



HTAP de l'enfant

Marilyne Lévy,

Unité Médico-Chirurgicale de CardioPédiatrique, **M3C - Necker**

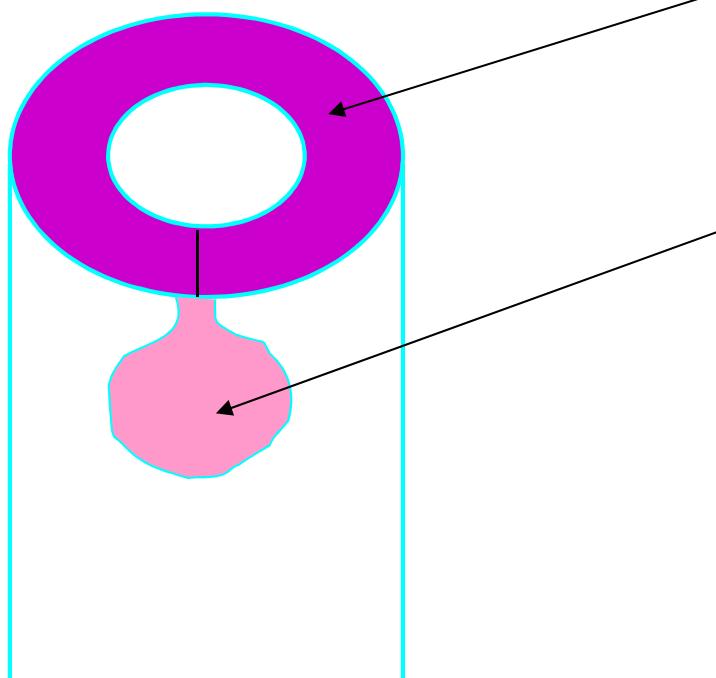
UE3C, Paris



- 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

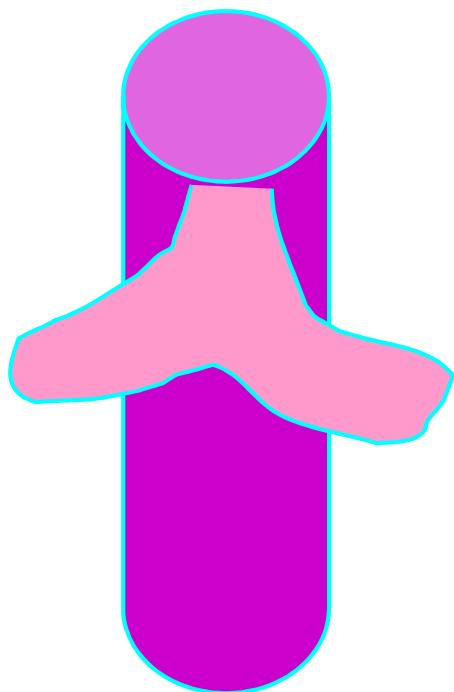


Entoblaste de l'intestin primitif



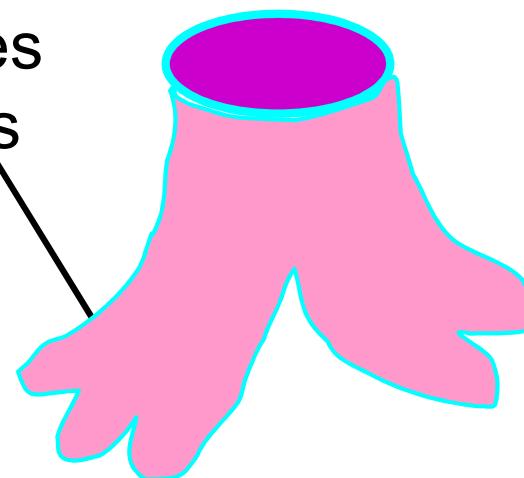
Bourgeon pulmonaire

Bourgeons pulmonaires



J26-28

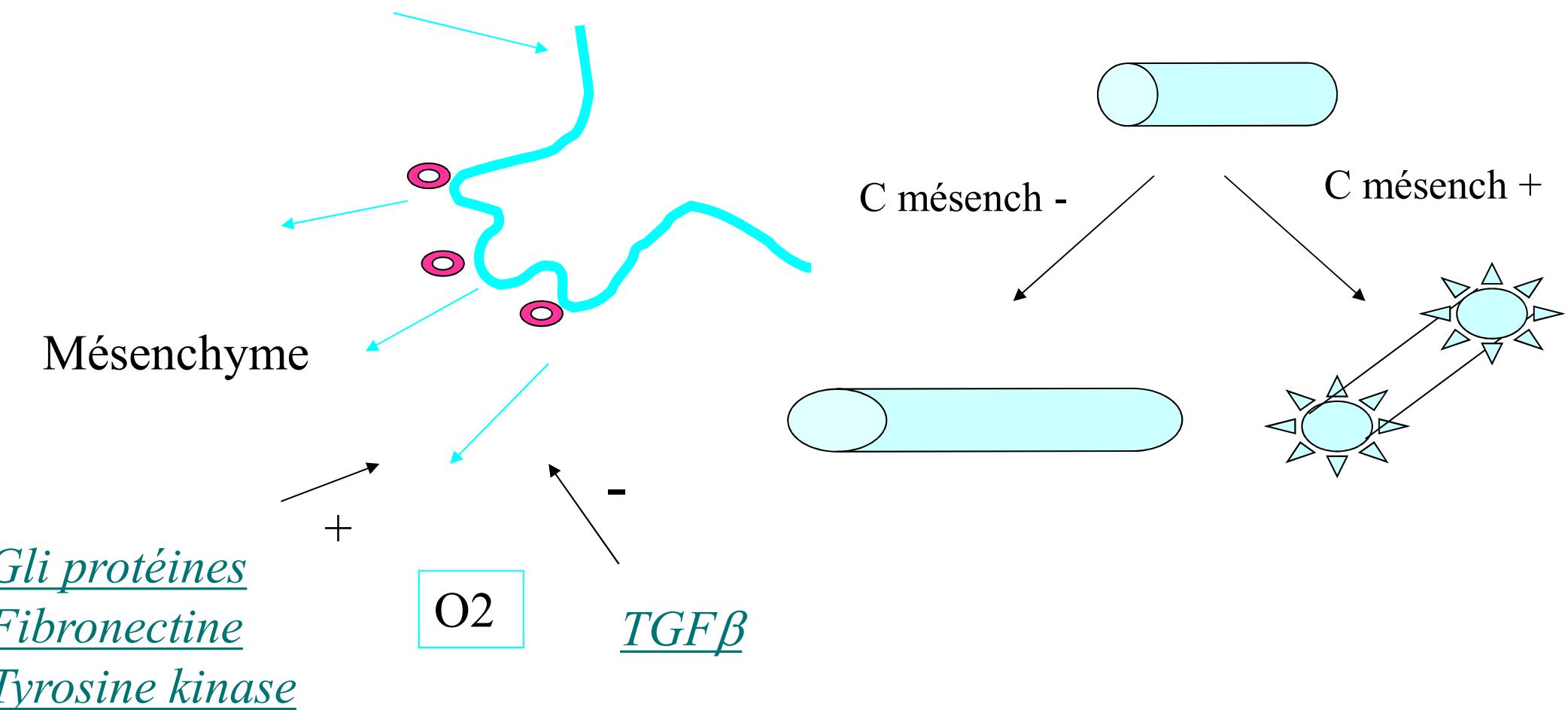
Bourgeons
bronchiques
secondaires



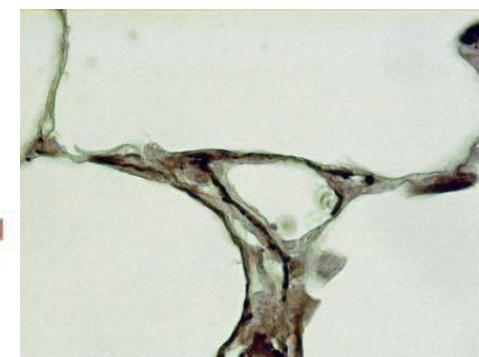
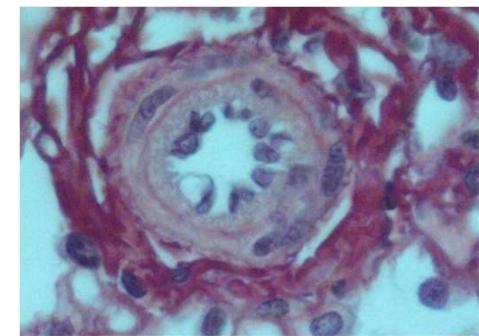
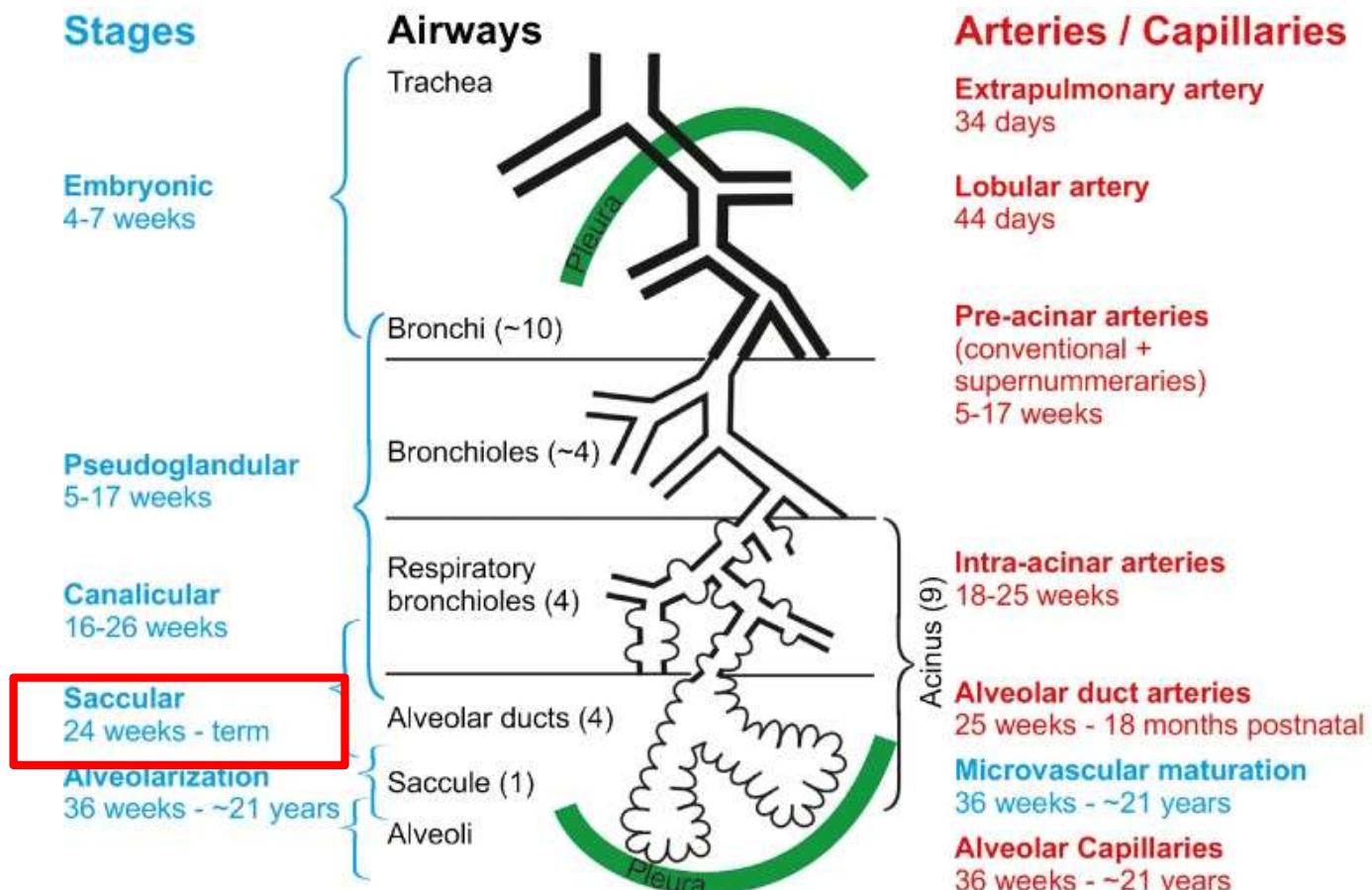
J30

