



# HTAP de l'enfant

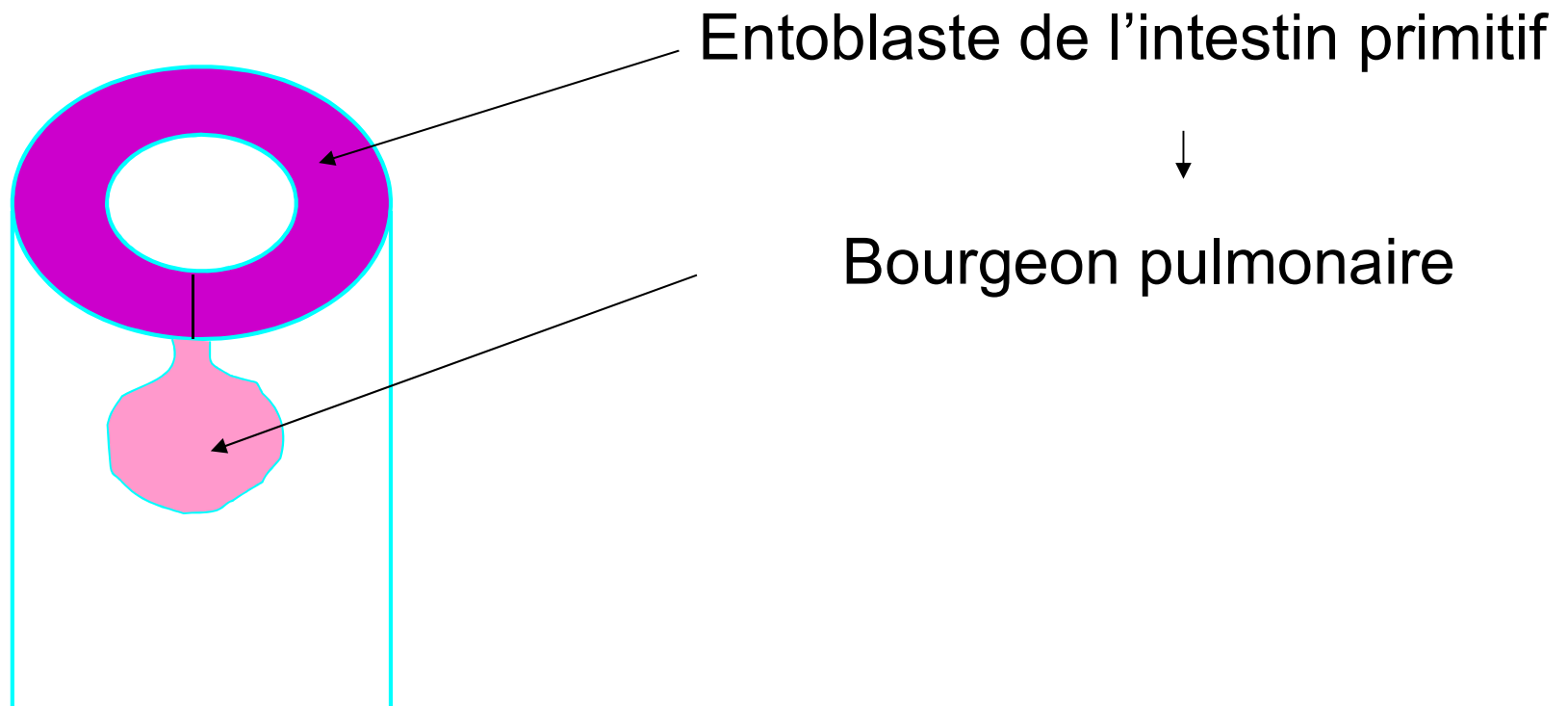
Marilyne Lévy,  
Unité Médico-Chirurgicale de CardioPédiatrique, **M3C** - Necker  
**UE3C**, Paris



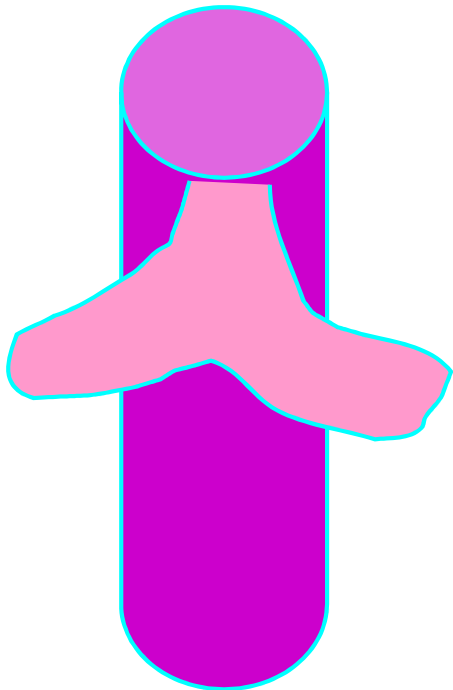
- Bref rappel embryologique
- Circulation foétale et adaptation post-natale
- Adaptation de la circulation pulmonaire
  - aux variations physiologiques de débit
  - aux situations pathologiques
- Cas particulier de la circulation de Fontan
- Etiologie
- Données de recherche
- Traitements

# Bourgeon pulmonaire - diverticule respiratoire

**J22**

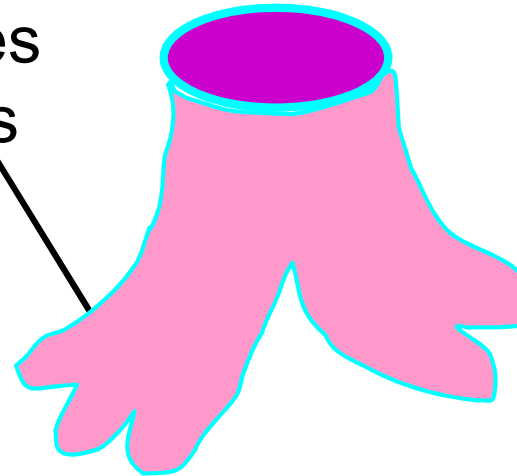


# Bourgeons pulmonaires



**J26-28**

Bourgeons  
bronchiques  
secondaires



**J30**

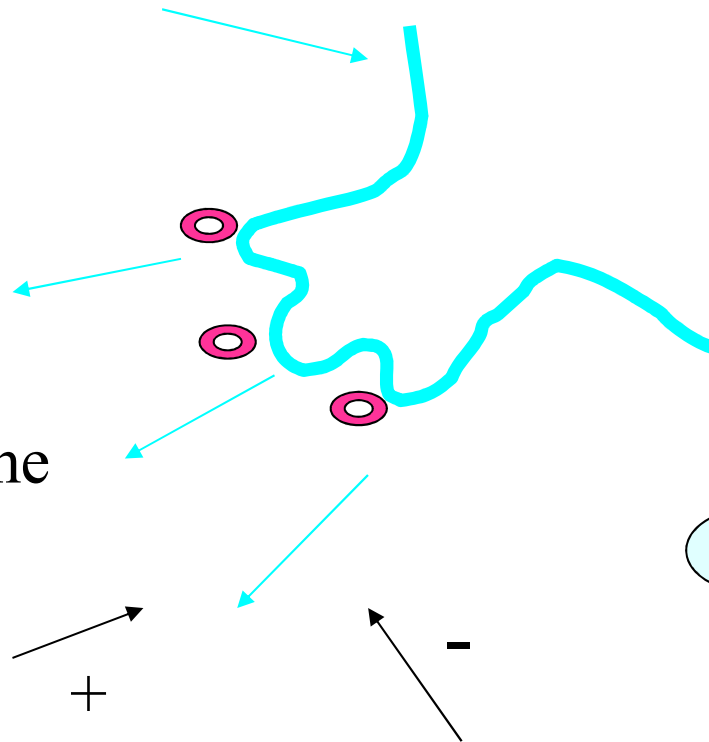


# Stade embryonnaire

Cellules mésench

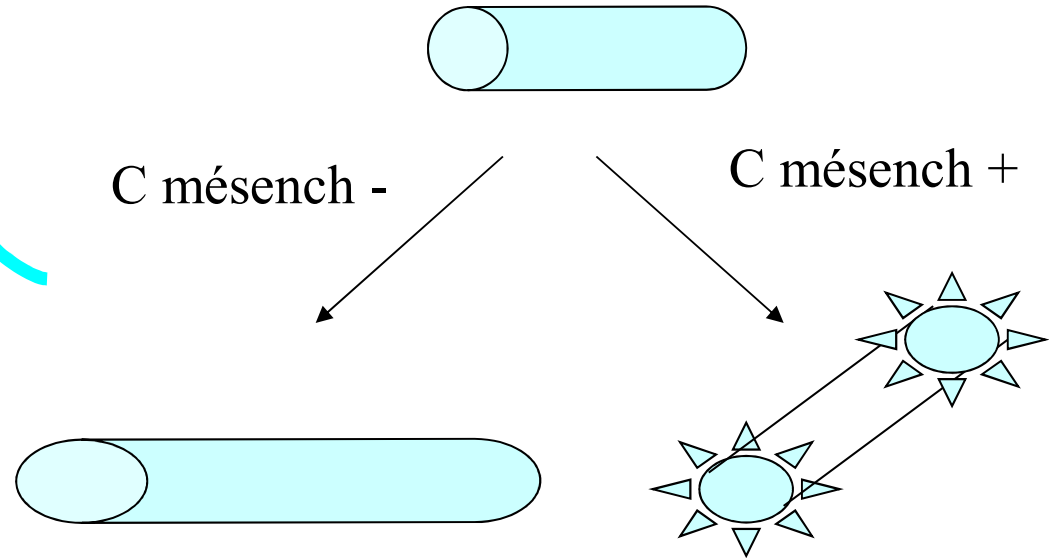
Mésenchyme

Gli protéines  
Fibronectine  
Tyrosine kinase

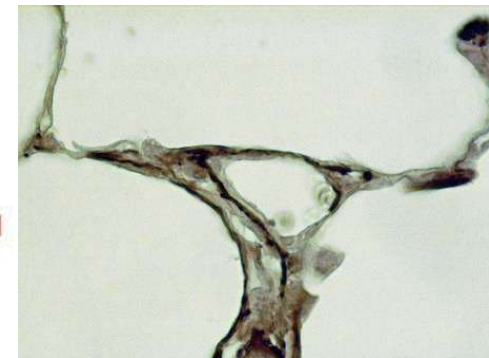
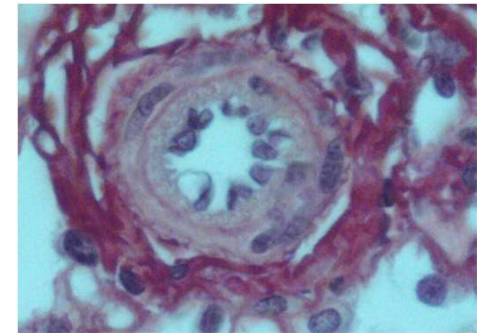
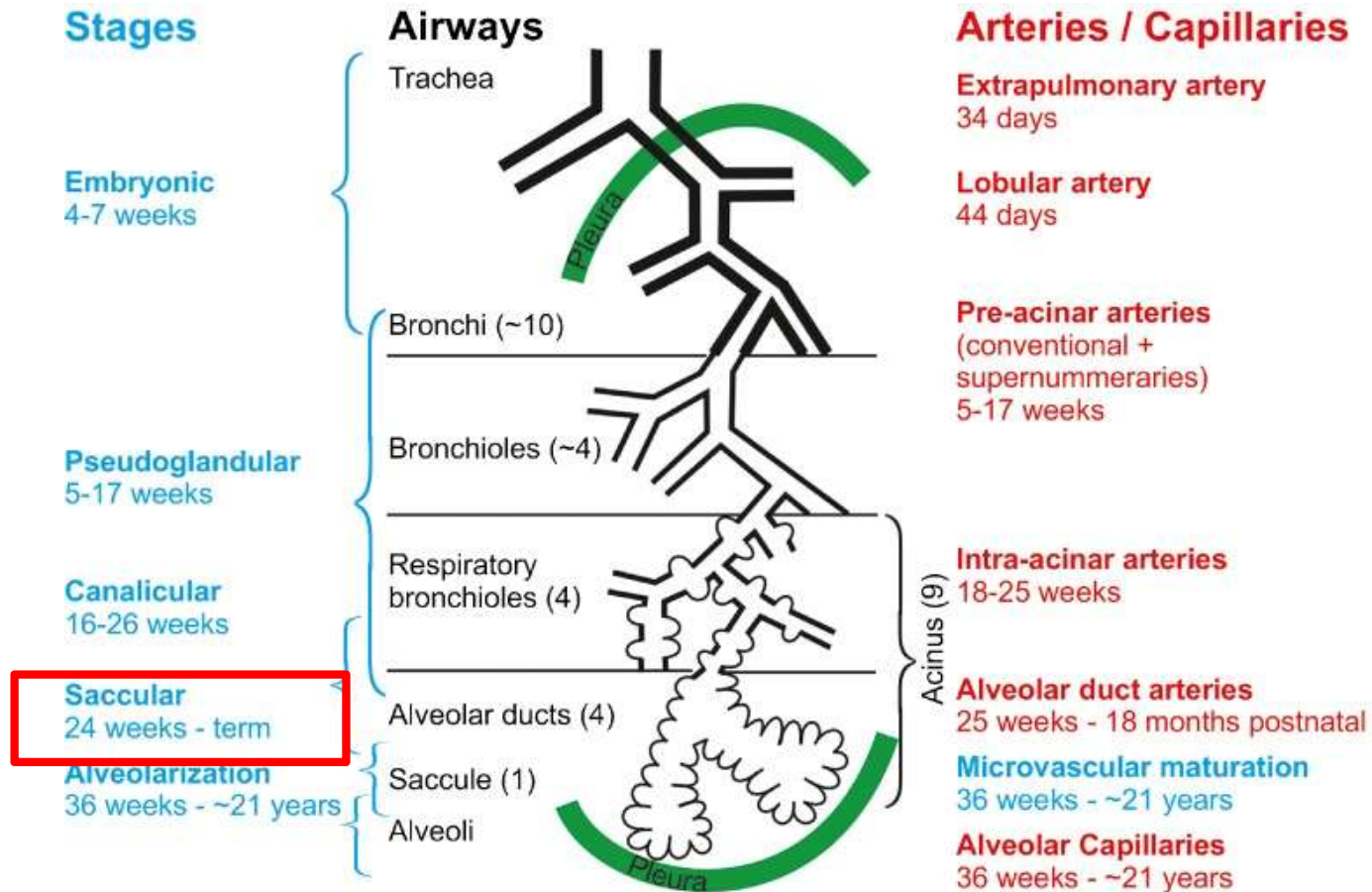


C mésench -

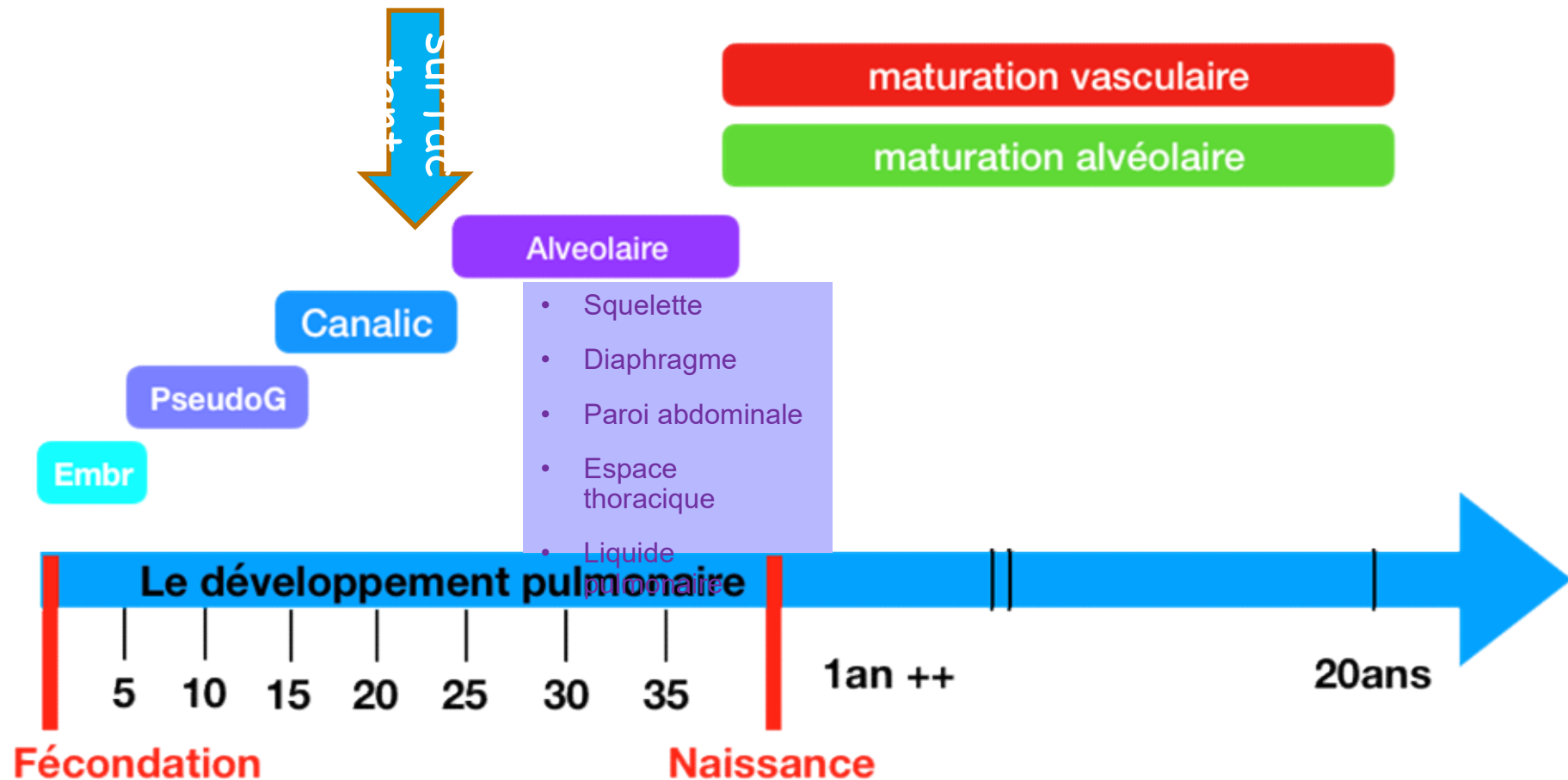
C mésench +



# Pulmonary dvlpnt : Airways//vessels



# Le poumon est loin d'être terminé à la naissance



# Facteurs extrinsèques

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

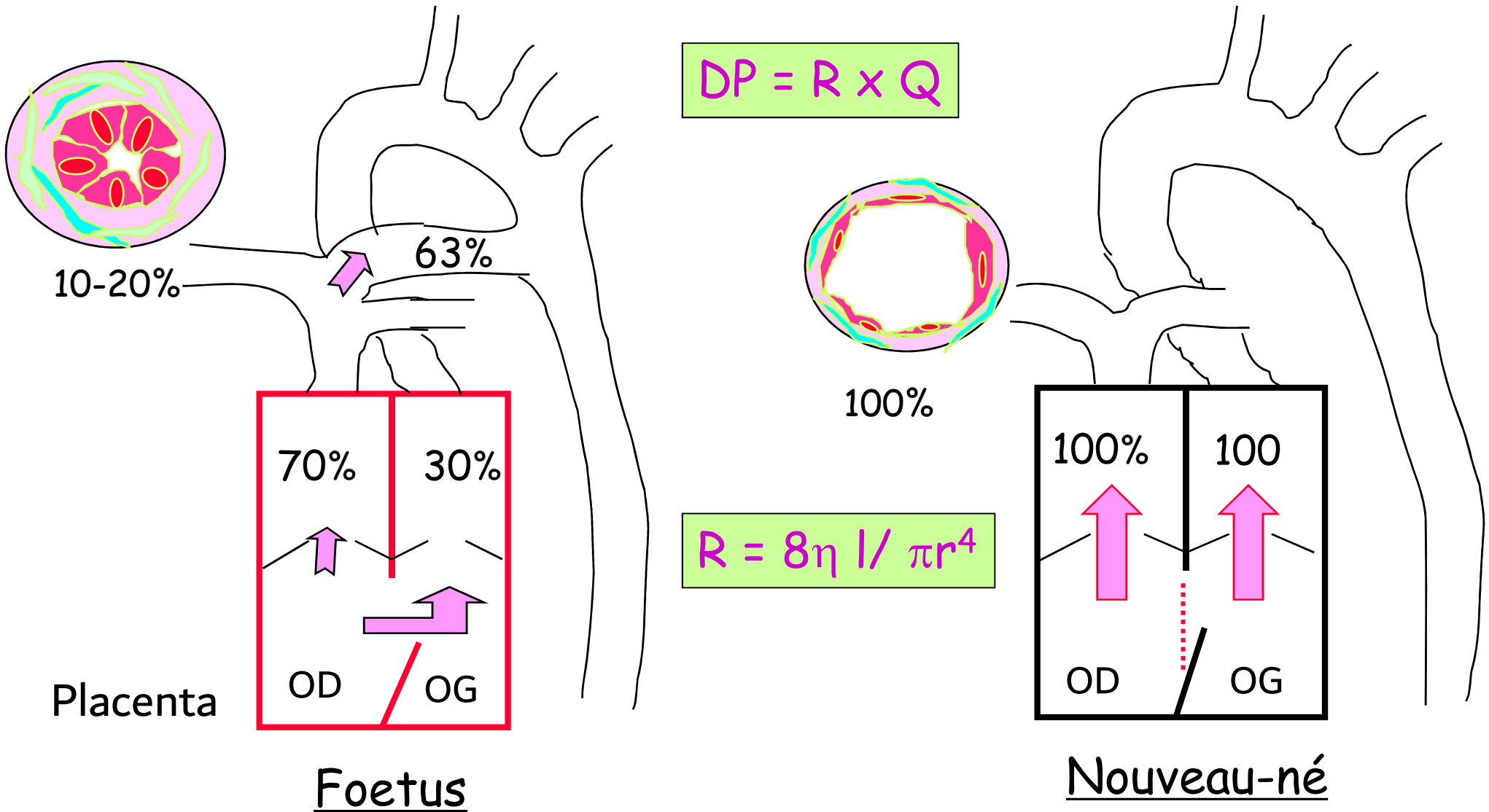
# Poumon « mature et fonctionnel »

- 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

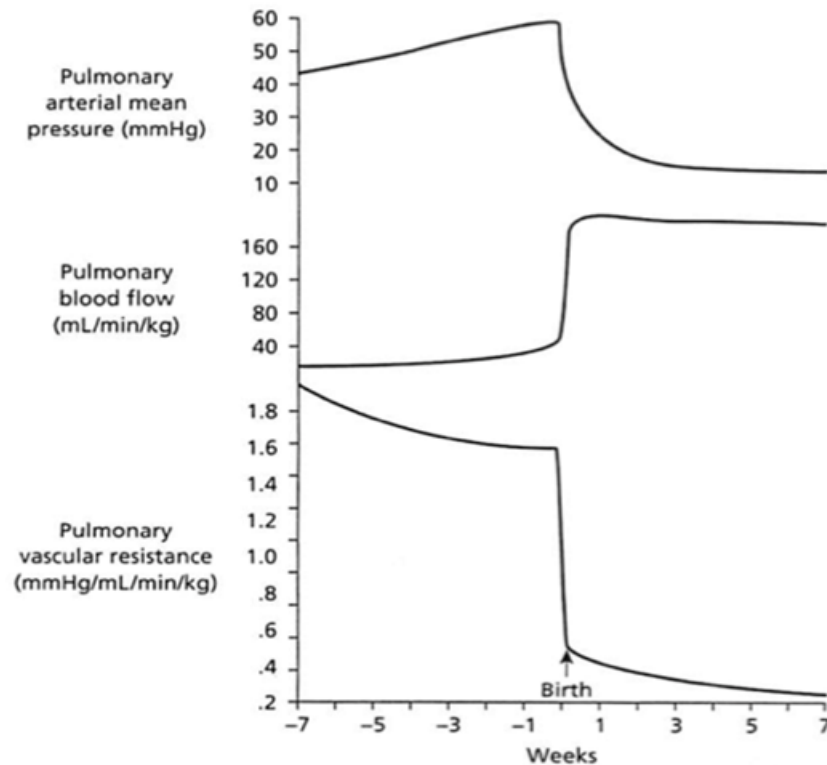


# Circulation pulmonaire périnatale

PAP élevées

Légère  
baisse des  
RVP  
en fin de  
grossesse

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.

