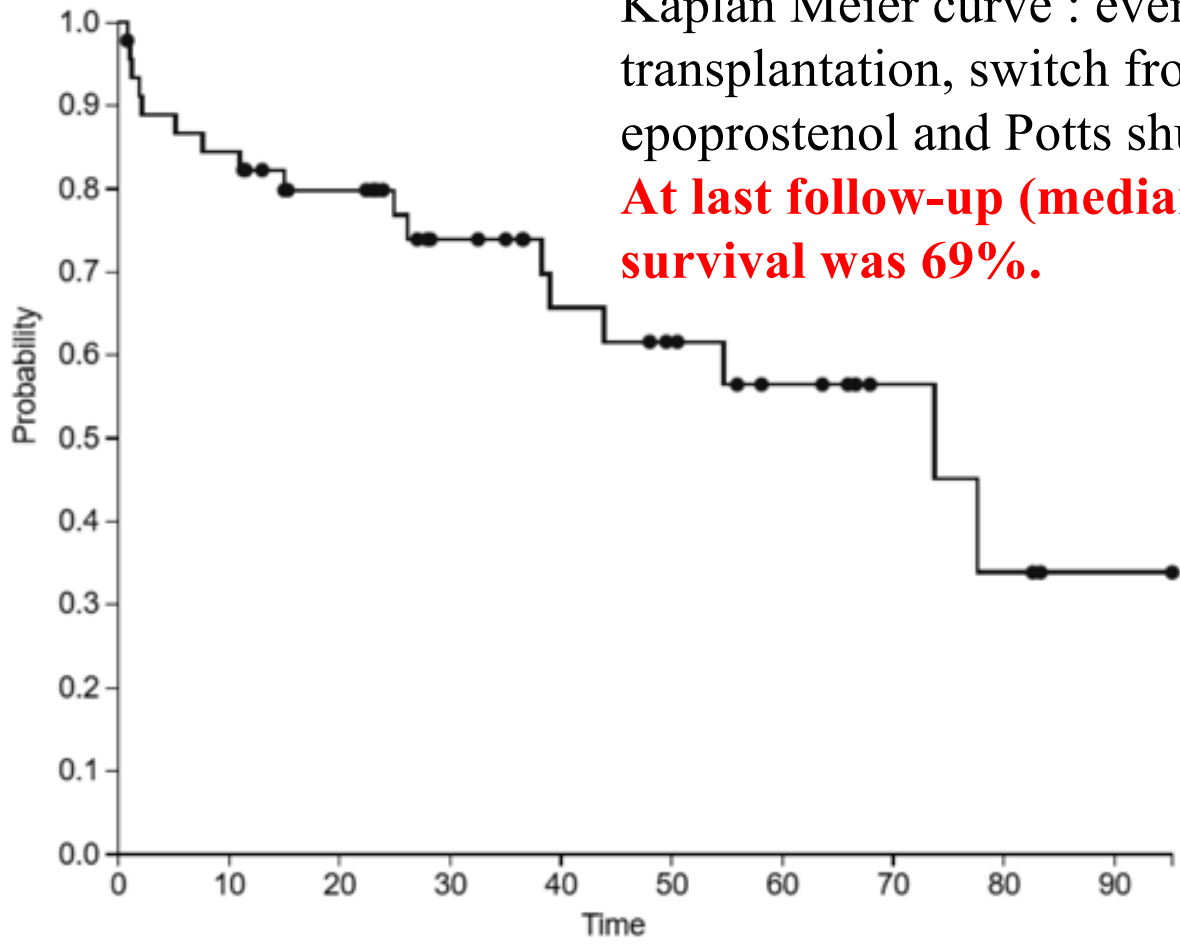


Survival rates at 6 months, 1,**3 and 5 years**
94%, 88%, **85% and 85% respectively**.

	Pre-Treatment	at 6 months	Last FU
WHO FC I-II	4/56 (7%)	40/48 (83%)	30/36 (83%)
WHO FC III-IV	52/56 (93%)	8/48 (17%)	6/36 (17%)
Death		3 (5.3%)	10 (18%)
Potts		4	11
Tx		1	3 (5.3%)
6MWT (m)	335 ± 140	448 ± 102	455 ± 102
TAPSE	15± 4	17 ± 4	19 ± 5
NT-ProBNP	3293 ± 142	223 ± 388	876 ± 340
mPAP	63 ± 20	50 ± 28	
PVRi	16 ± 10	12 ± 10	

Lévy M et al. J Int Cardiol. 2018

Survie MAIS évènements graves



Kaplan Meier curve : event-free survival (death, lung-transplantation, switch from SC treprostinil to IV epoprostenol and Potts shunt).

At last follow-up (median 37 mo 1-8.5 yrs) event-free survival was 69%.