Stade embryonnaire

Cellules mésench

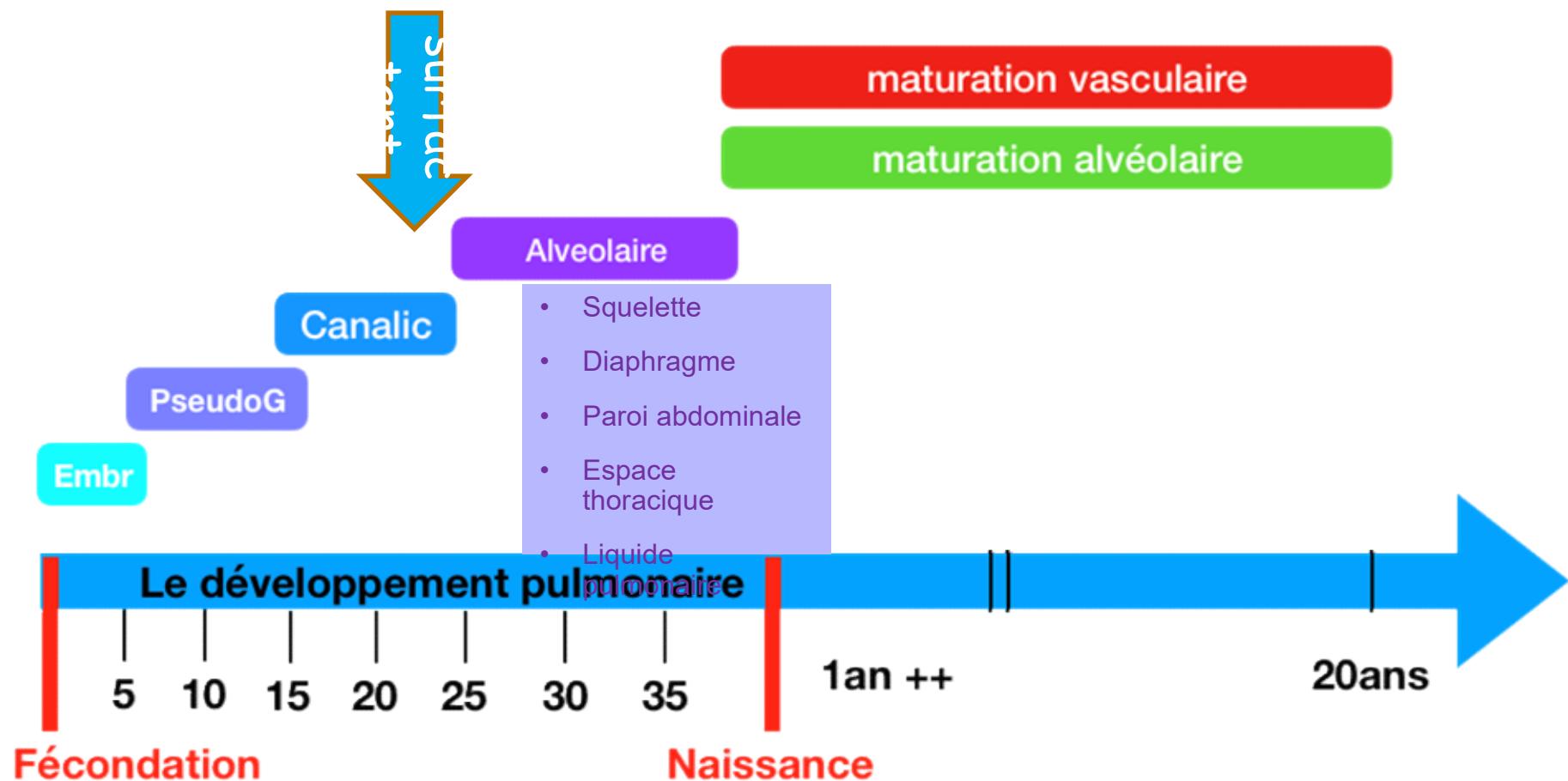


Pulmonary dvlpt : Airways/vessels



Schittny JC. Cell Tissue Res. 2017; 367: 427–444

Le poumon est loin d'être terminé à la naissance



Facteurs extrinsèques

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

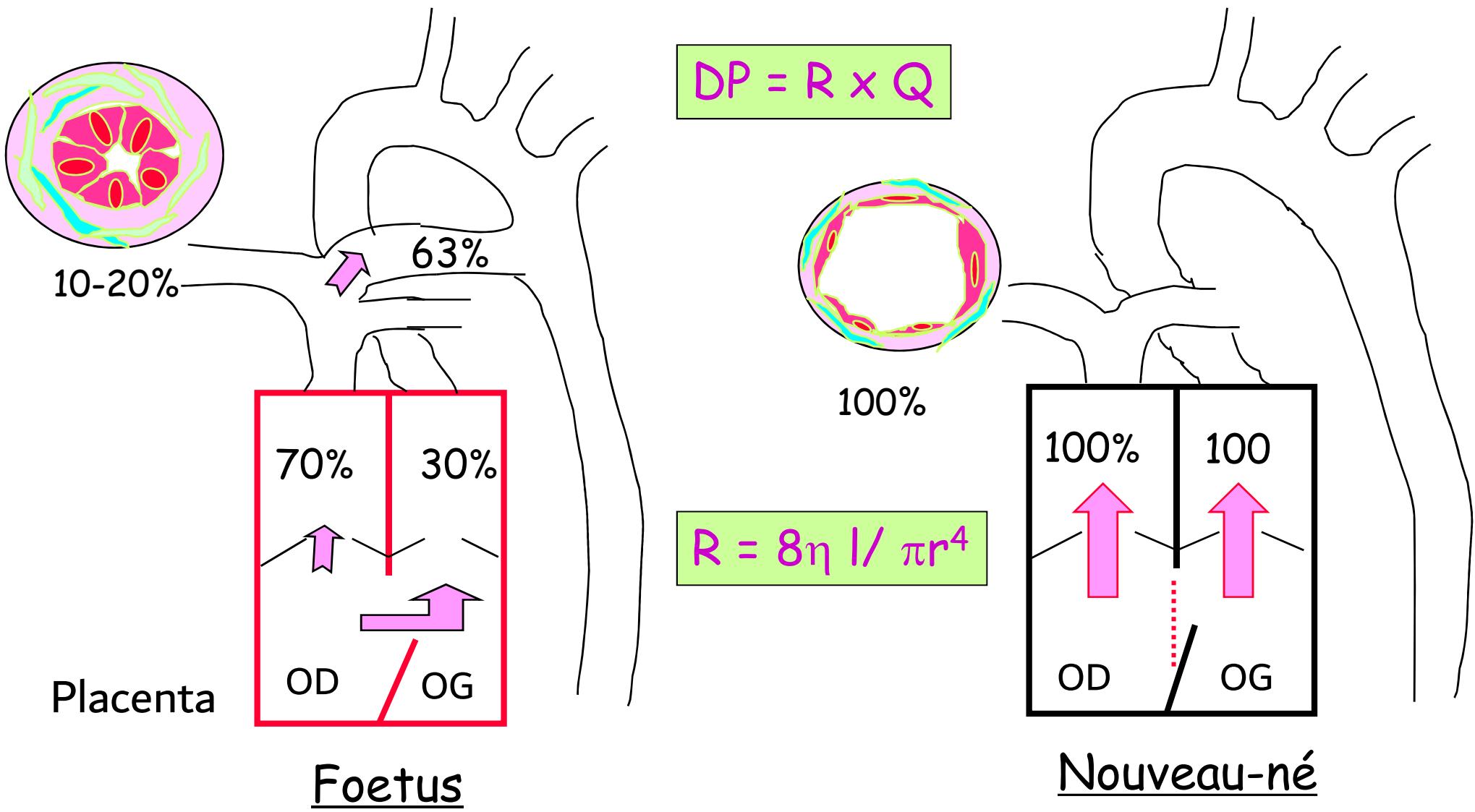
Poumon « mature et fonctionnel »

- 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

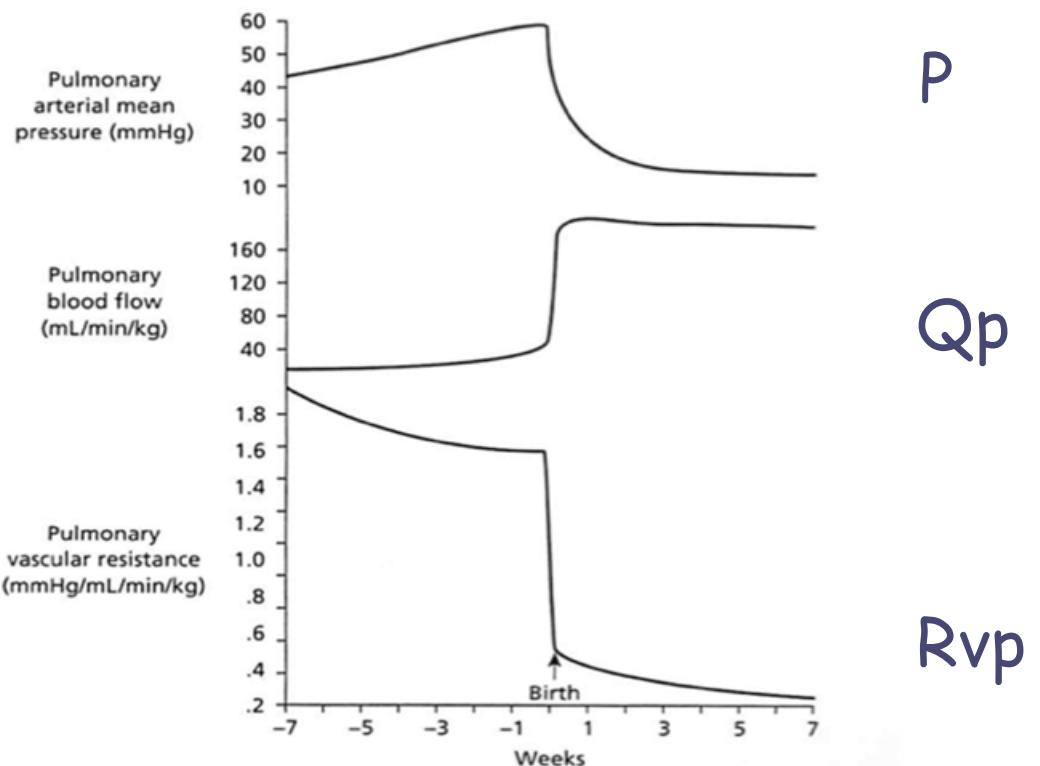


Circulation pulmonaire périnatale

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.

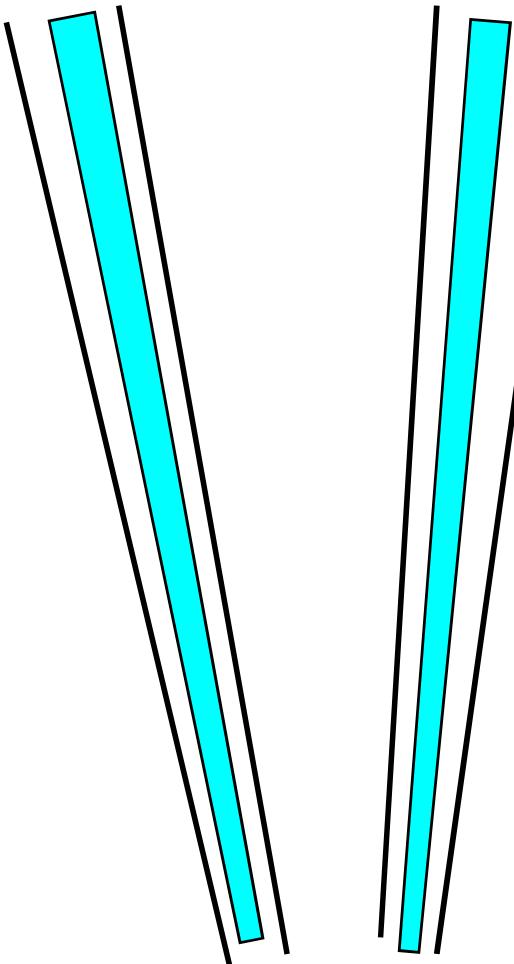


$$P = R_{vp} \times Q_p$$

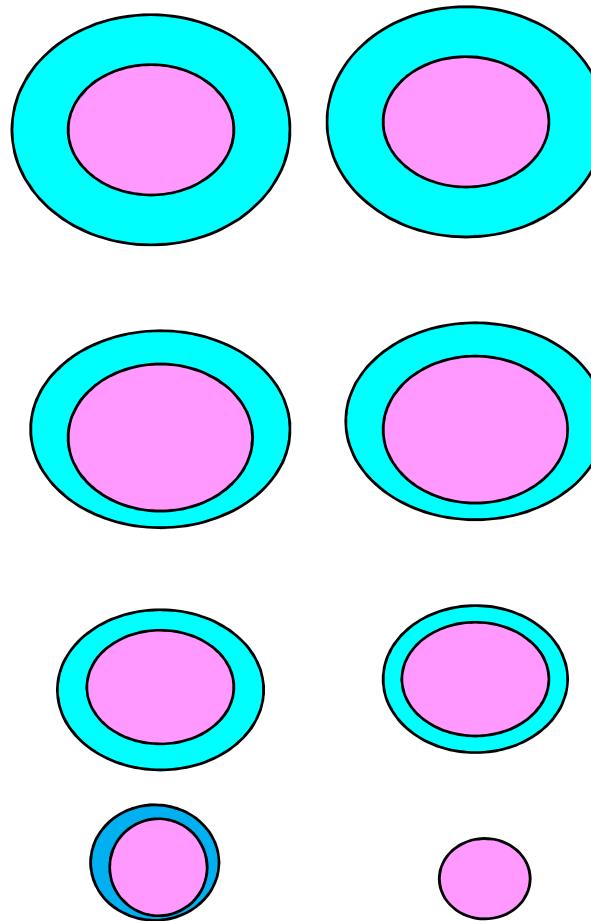
A la naissance

- 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



DISTAL



muscle dans l'acinus

TBA

RBA

ADA

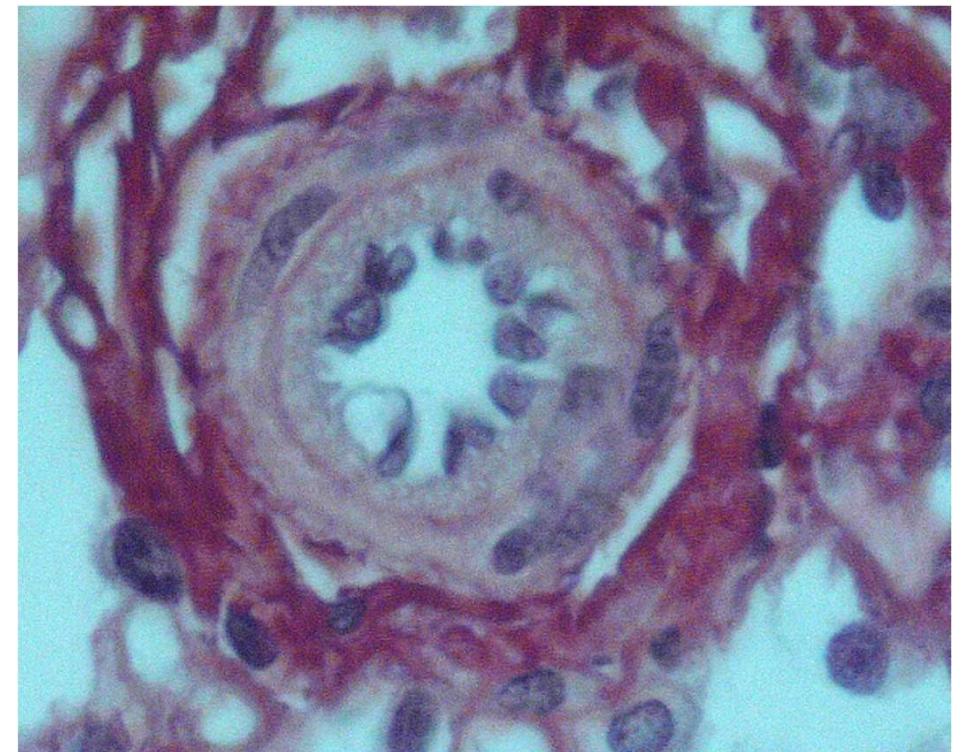
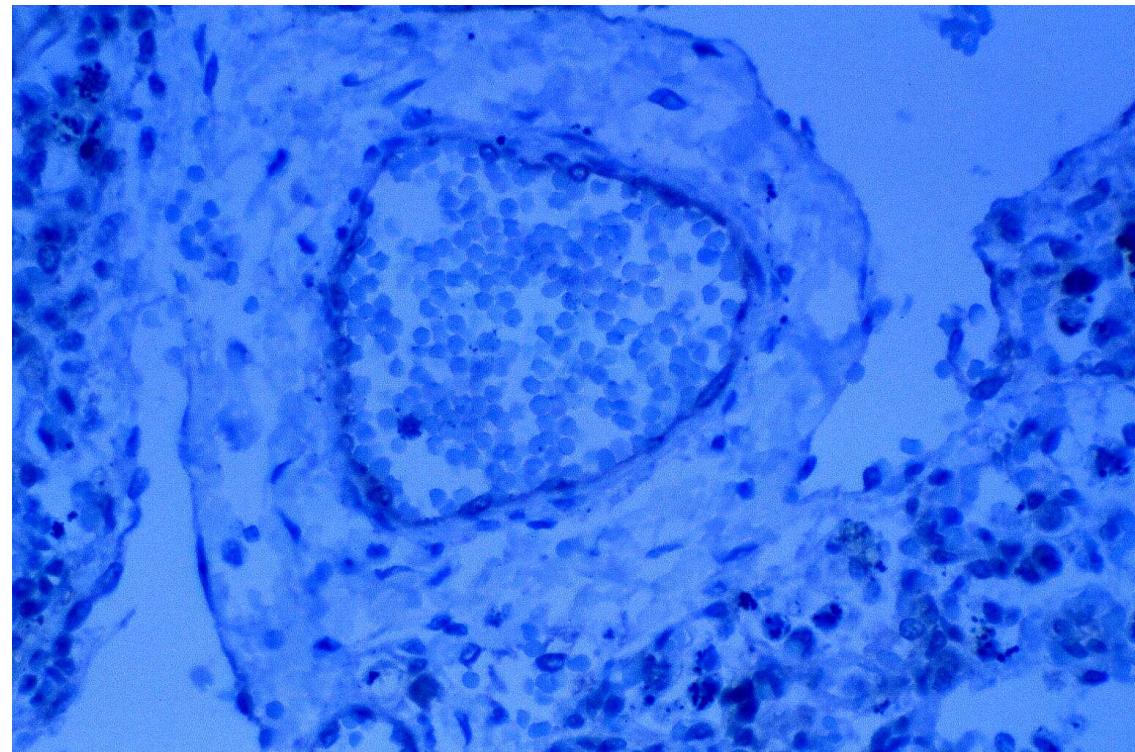
AA

BT

BR

Canal

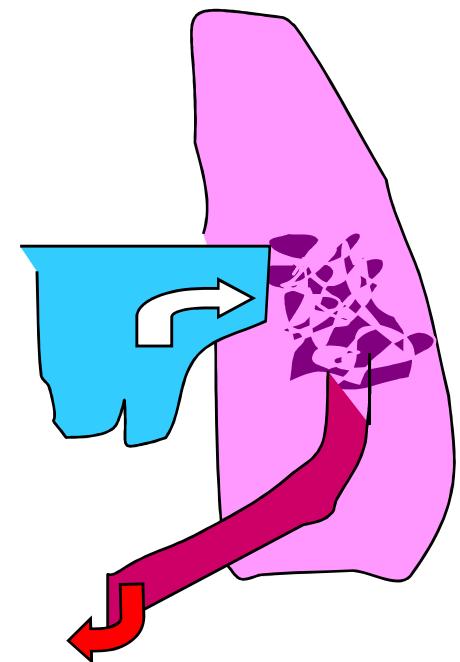
Alvéole



Artériole hyper-réactive
Hypoxie
Aspiration
Infection
Modification Qp

HTAP : définition

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



Classification – WSPH - Nice 2018

1. PAH - HTAP

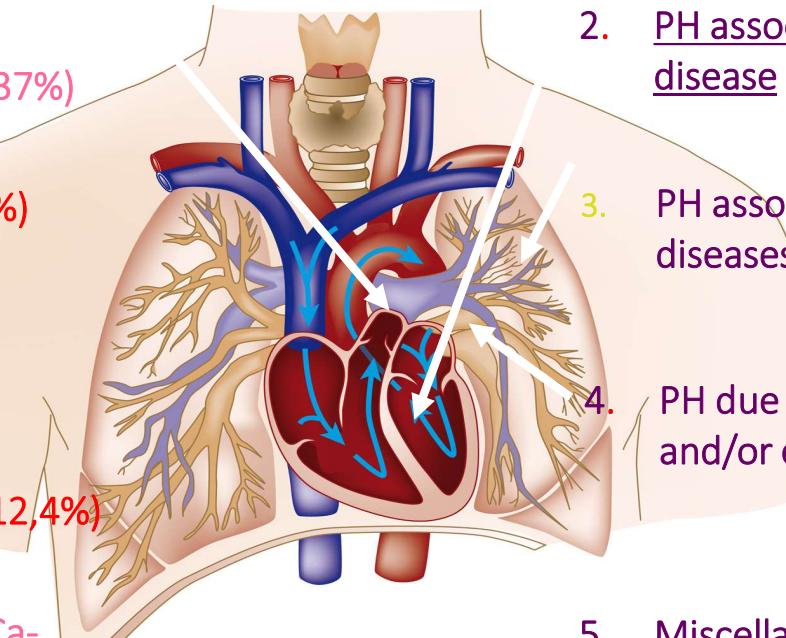
- 1.1 Idiopathic PAH (IPAH) (37%)
- 1.2 Heritable PAH (3,8%)
- 1.3 Drugs and toxins (11,5%)
- 1.4 Associated PAH (APAH)
 - Connective tissue disease (15%)
 - HIV infection (8,6%)
 - Portal hypertension (12,4%)
 - CHD (shunts) (9,8%)
- 1.5 long term responders Ca-
- 1.6 PVOD; capillary dysplasia
- 1.7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