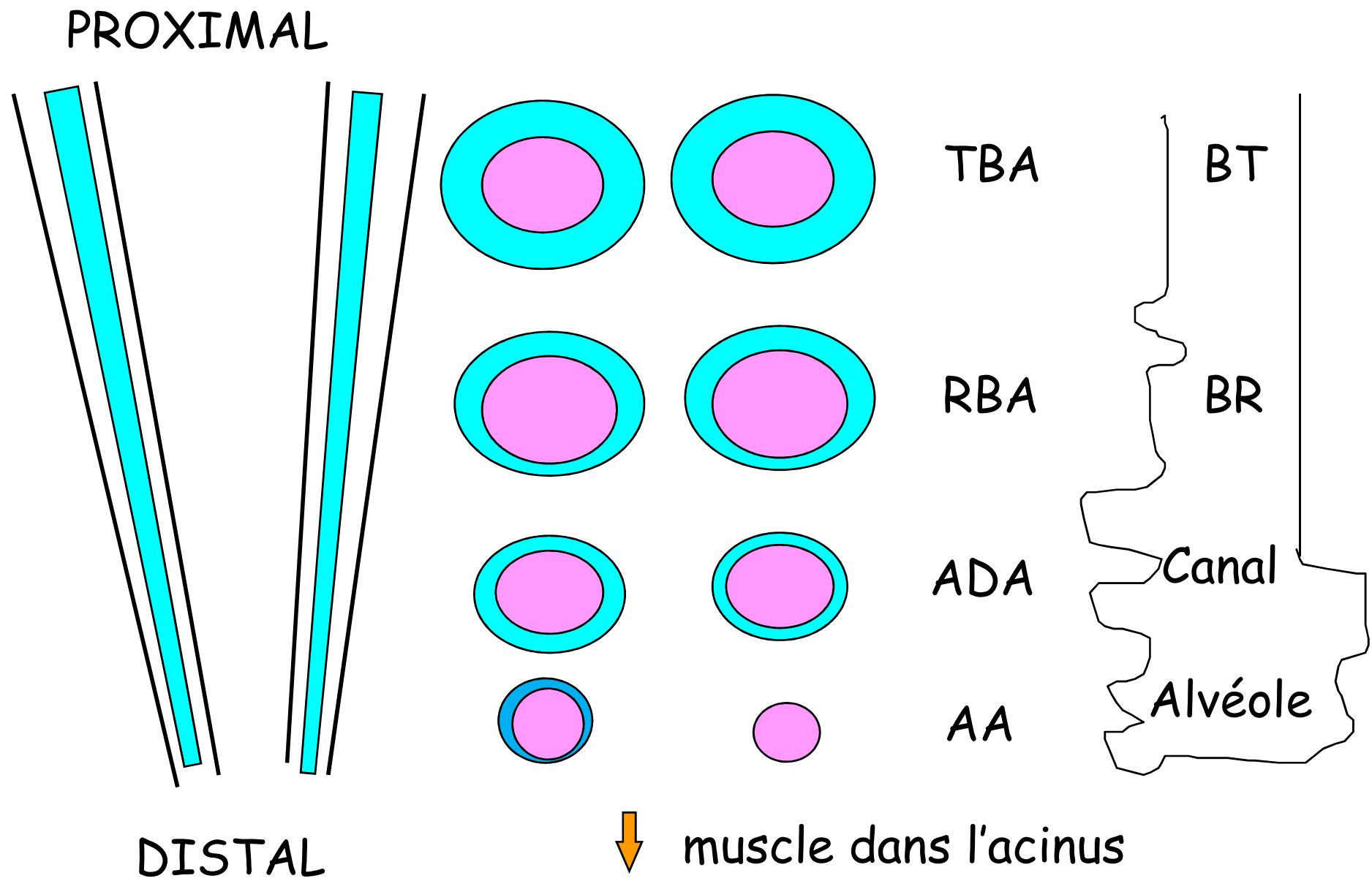


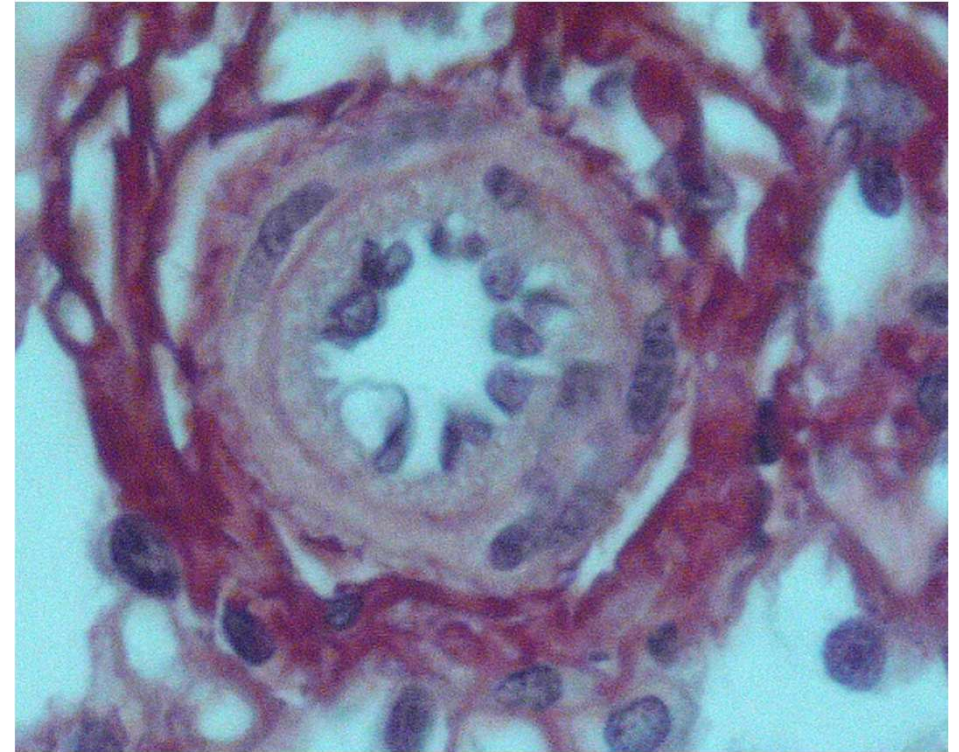
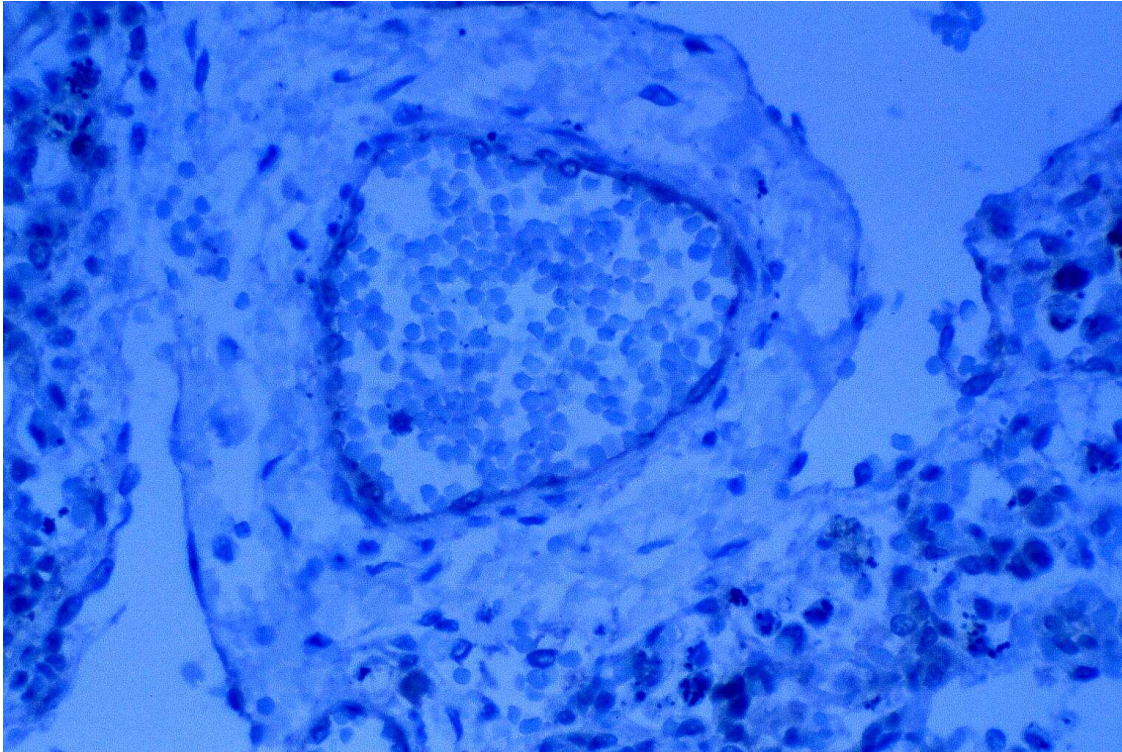
$$P = Rvp \times Qp$$



# 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.

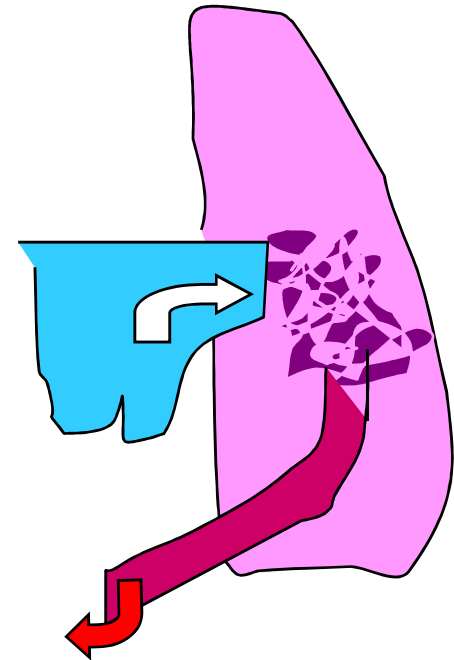




Artériole hyper-réactive  
Hypoxie  
Aspiration  
Infection  
Modification Qp

# HTAP : définition

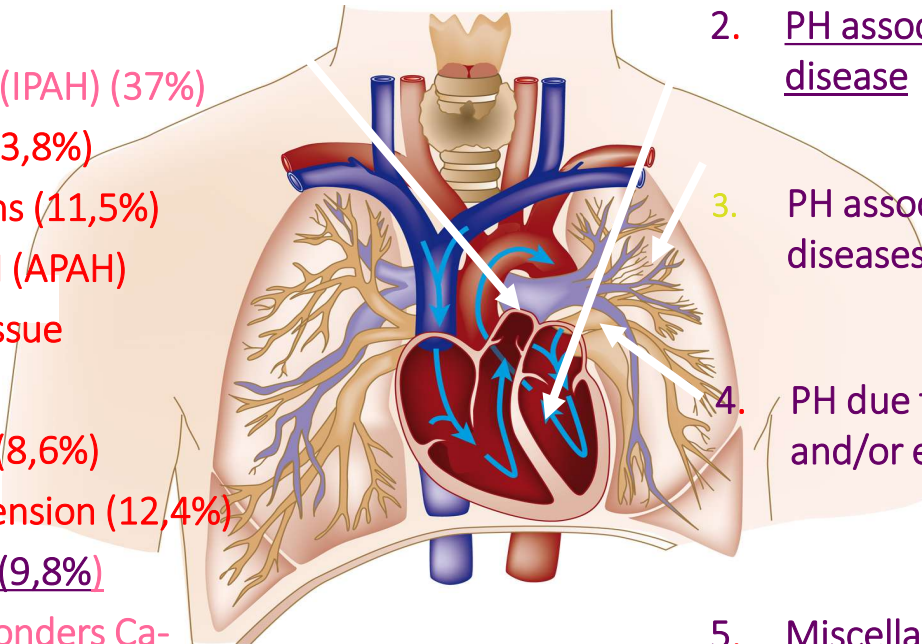
- PAP élevée >20mmHg
- entrée / **poumon** / sortie
- $\overline{PAP} - \overline{POG} = RVP \times QP$
- $RVP = \alpha \eta l / \pi r^4$



# Classification – WSPH - Nice 2018

## 1. PAH - HTAP

- 1.1 Idiopathic PAH (IPAH) (37%)
- 1.2 Heritable PAH (3,8%)
- 1.3 Drugs and toxins (11,5%)
- 1.4 Associated PAH (APAH)
  - Connective tissue disease (15%)
  - HIV infection (8,6%)
  - Portal hypertension (12,4%)
  - CHD (shunts) (9,8%)
- 1.5 long term responders Ca-
- 1.6 PVOD; capillary dysplasia
- 1.7 Persistent PH of the newborn



## 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 (sarcoïdose, hystiocytose X, HTP segmentaire..)



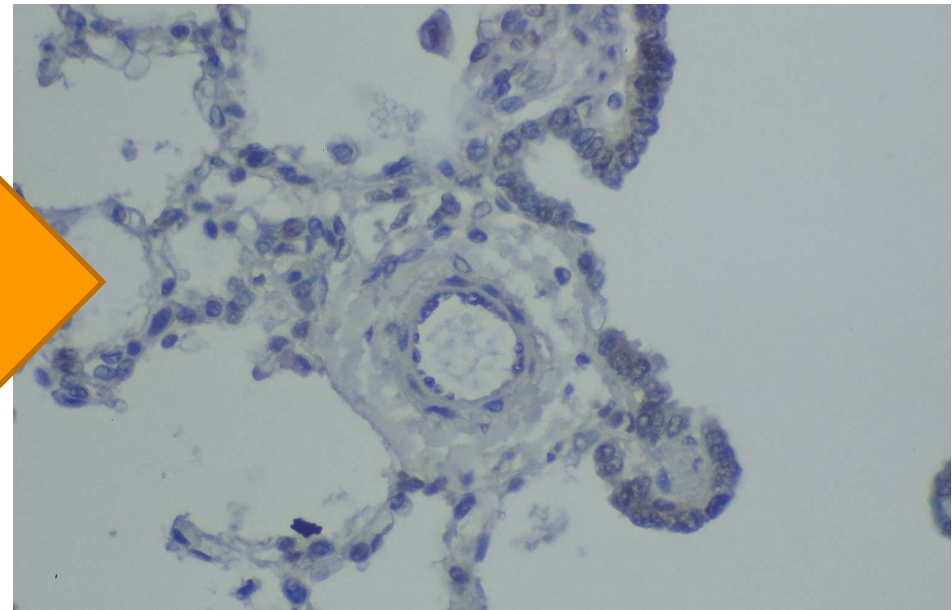
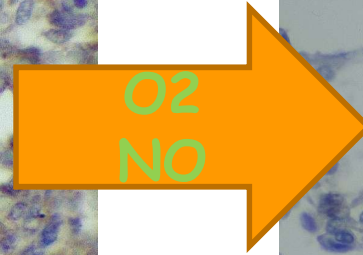
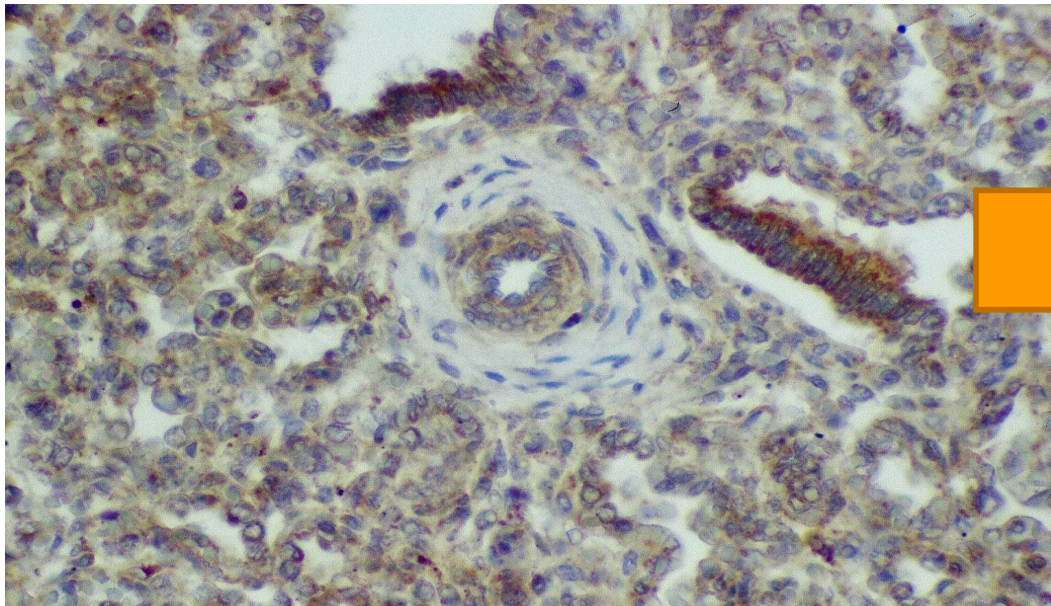
# HTP chez l'enfant : causes

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

# HTAP Néonatale

- URGENCE : éliminer un RVPAT
- Hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né : 6‰ - résolutive
- 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

# Retard de maturation des artérioles pulmonaires: 6‰



Artériole de type foétale  
anormalement « muscularisée »

Artériole mature

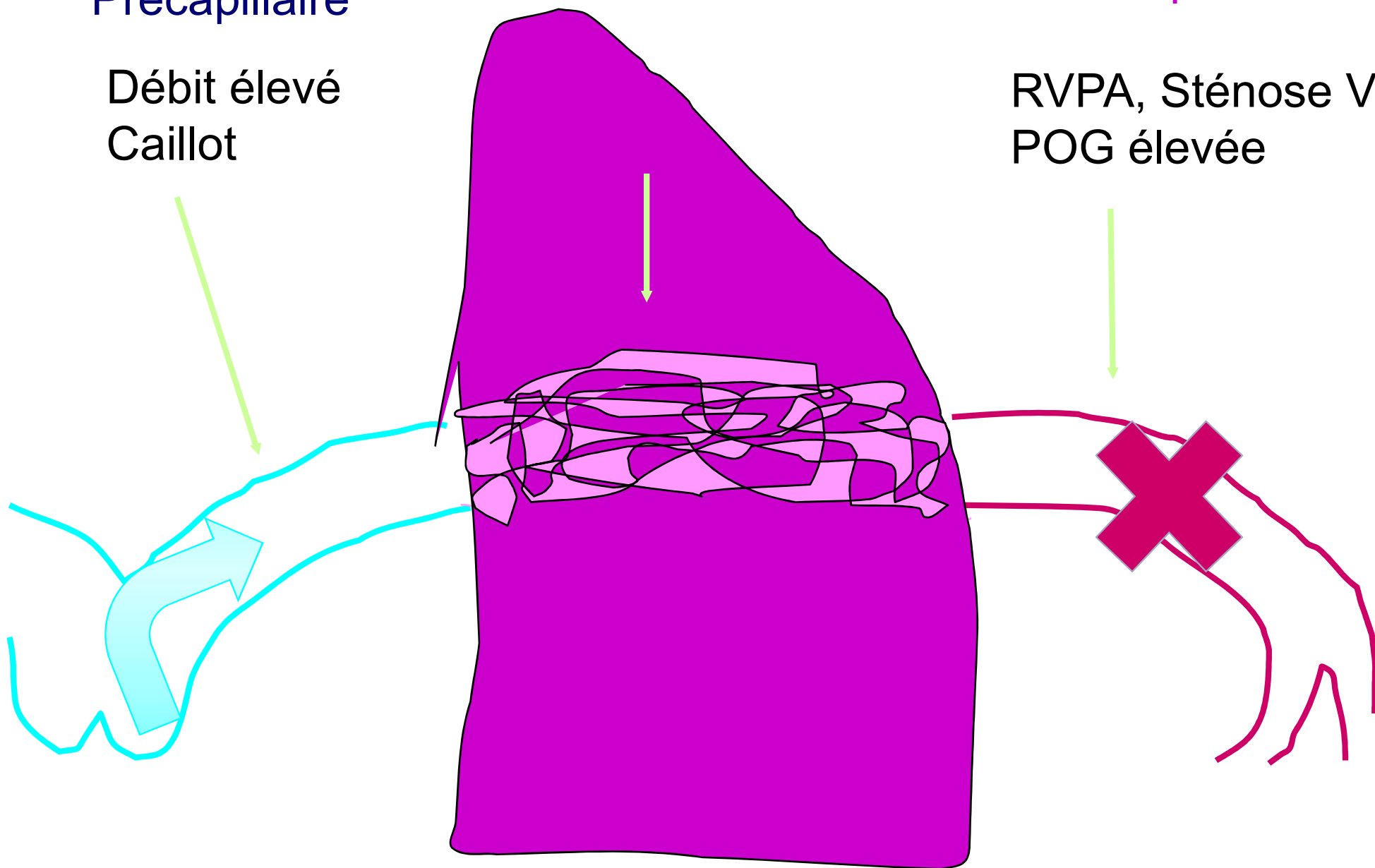


Précapillaire

Débit élevé  
Caillot

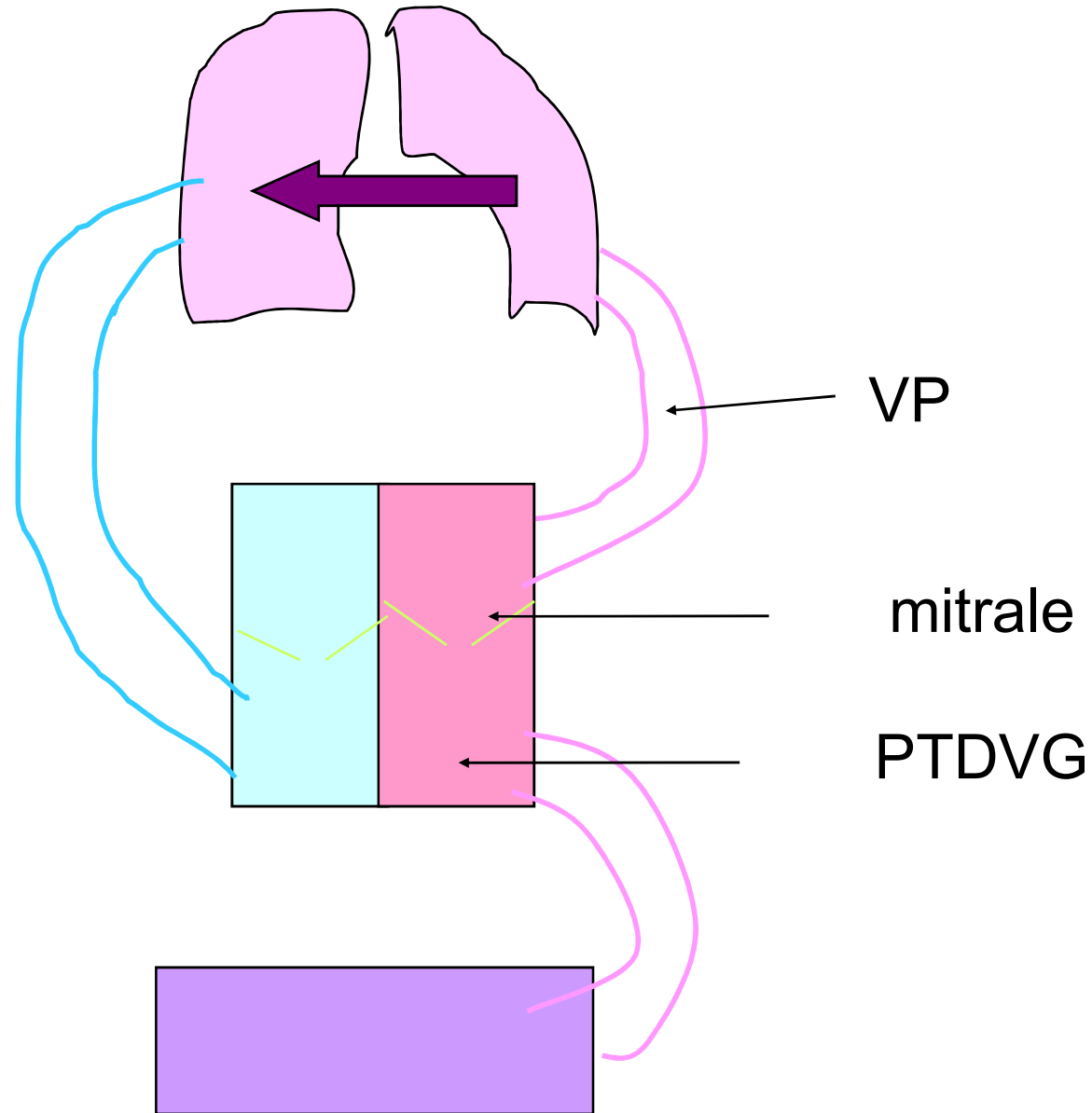
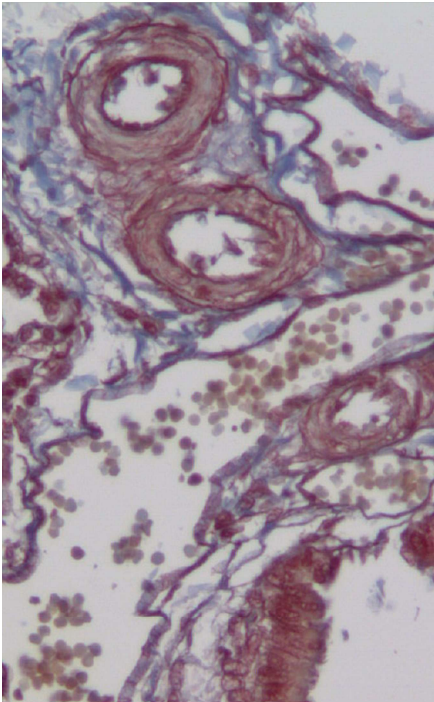
Post-capillaire

RVPA, Sténose VP  
POG élevée



## Post-capillaire – Groupe 2 Retentissement d'amont

TOUJOURS  
REVERSIBLE



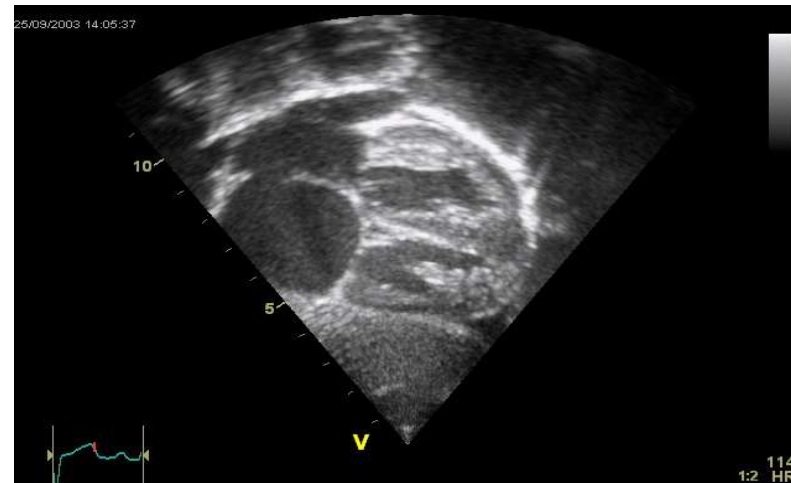
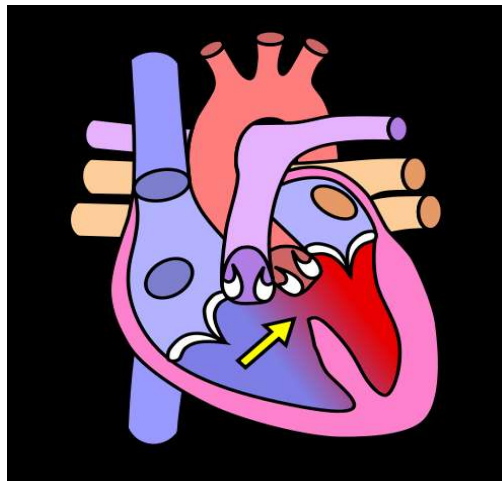
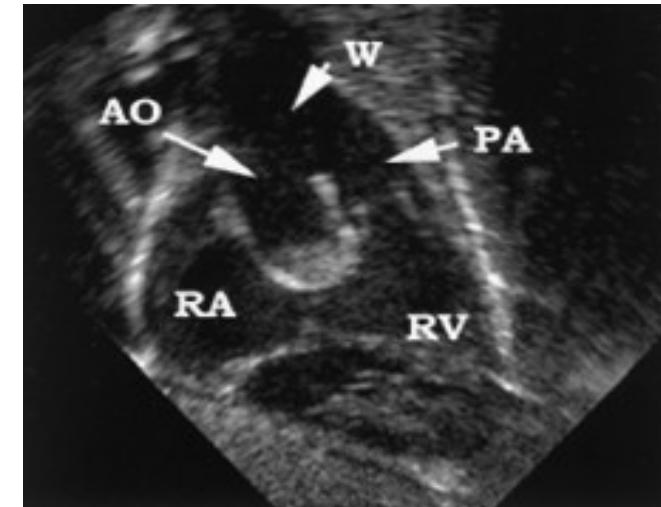
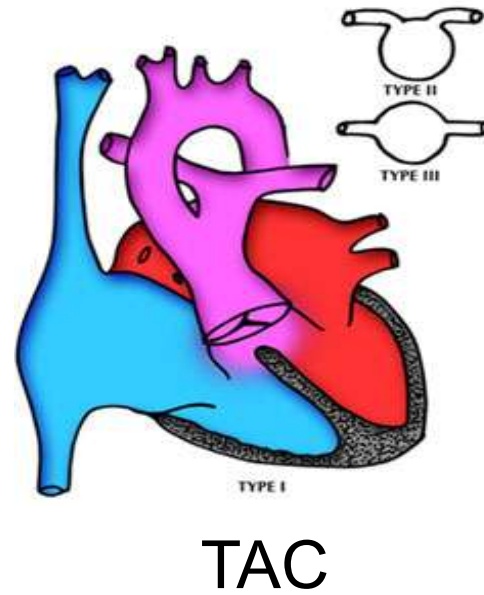
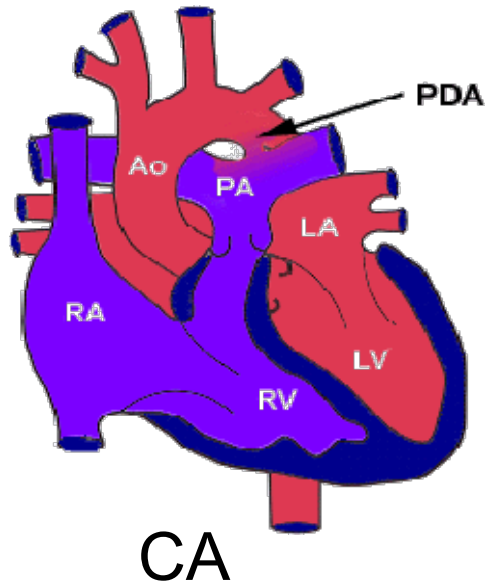
# HTAP par atteinte du lit vasculaire pulmonaire

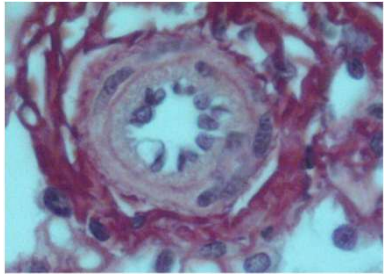
CPC post embolique - Cirrhoses avec HT portale – Anoréxigènes

- HTAP par shunt gauche-droite
- HTAP idiopatique / Evolution variable mais pc catastrophique
  - Survie médiane 10 mois avant les traitements
  - Aucun traitement curatif
  - Nouvelles cibles thérapeutiques : couteuses et incertaines
  - Transplantation cœur-poumons : éthique chez le petit ?