Lévy M et al. J Int Cardiol. 2018

Maladie très grave malgré les traitements actuels

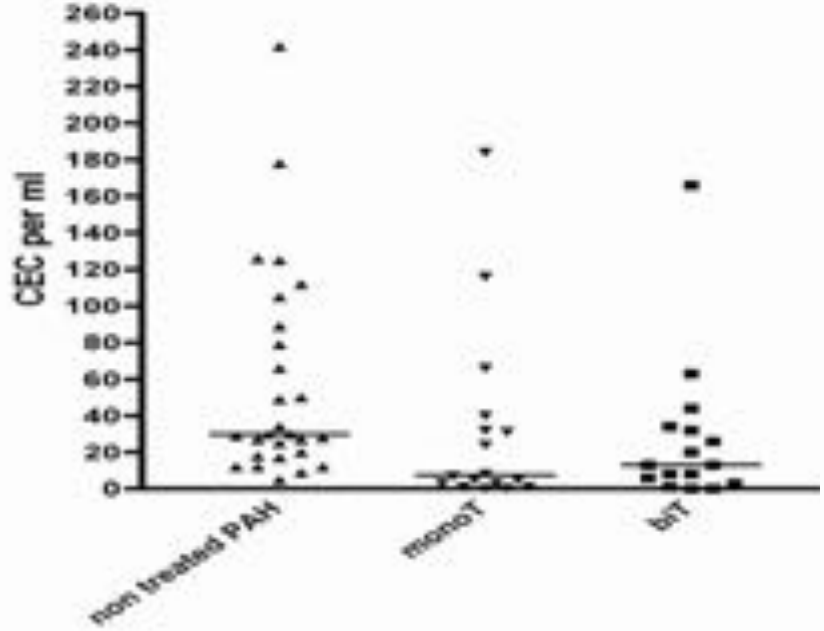
Voies thérapeutiques mécanistiques à développer autres qu'une simple modification de la vasoréactivité

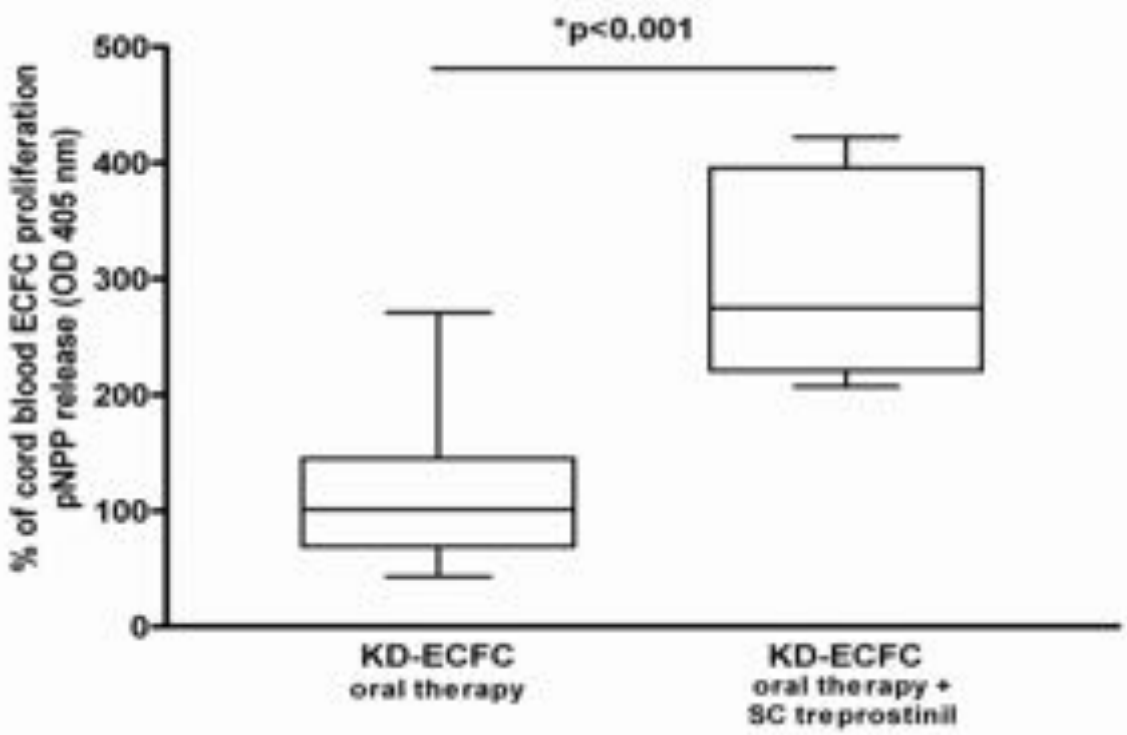
- Génétique
- Inflammation
- Progéniteurs
- Métabolisme….