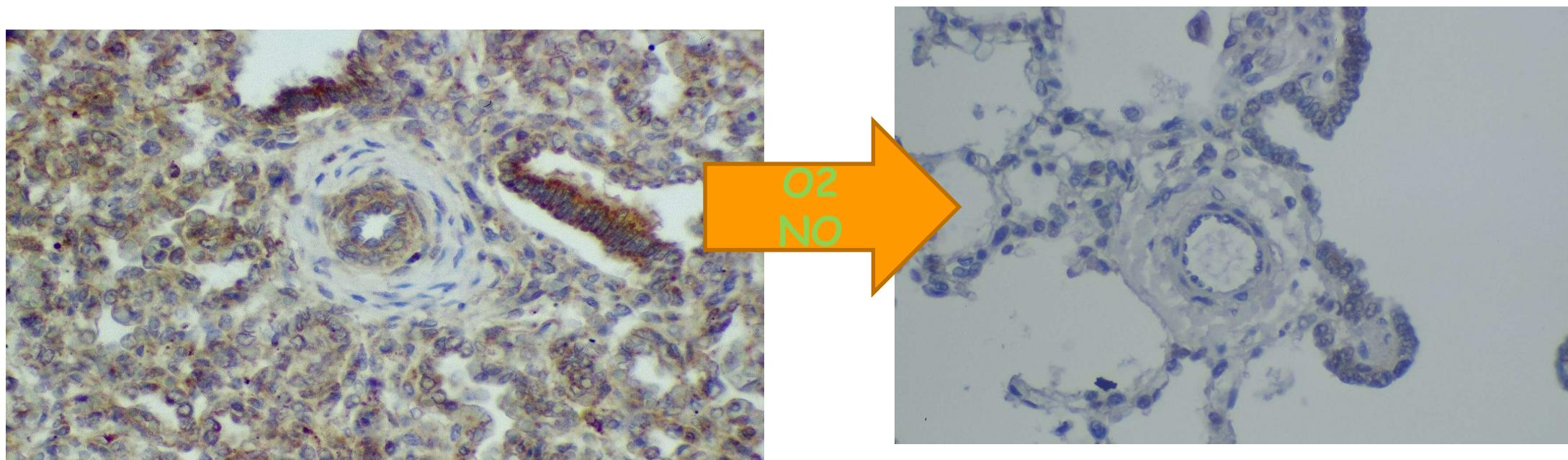
HTP chez l'enfant : causes

- HTPNNé, rapidement résolutive
- Il existe 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 artéries pulmonaires: 6%

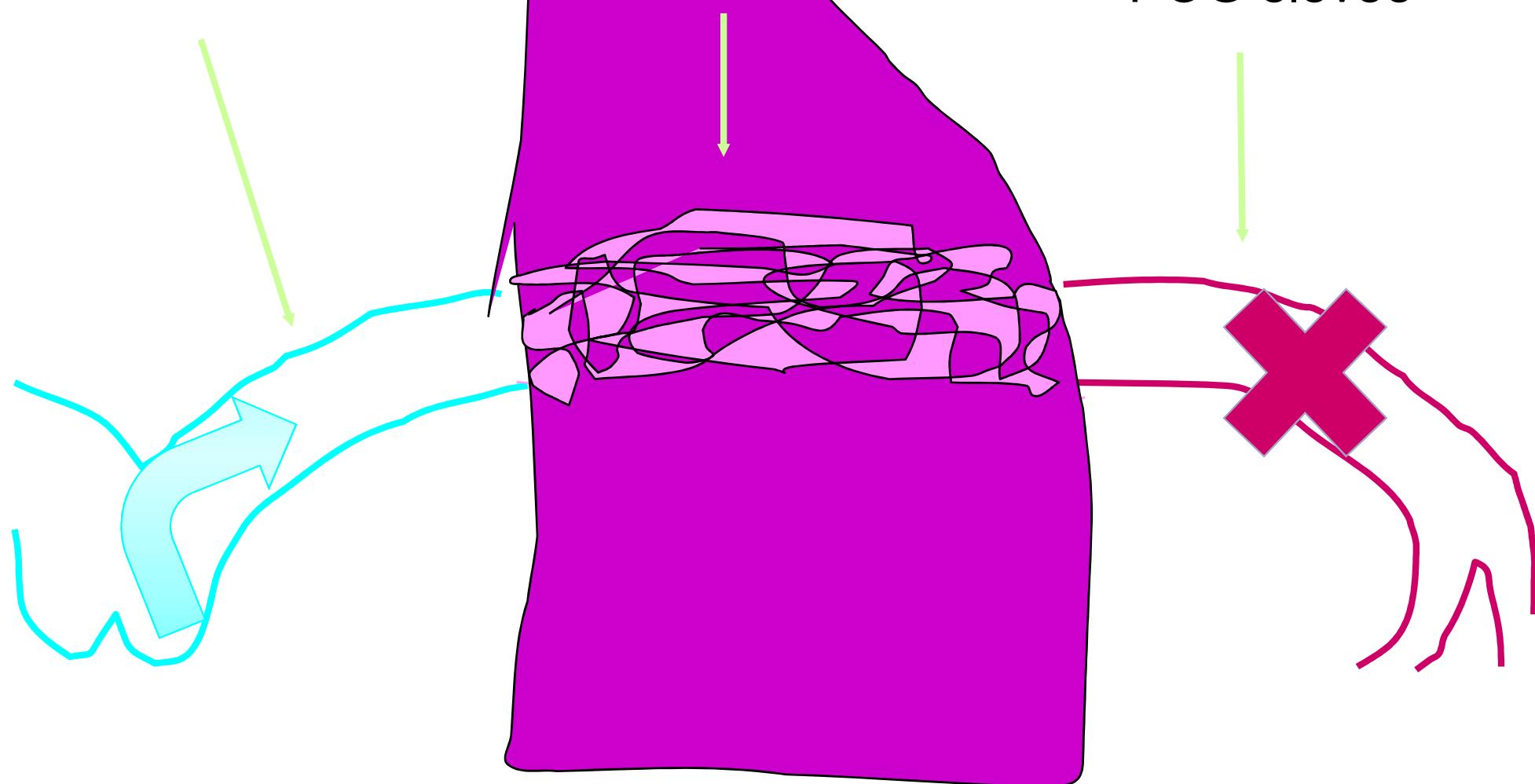


Artériole de type fœtale
anormalement « muscularisée »

Artériole mature

Précapillaire

Débit élevé
Caillot

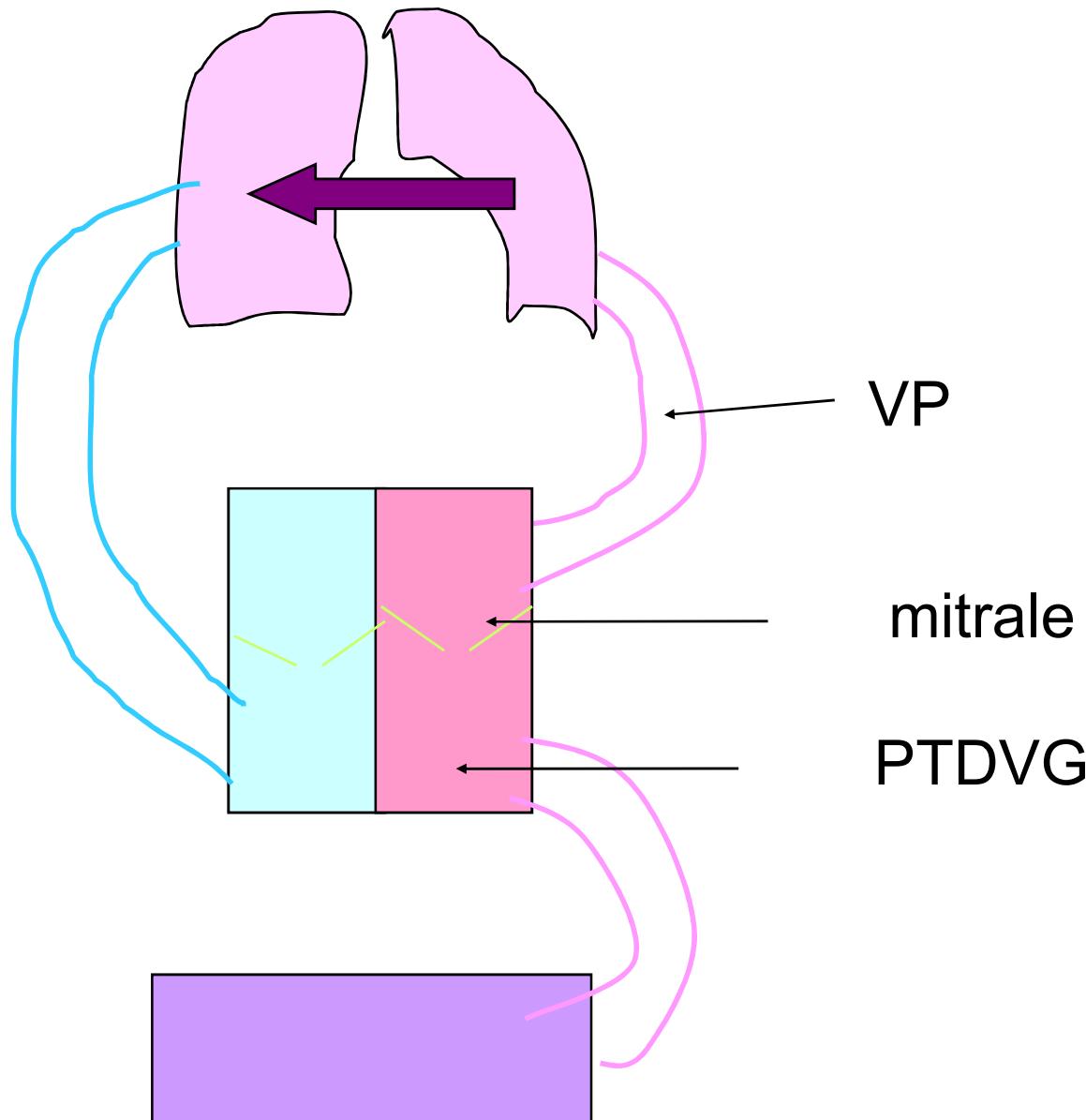
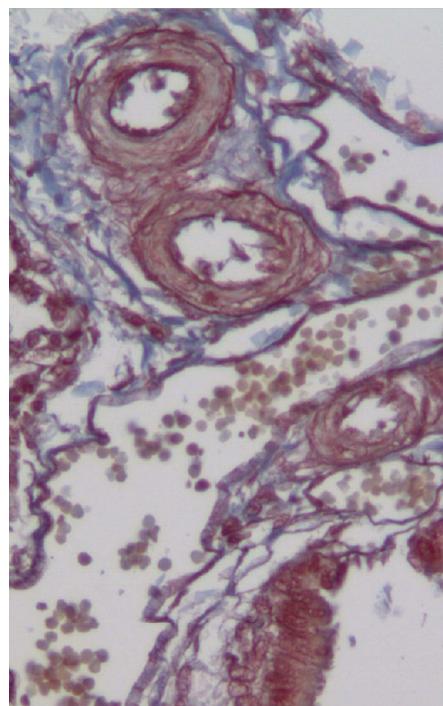


Post-capillaire

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 idiopathique / Evolution variable mais pc catastrophique

Survie médiane 10 mois avant les tâtements

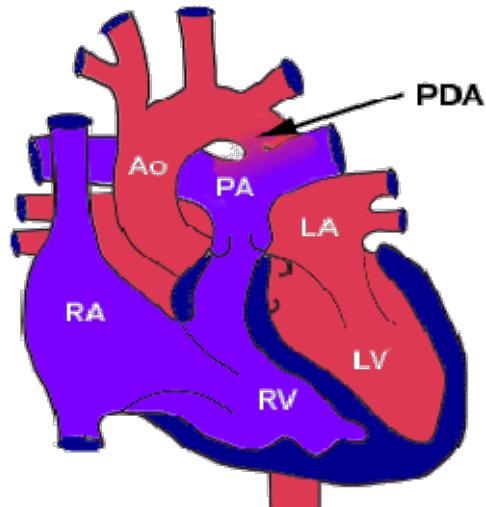
Aucun traitement curatif

Nouvelles cibles thérapeutiques : couteuses et incertaines

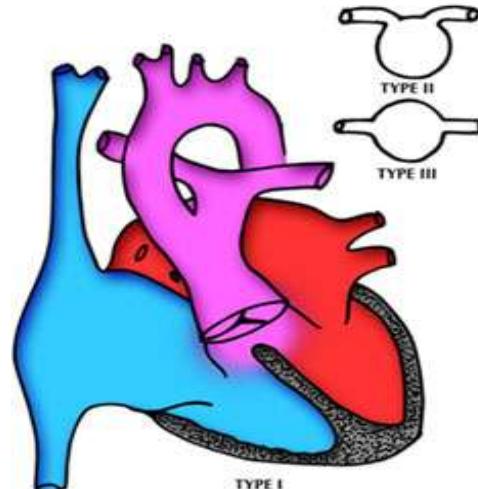
Transplantation cœur-poumons : éthique chez le petit ?