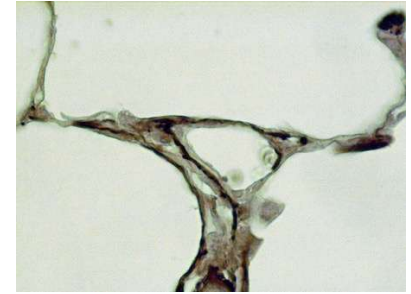
# Shunt G-D

a  
r  
t  
é  
r  
i  
e  
l





# Le shunt dépend des RVP

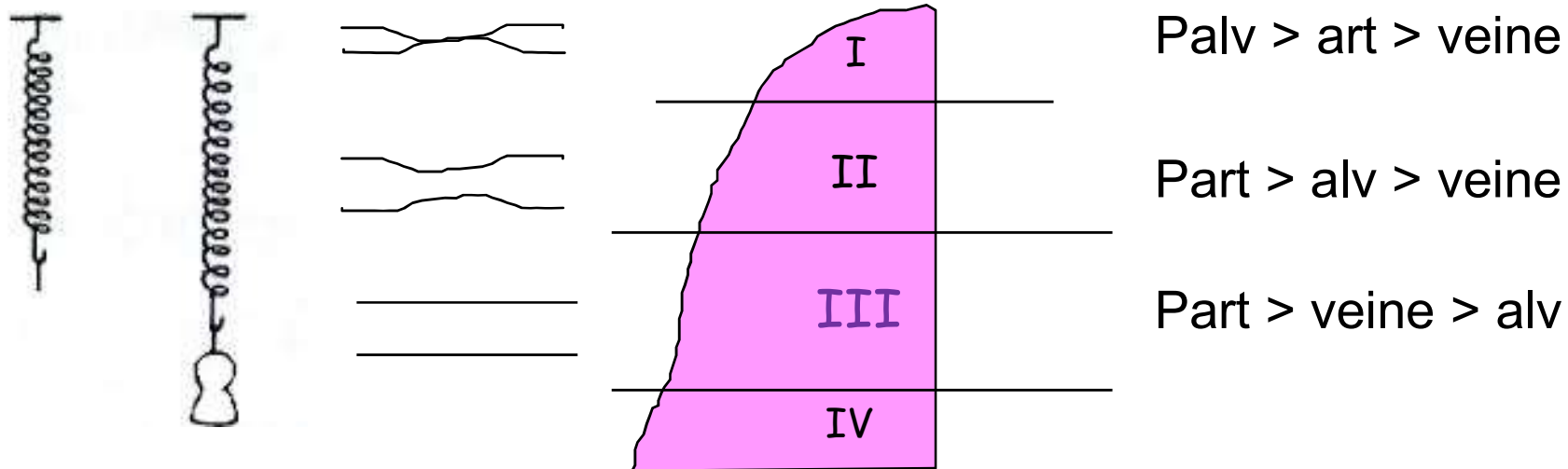


- RVP élevées à la naissance
  - Le débit ne peut franchir les poumons
  - Faible retour veineux pulmonaire
  - Cavités gauches non dilatées

- A la baisse des RVP
  - Apparition des signes de shunt
  - Hypervascularisation pulmonaire avec signes respiratoires
  - Gros retour veineux pulmonaire
  - $R = 8\eta l / \pi r^4$  dilatées
  - Shunt majoré par l'anémie

# Adaptation de la circulation aux variations du QP

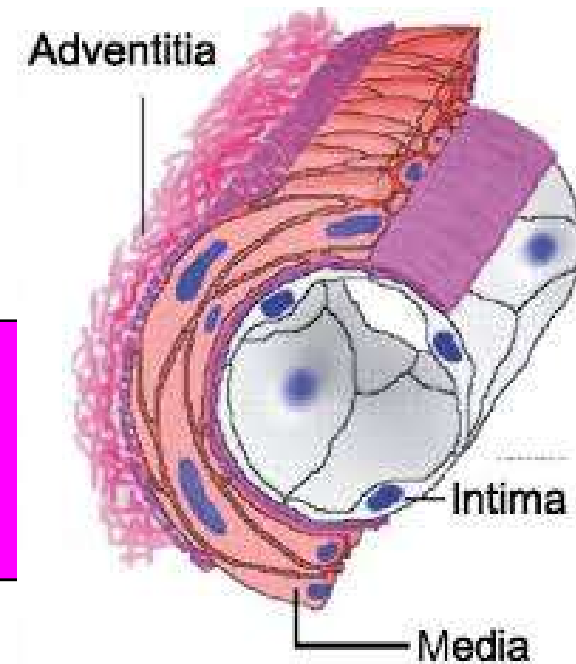
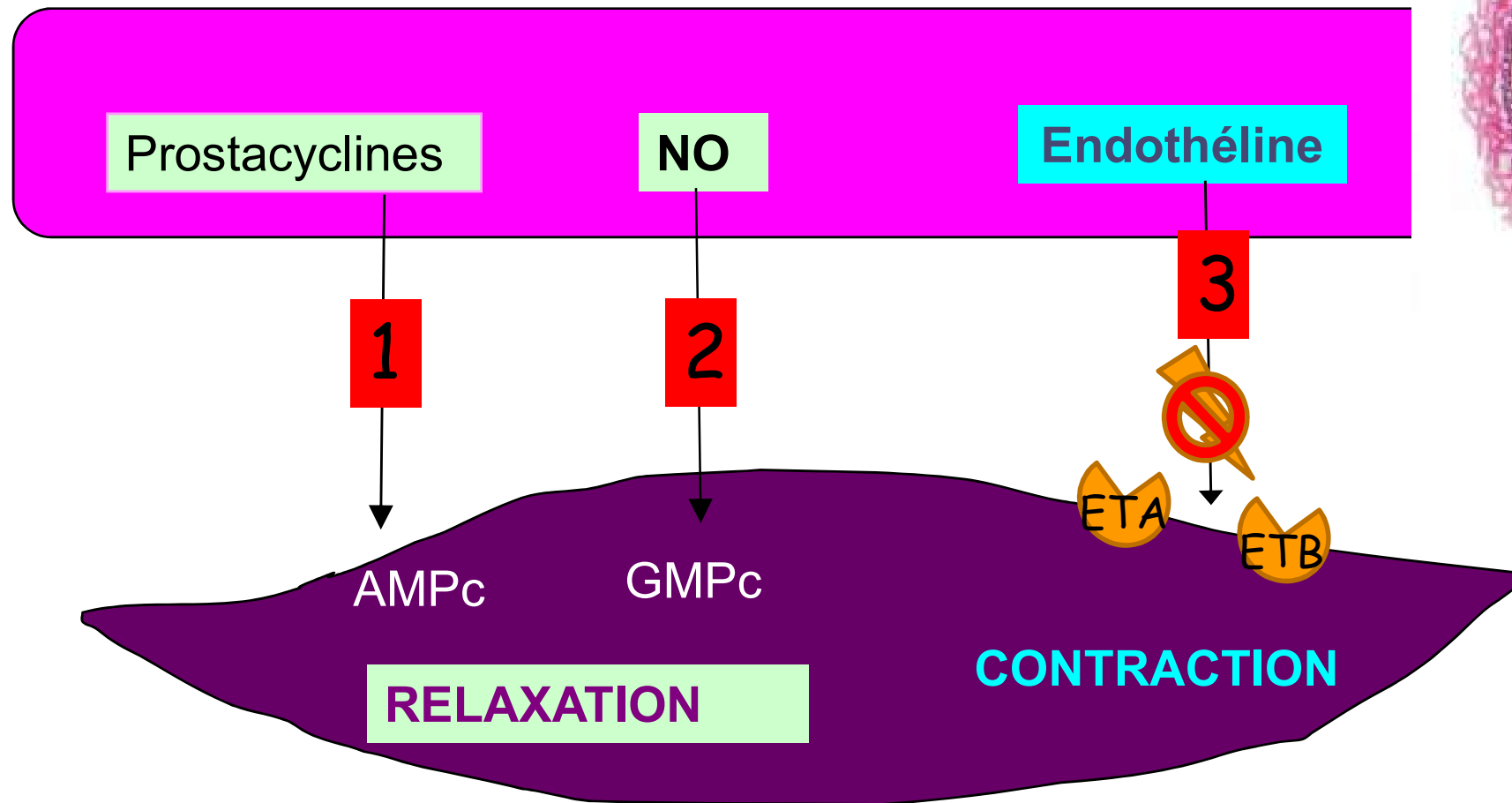
- 1 Le recrutement vasculaire : zones de West



# Adaptation de la circulation aux variations du QP

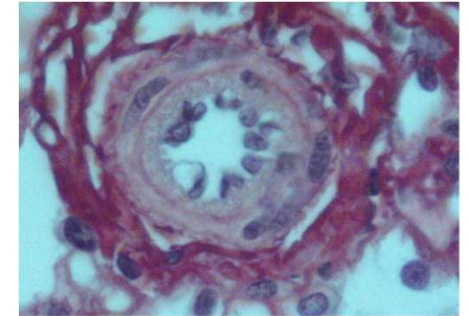
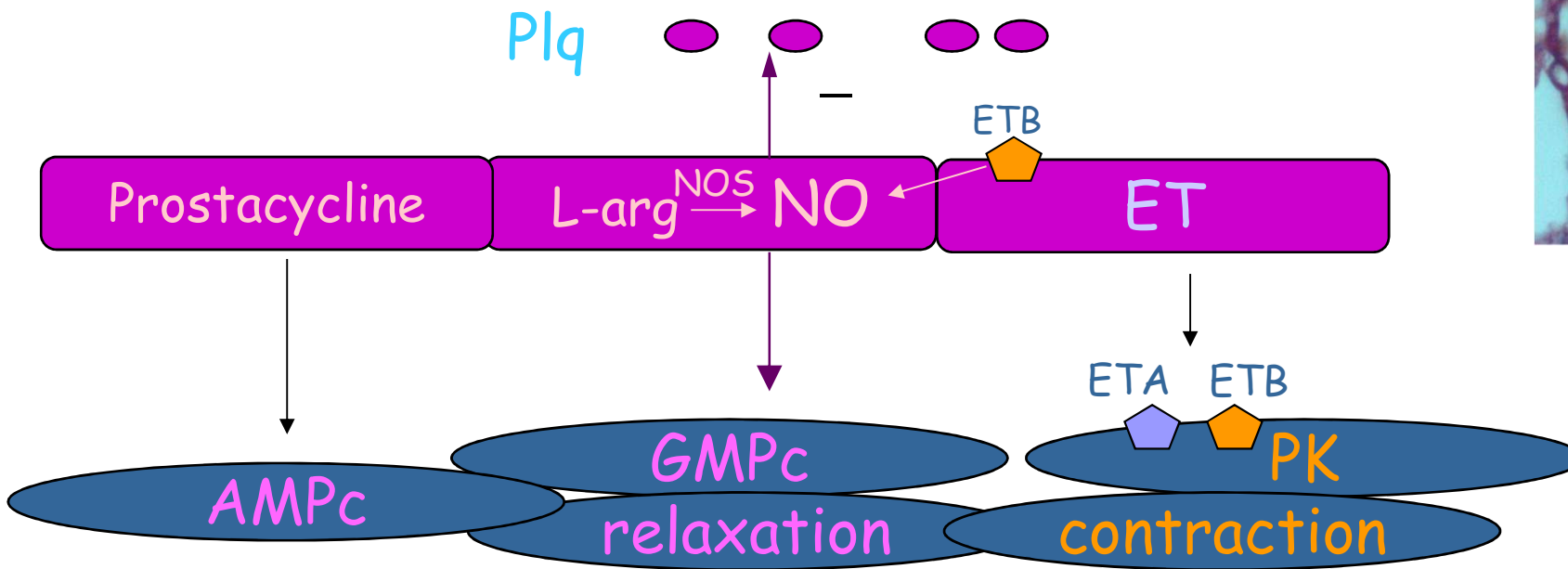
- 2 Le couple cellule endothéliale/ CML

# Endothélium et tonus vasculaire





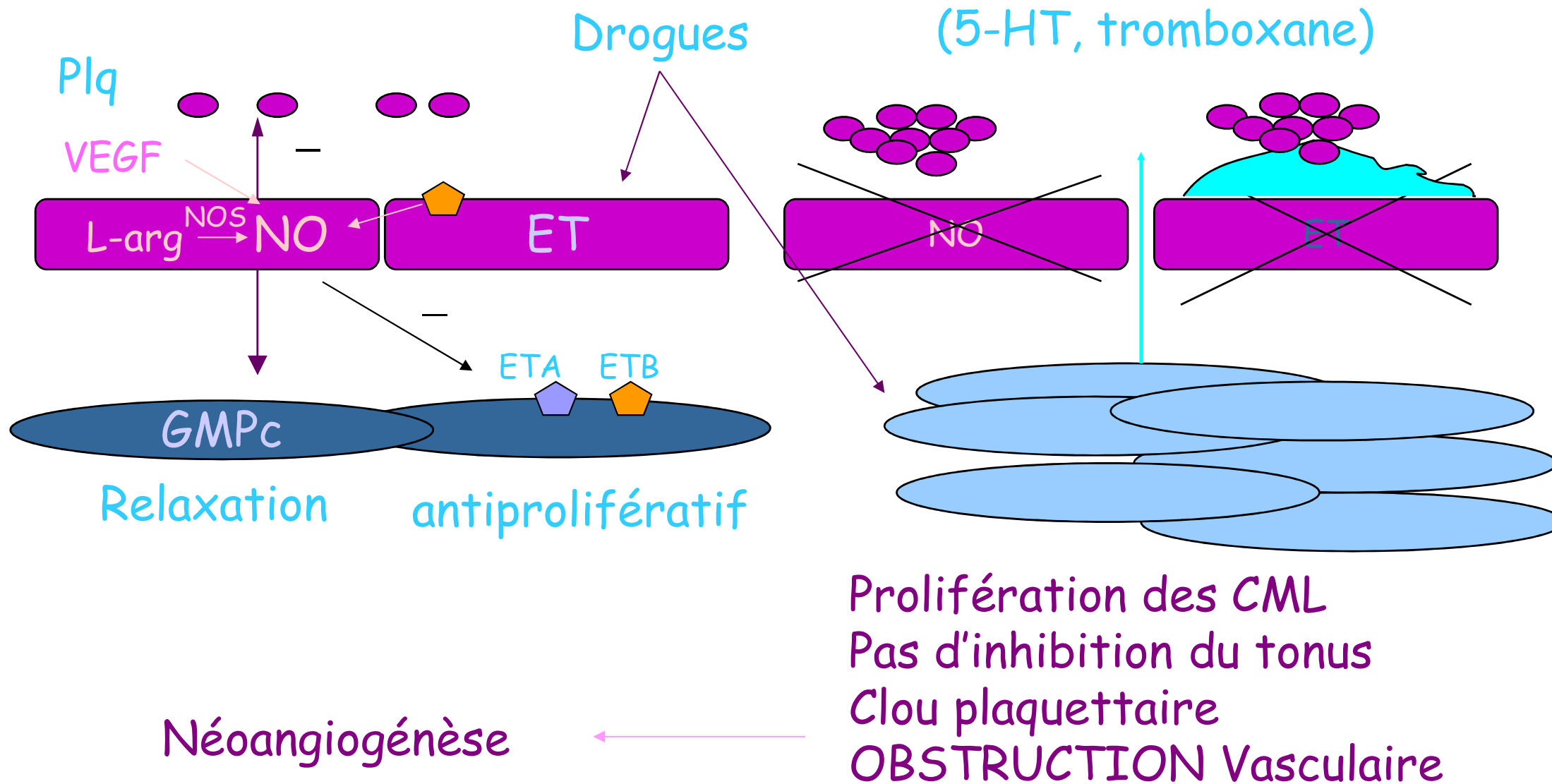
# Endothélium et tonus vasculaire



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

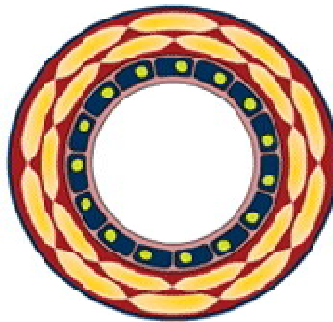
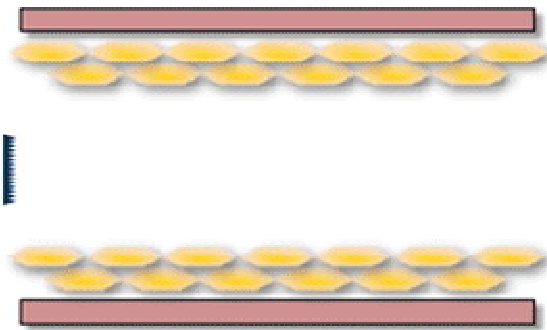
Endothéline (ET):  
Vasoconstricteur (PK)  
Pro-fibrosant  
Effet mitotique sur les CML

# Dysfonction endothéliale

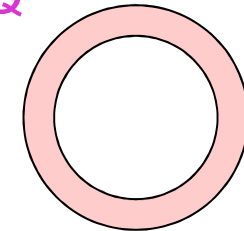


# Endothelial dysfunction

- $DP = R \times Q$
- Débit  $\rightarrow$  Shear stress  $\rightarrow$  activation endothéliale  $\rightarrow$  Vasodilatation : baisse des résistances :  $R = 8\eta l / \pi R^4$
- Limiter la tension pariétale : Hypertrophie de la media
- A  $\pm$  long terme  $\rightarrow$  **dysfonction endothéliale** et diminution des signes de shunt



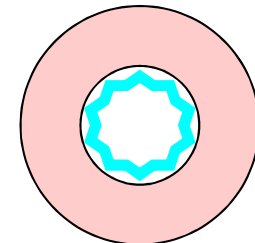
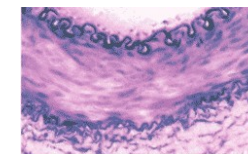
$$DP = R \times Q$$



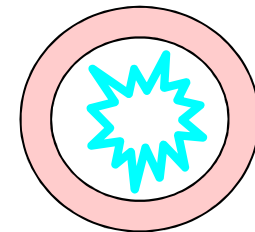
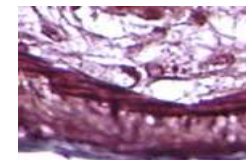
1

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

$$T = P/2e$$



2



3

# HTAP précapillaire :

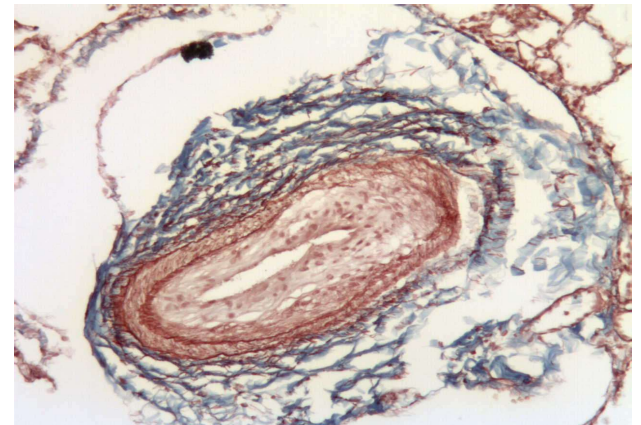
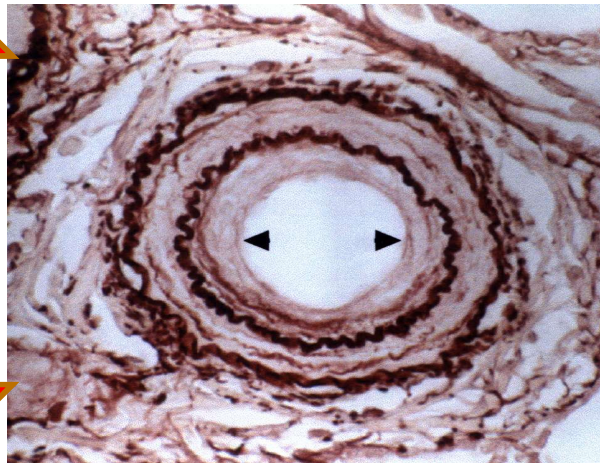
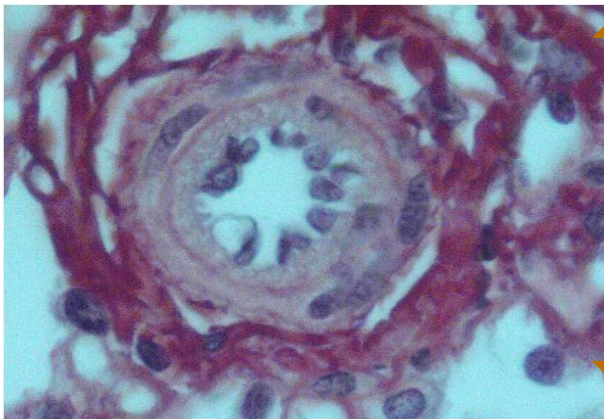
## Etapes évolutives imprévisibles dans le temps et dans la gravité

shunt artériel > ventriculaire > auriculaire

HTAP réversible

et

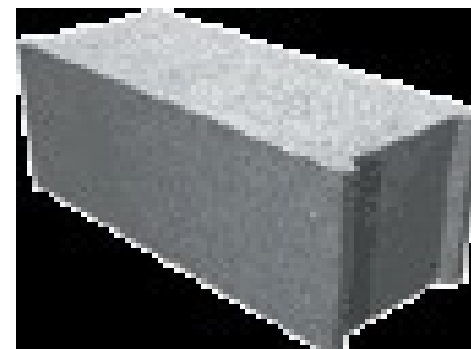
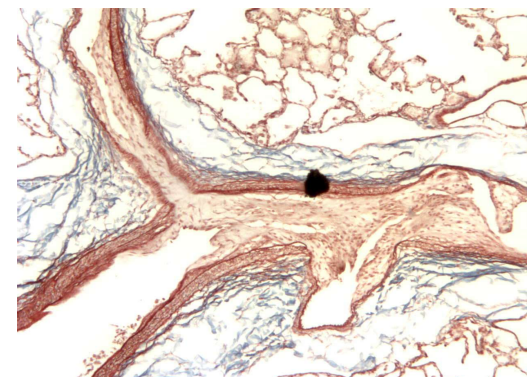
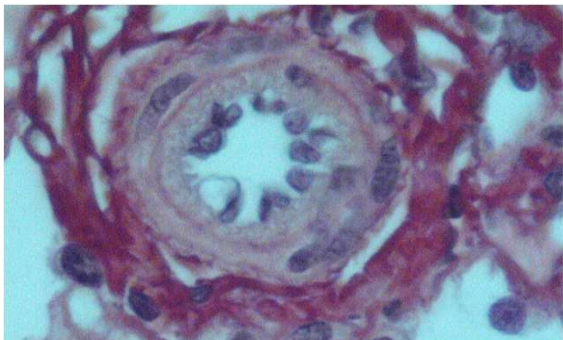
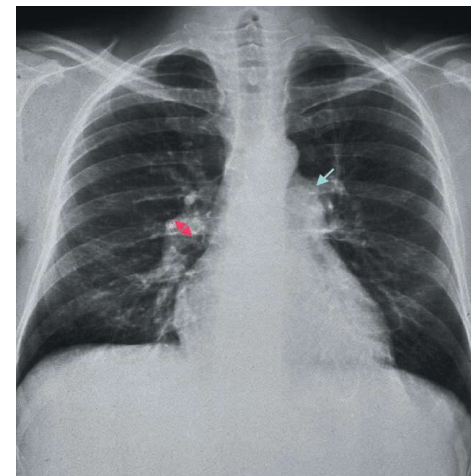
HTAP irréversible



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

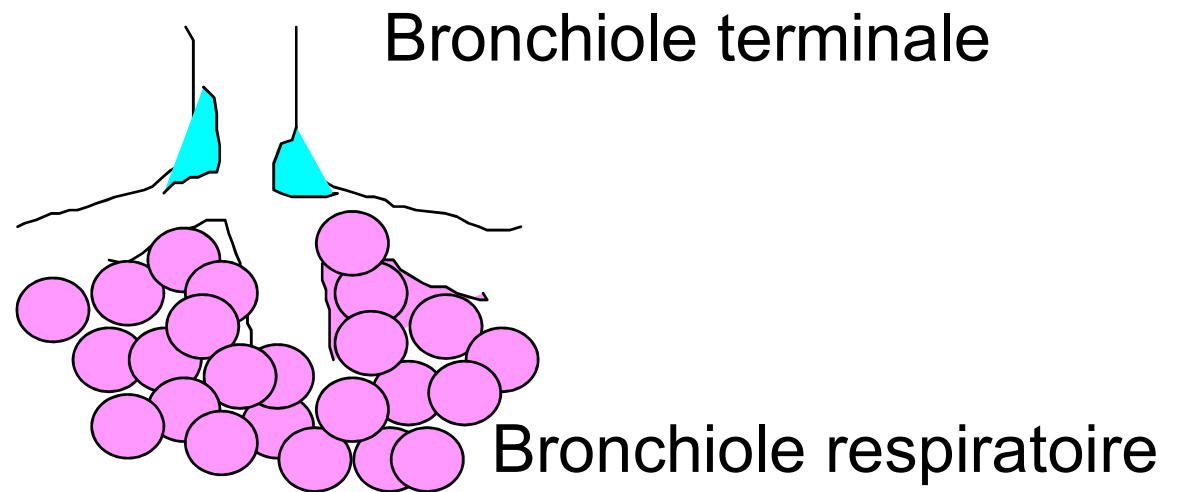
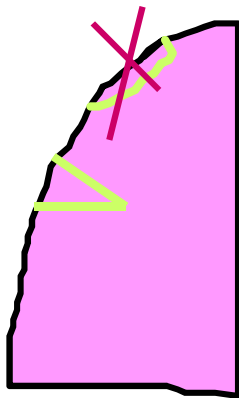
REGRETS ?