CEC and PEC with PAH treatment

Sildénafil-Bosentan-Tréprostinil

P < 0.01 each group

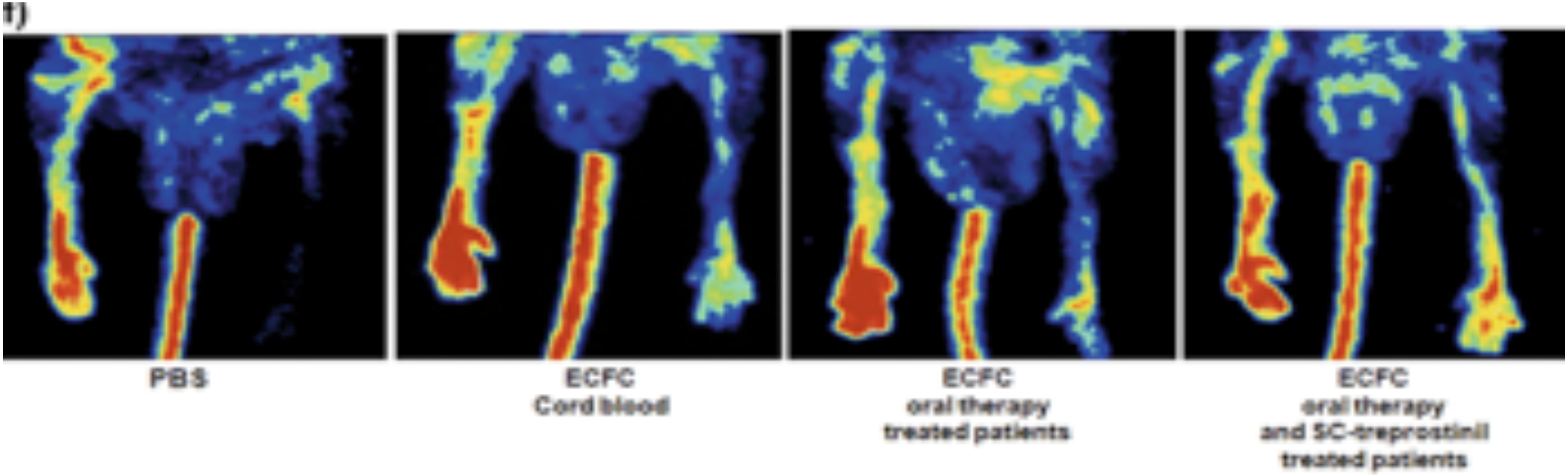




Smadja et al. Angiogenesis 2011 :14 ;17-27

Restored permeability?

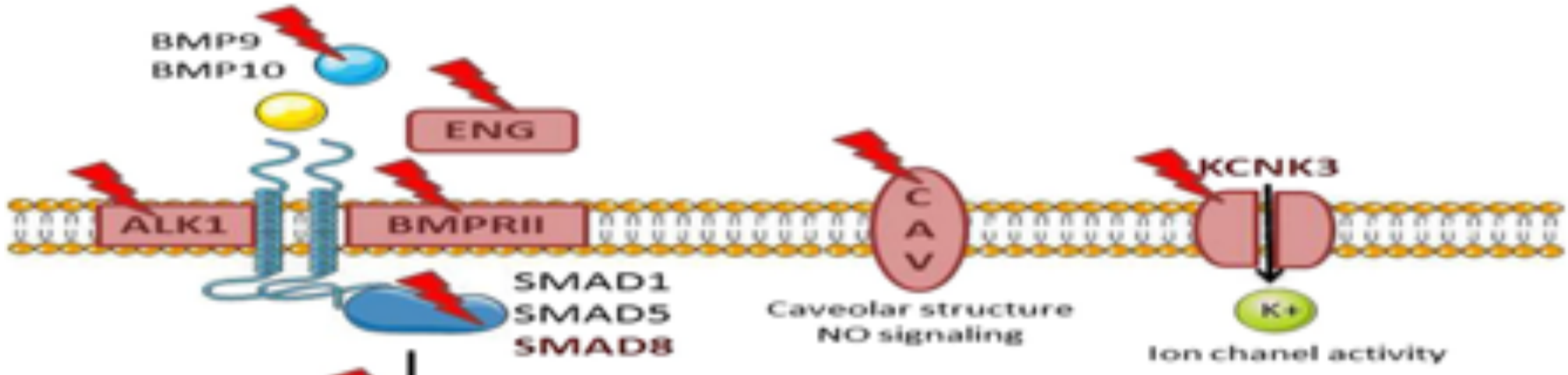
EPC injected to nude mice having undergone femoral artery ligature.