Shunt G-D

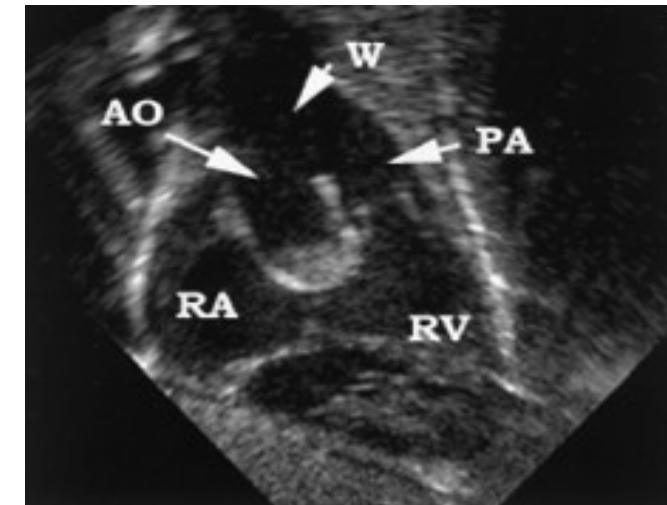
a
r
t
é
r
i
e
l



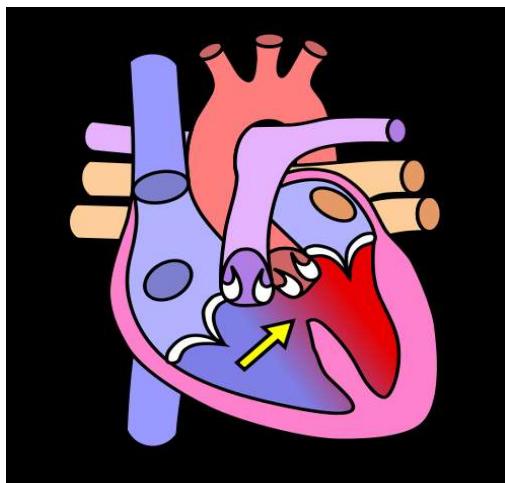
CA



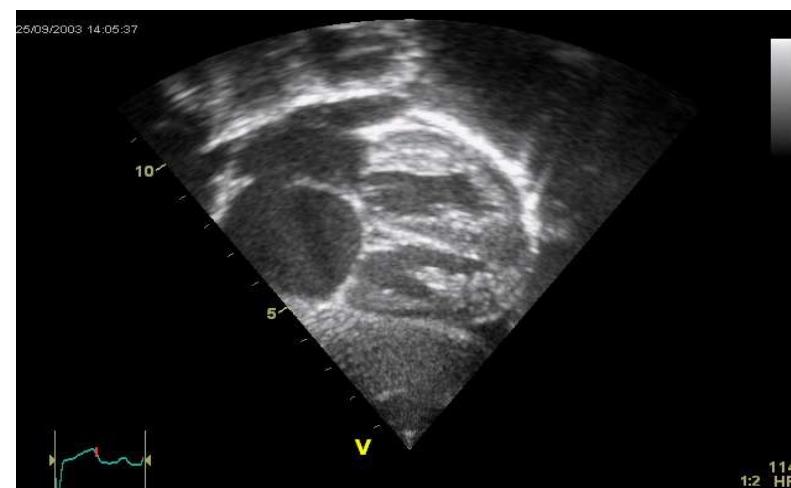
TAC



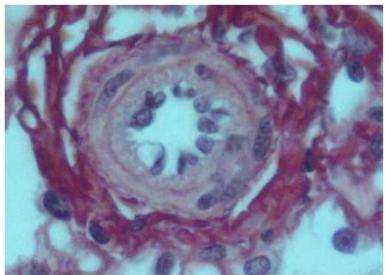
Fenêtre



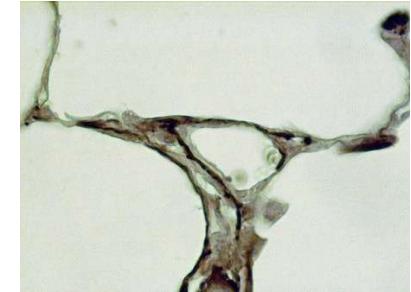
ventriculaire



auriculaire



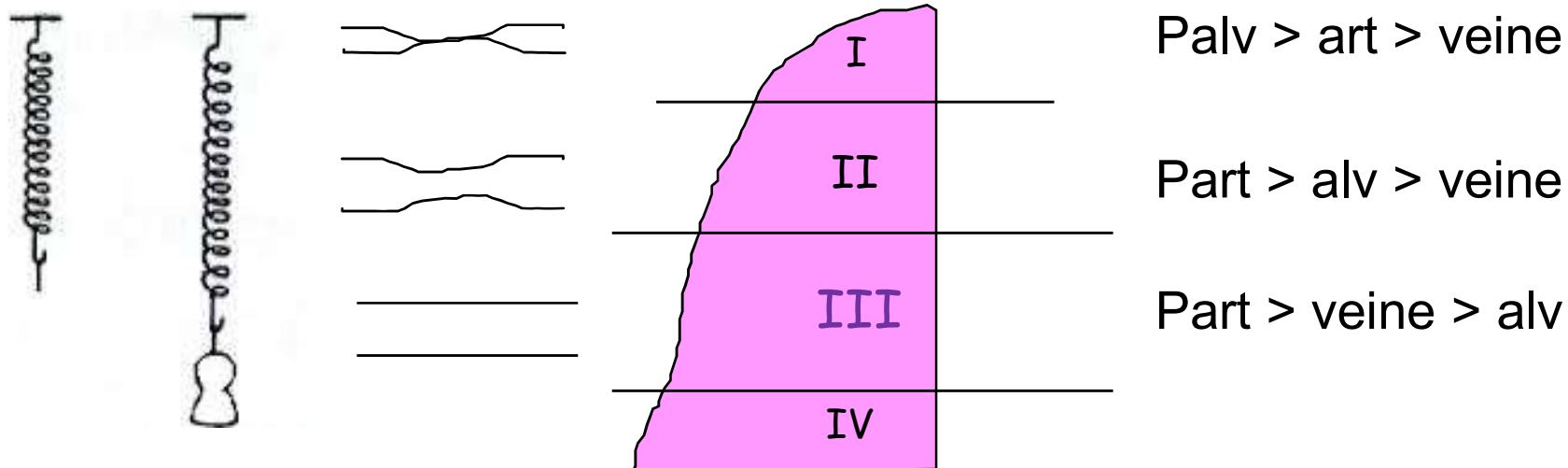
Le shunt dépend des RVP



- RVP élevées à la naissance
 - Lé débit ne peut franchir les poumons
 - Faible retour veineux pulmonaire
 - Cavités gauches non dilatées
- A la baisse des RVP
 - Apparition des signes de shunt
 - Hypervasculisation pulmonaire avec signes respiratoires
 - Gros retour veineux pulmonaire
 - $R = 8\eta l / \pi r^4$
 - Shunt majoré par l'anémie

Adaptation de la circulation aux variations du QP

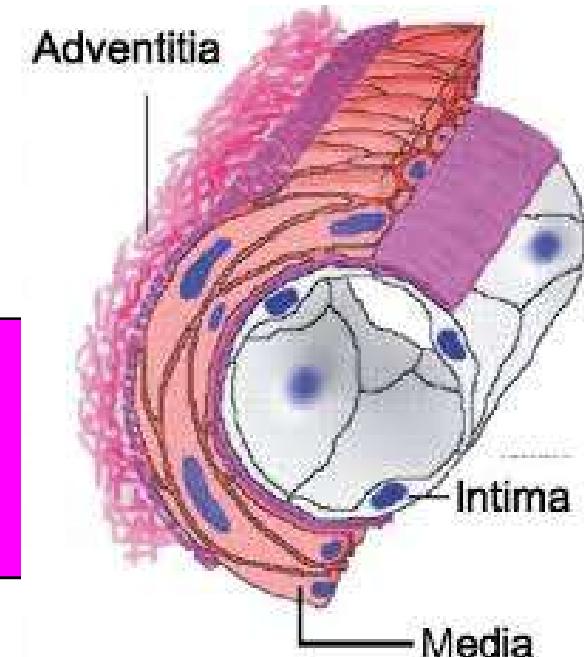
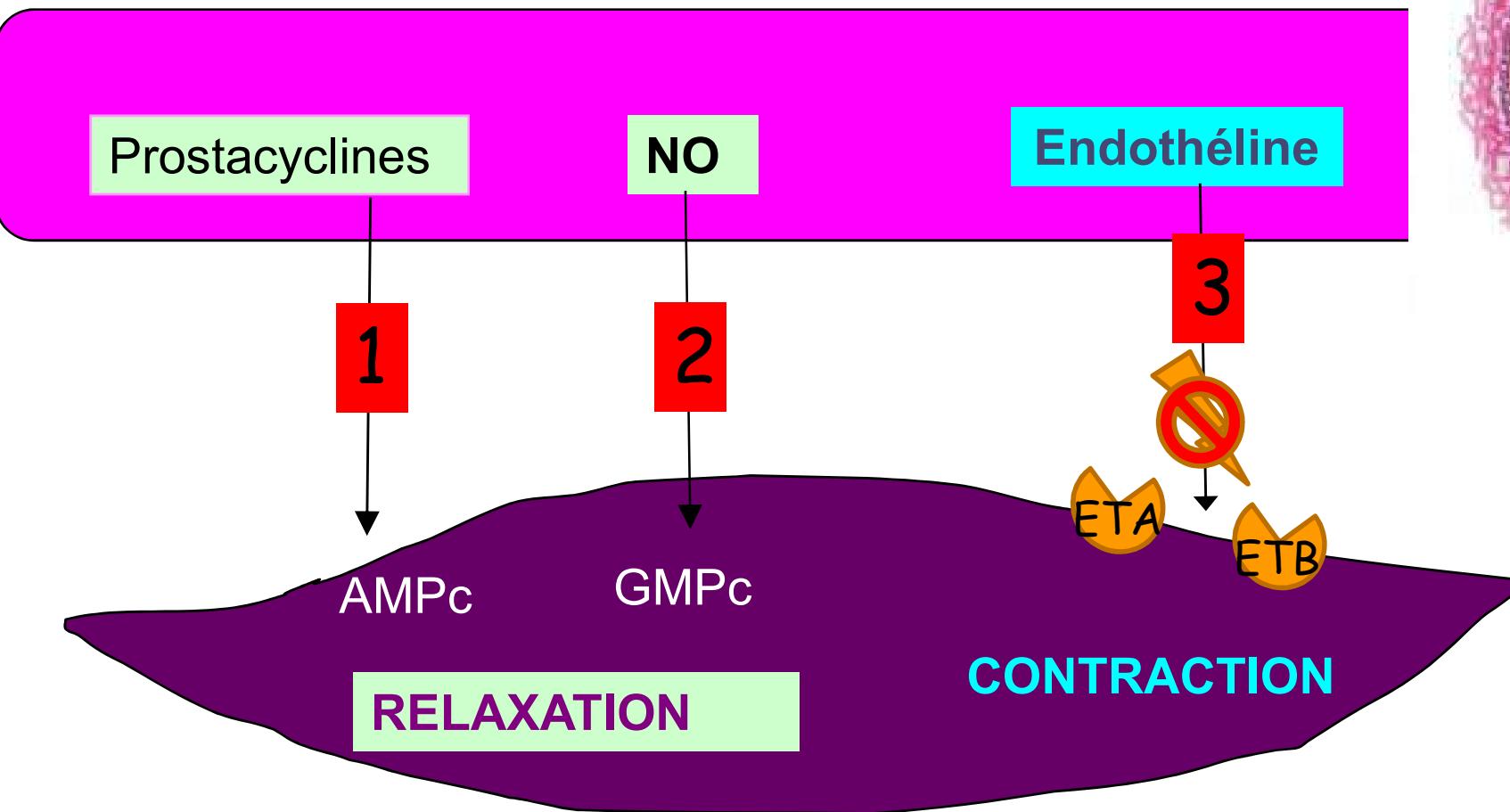
- 1 Le recrutement vasculaire : zones de West



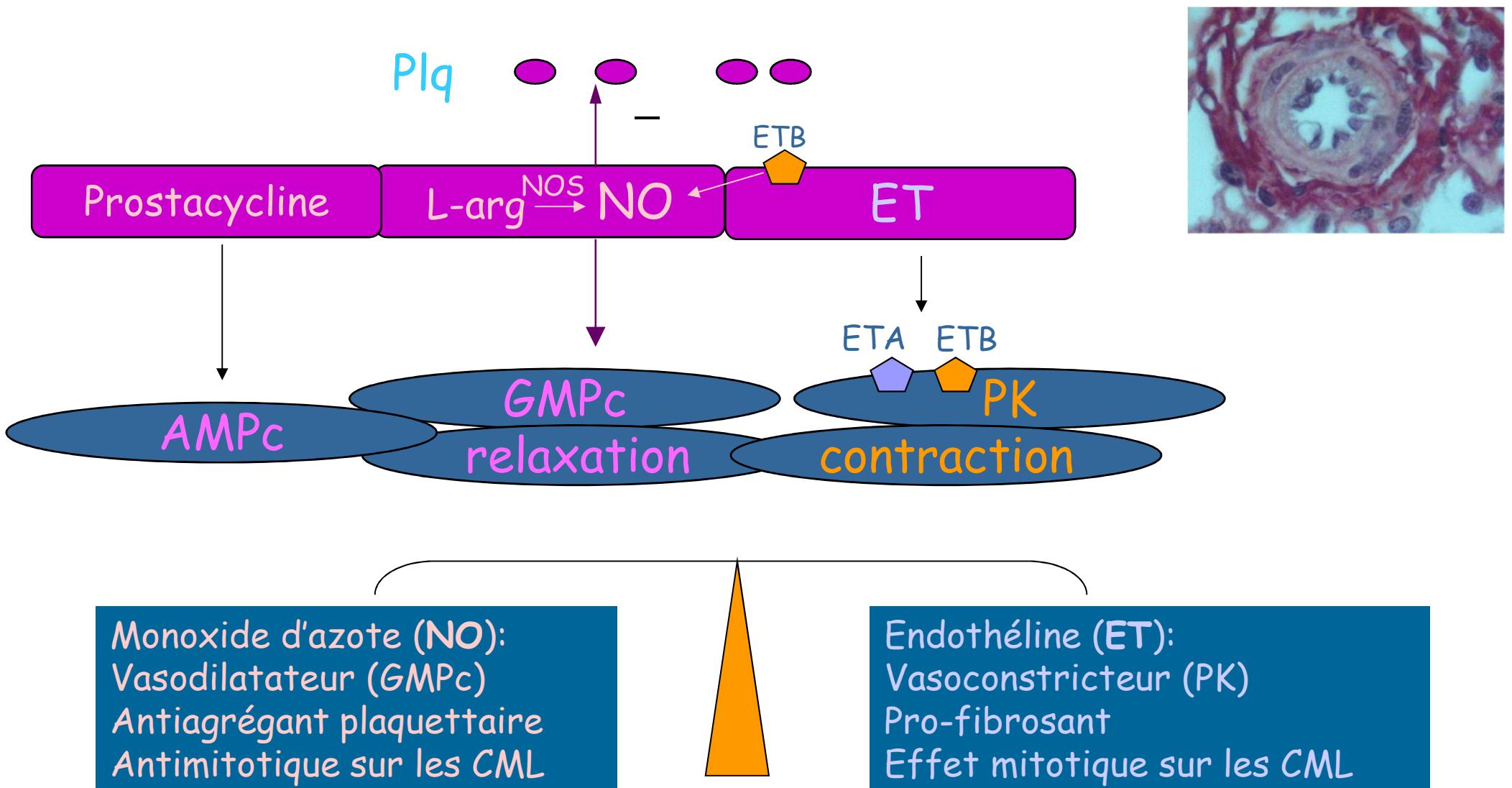
Adaptation de la circulation aux variations du QP

- 2 Le couple cellule endothéliale/ CML

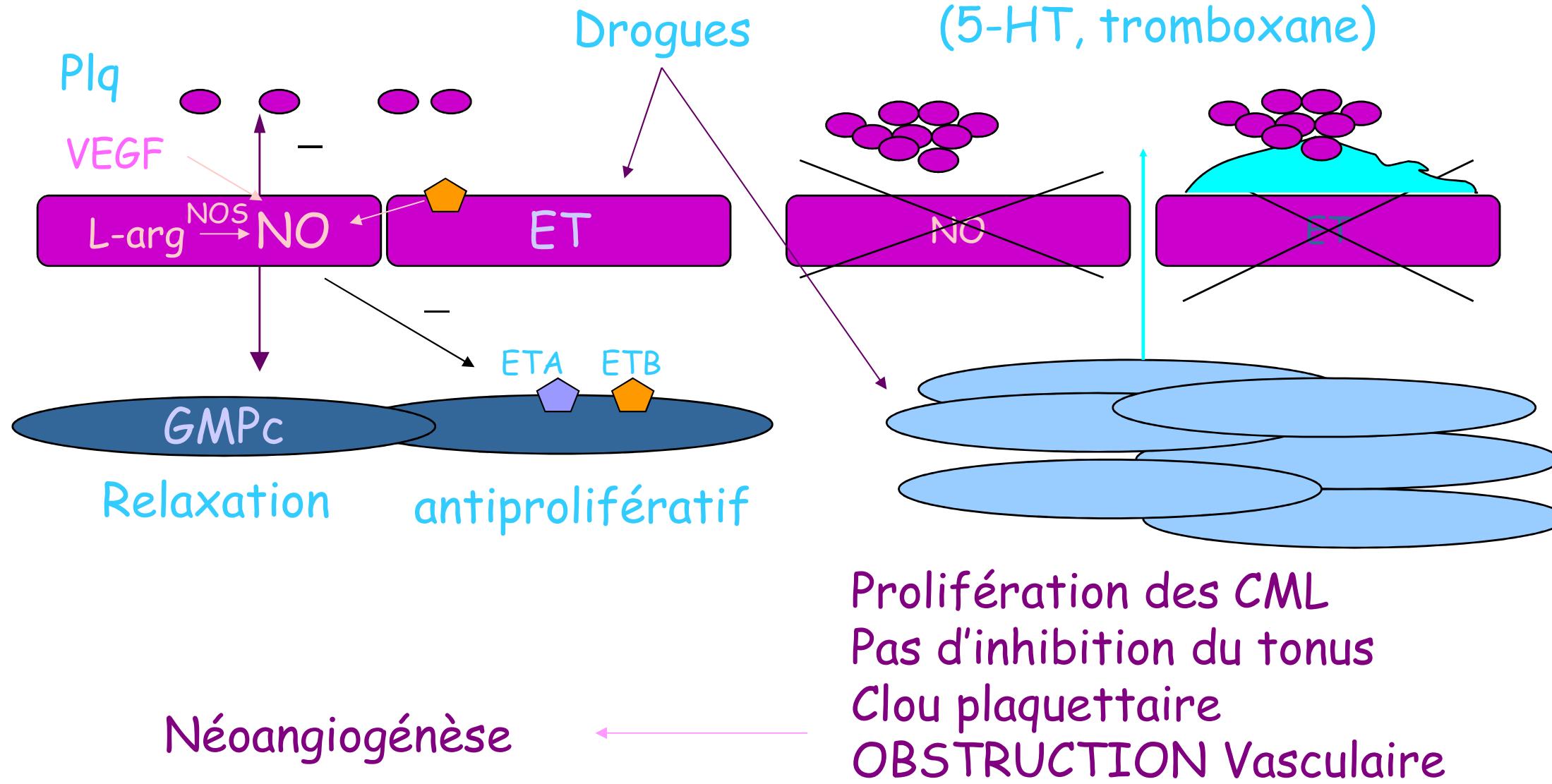
Endothélium et tonus vasculaire



Endothélium et tonus vasculaire

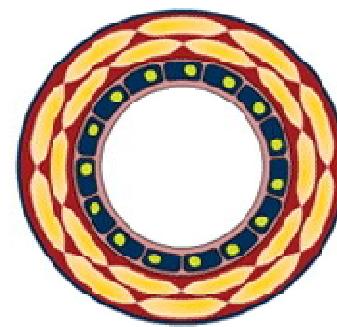
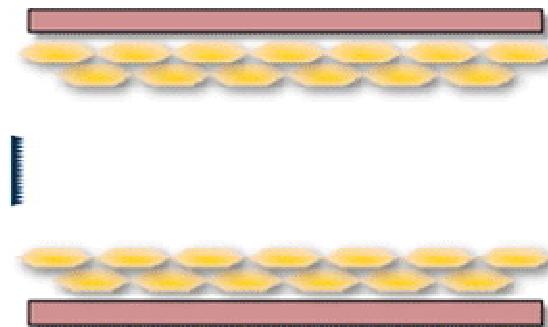