# Intérêt de la biopsie pulmonaire

- Quantifier le remodelage
  - Prolifération ou fibrose intimale
  - événements 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

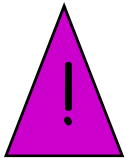
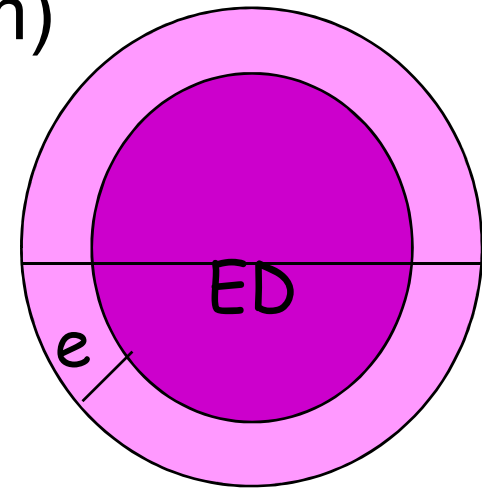


Colorations spéciales pour les fibres élastiques ( media)  
Examen agressif



# Etude histomorphométrique

- % épaisseur pariétale : TBA, RBA, ADA, AA
  - nombre d'artérioles distales / alvéoles
- GRAND NOMBRE D'ARTERES (40 au minimum)
- lésions intimaes?
  - degré de réversibilité +++

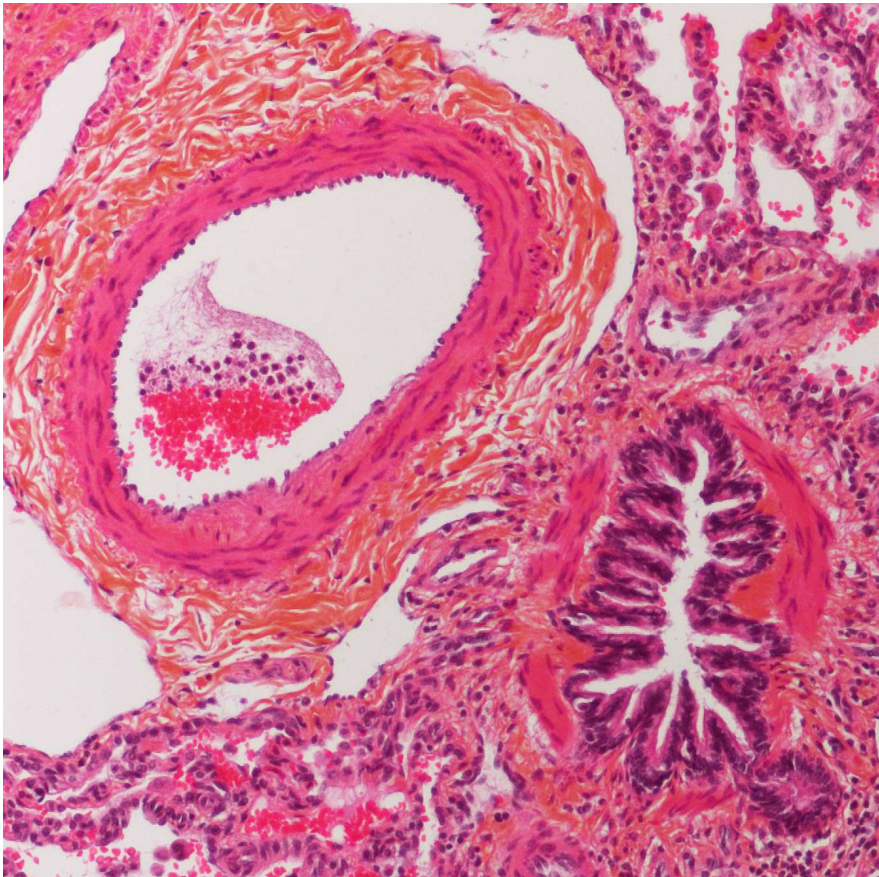


Lésion réversible # lésion bénigne

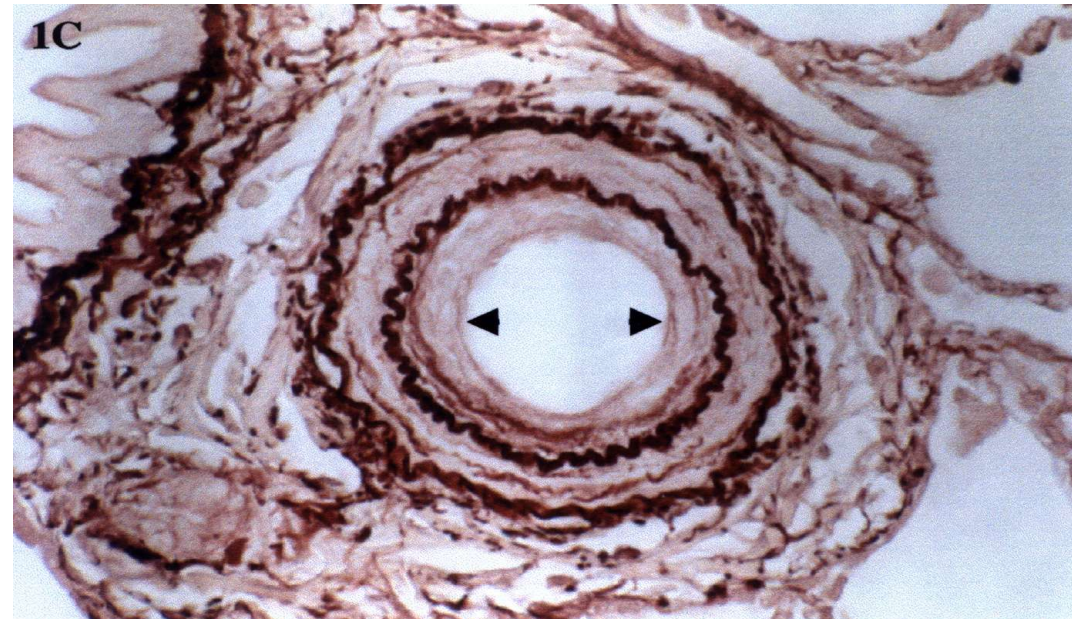
Hypertrophie isolée de la média      vasoconstriction

hypoxémique en post-opératoire, CRISES D'HTAP

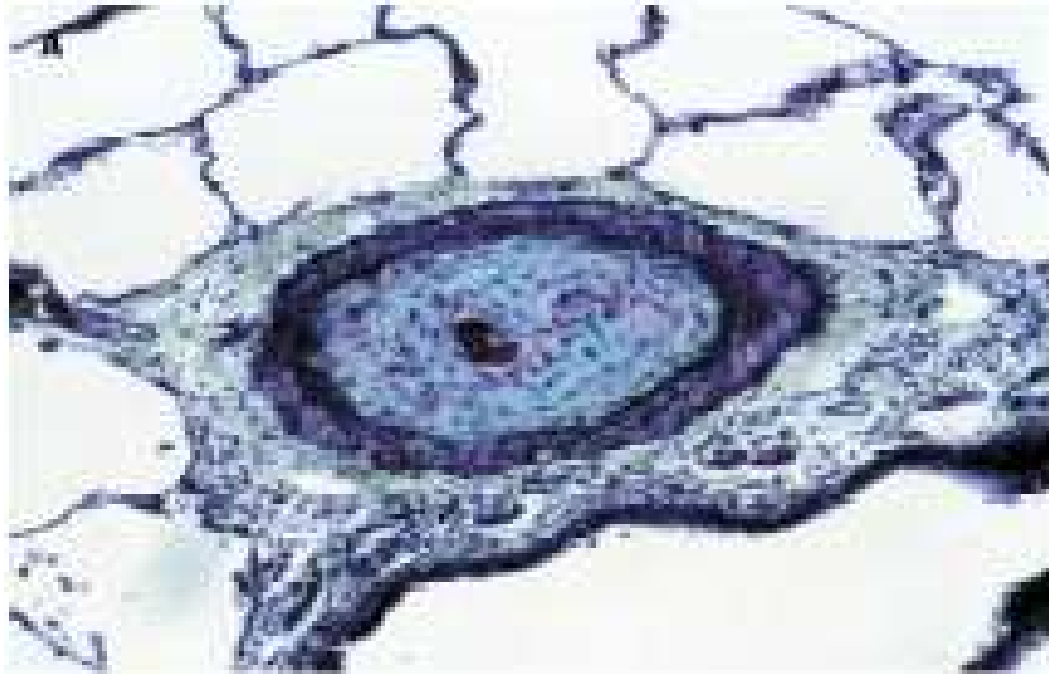
Hypertrophie de la media :  
réversible



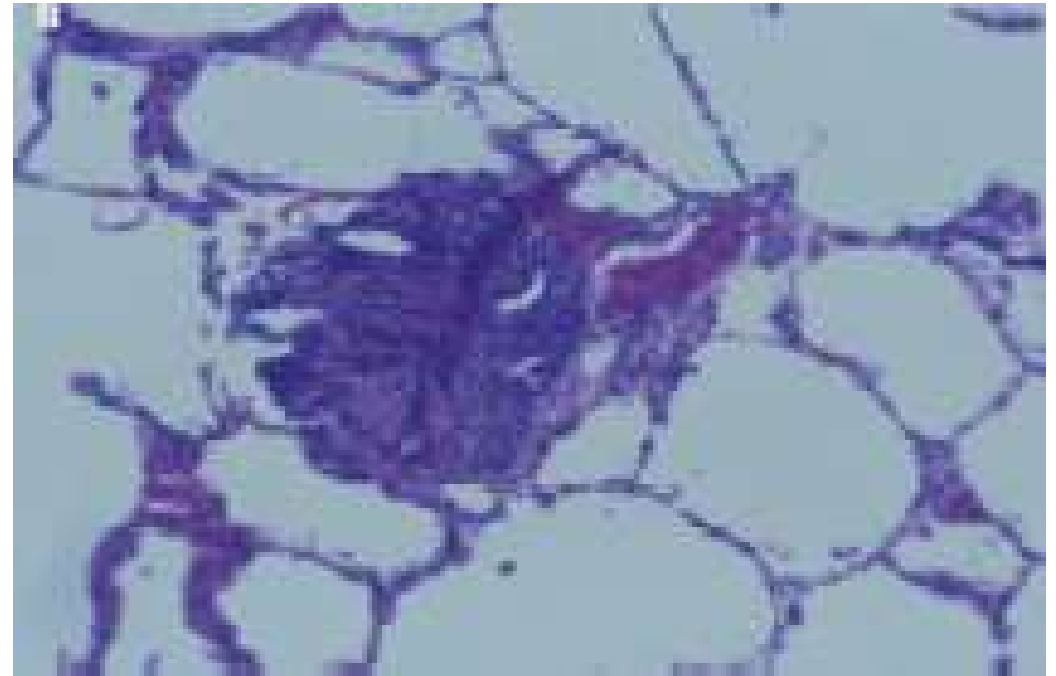
Fibrose intimale :  
irréversible



Fibrose intimale



Lésion plexiforme



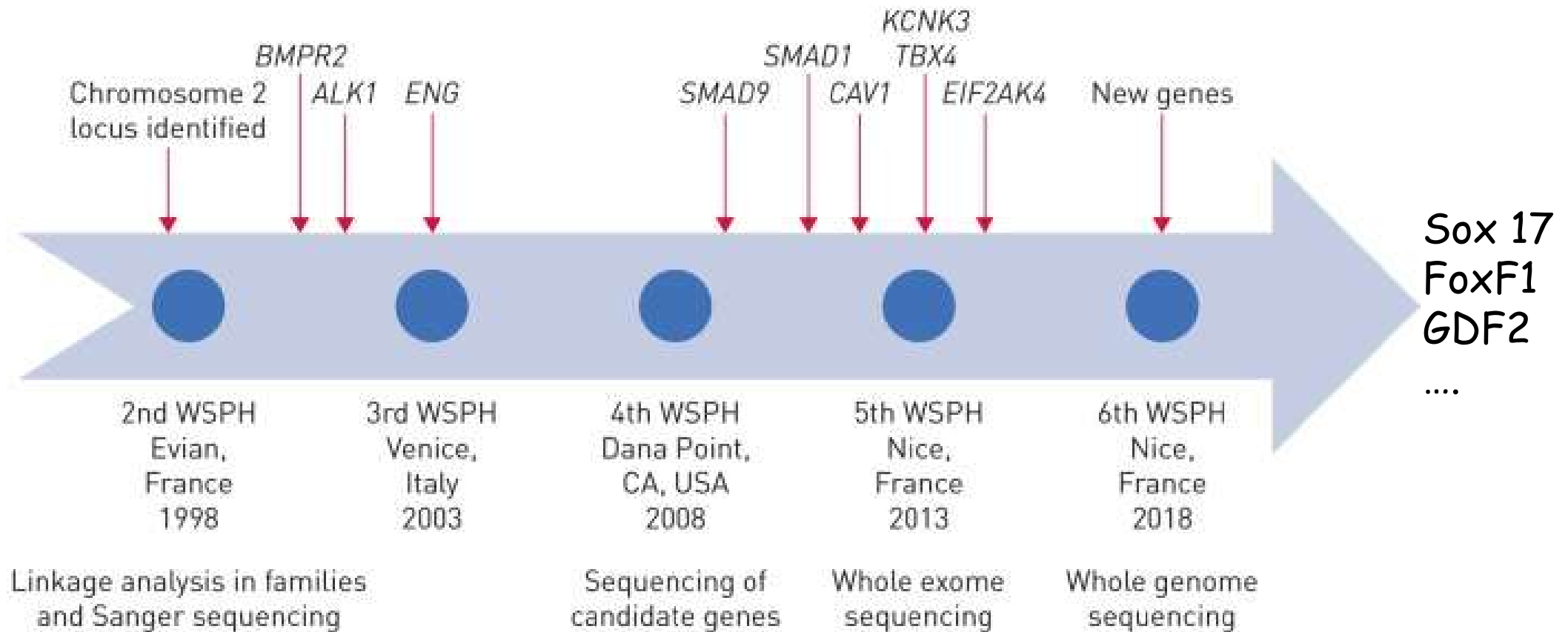
# Lésions selon la cardiopathie

- 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- $\beta$ )
  - 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

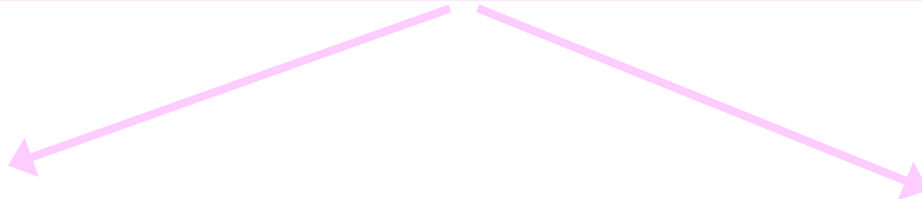


# CC et HTAP

Terrain prédisposé (Génétique)



Évènement surajouté



+

- QP/QS
- Anoréxigènes
- Bronchopathie
- Maladie Immune



HTAP

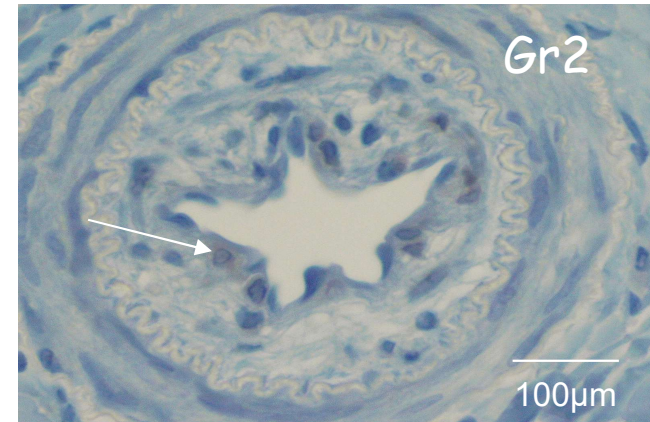
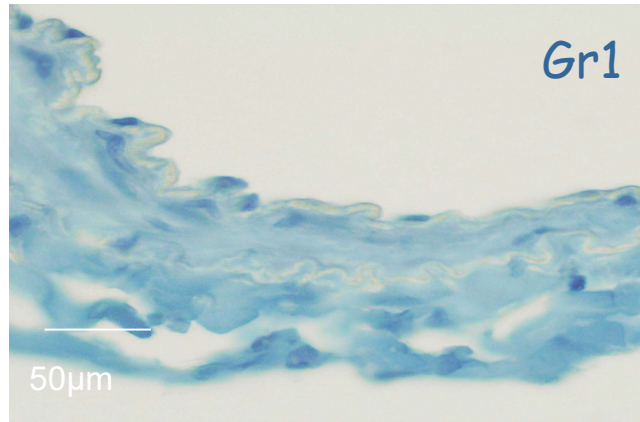
-

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

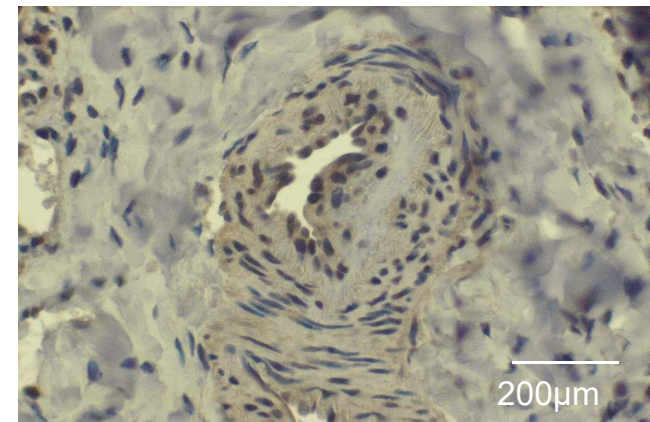
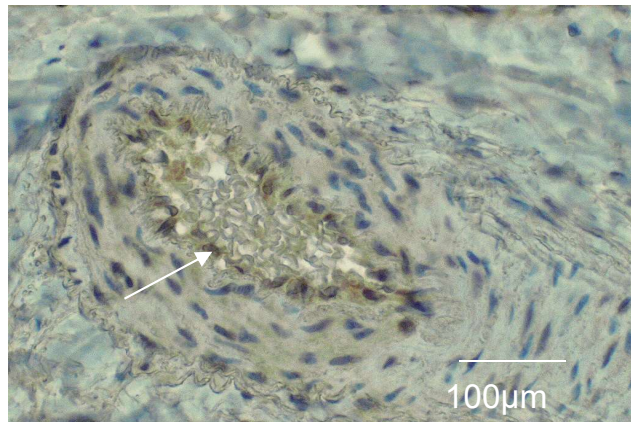


# Marqueurs apoptotiques et HTAP

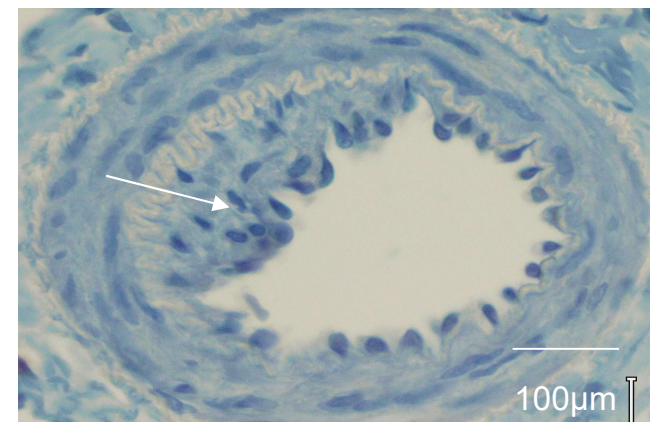
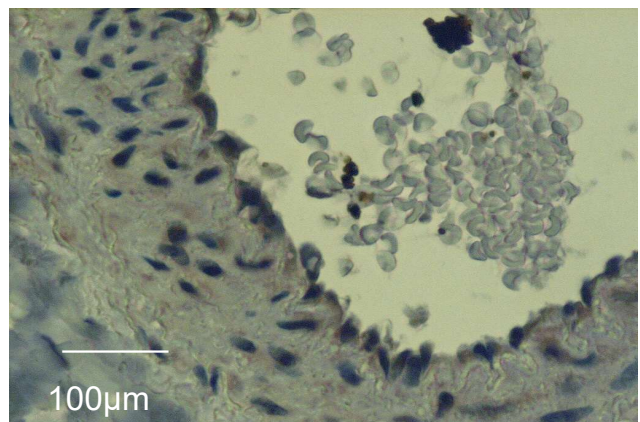
Bcl-2



Caspase-3



p53

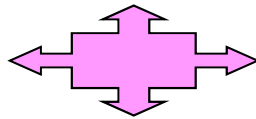




# Séquence évolutive de l'HTAP des CC

Facteur prédisposant (génétique)

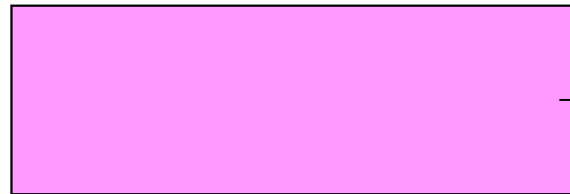
Shear stress



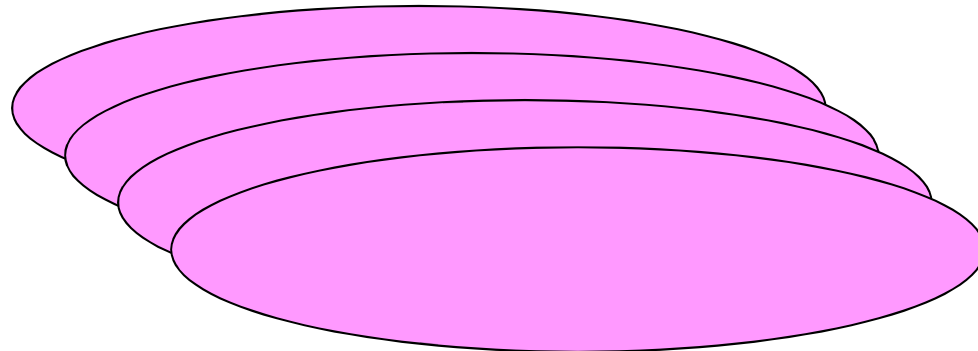
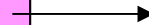
Apoptose des CE



Prolif des CML



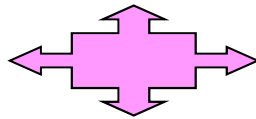
Effet « protecteur »



# Séquence évolutive de l'HTAP

Facteur prédisposant (génétique)

Shear stress



VEGF

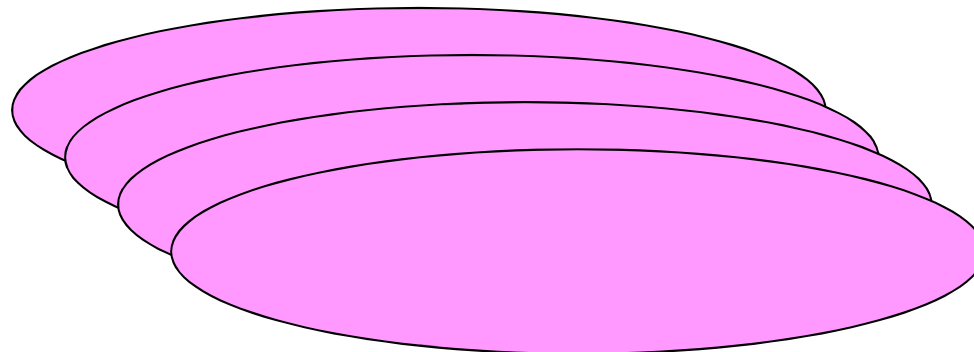
Apoptose des CE

Caspase-3  
p53

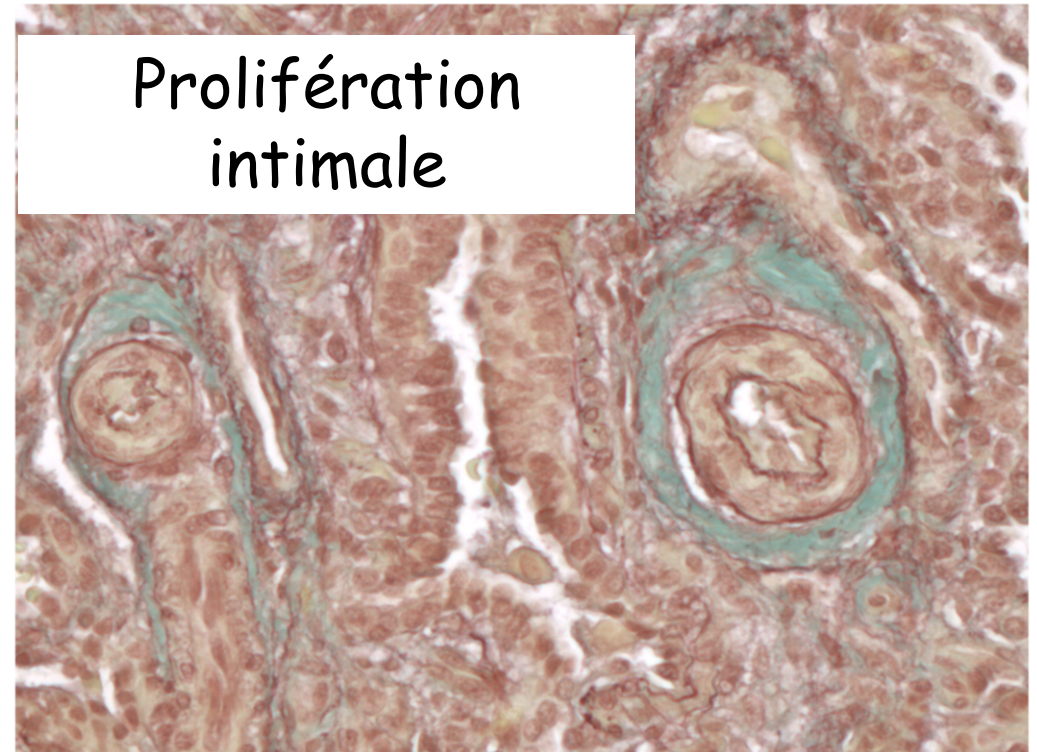
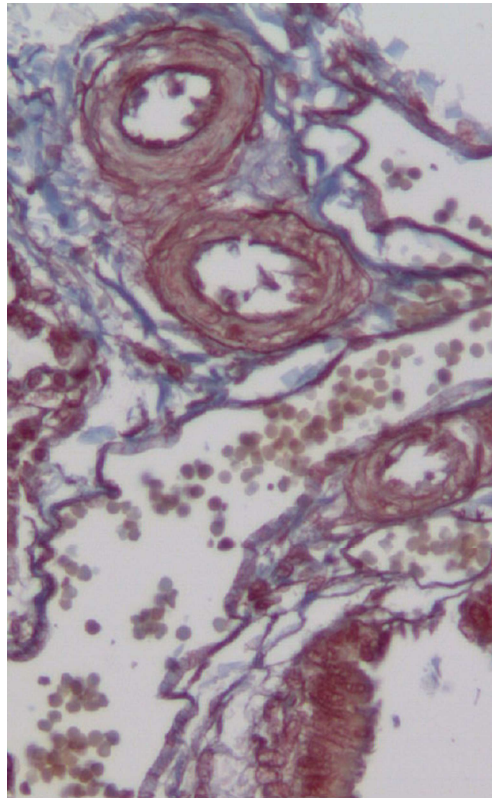
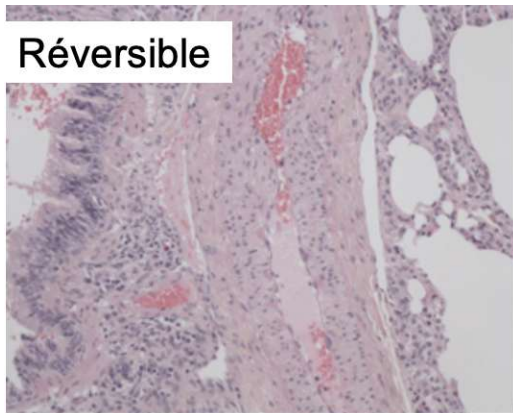
Bcl-2 +

Emergence de  
CE « immortelles »  
Prolifération intimale

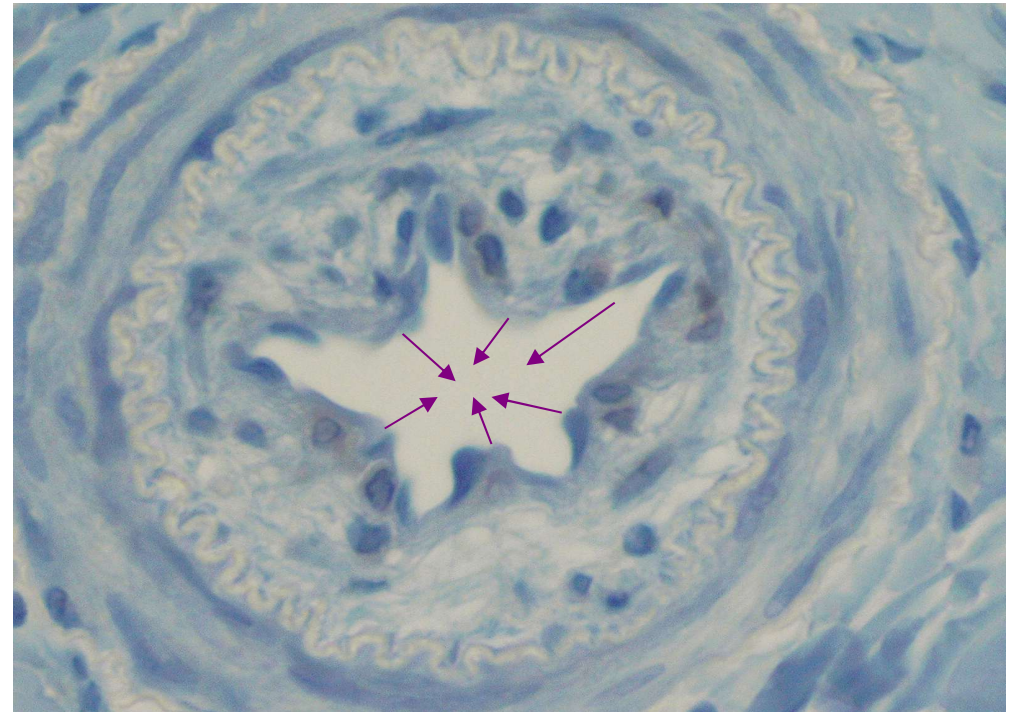
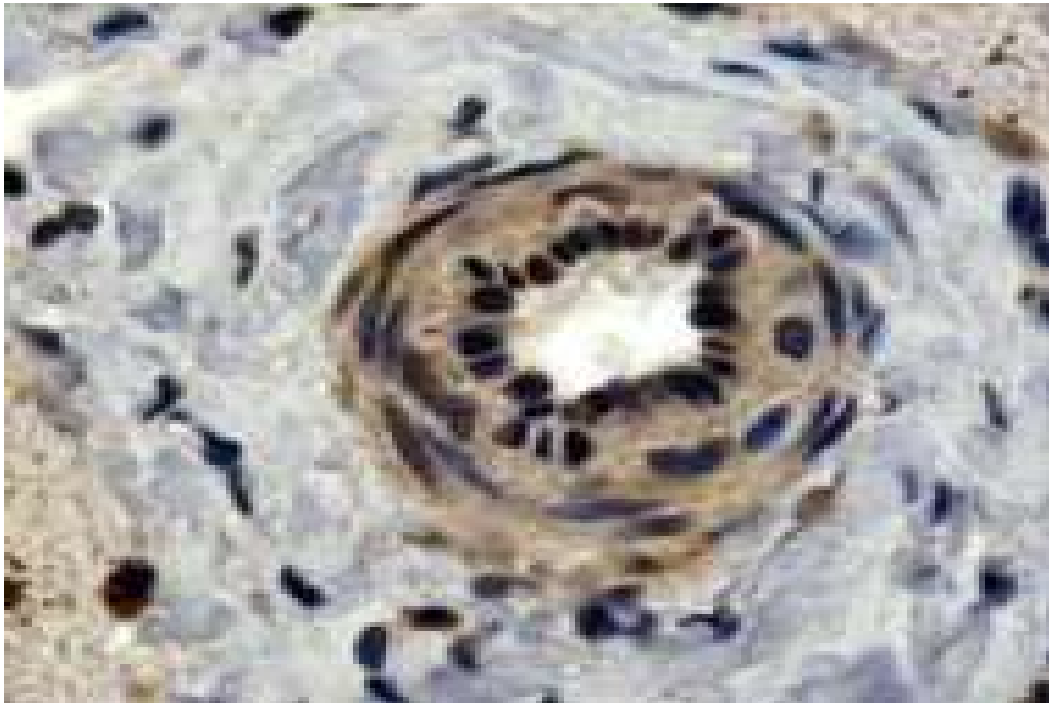
Prolif des CML