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

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

Génétique et épigénétique en 2019



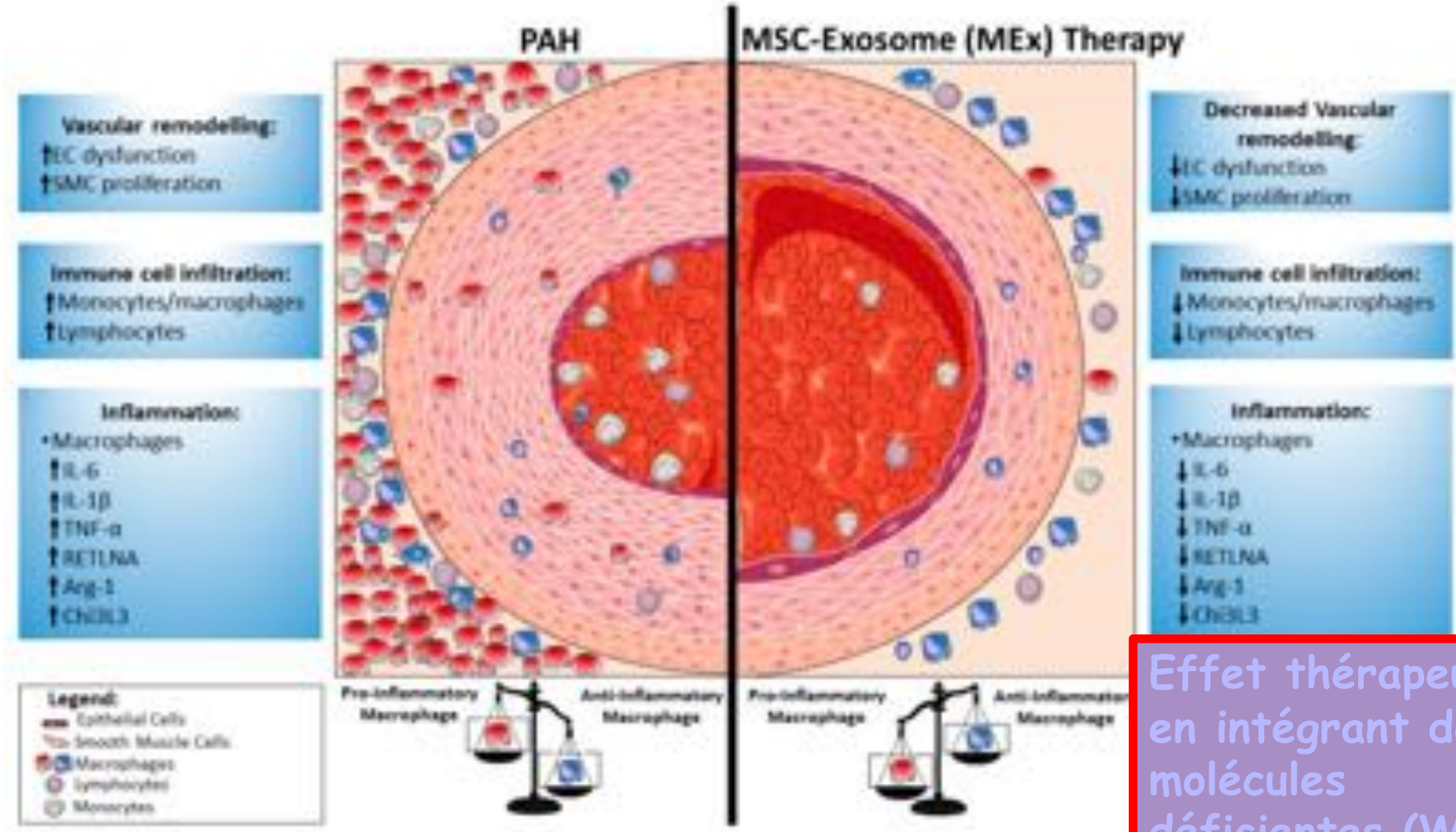
Writers
DNMT1
DNMT3
HAT
PMRT

Erasers
TET2
HDAC5,
KDM5

TBOX
SOX
SMAD 9

DNMT : DNA Methyl Transferase; TET : ten eleven translocation

Exosomes



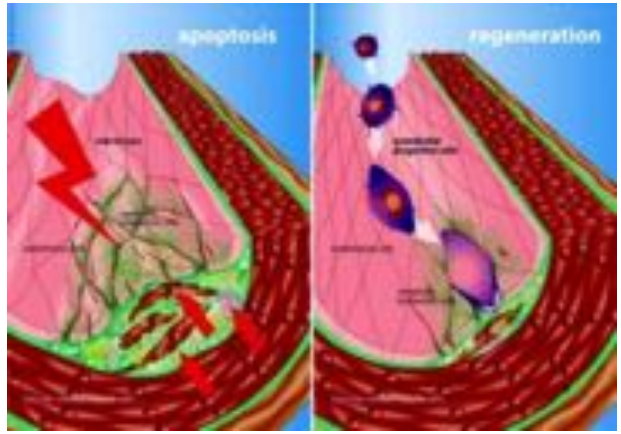
Effet thérapeutique en intégrant des molécules déficientes (Wnt 5a)

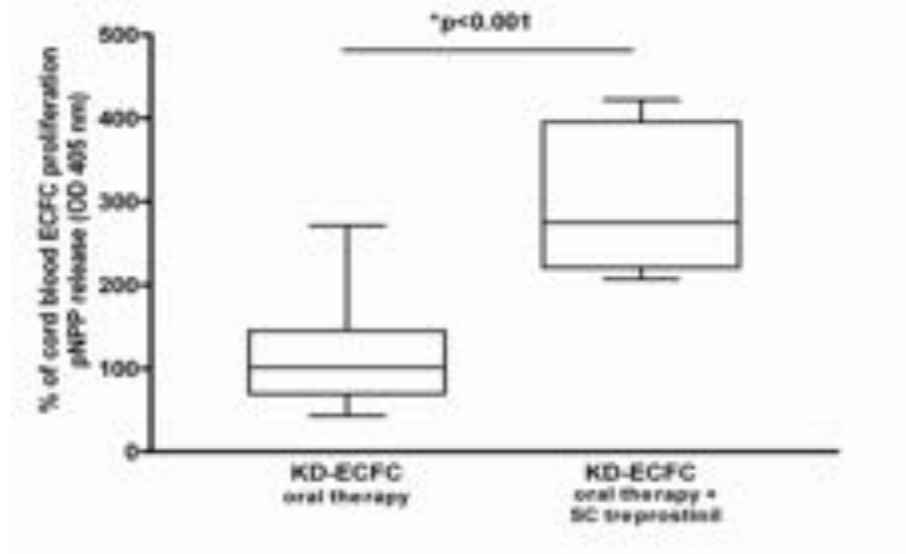
Willis GR. Int J Mol Sci.2018;19
Hogan SA et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2019