Dysfonction endothéliale

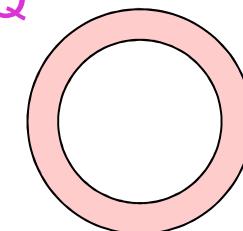


Endothelial dysfunction

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



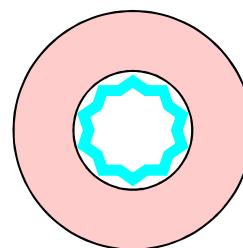
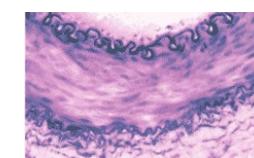
$$DP = R \times Q$$



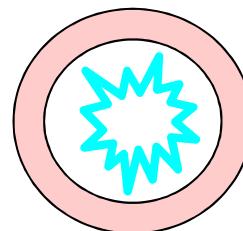
1

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

$$T = P/2e$$



2



3

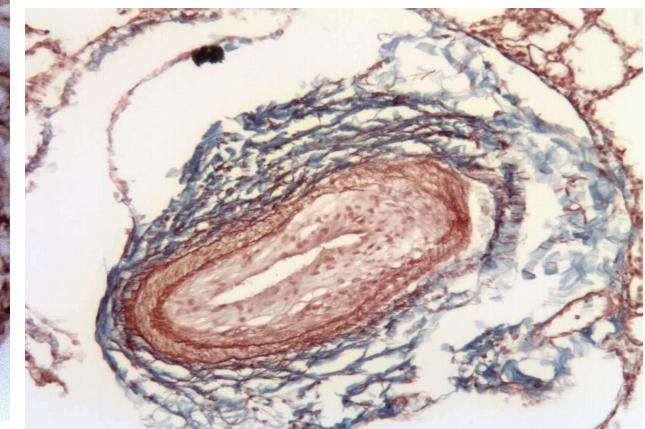
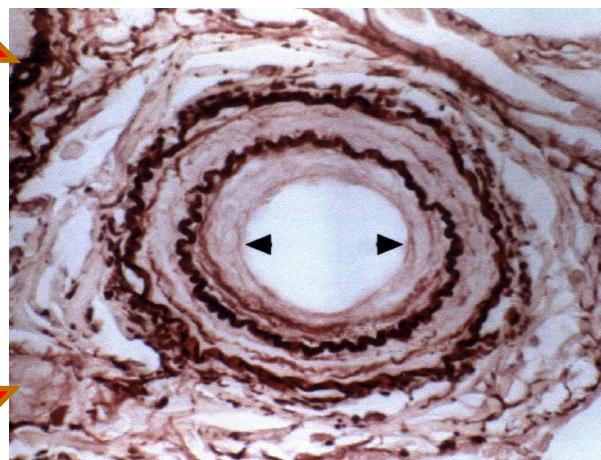
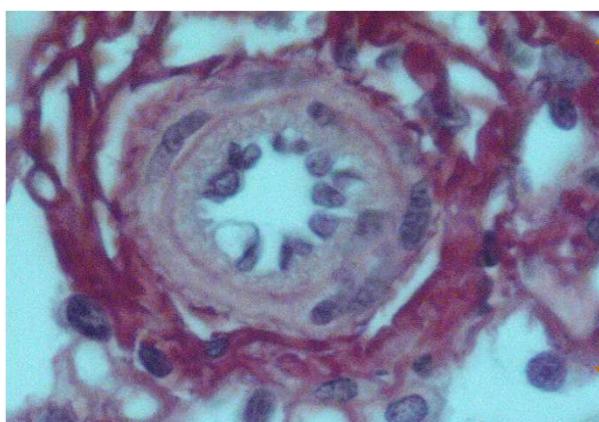
HTAP précapillaire : Etapes évolutives imprévisibles dans le temps et dans la gravité

shunt artériel > ventriculaire > auriculaire

HTAP réversible

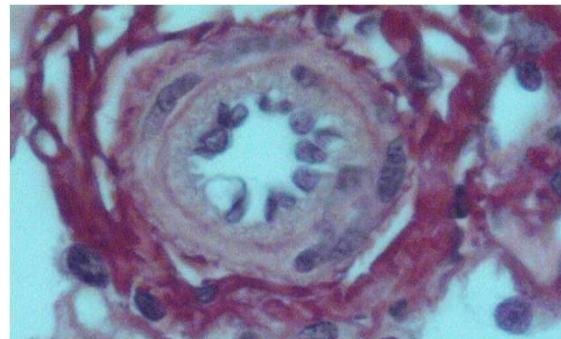
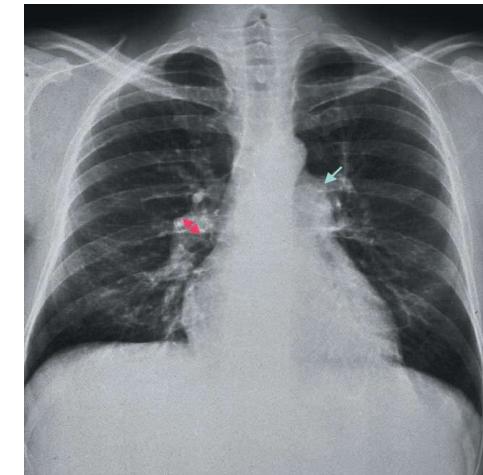
et

HTAP irréversible

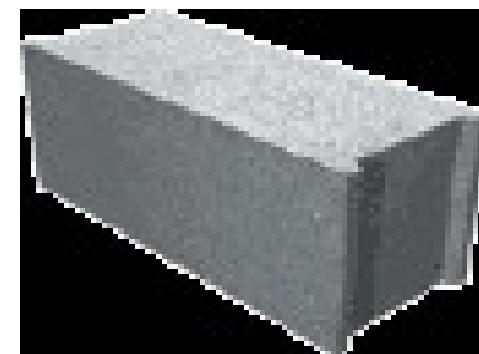
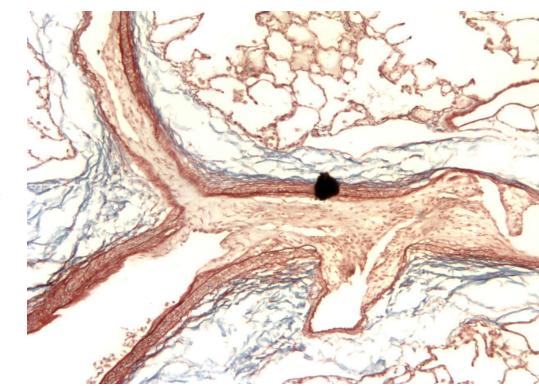


Frontière souvent floue

HTAP « frontière »



— — — — → ?

A purple dashed arrow points from the histological image to a question mark, indicating a transition or diagnosis.

Cardiopathie avec hyperdébit pulmonaire

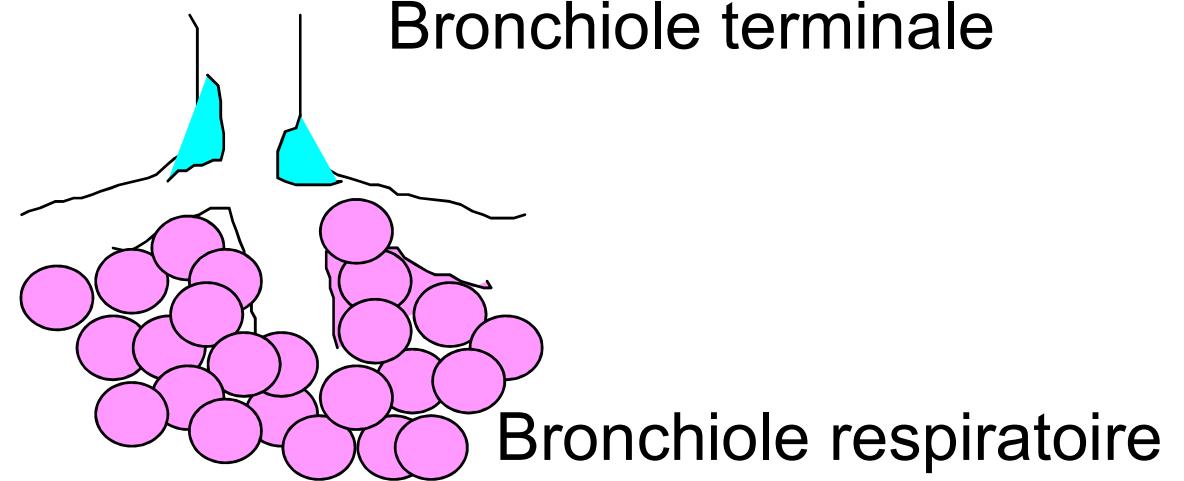
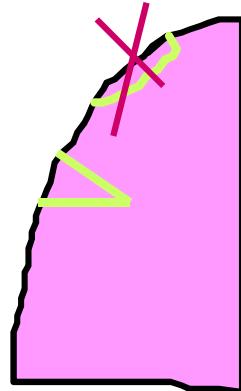
- Stade évolutif difficile à déterminer
 - Signes de shunt atténués
 - critères radiologiques et hémodynamiques discordants
 - Dans le doute :
 - Abstention thérapeutique
 - Tenter la chirurgie
- } REGRETS ?

Intérêt de la biopsie pulmonaire

- Quantifier le remodelage
 - Prolifération ou fibrose intime
 - 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

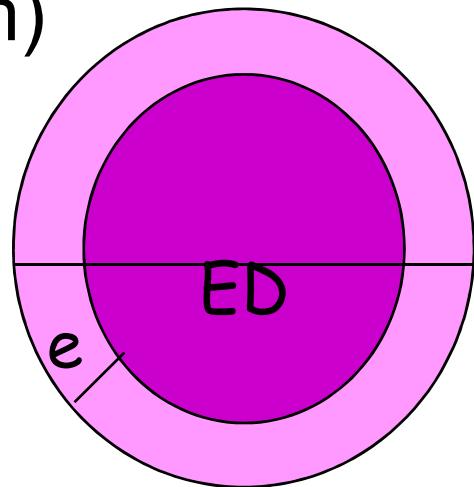
- % épaisseur pariétale : TBA, RBA, ADA, AA

- nombre d'artéries distales / alvéoles

GRAND NOMBRE D'ARTERES (40 au minimum)

- lésions intimes?

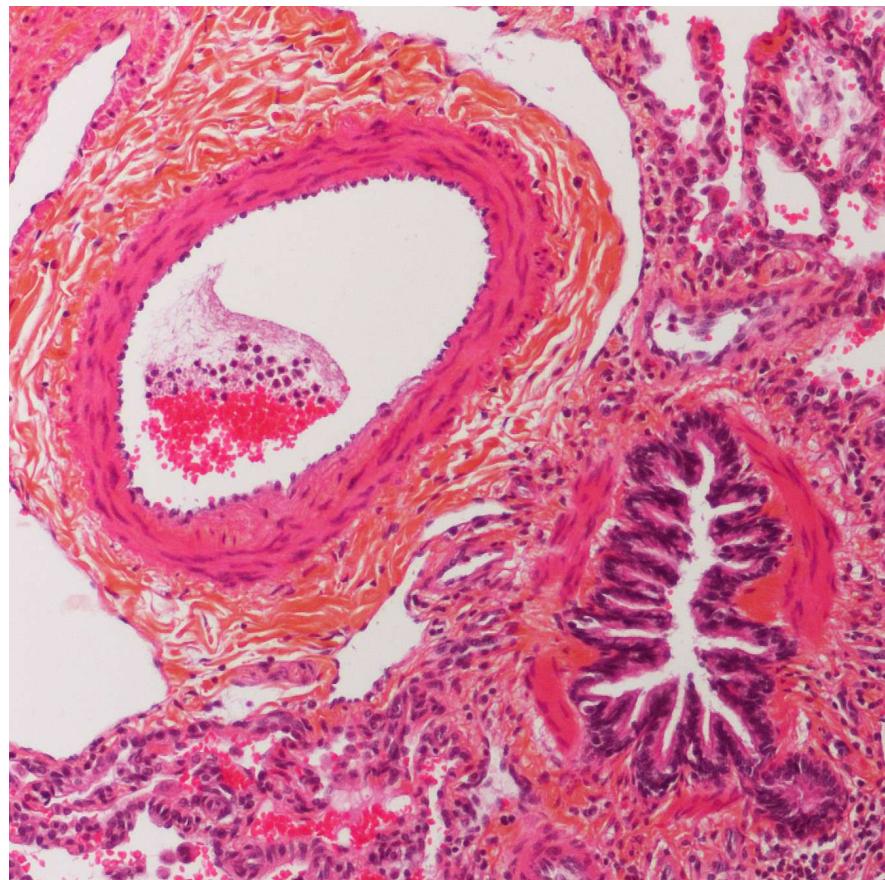
- degré de réversibilité +++



Lésion réversible # lésion bénigne

Hypertrophie isolée de la média vasospasme
hypoxémique en post-opératoire, CRISES D'HTAP