# HTAP réversible ou lésions intimales graves



# Prolifération « contrôlée » puis échappement « pseudo-tumoral »

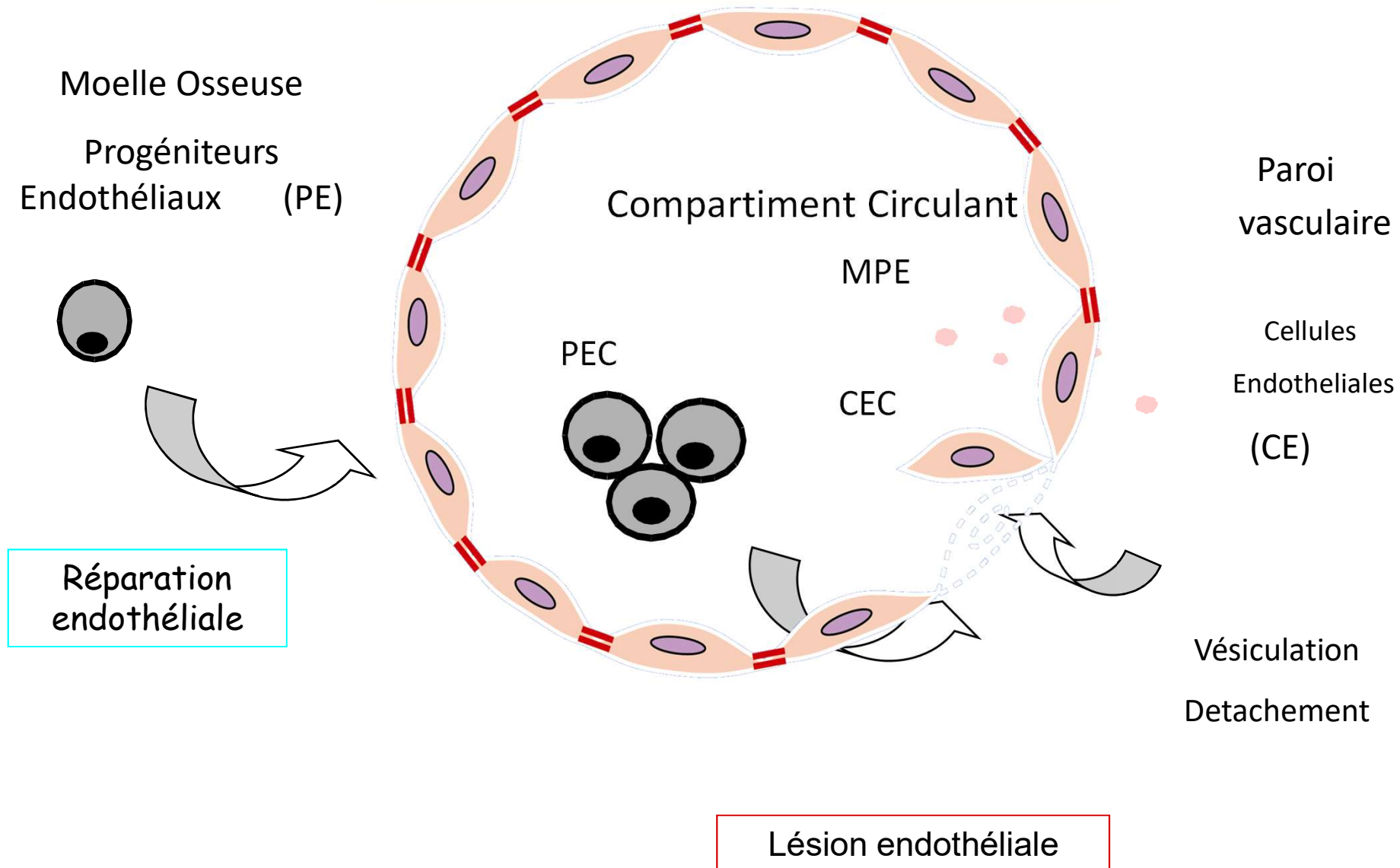


# Eviter la biopsie?

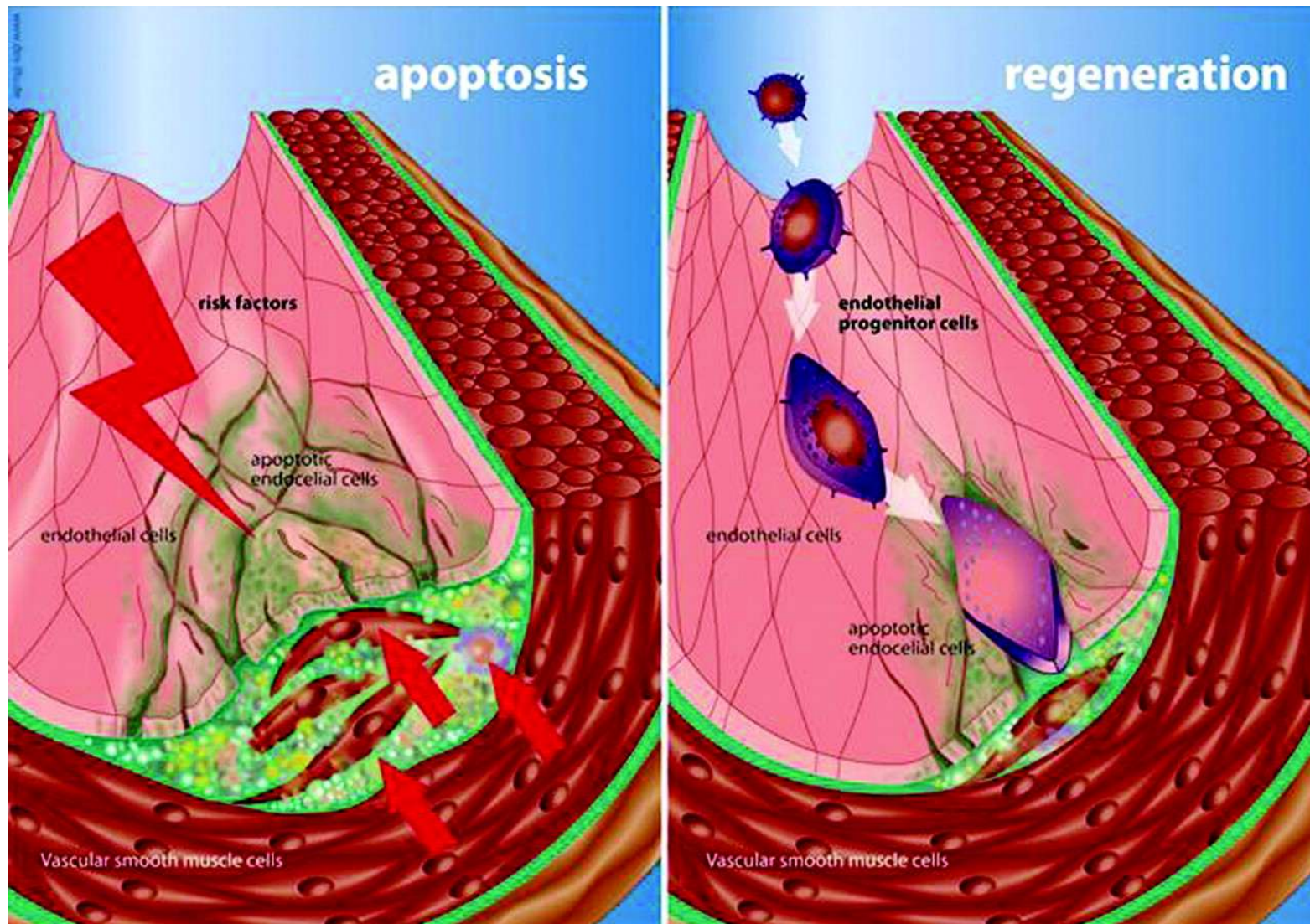
- Recherche de facteurs circulants reflétant les lésions vasculaires évolutives
- Métabolites du NO, ET, VEGF
- Cellules endothéliales circulantes
- Progéniteurs endothéliaux



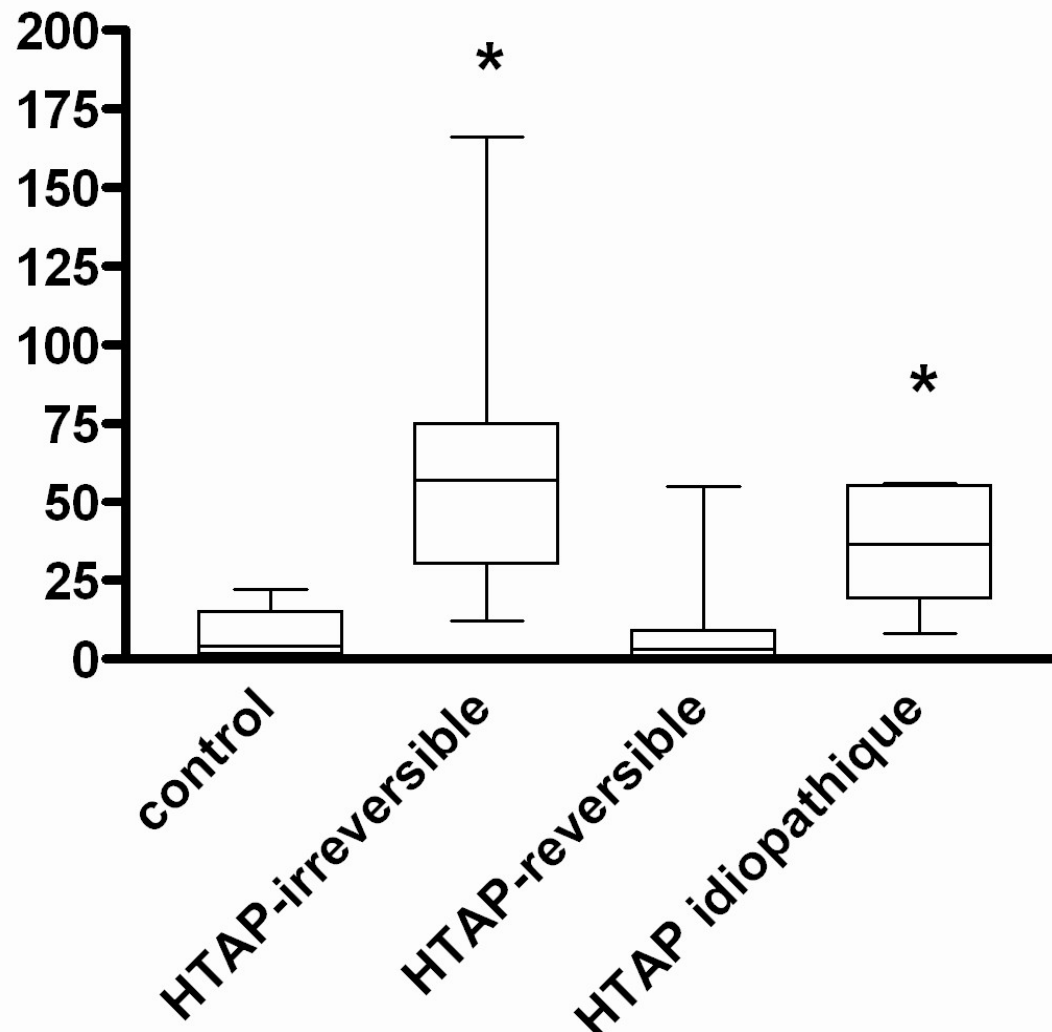
# balance lésion/régénération



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



# Résultats – CEC

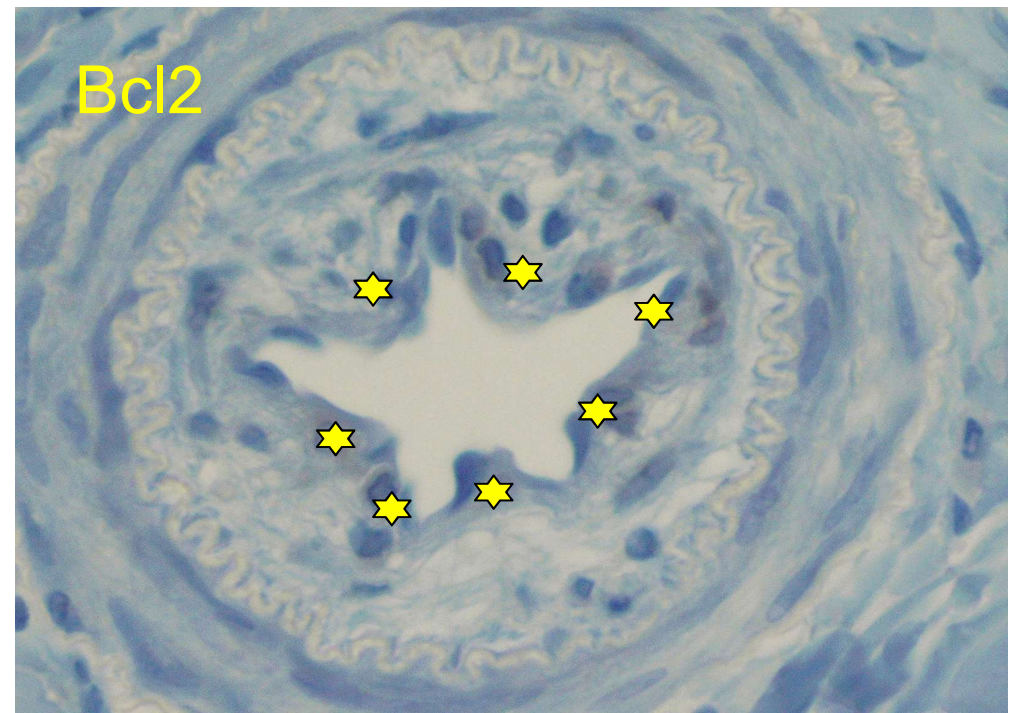
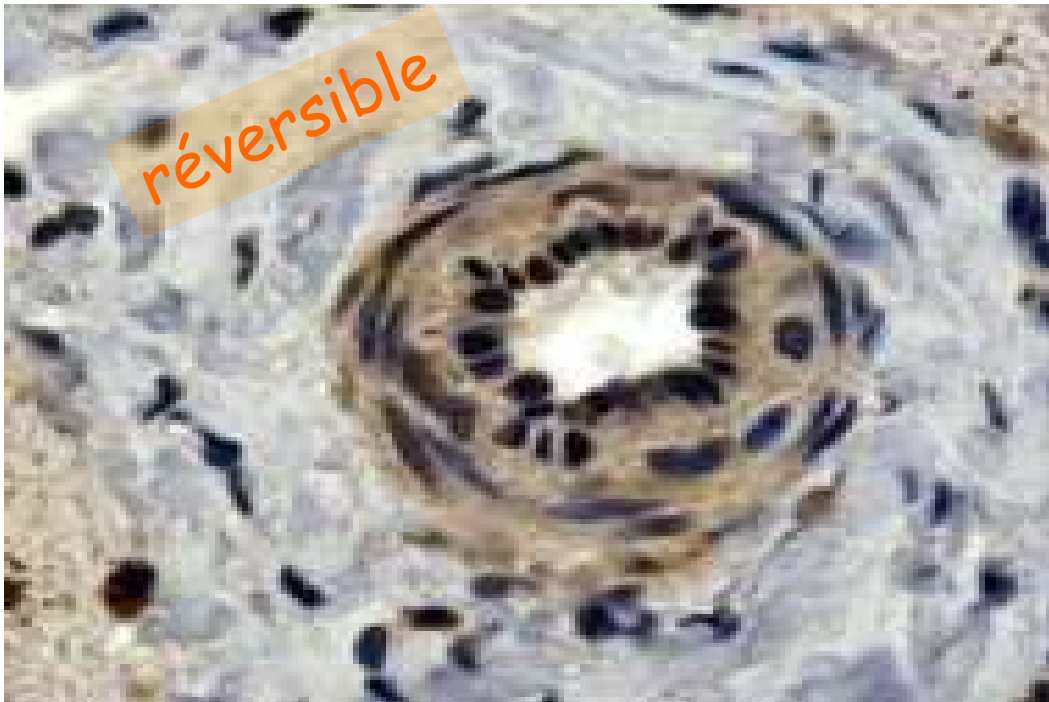




# CEC allow to differentiate reversible and irreversible PH

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

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



# HTP : diagnostic

---

## Clinique et ECG non spécifiques

- Echocardo:
- 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..)

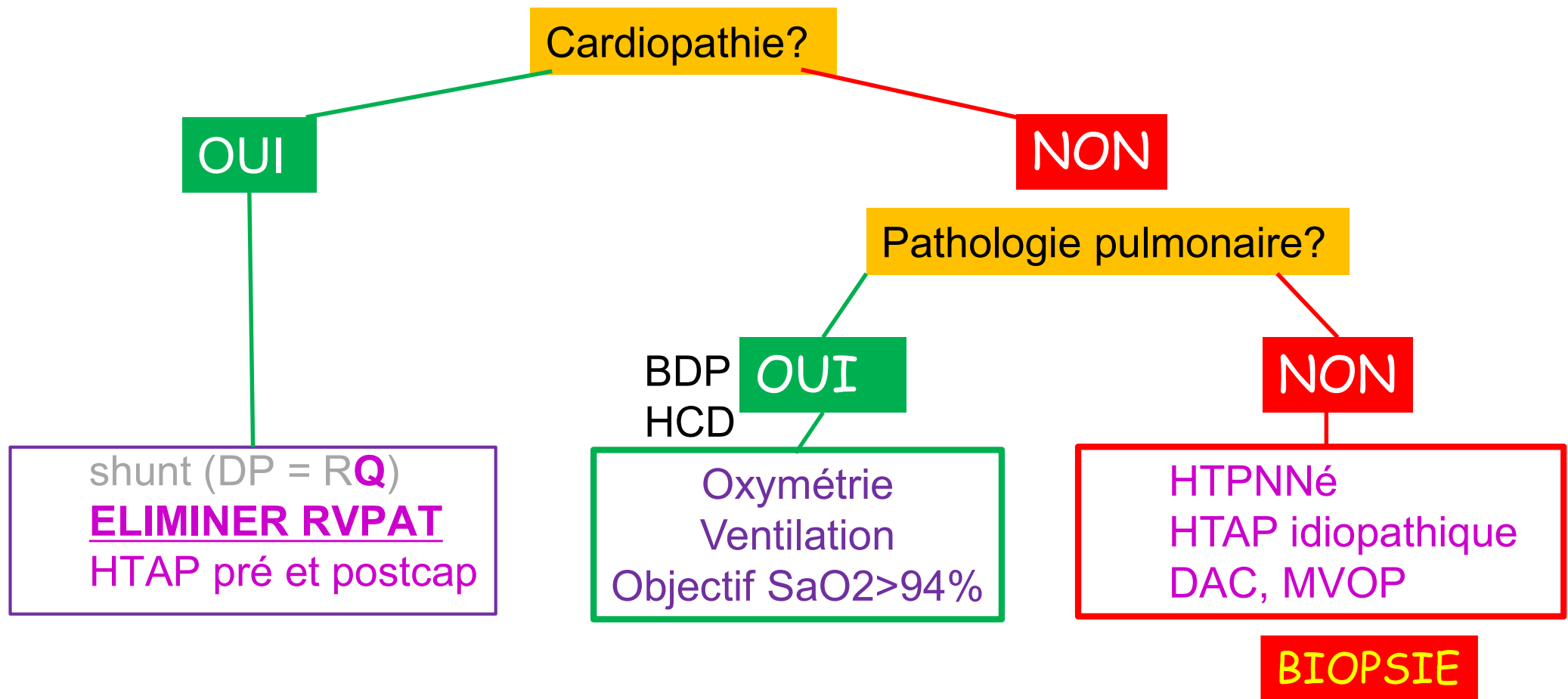
- KT - Angio :
- PAP, RVP, QP, Shunt?
  - Tests pharmaco réversibilité?
  - Ramifications périphériques à l'angio

# Diagnostic étiologique

---

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

# HTP démarche étiologique



# Complications de l'HTAP

---

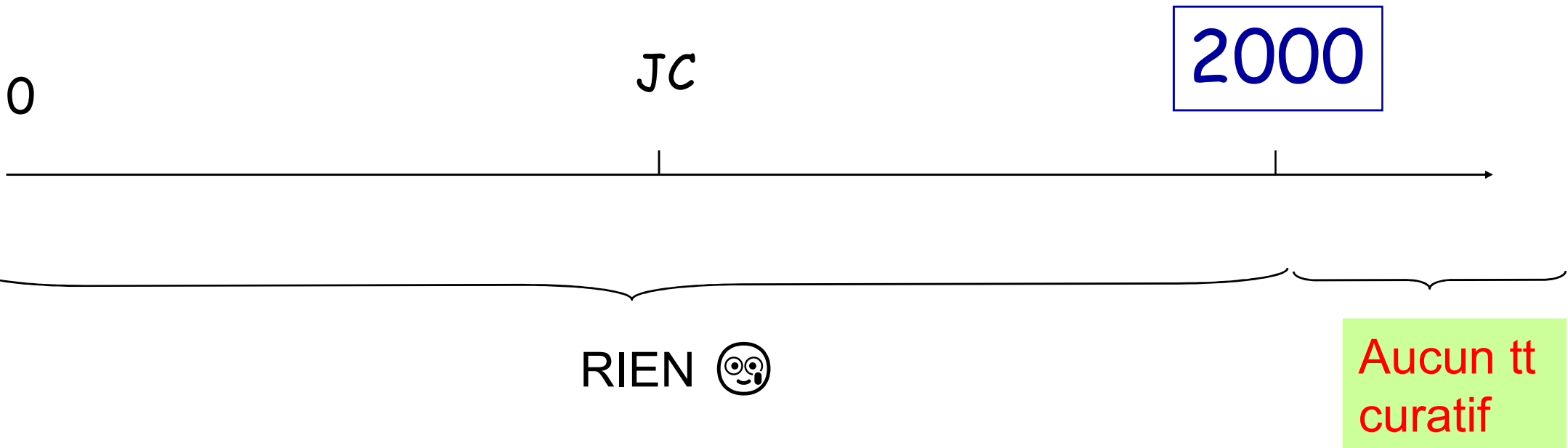
- Interventions cardiaques et extra-cardiaques
- Hémoptysies (shunts)
- Défaillance VD (en l'absence de CIV)
- Troubles du rythme souvent mortels
- DECES
  - HTAP idiopathique, avant l'âge de 20 ans
  - Eisenmenger « meilleur pc »

# Risques

---

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

# 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



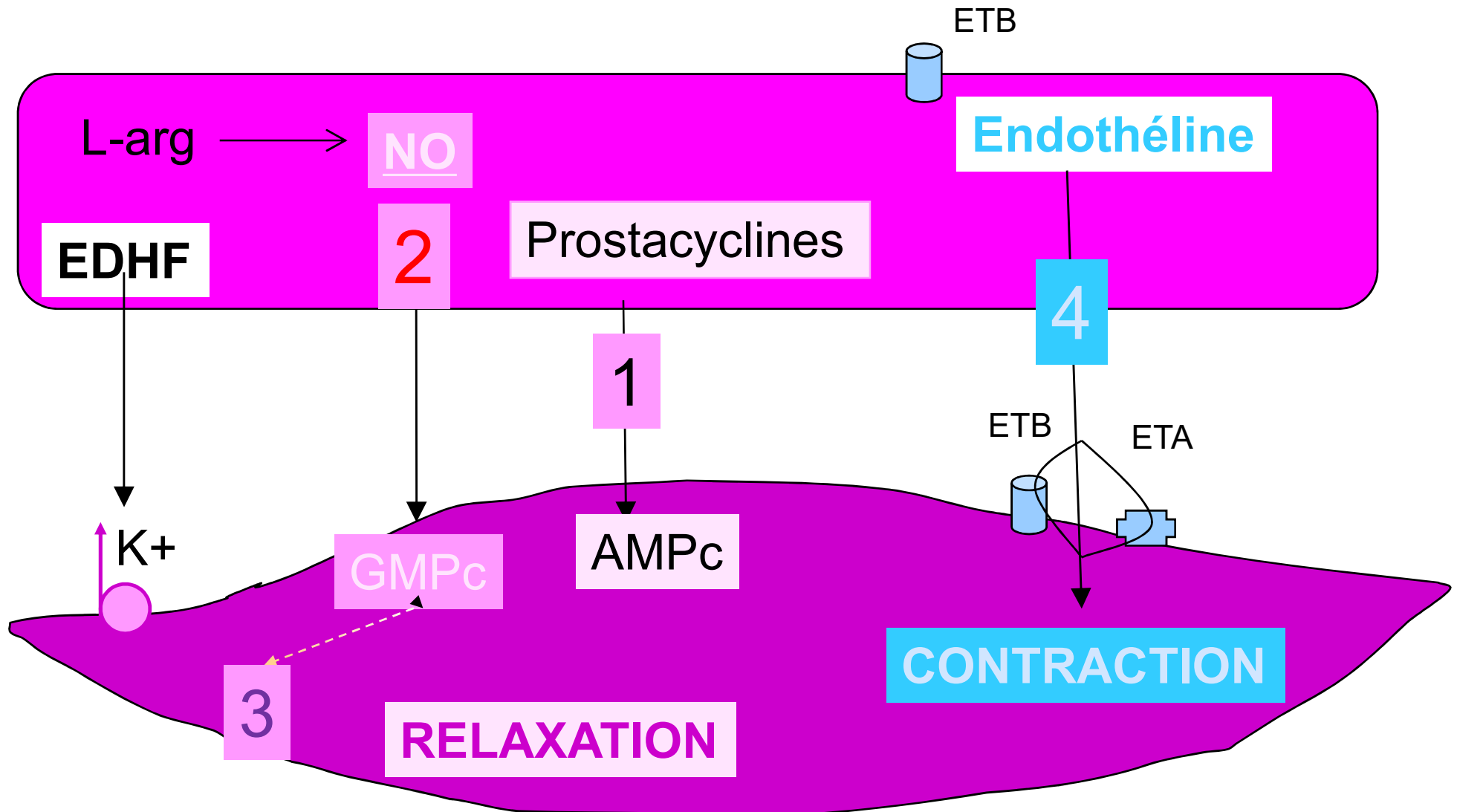
# Traitements spécifiques

- NO
- Inhibiteurs calciques
- Antagonistes des récepteurs de l'endothéline
- Inhibiteur des phosphodiésterases 5
- Prostacyclines