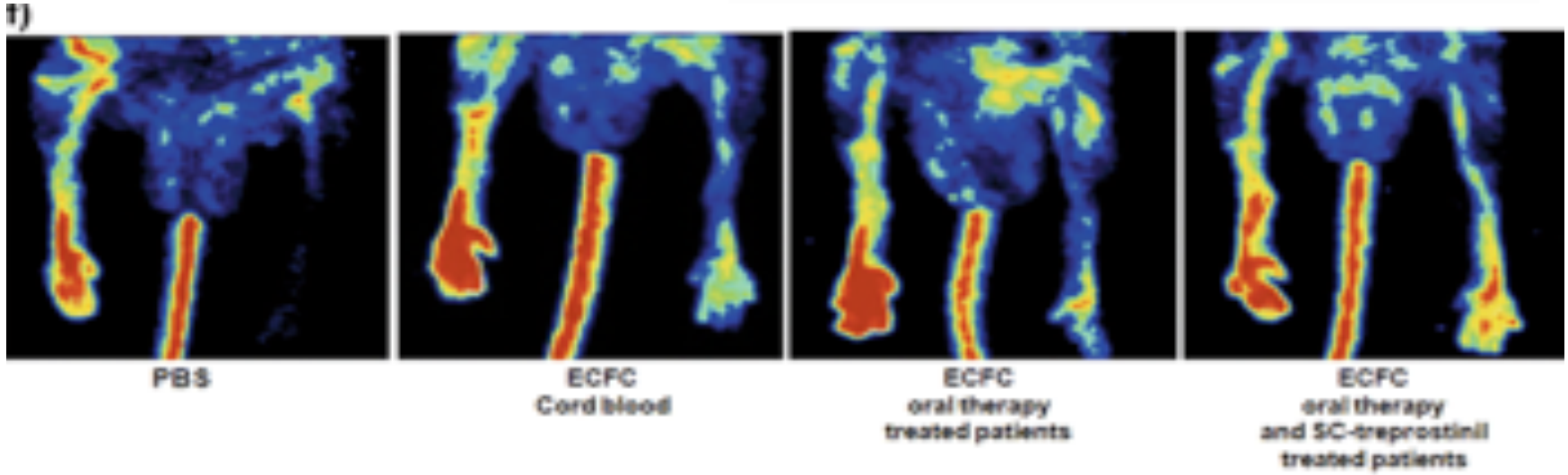
Yan K et al. Circulation 2018

Traitement régénérateur

Exosomes ?







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

Les traitements de demain

- **Growth factors** : Imatinib inhibits PDGF receptors : +32m mais hémorragies
- **Métabolisme** : limiter insulinoresistance : metformine *(Goncharov DA. AJRCCM 2018)*
- **E2 signal :** blocage de l'aromatase qui transforme les androgènes en estrogène
- **Inflammation** : Ac monoclonal anti CD20 rituximab et anti-elastase (Elafine)
- **Dénervation** effet positif sur PAP et 6MWT *(Zhang H et al JACC Cardiovasc Interv 2019)*
- **Gene modified Mesenchymal Stem Cells**
- **Exosomes cell to cell communication** (MSC, EC…..) transporting microRNA….régulateurs post-transcriptionnels

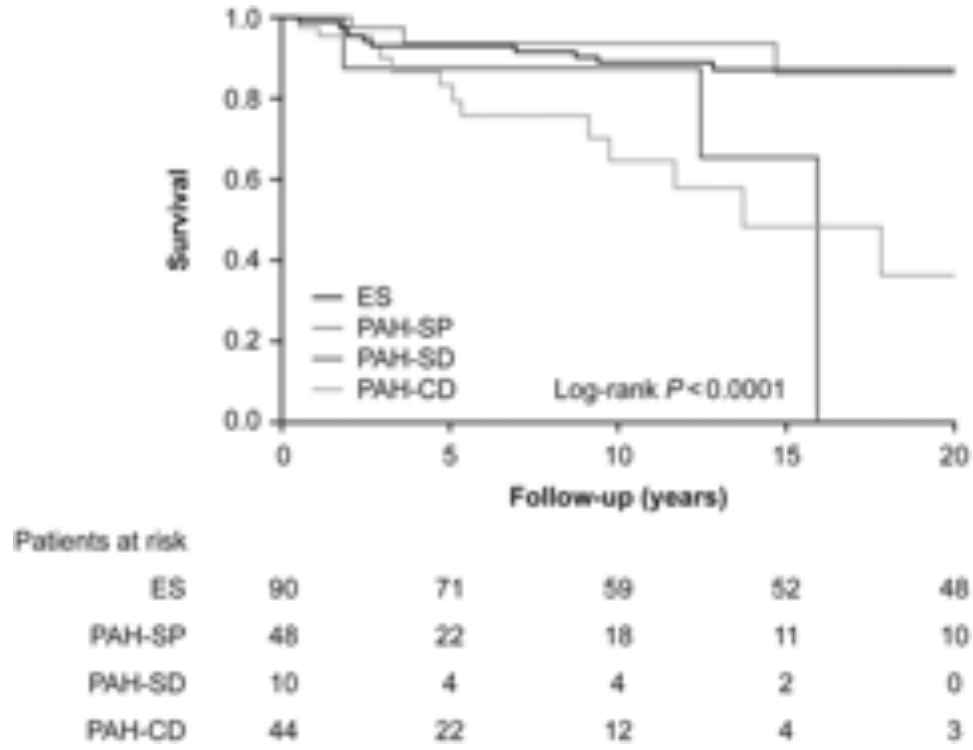
Faisons mieux Aujourd'hui
Traitements chirurgicaux

- Fermer tous les shunts qui débitent avant HTAP fixée…..Ne pas trop reporter
- Dans les cas borderline RVP 4 à 8 UW?
  - Ne pas condamner trop vite
  - Ne pas fermer les shunts dépassés

Shunt dépassé?