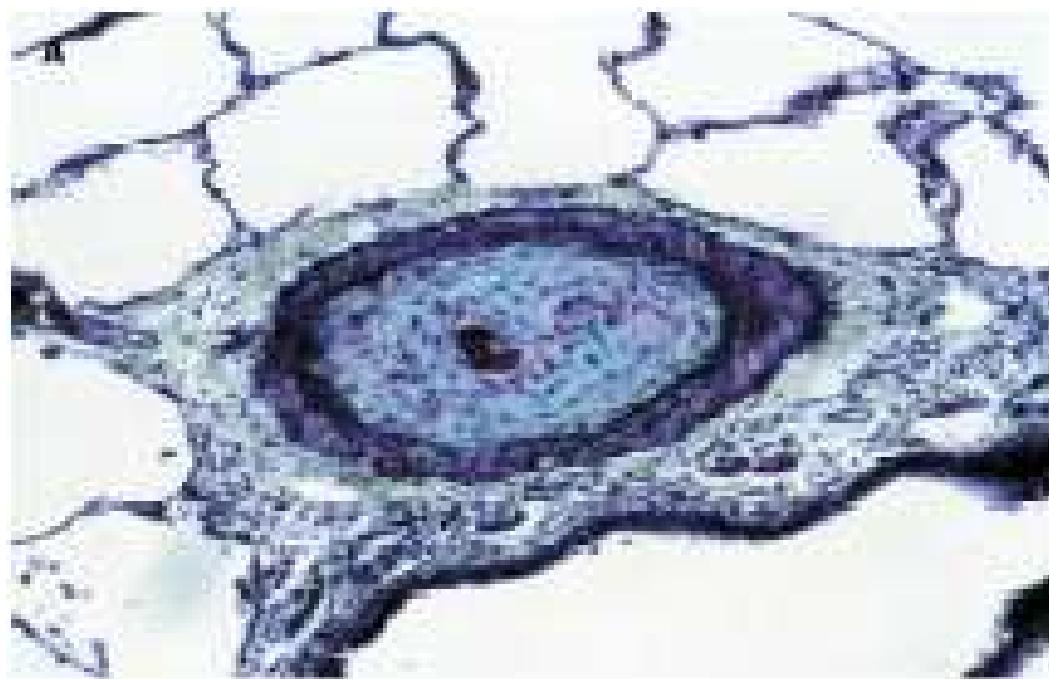
Hypertrophie de la media :
réversible



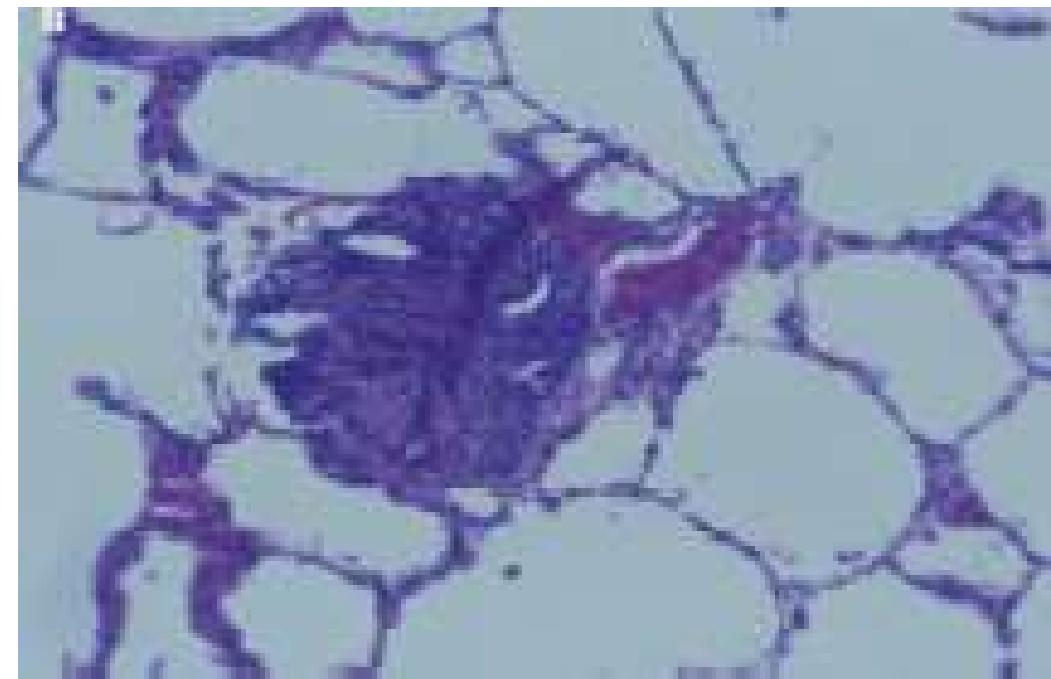
Fibrose intime :
irréversible



Fibrose intime



Lésion plexiforme



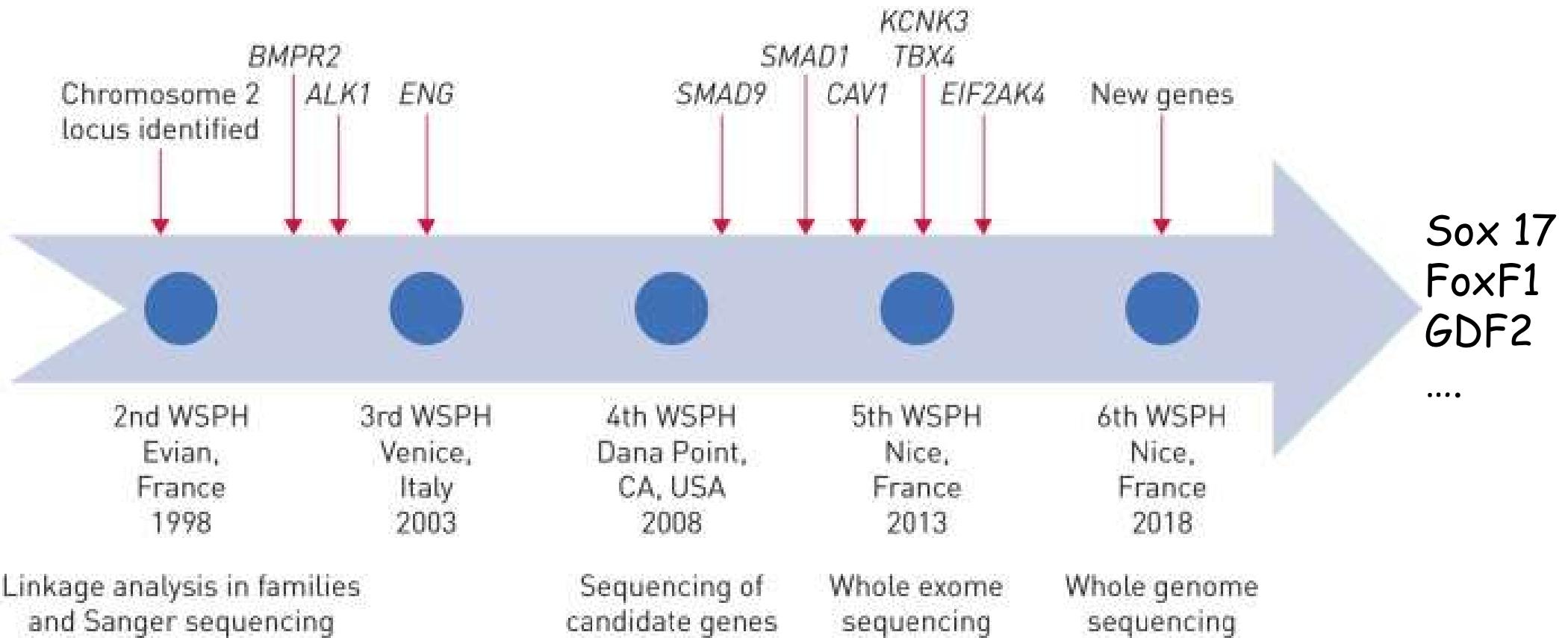
Lésions selon la cardiopathie

- 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?

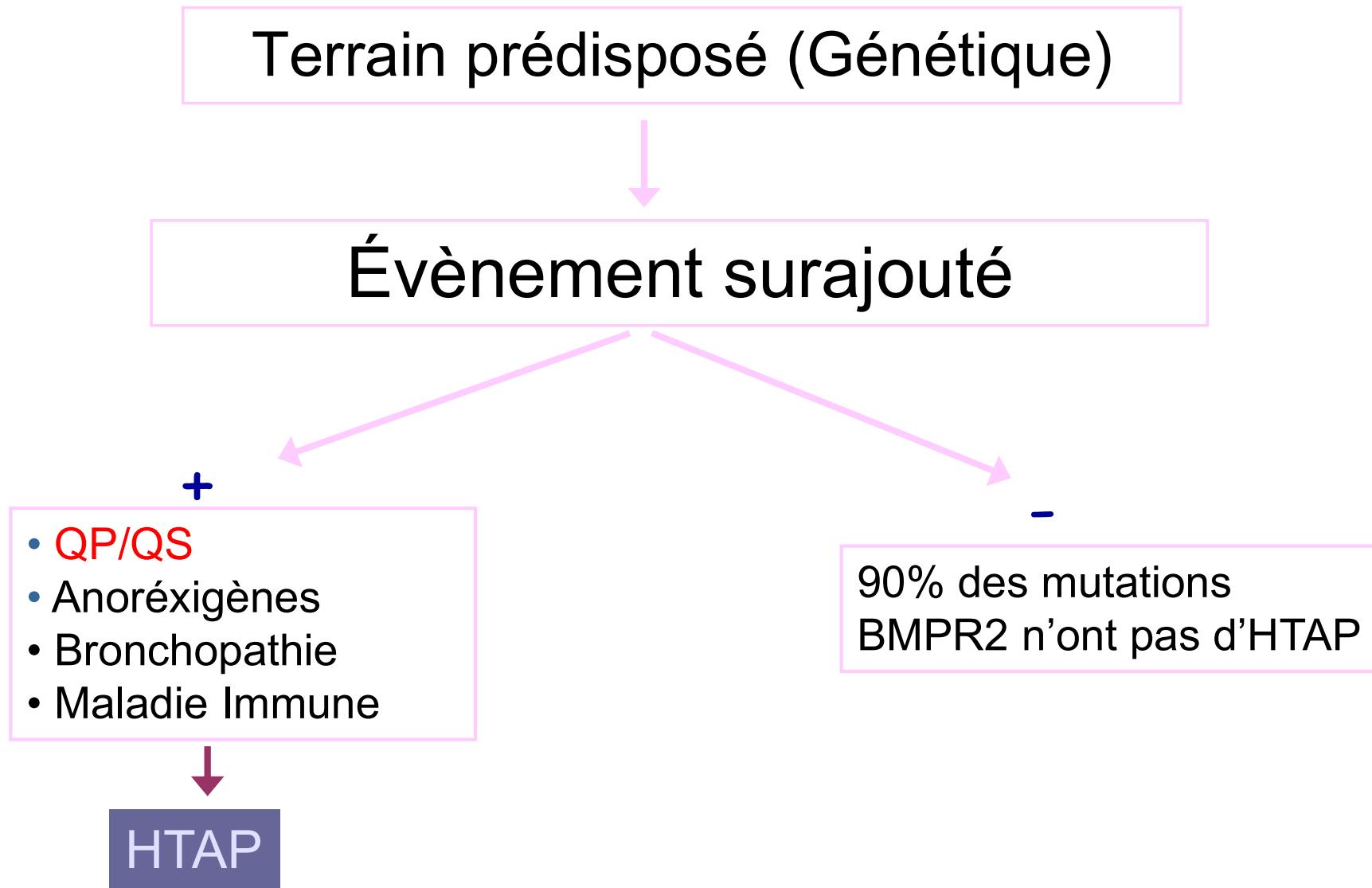
HTP et génétique

- 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

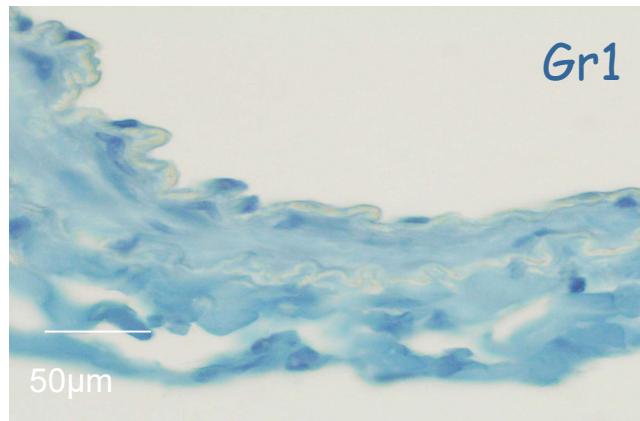


CC et HTAP

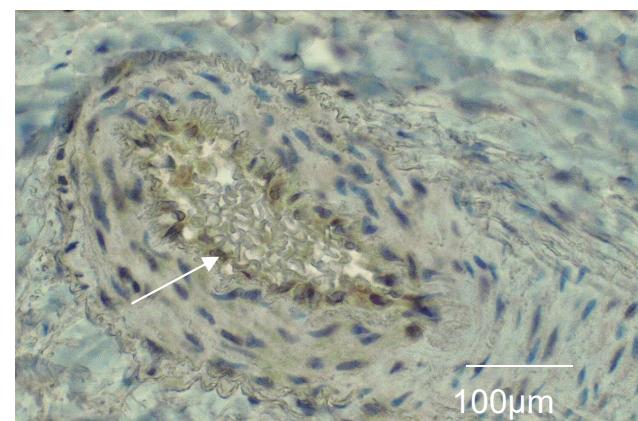


Marqueurs apoptotiques et HTAP

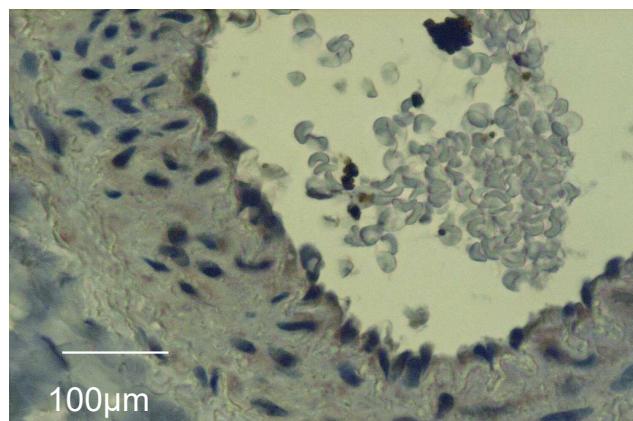
Bcl-2



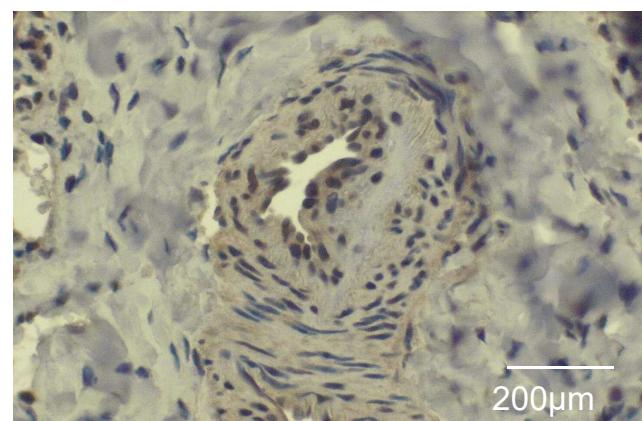
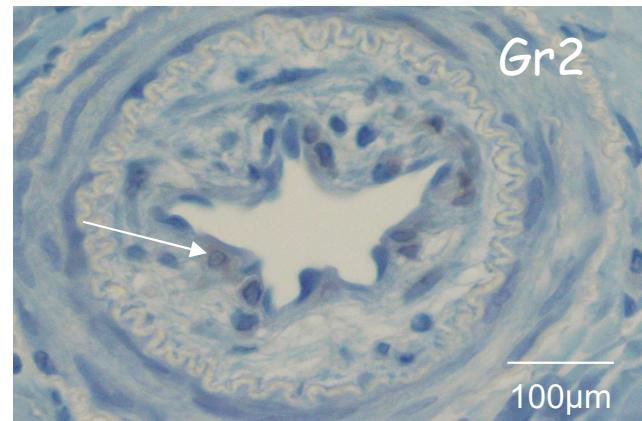
Caspase-3



p53



Gr2

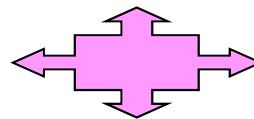


100µm

Séquence évolutive de l'HTAP des CC

Facteur prédisposant (génétique)