# Inhibiteurs calciques

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

# Therapeutic targets

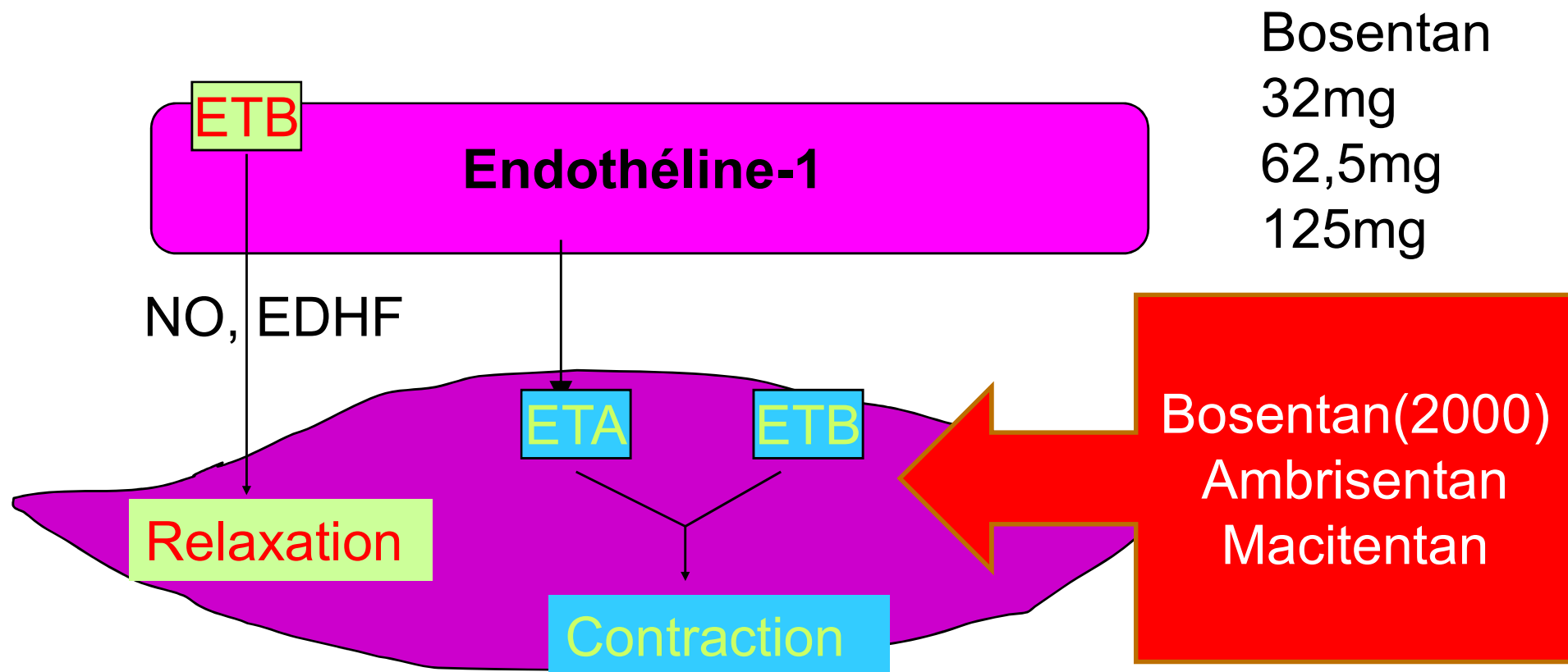


# Apport du NO – années 90

- Réa et post-op +++
- t 1/2 très court, en inhalation continue
- Rebond, Sevrage progressif

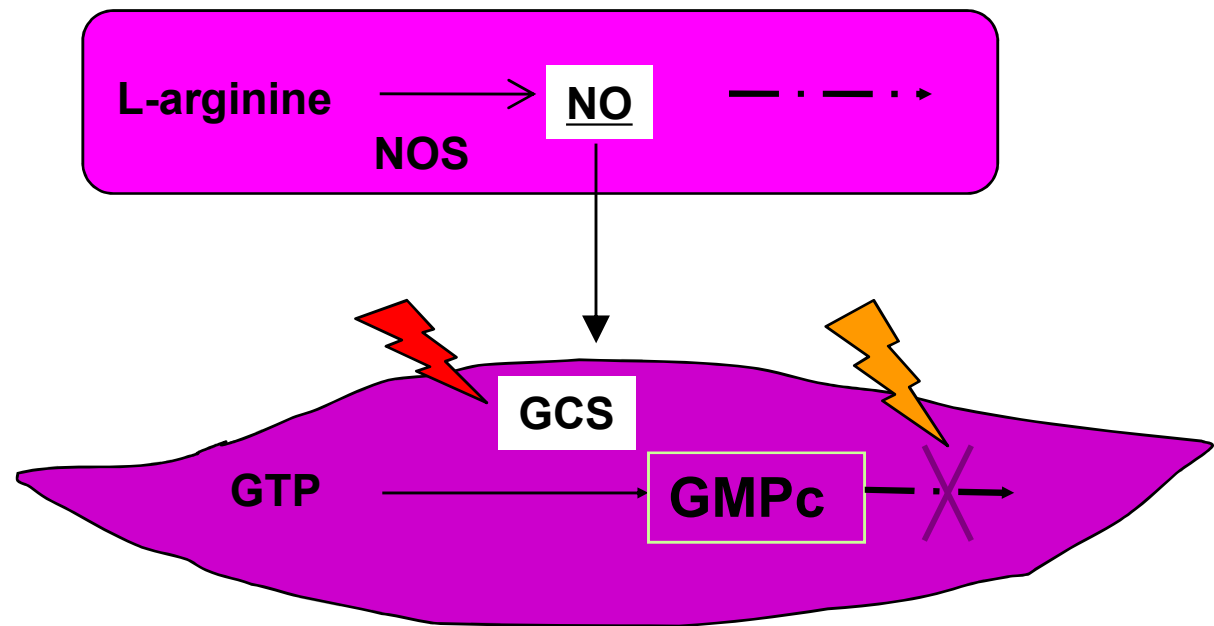
# Antagonistes des récepteurs ET

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



# Inhibiteur des PDE-5

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

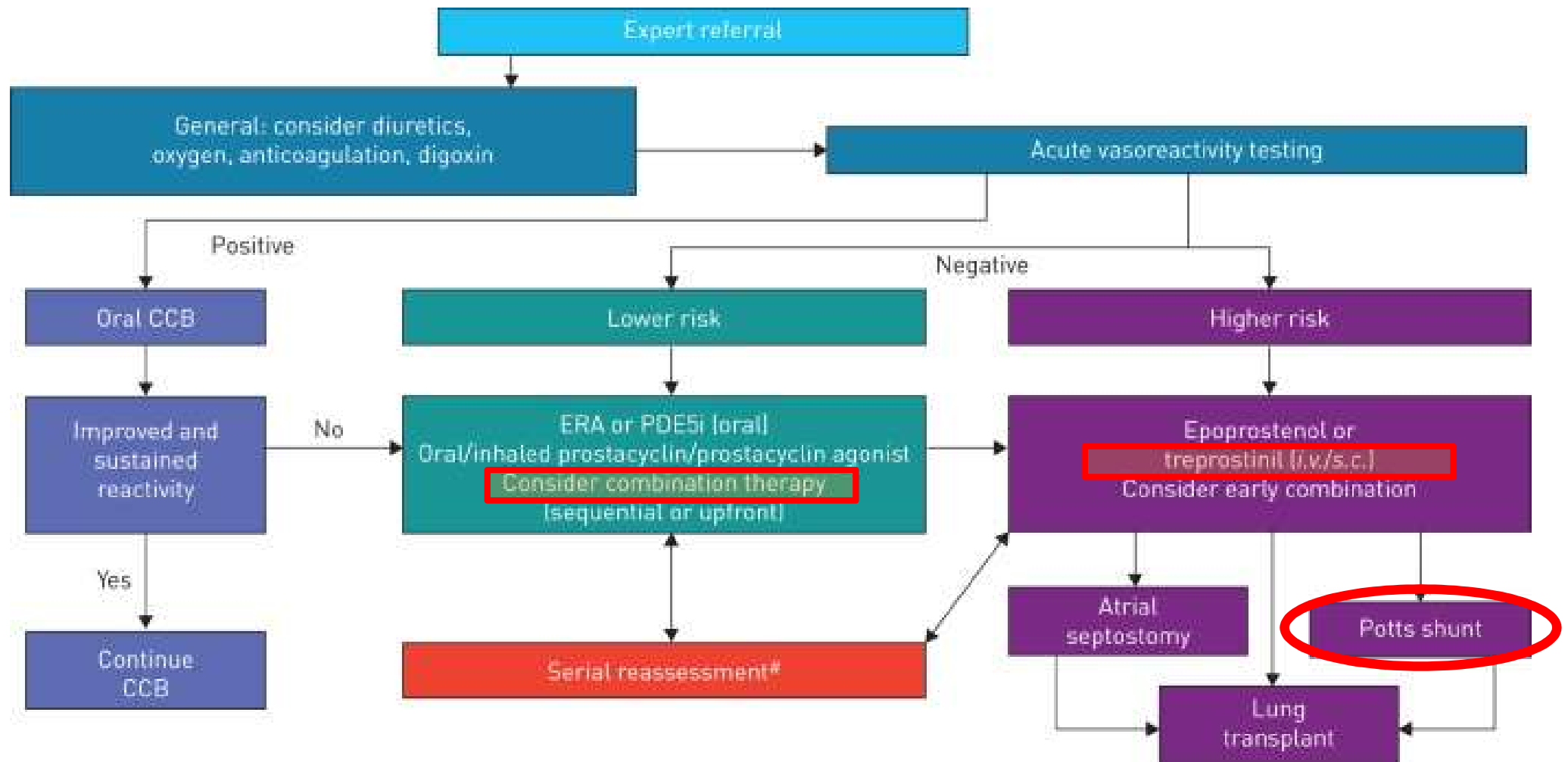


Revatio : 20mgx3 > 20kg  
Ou forme pédiatrique  
Tadalafil, Riociguat

# 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

# Recommendations TODAY ?



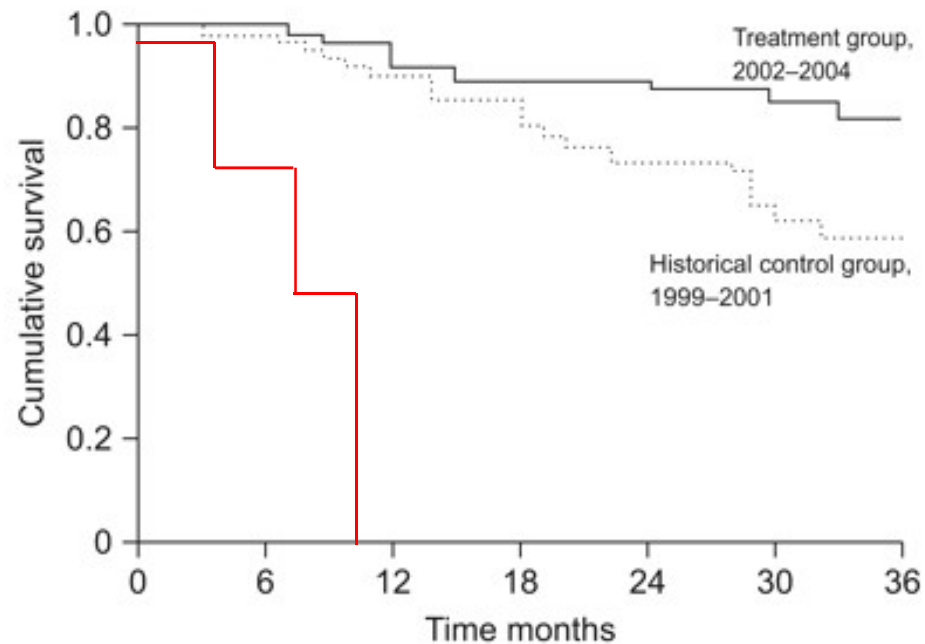


# Surveillance – Objectif au VERT

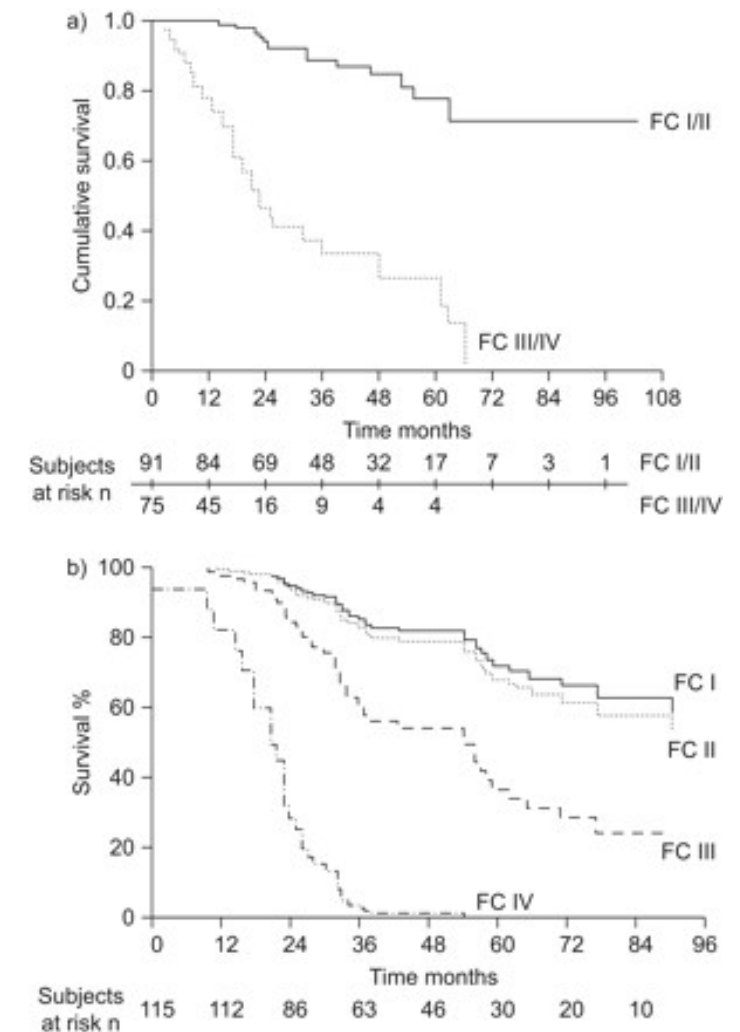
**Paediatric Determinants of Risk in PHVD**

Lower Risk	Determinants of Risk	Higher Risk
No	Clinical evidence of RV failure	Yes
No	Progression of symptoms	Yes
No	Syncope	Yes
	Growth	Failure to thrive
I,II	WHO functional class	III,IV
Minimally elevated	Serum BNP/ NT-proBNP	Significantly elevated Rising level
	Echocardiography	Severe RV enlargement/ RV dysfunction Pericardial effusion
CI >3.0 l/min/m <sup>2</sup> mPAP/mSAP <0.5 Acute vasoreactivity	Hemodynamics	CI <2.5l/min/m <sup>2</sup> mPAP/mSAP >0.75 mRAP >15 mm Hg PVRi >15 WU x m <sup>2</sup>

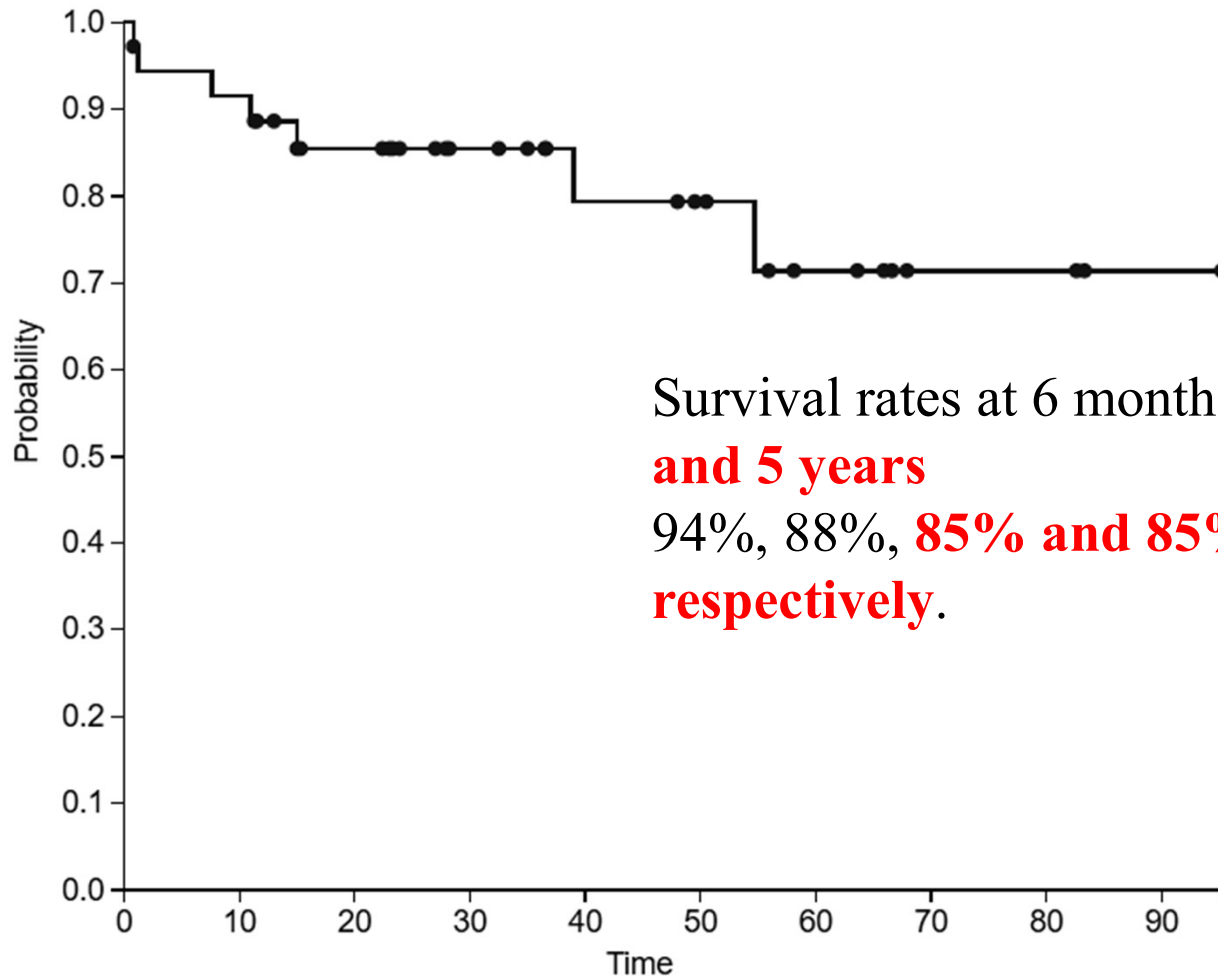
# Meilleure « survie » aujourd'hui qu'hier



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

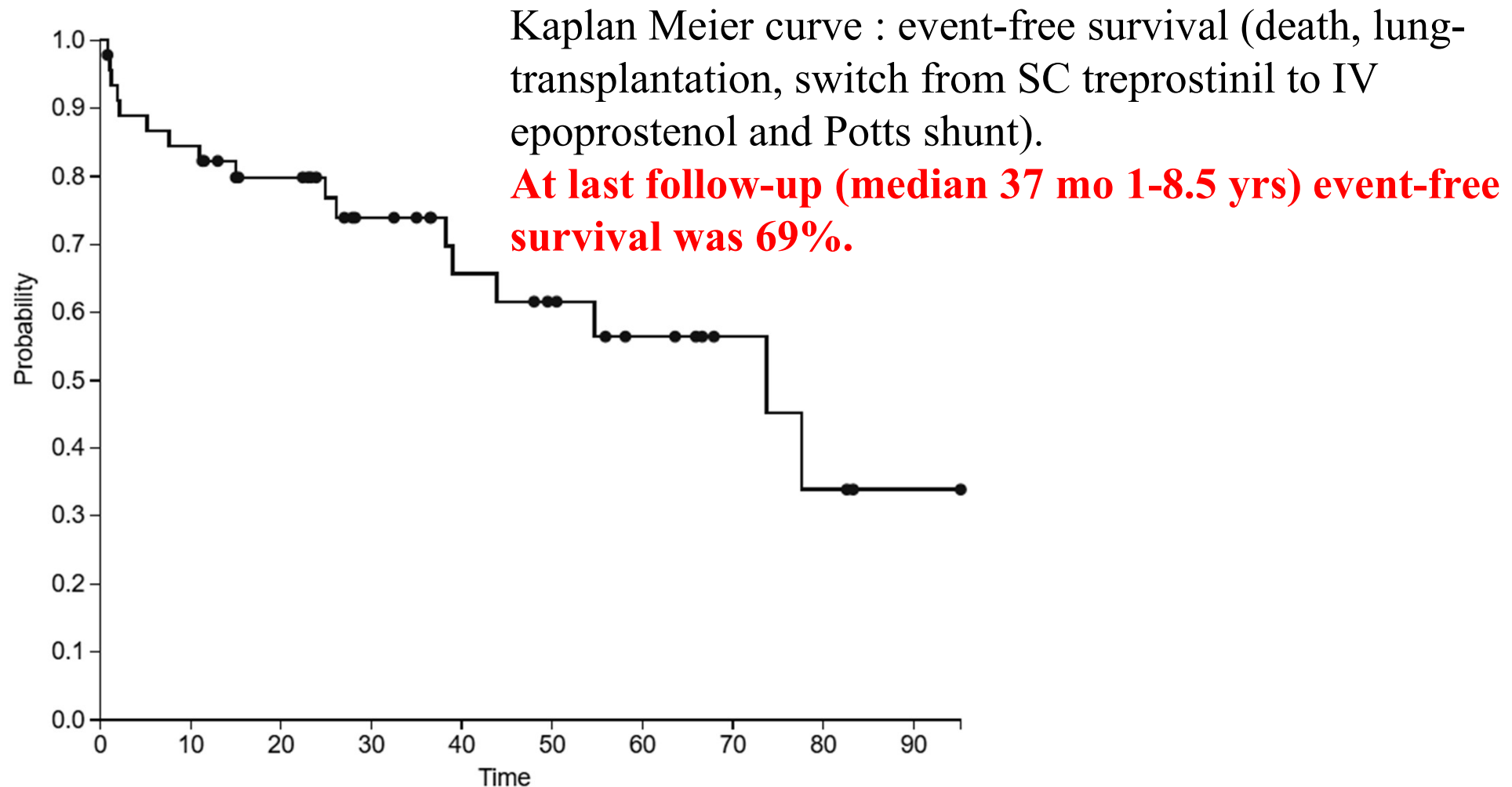


# Survie des patients sous trithérapie



	Pre-Treatm ent	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	

# Survie MAIS évènements graves



# Maladie très grave malgré les traitements actuels

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

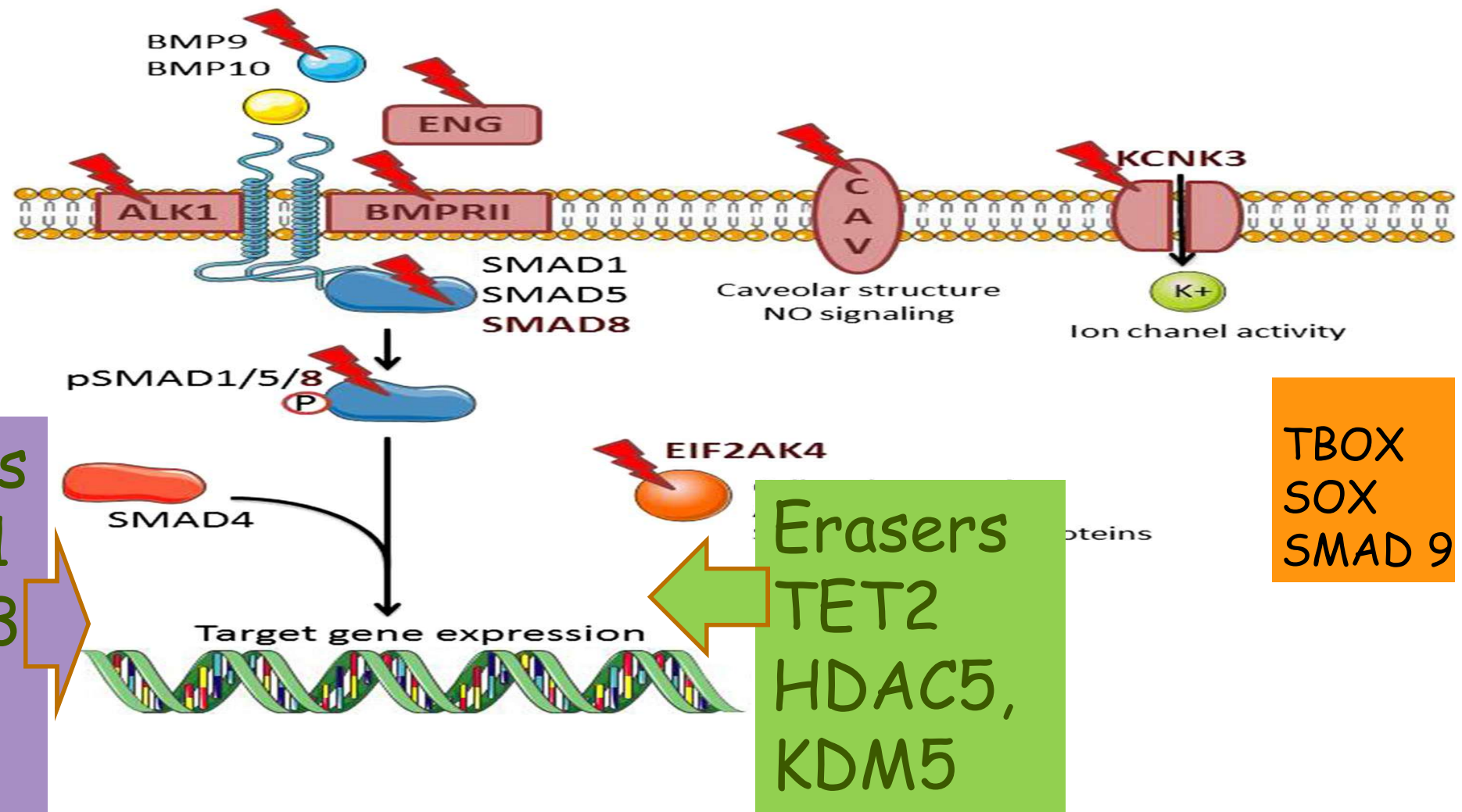
Génétique

Inflammation

Progéniteurs

Métabolisme....