- Shunt G-D RVP >

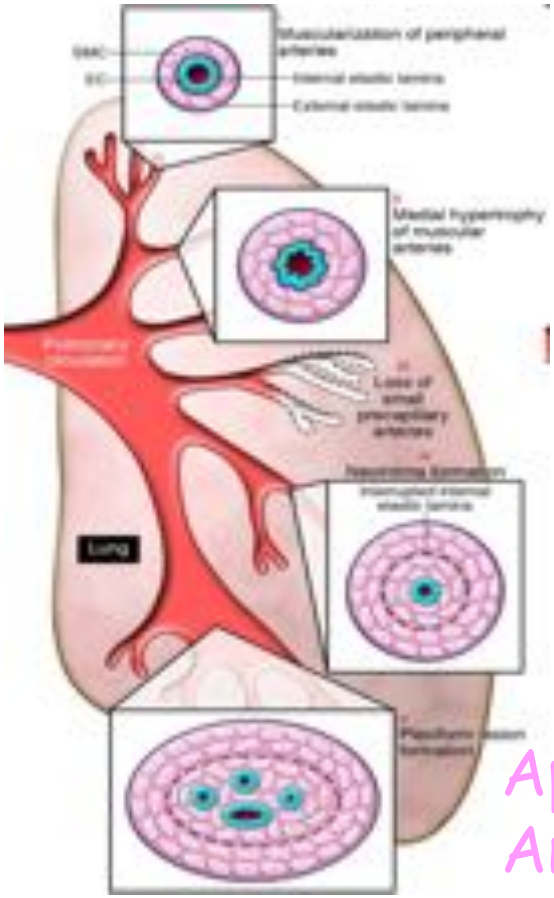
Pulmonary vascular resistance index WU·m²	Pulmonary vascular resistance WU	Correctability/ favourable long-term outcome
<4	<2.3	Yes
4–8	2.3–4.6	Individual patient evaluation in tertiary centres
>8	>4.6	No



Rosenzweig EB et al. Eur Resp J 2019

Manes A… Galié N. Eur Heart J. 2014

Eviter l'évolution vers Eisenmenger



Apoptotic Dysregulation
Angiogenesis

« plus facile » de laisser le patient évoluer vers un Eisenmenger que prendre le risque opératoire et celui de voir une HTAP persister ou s'aggraver….

MAIS population différente

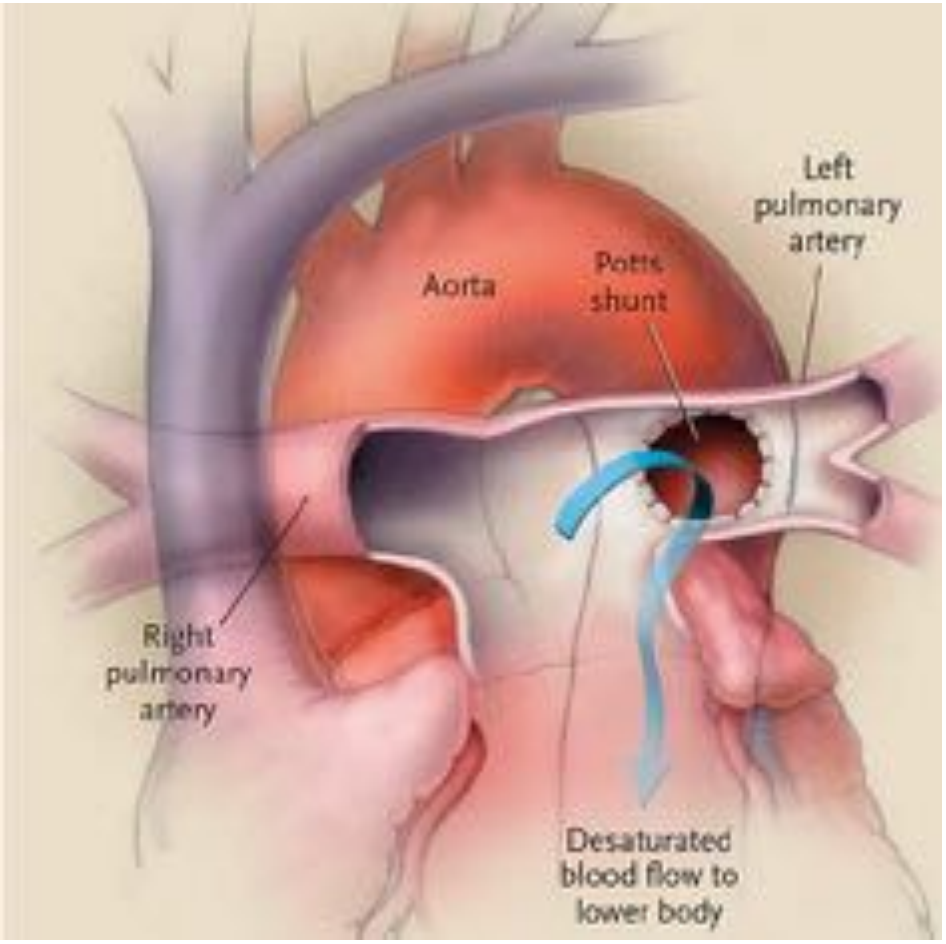
Supprimer le shunt pour éviter l'aggravation des lésions

- Surveillance post-op plus rigoureuse
- Traitements disponibles en cas d'HTAP post-opératoire
- Expériences partagées de patients opérés malgré la théorique CI, très stable depuis des années sous traitement
- Treat and repair strategy