Shear stress

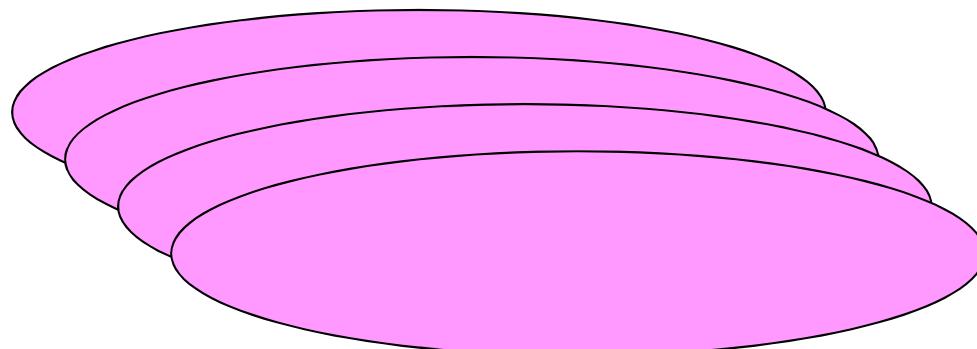


↓
Apoptose des CE

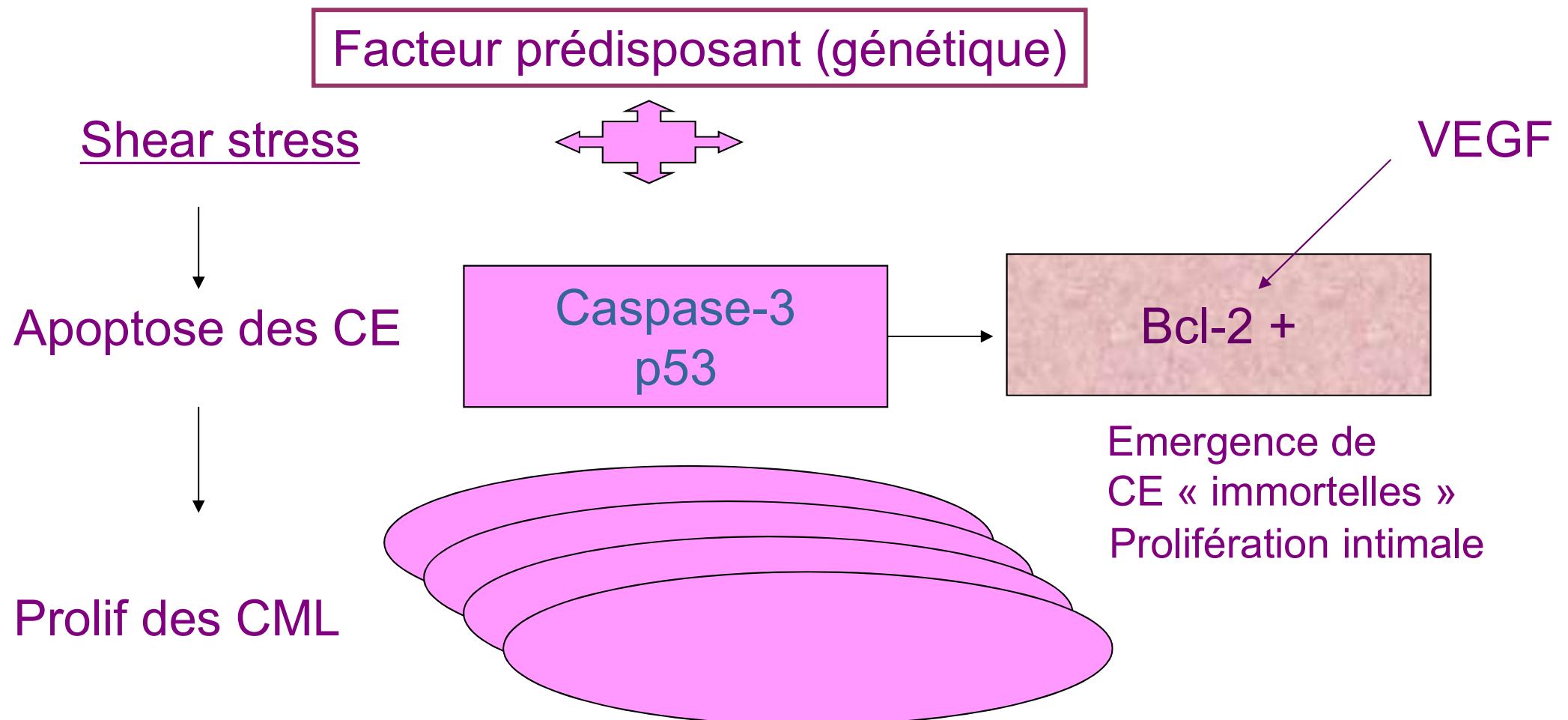


Effet « protecteur »

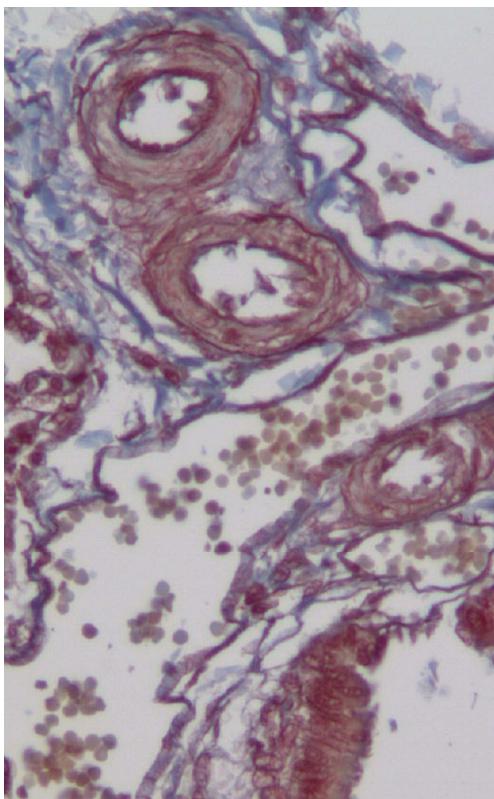
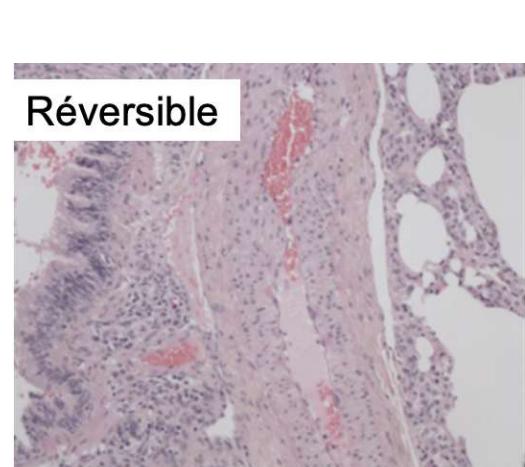
↓
Prolif des CML



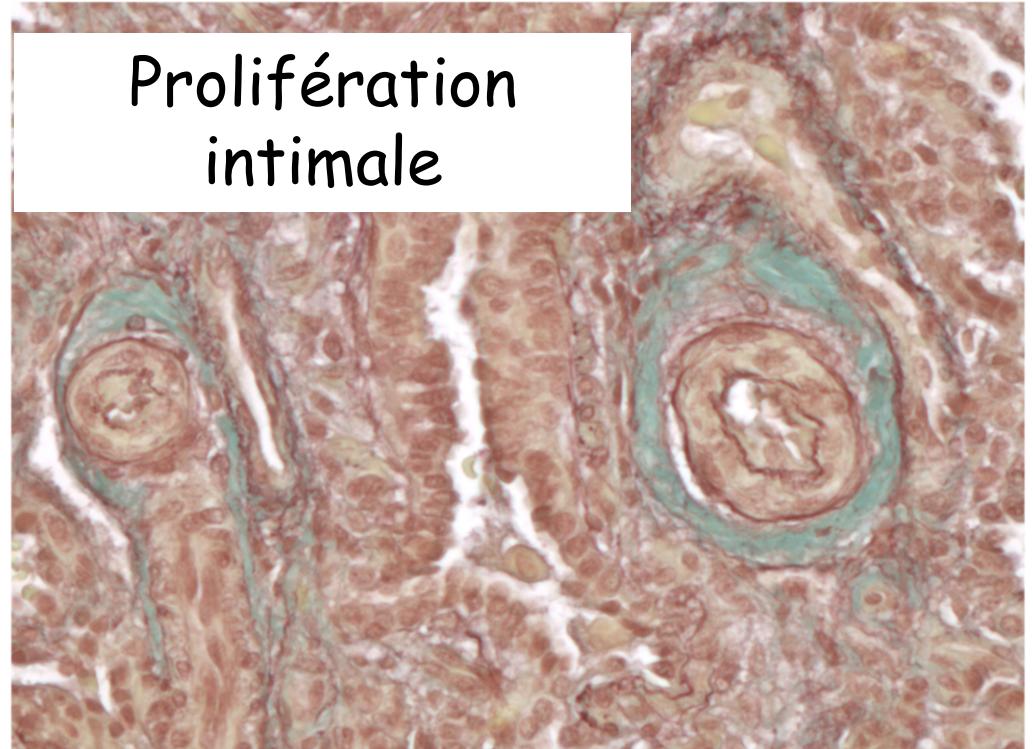
Séquence évolutive de l'HTAP



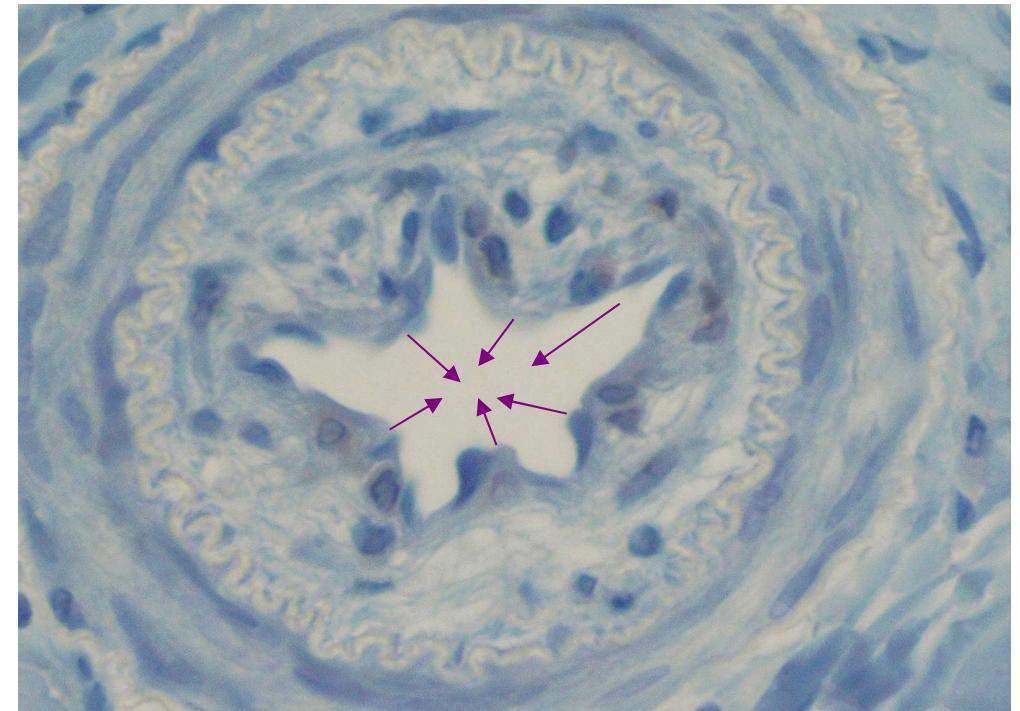
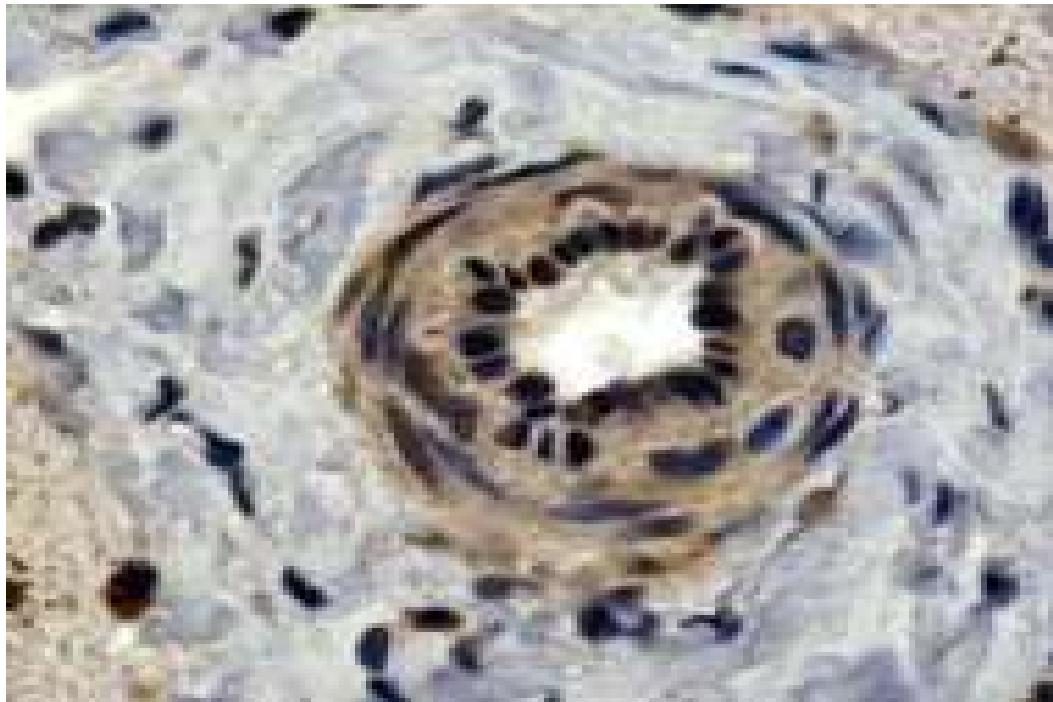
HTAP réversible ou lésions intimes graves



Prolifération intime



Prolifération « contrôlée » puis échappement « pseudo-tumoral »