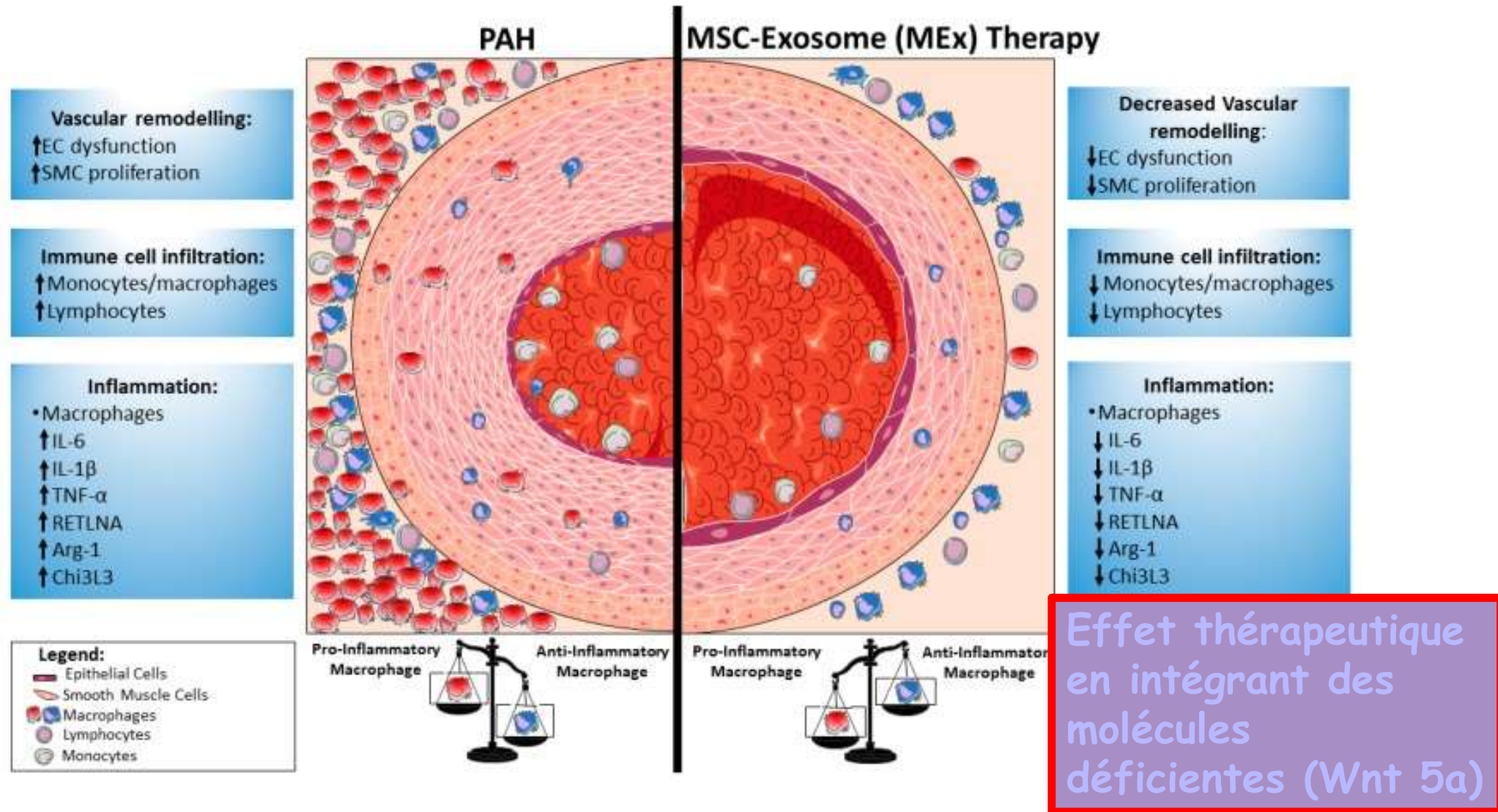
# Génétique et **épigénétique** en 2023



DNMT : DNA Methyl Transferase; TET : ten eleven translocation



# Exosomes



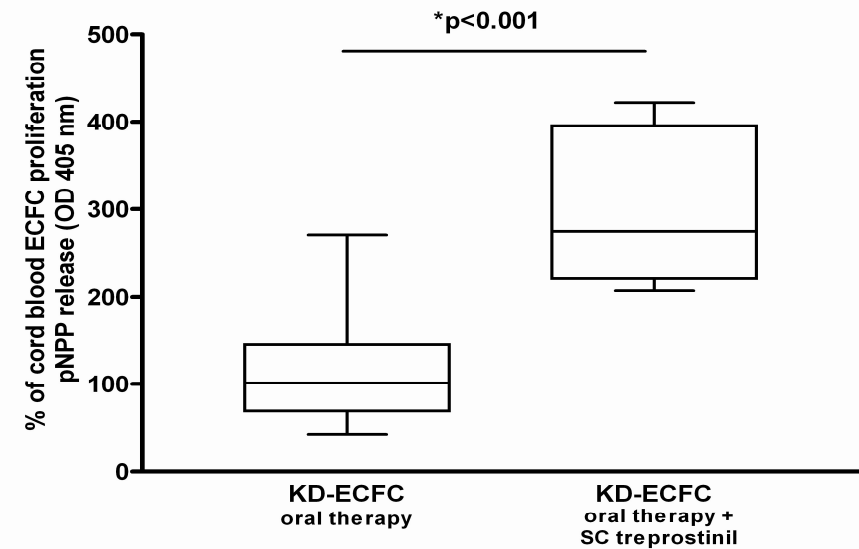
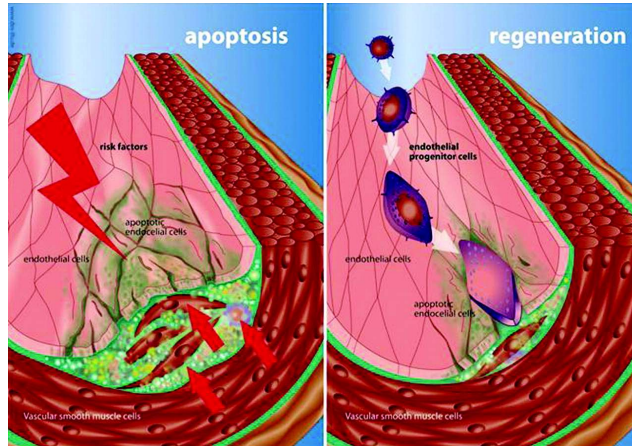
Willis GR. *Int J Mol Sci.*2018;19

Hogan SA et al. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2019

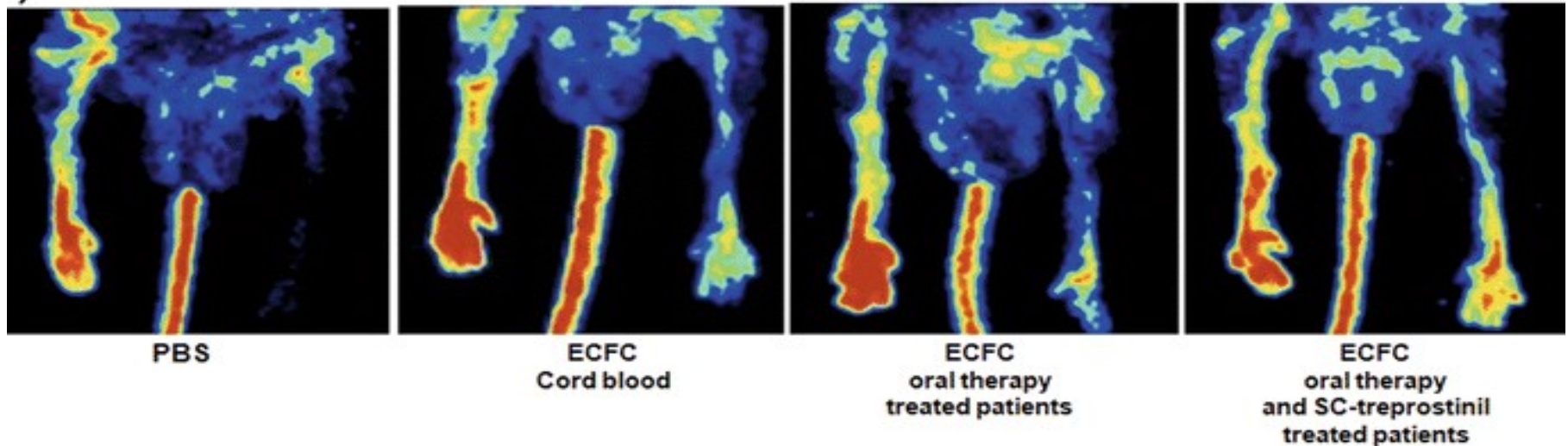
Yan K et al. *Circulation* 2018

# Traitement régénérateur

Exosomes ?



r)





# Les traitements récents et à venir

- **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
- T cars cells...
- Tts ciblés ; Ac monoclonaux

# Faisons mieux Aujourd'hui

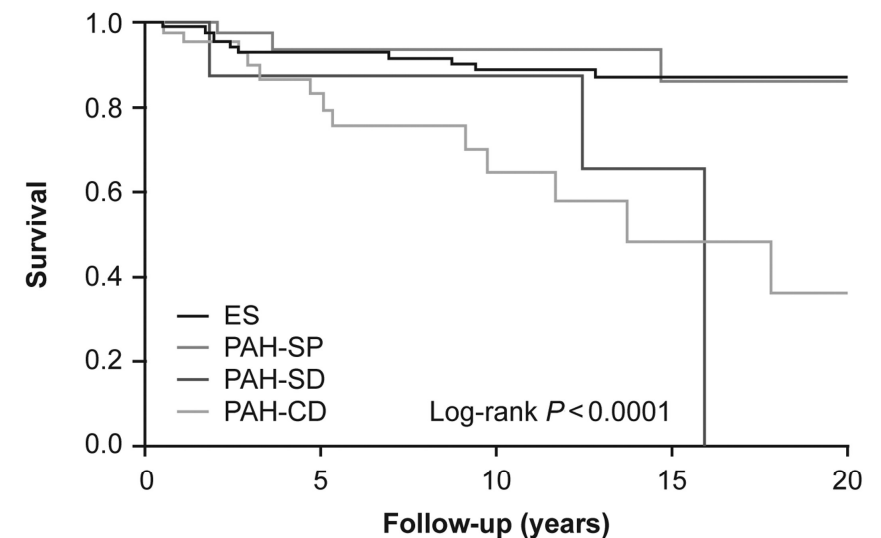
## Traitements chirurgicaux

- 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 >

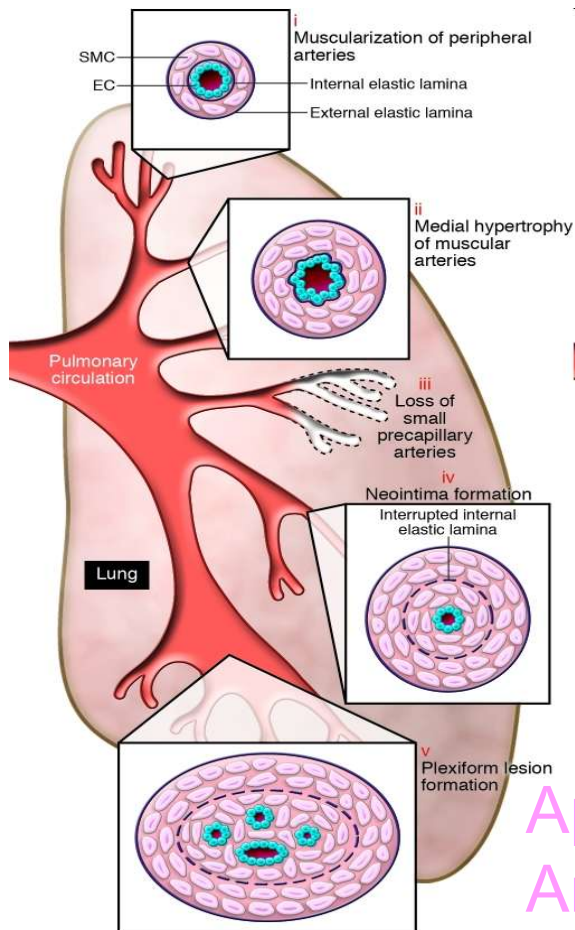
Pulmonary vascular resistance index WU·m <sup>2</sup>	Pulmonary vascular resistance WU	Correctability/favourable long-term outcome
<4	<2.3	Yes
4–8	2.3–4.6	Individual patient evaluation in tertiary centres
>8	>4.6	No



Patients at risk

ES	90	71	59	52	48
PAH-SP	48	22	18	11	10
PAH-SD	10	4	4	2	0
PAH-CD	44	22	12	4	3

# 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

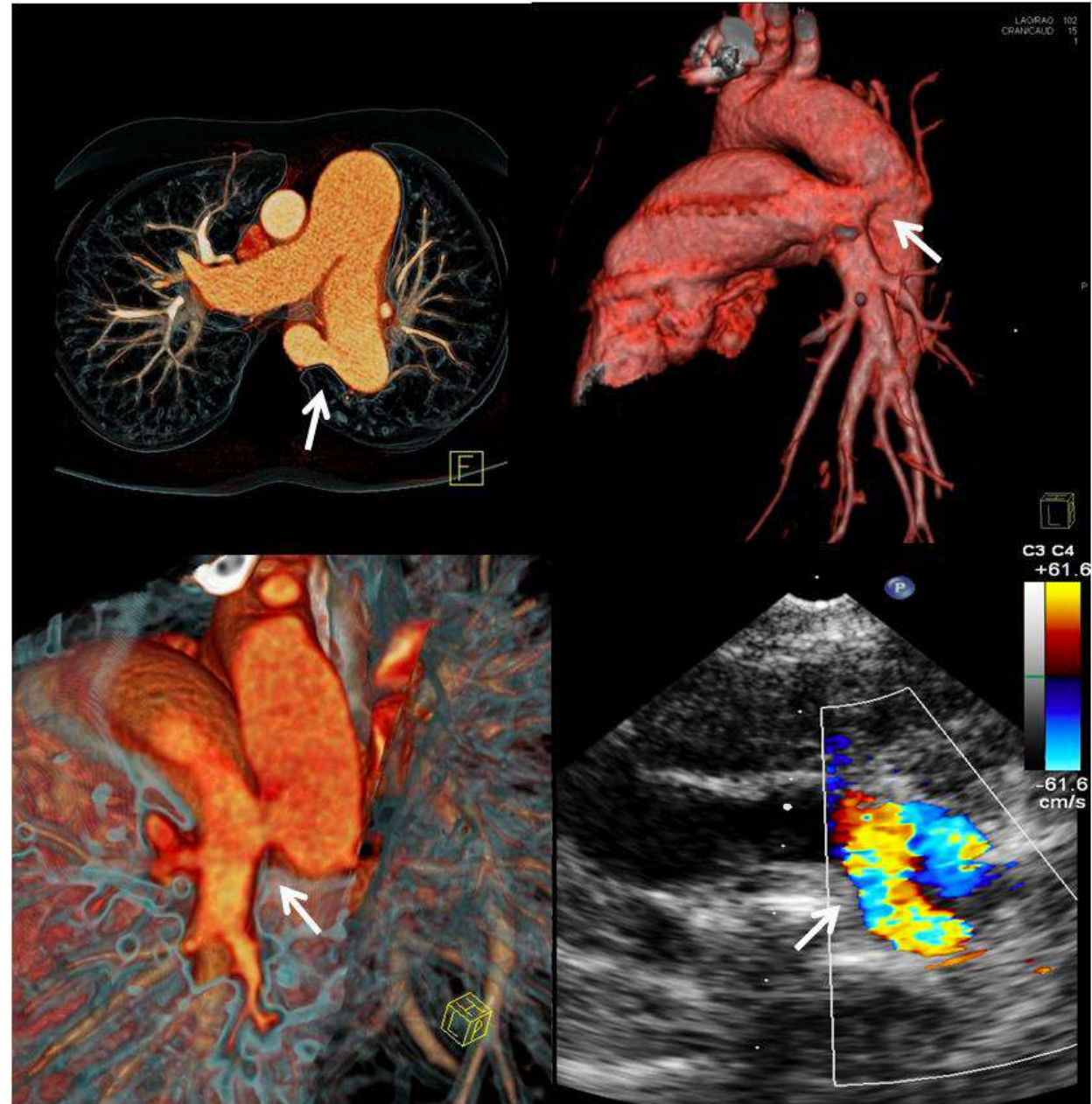
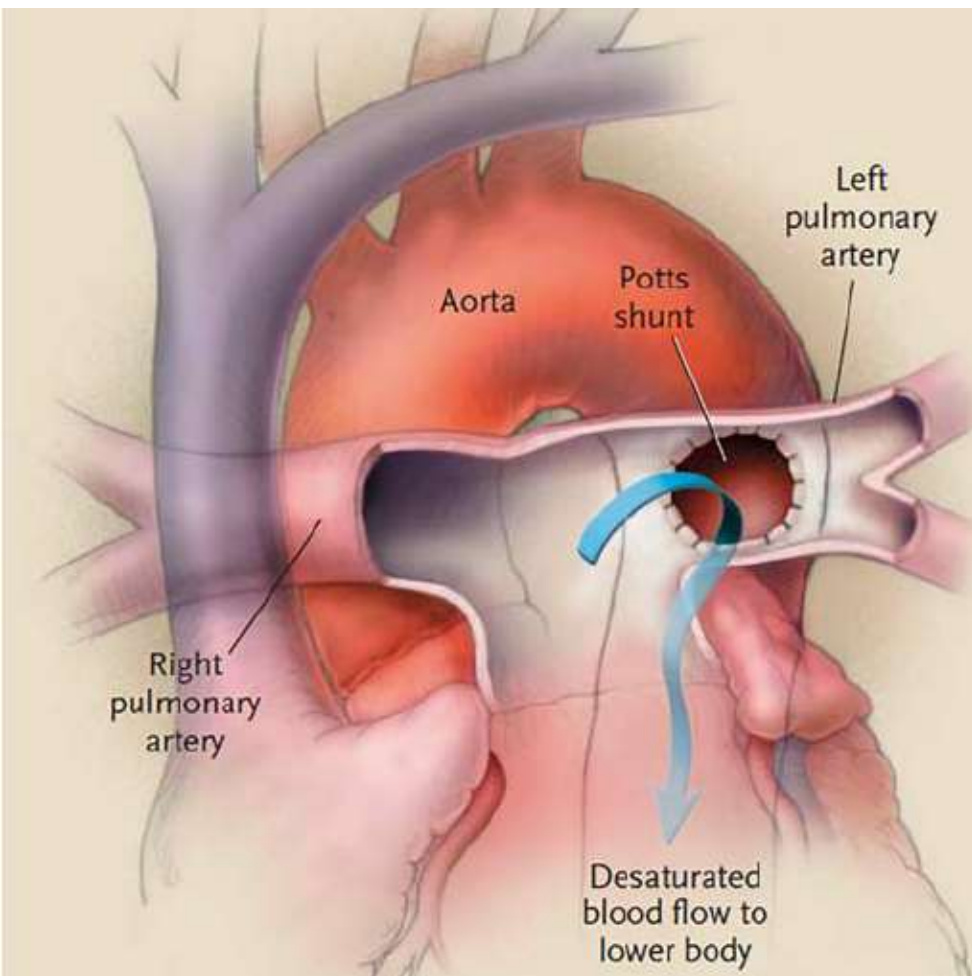
# Supprimer le shunt pour éviter l'aggravation des lésions

- 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 en cas d'échappement aux drogues disponibles

# Potts



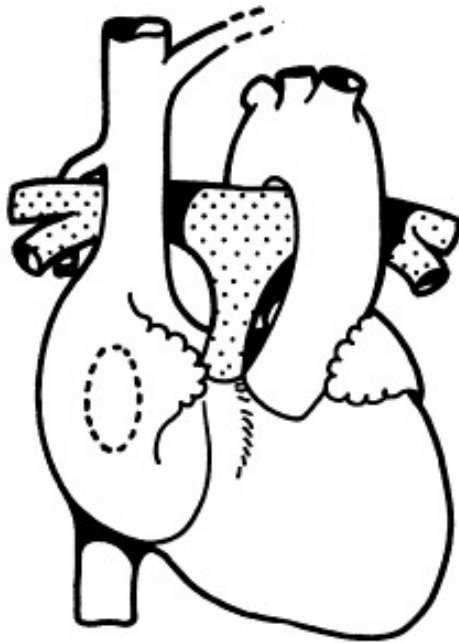
Long recul





# 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

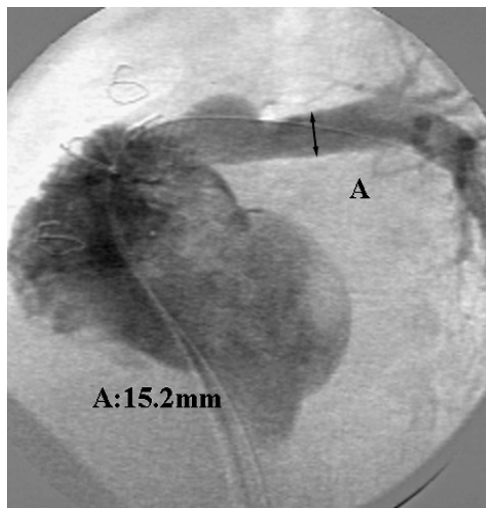


*Thorax. 1971 May;26:240-248*

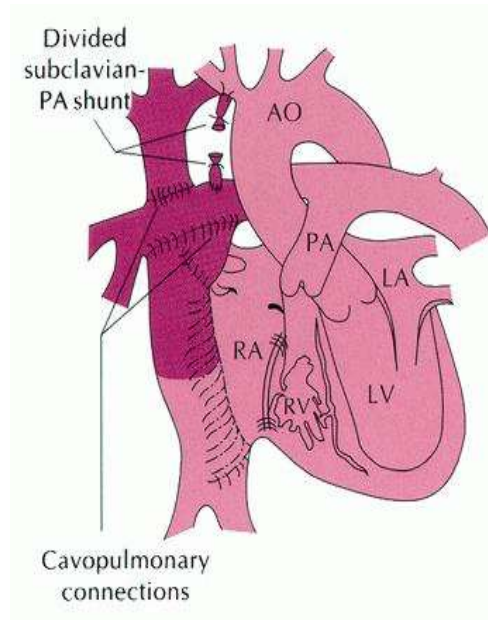
**(Fontan's Decalogue)**

# Evolution opératoire du Fontan

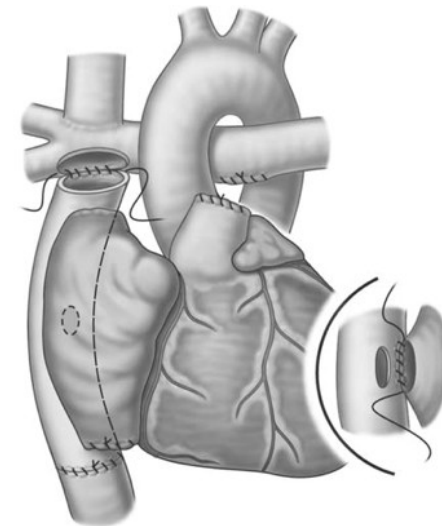
---



FONTAN  
Arythmie  
Thromboses



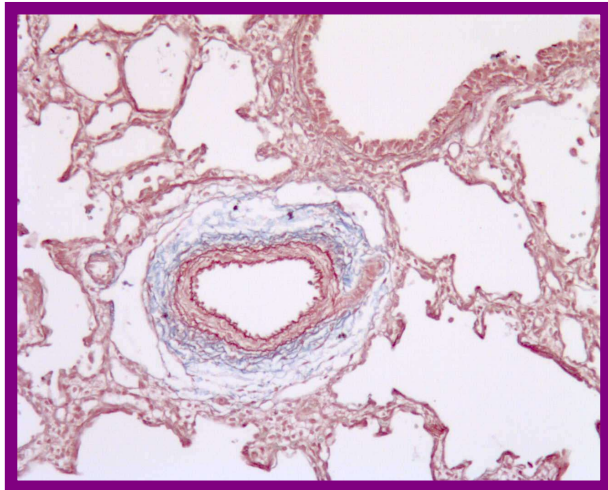
DCPT  
Arythmie



DCPT conduit extra cardiaque  
± fenestration

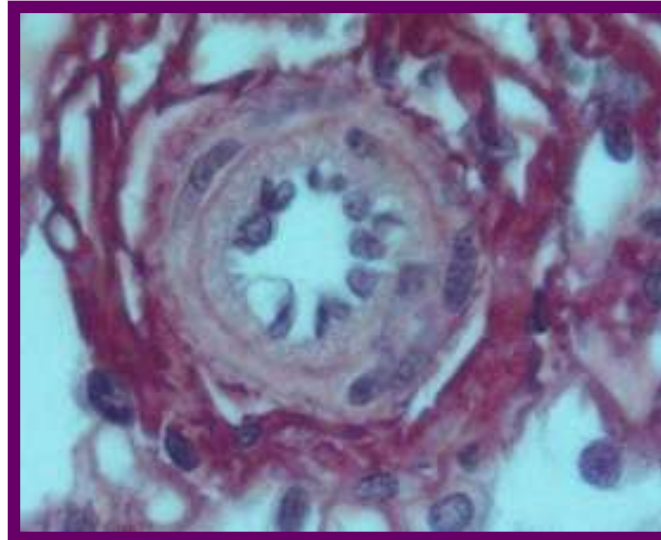
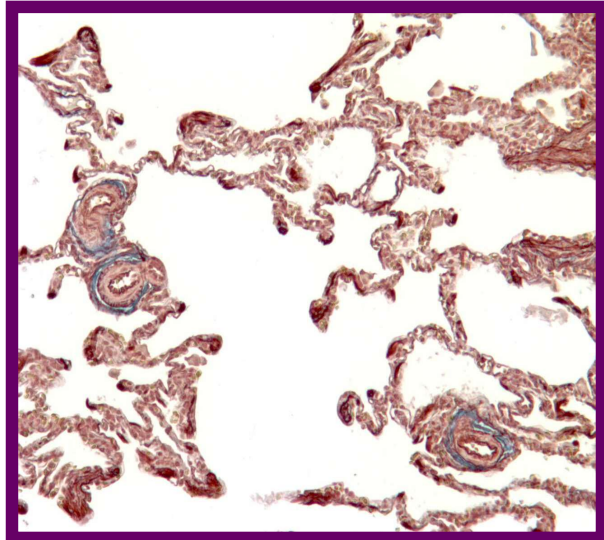
# QP/QS élevé

---



Normal PAP and normal PVR

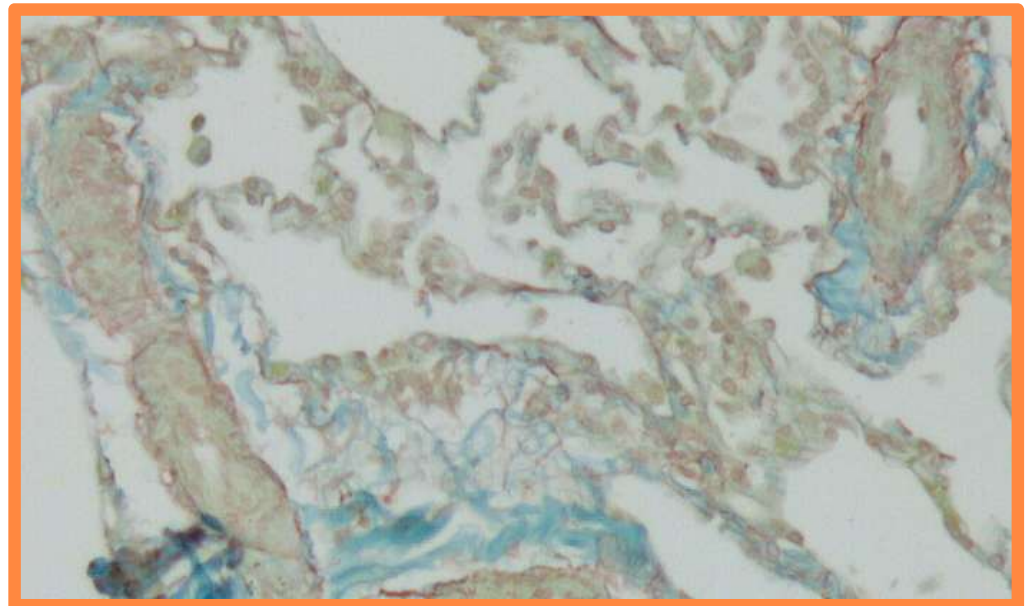
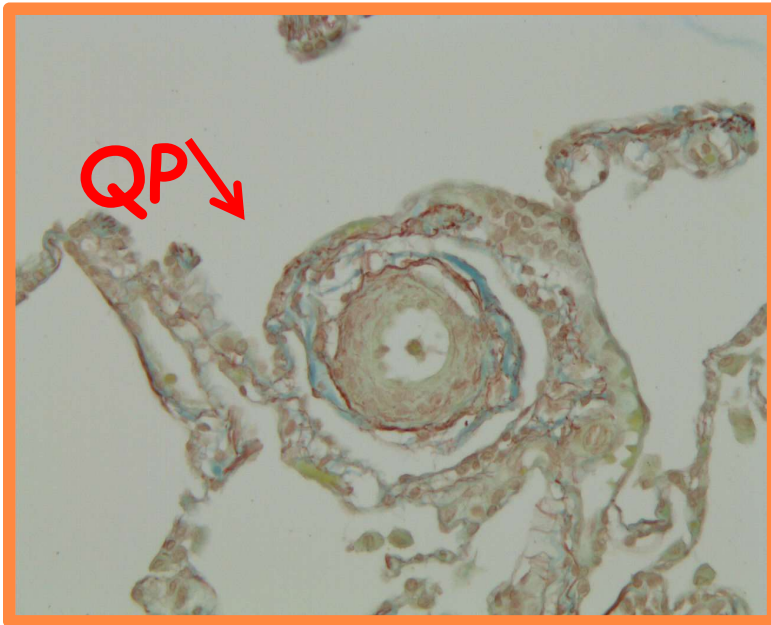
Even a mild Increased wall thickness of distal intracinar PA > **failed Fontan**



# QP/QS bas

---

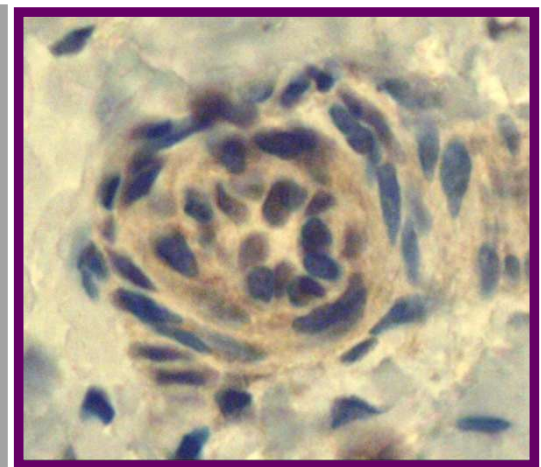
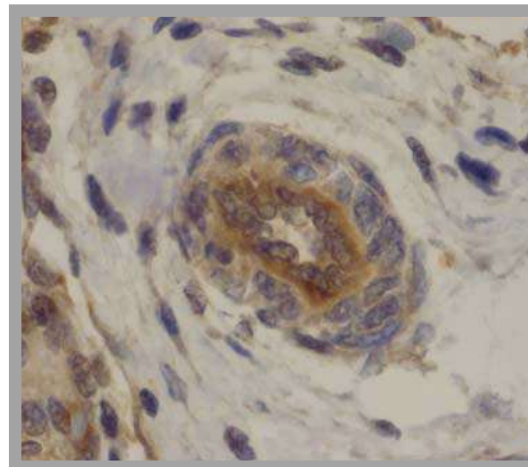
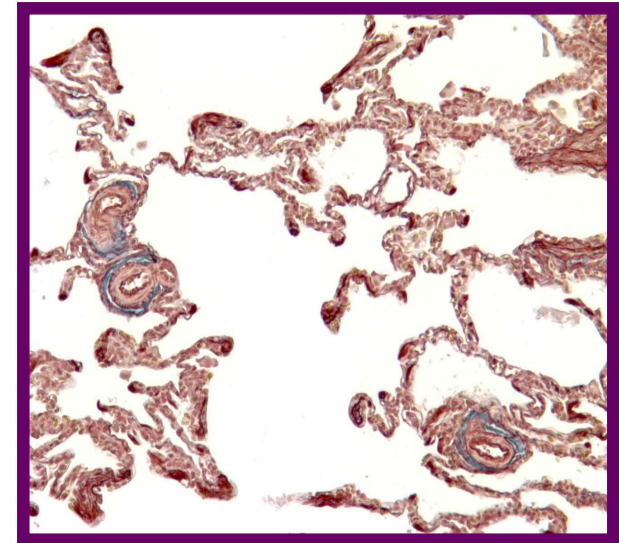
- Sténose pulmonaire: polycytémie and thrombose
- Troubles de coagulation avant DCPT