HTAP sans shunt

- En créer un pour soulager le VD dont la détérioration conduit au décès

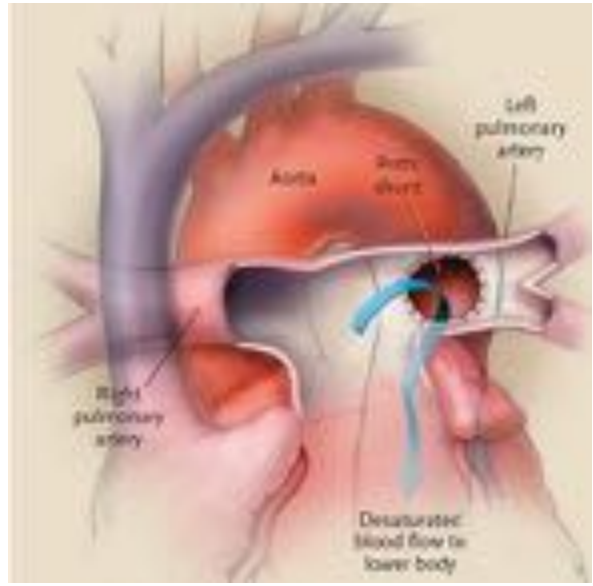
Potts

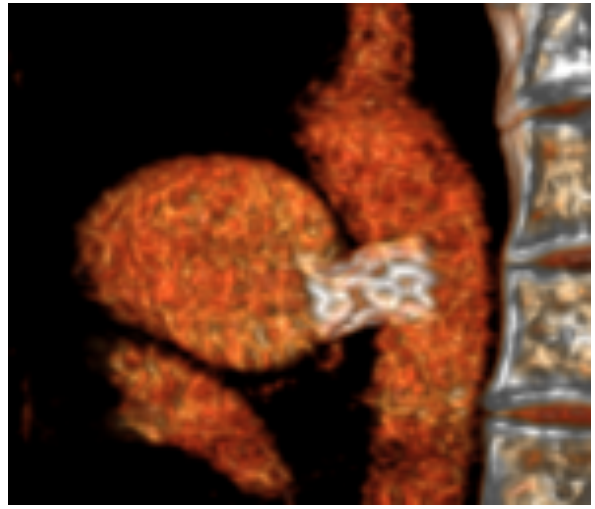

Aorta
Potts shunt
Left pulmonary artery
Right pulmonary artery
Desaturated blood flow to lower body

Potts

- 21 procédure chirurgicale (4 DC)
- 6 stenting de petit canal
- 10 Potts percutanés (3 DC)

- Les décès sont survenus chez des patients opérés trop tard
- AVANT détérioration du VD
- Excellent confort de vie, tous sevrés de la prostacycline





En pratique : HTAP des cardiopathies

- HTAP post-capillaire
  - levée de l'obstacle et disparition de l'HTAP
- HTAP pré-capillaire par shunt
  - Shunt + et PAP < 2/3, chirurgie peu urgente mais avant 2 ans
  - Shunt + et PAP iso, chirurgie urgente 4-6 mois
  - Shunt ± et PAP iso, vérifier la réactivité avant chirurgie +++

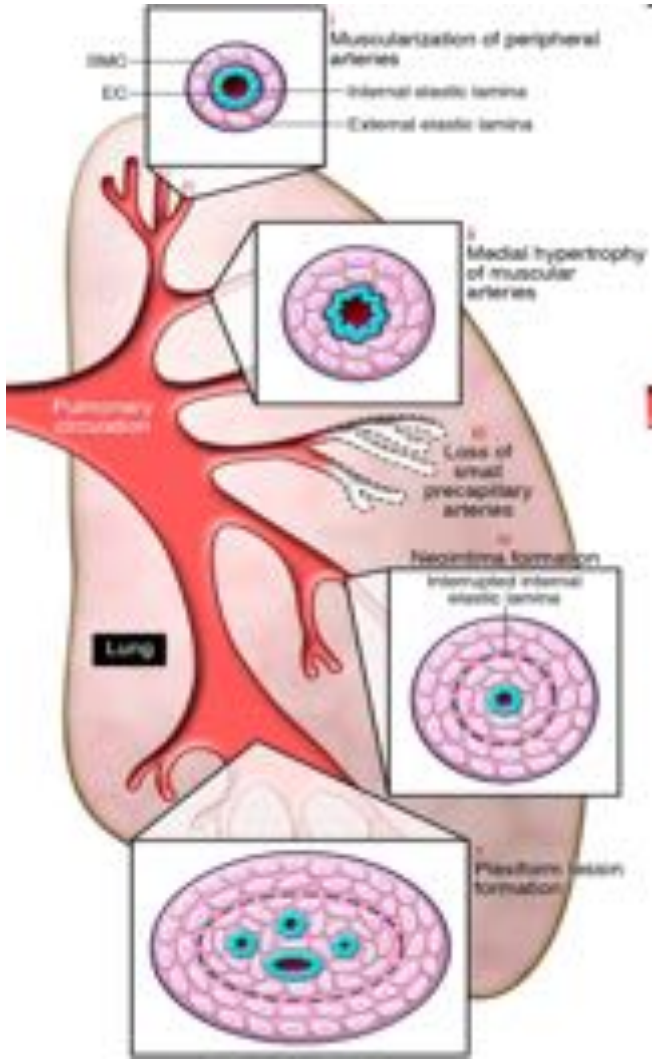
Le meilleur traitement reste la prévention

- 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) : BiT d'emblée ou séquentielle
- Patient en CF 3-4 : TriT d'emblée
- En cas de détérioration sous TriT
  - Potts
  - Transplantation