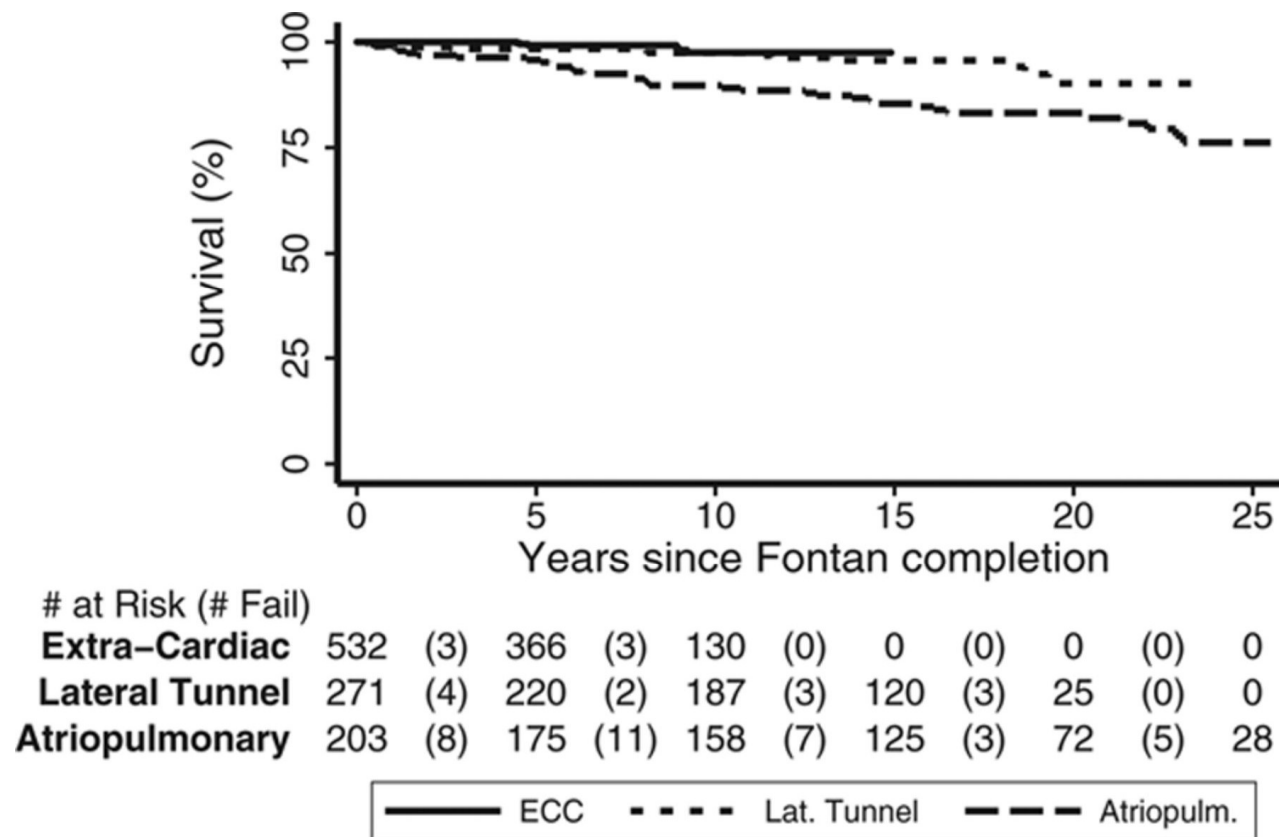


# Lésions pulmonaires distales

- 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



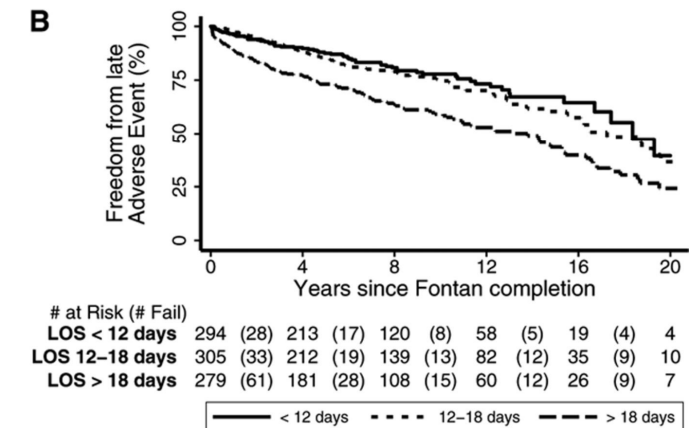
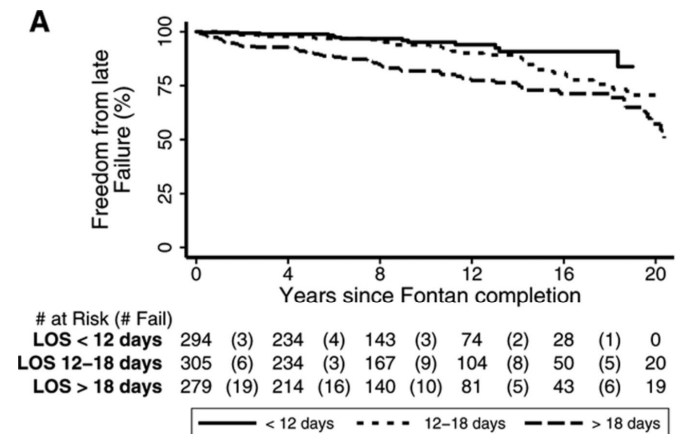
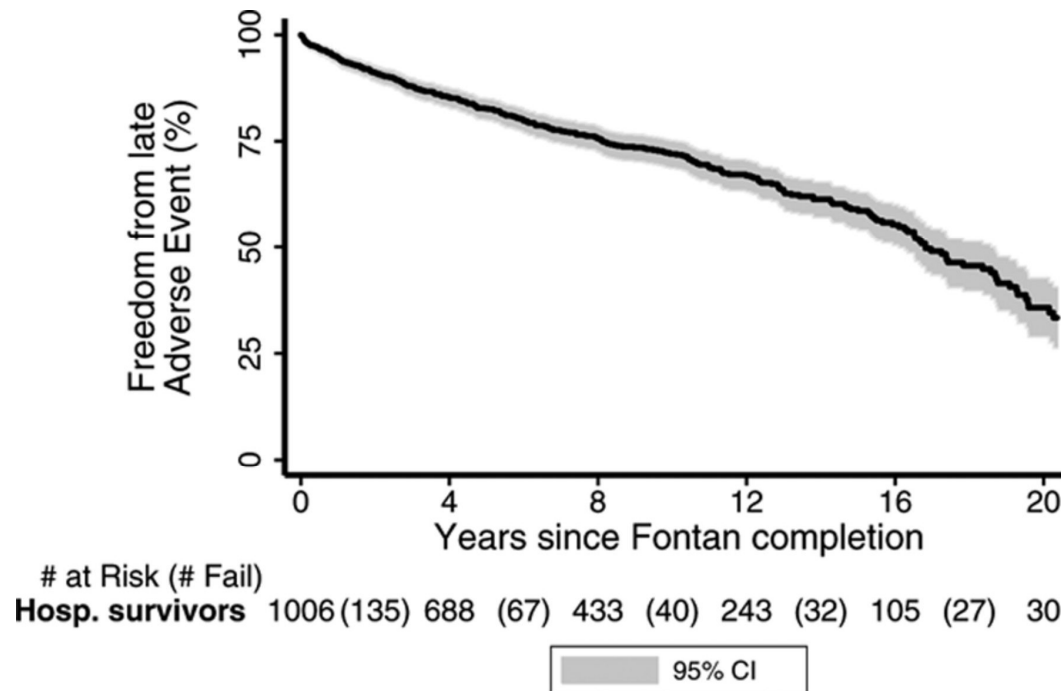
# Résultats à 25 ans (n=1089)



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

Rychik et al. *Pediatr Cardiol.* 2012; 33:1001-1012

Kiesewetter et al. *Heart* 2007;93: 579-584



# Paris 1990-2020 – 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	5			
– 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 transplantations
- 4 Tx list\*
- 3 Strokes
- 9 FC 2 **18%**
  - 3 non operated patients
  - 1 IVC valvulation
- 7 FC 3 (fistulae; arythmia)

**35% Severe events**

**32% in FC 3 or 4**

\* hepatocarcinoma

## « Good » Fontan 30%

---

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

# 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*

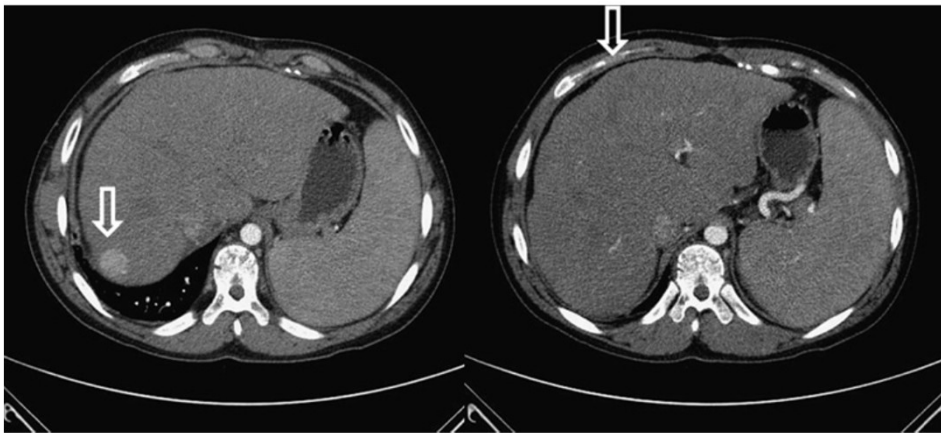
- **Severe intimal damage** at autopsy that correlate with age at death and duration of Fontan circulation

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

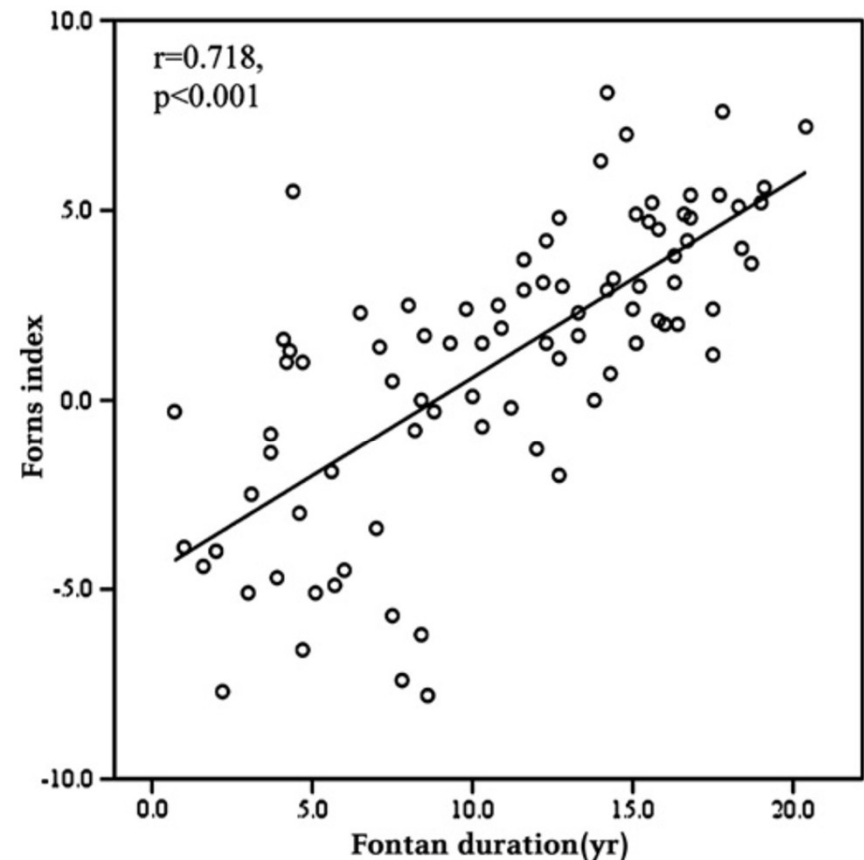
# Late hepatic complications after Fontan operation

## 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 complications**

# Ventricule unique mais pronostic multiple

- Les chirurgiens ont repoussé les limites des DCPT
- Pronostic effroyable à long terme sur de bonnes indications.....
- Quid des hypoVG, fuite AV, plasties et stents des barnches.....

# 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  $\pm$  et PAP iso, vérifier la réactivité avant chirurgie +++



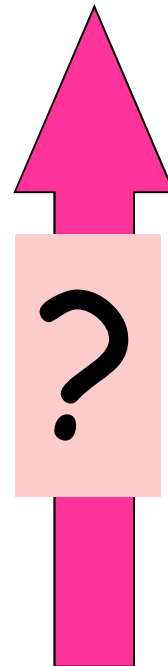
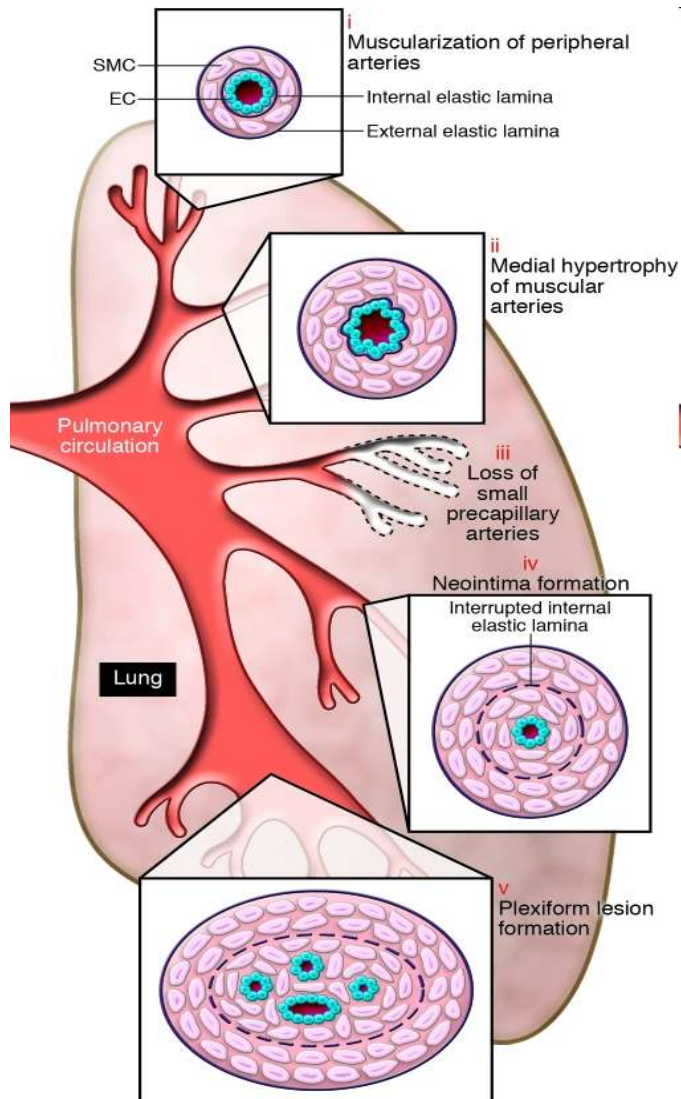
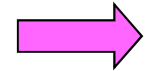
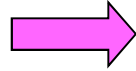
# Le meilleur traitement reste la prévention

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

# Understanding mechanisms → traitement

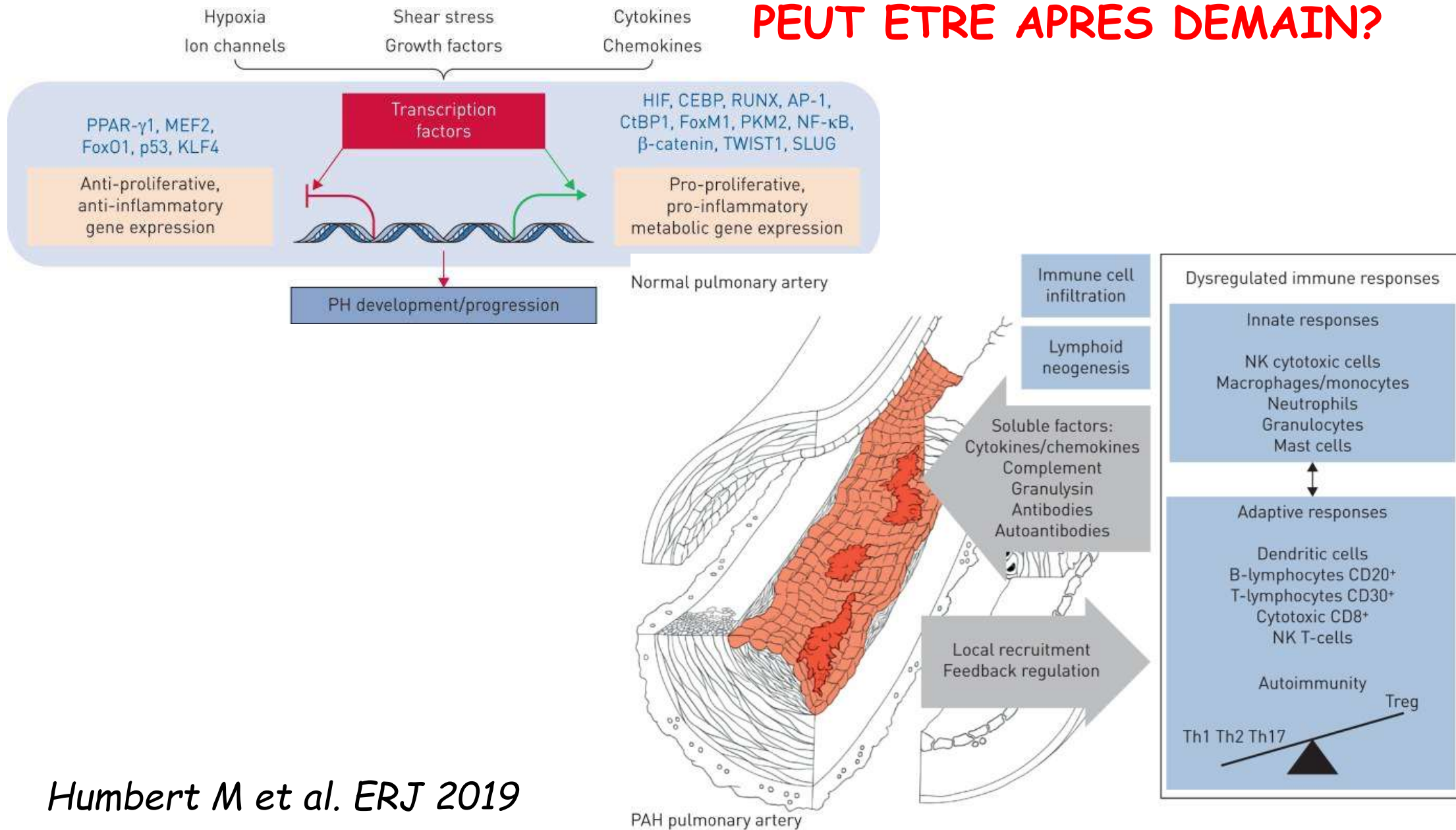


VEGF & Rho-kinases Inhibitors  
(Voelkel et al. *Cir Res* 2007;100:923)

Glivec  
(Ghofrani *NEJM* 2005;  
Perros *AJRCCM* 2008)

Apoptotic Dysregulation  
Angiogenesis

# PEUT ETRE APRES DEMAIN?



Humbert M et al. ERJ 2019

# conclusions

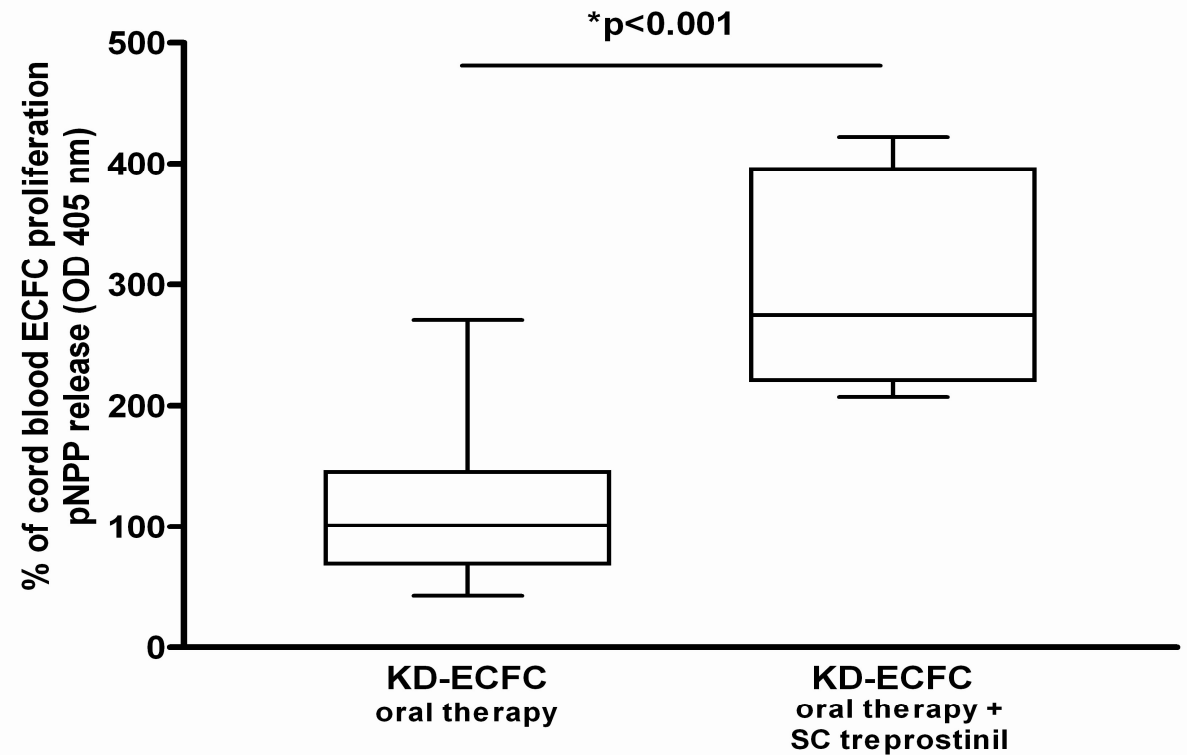
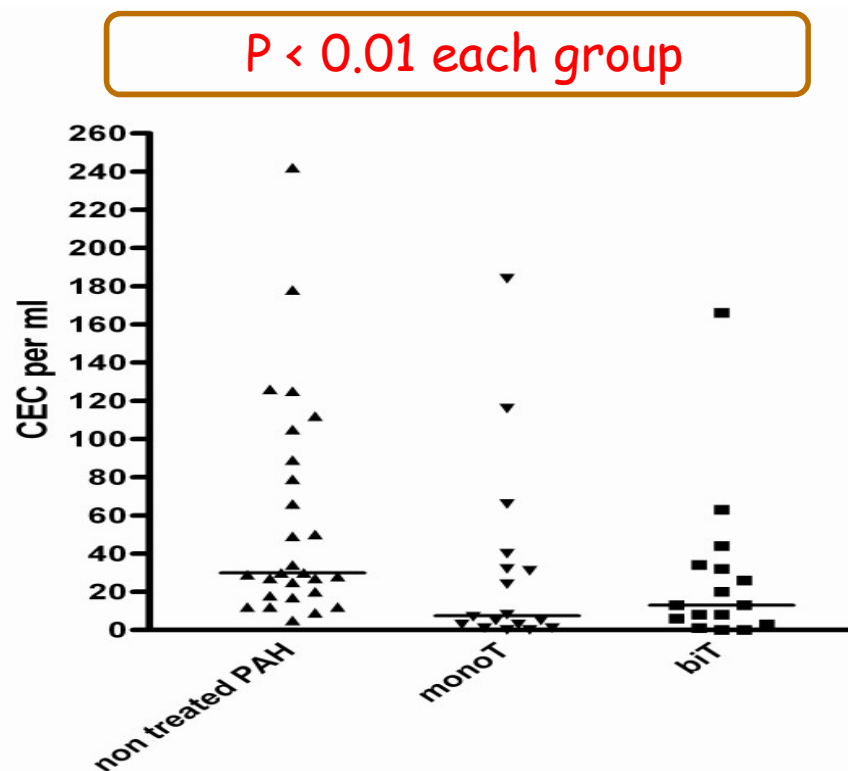
- Toujours raisonner et reprendre la physiologie
- Développements thérapeutiques +++
- Prolongement de la survie et moins d'inscription sur liste de transplantation
- Traitements plus précoces pour un meilleur pc et limiter l'évolutivité?
- PAS DE TRAITEMENT CURATEUR en 2023

# MERCI

- [marilyne.levy@ue3c.fr](mailto:marilyne.levy@ue3c.fr)

# CEC and PEC with PAH treatment

## Sildénafil-Bosentan-Tréprostinil



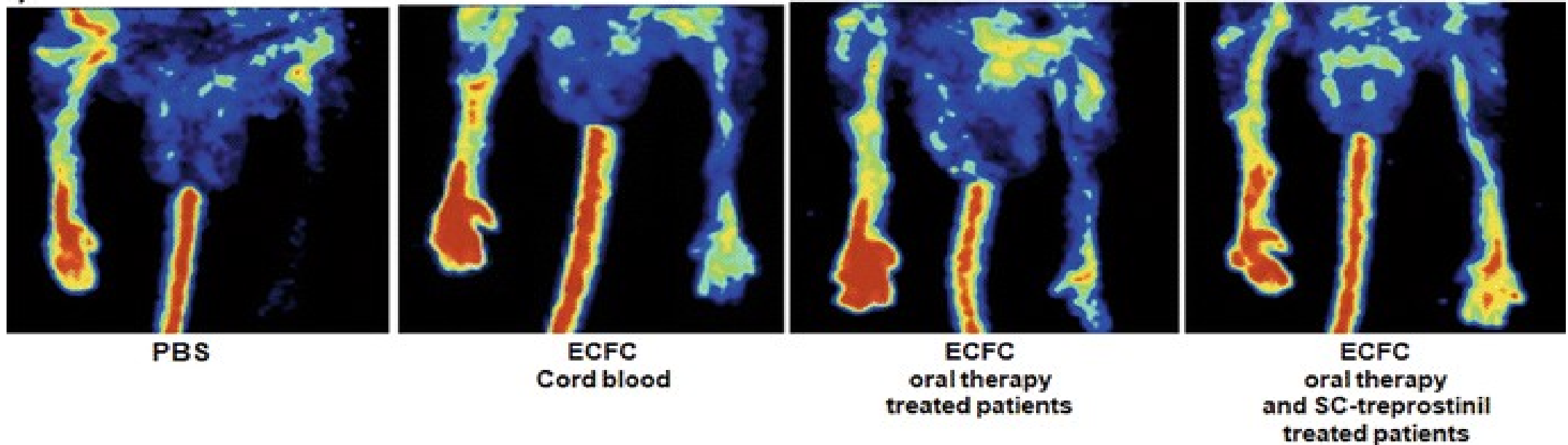




# Restored permeability?

EPC injected to nude mice having undergone femoral artery ligation.

f)



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

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