Understanding mecanisms → traitement



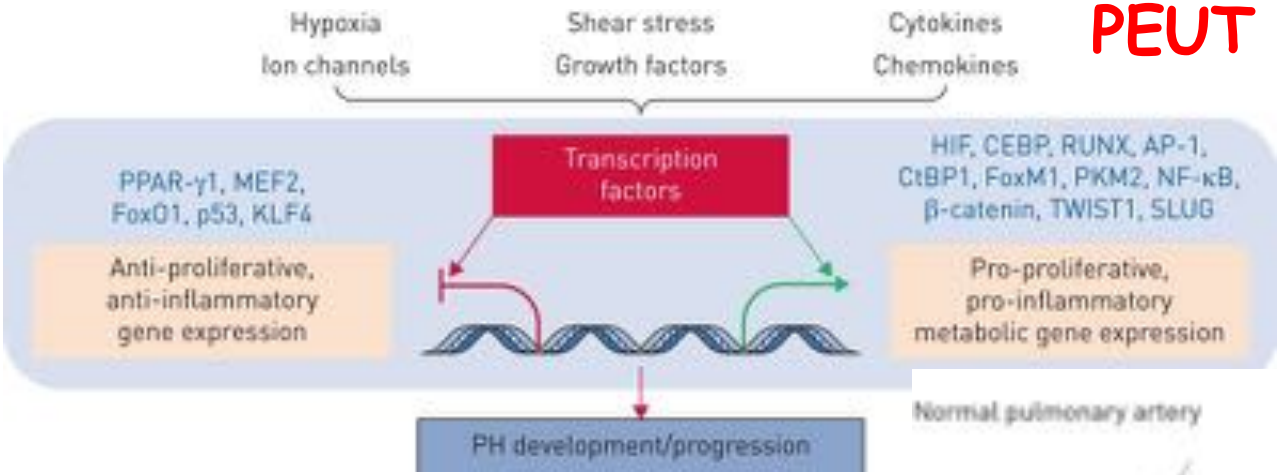
?

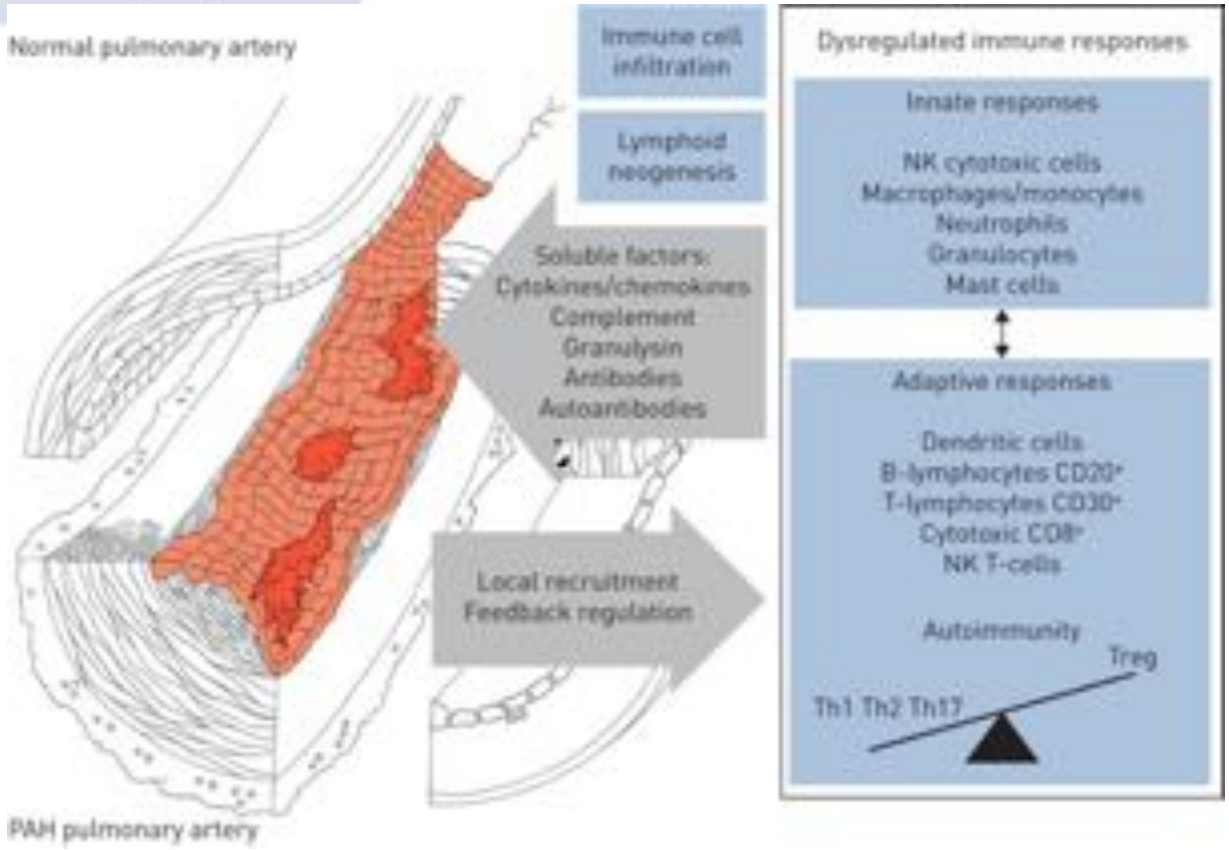
VEGF & Rho-kinases Inhibitors
(Voelkel et al. Cir Res 2007;100:923)

Glivec
(Ghofrani NEJM 2005; Perros AJRCCM 2008)

Apoptotic Dysregulation
Angiogenesis

PEUT ETRE APRES DEMAIN?





Humbert M et al. ERJ 2019

conclusions

- Toujours raisonner et reprendre la physiologie
- 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