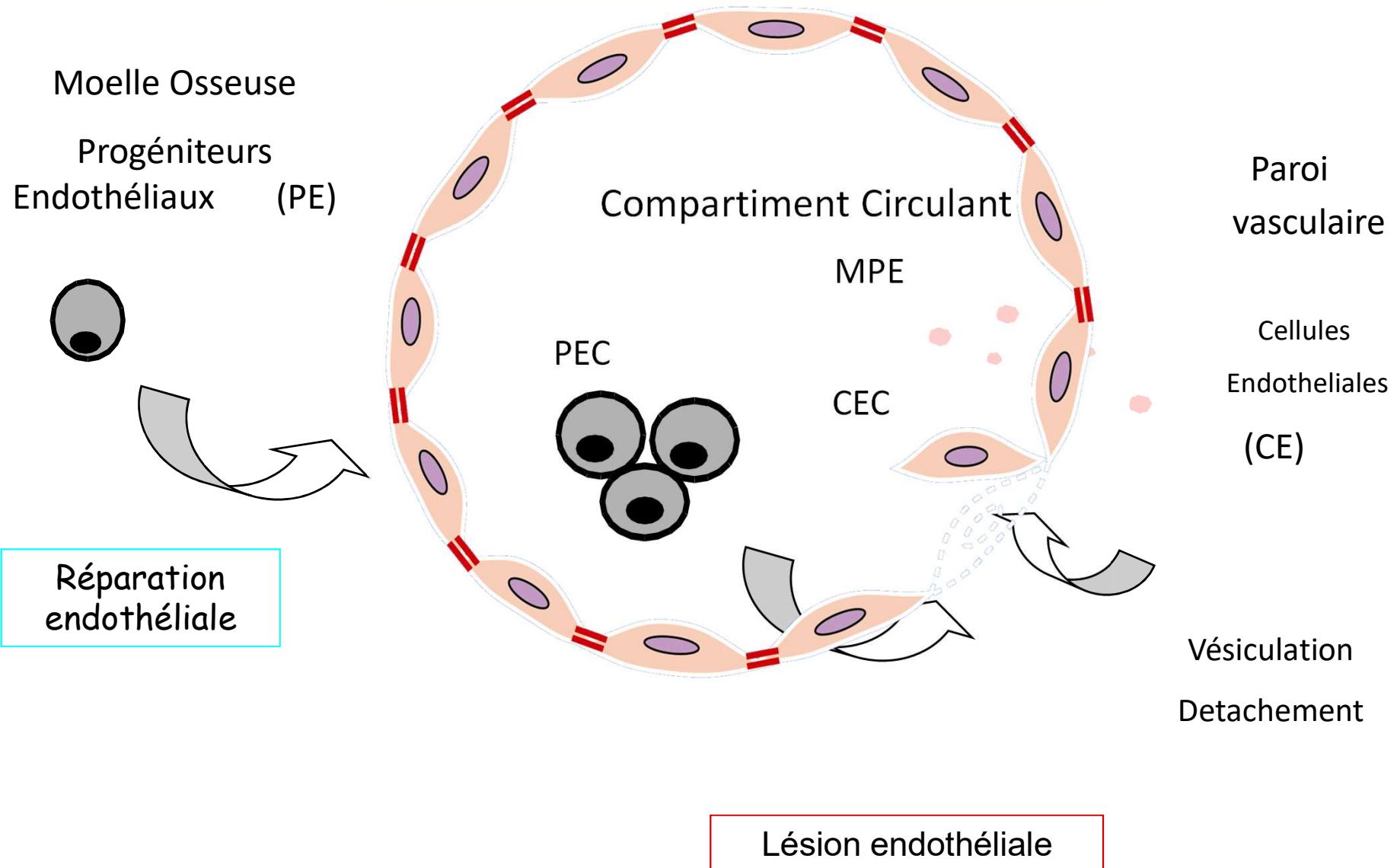


Lévy et al JACC 2007

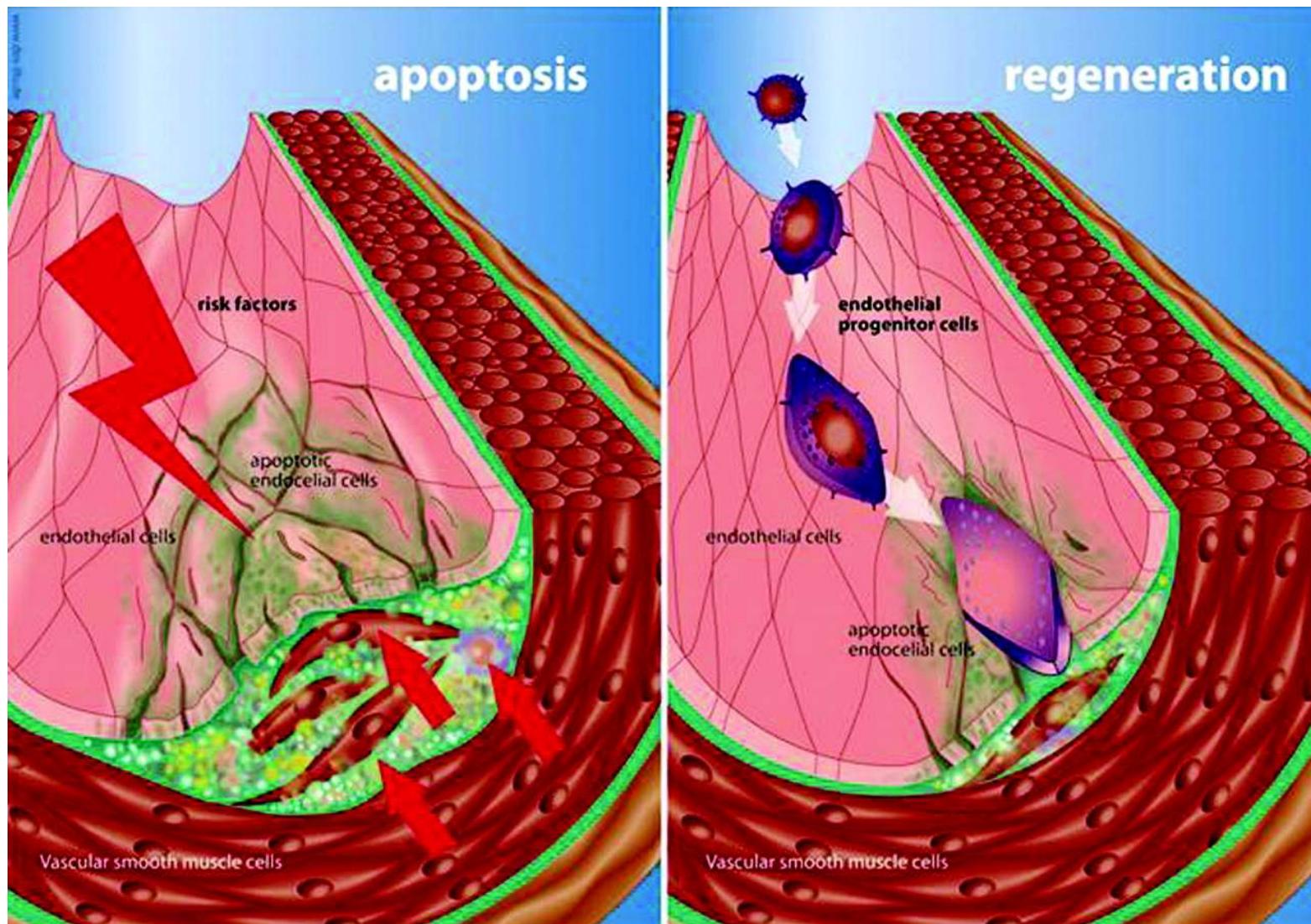
Eviter la biopsie?

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

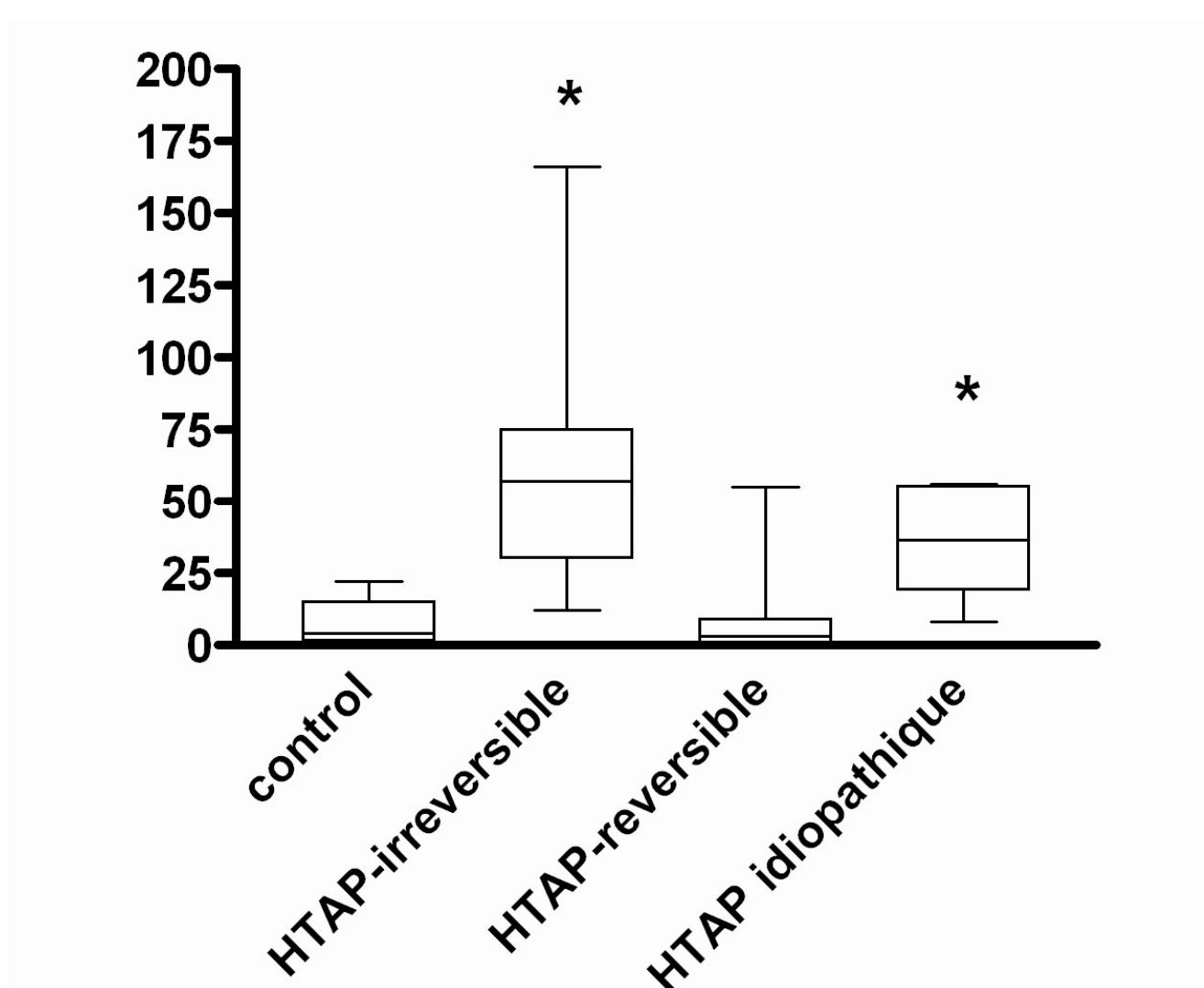
balance lésion/régénération



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



Résultats – CEC

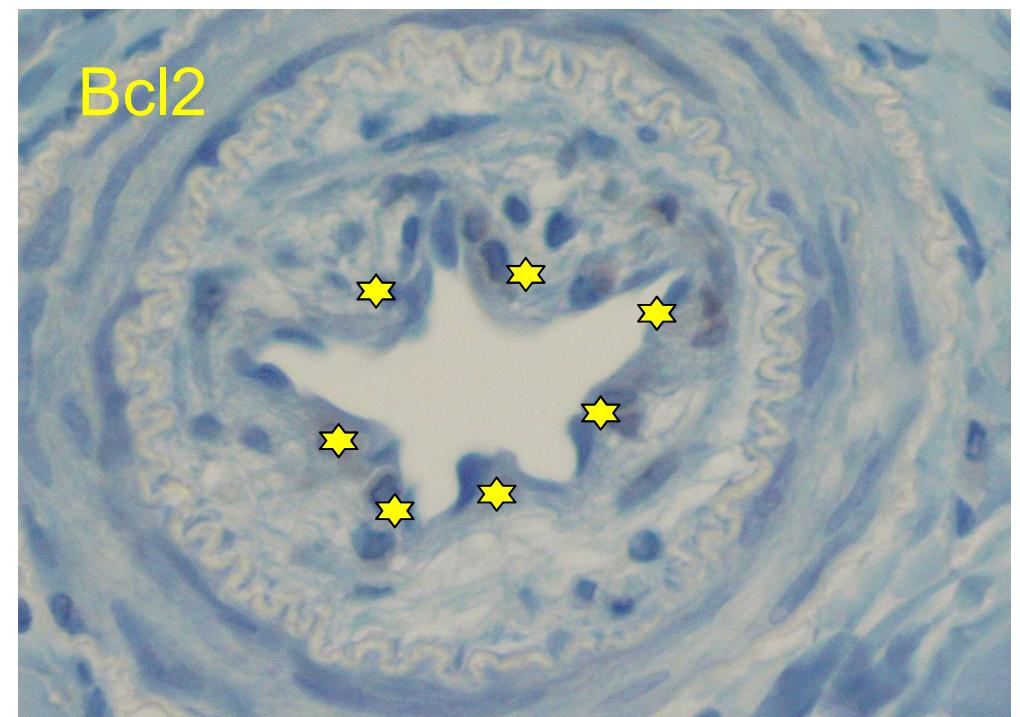


CEC allow to differentiate reversible and irreversible PH

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



- ✓ CEC : severity
- ✓ And evolutivity



HTP : diagnostic

Clinique et ECG non spécifiques

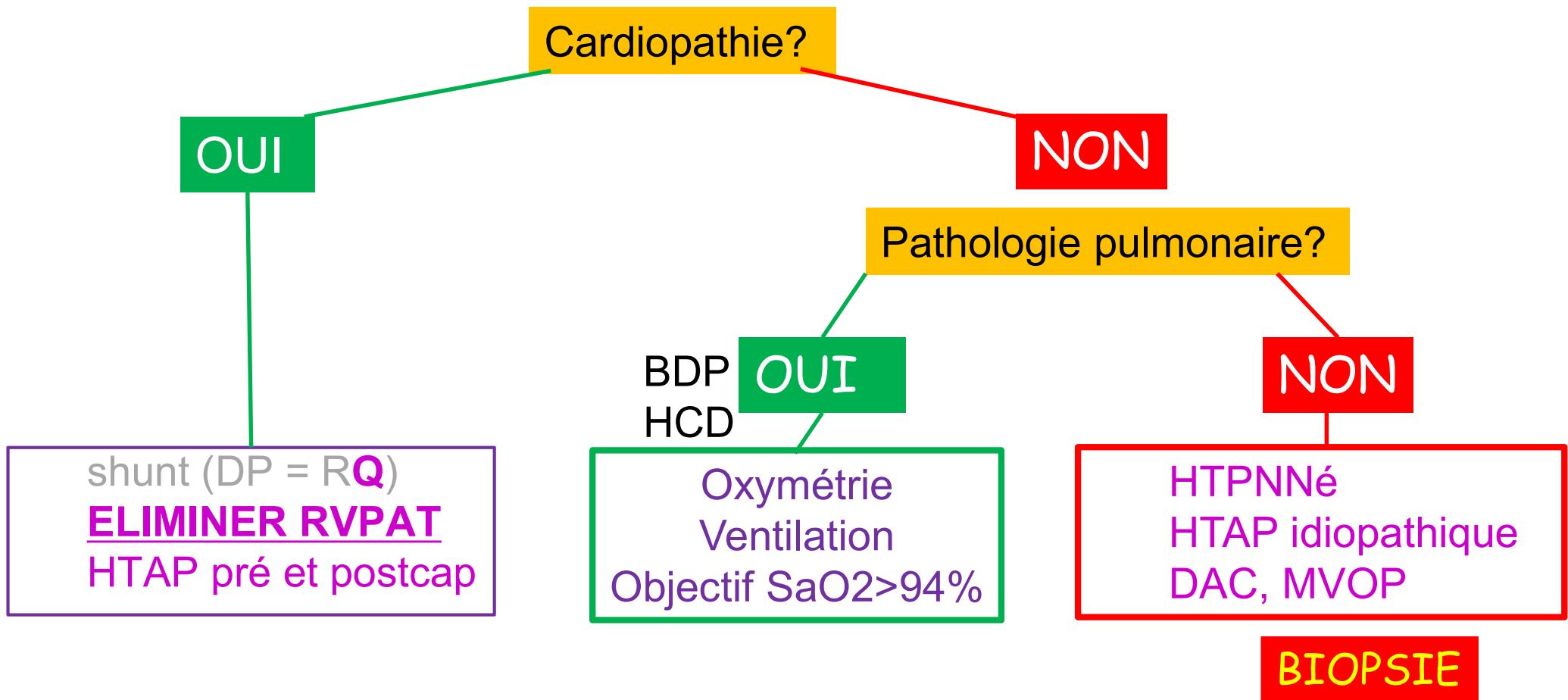
- Echocadio :
- VD hypertrophié
 - Courbure septale inversée
 - PAPs < IT; PAPd et moyenne < IP
 - QP/QS ($Q = FC \times VES$ et $VES = Surf \times V \times Teject$)
 - Cardiopathie associée (shunt, cœur gauche, RVPA..)

- 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



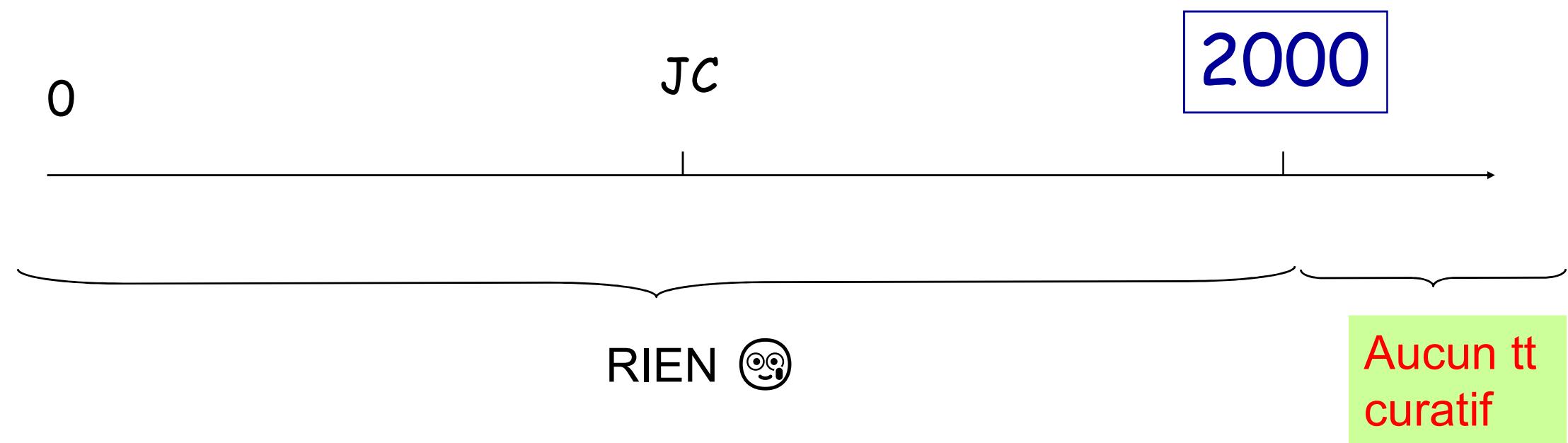
Complications de l'HTAP

- 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 (badminton)
- 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

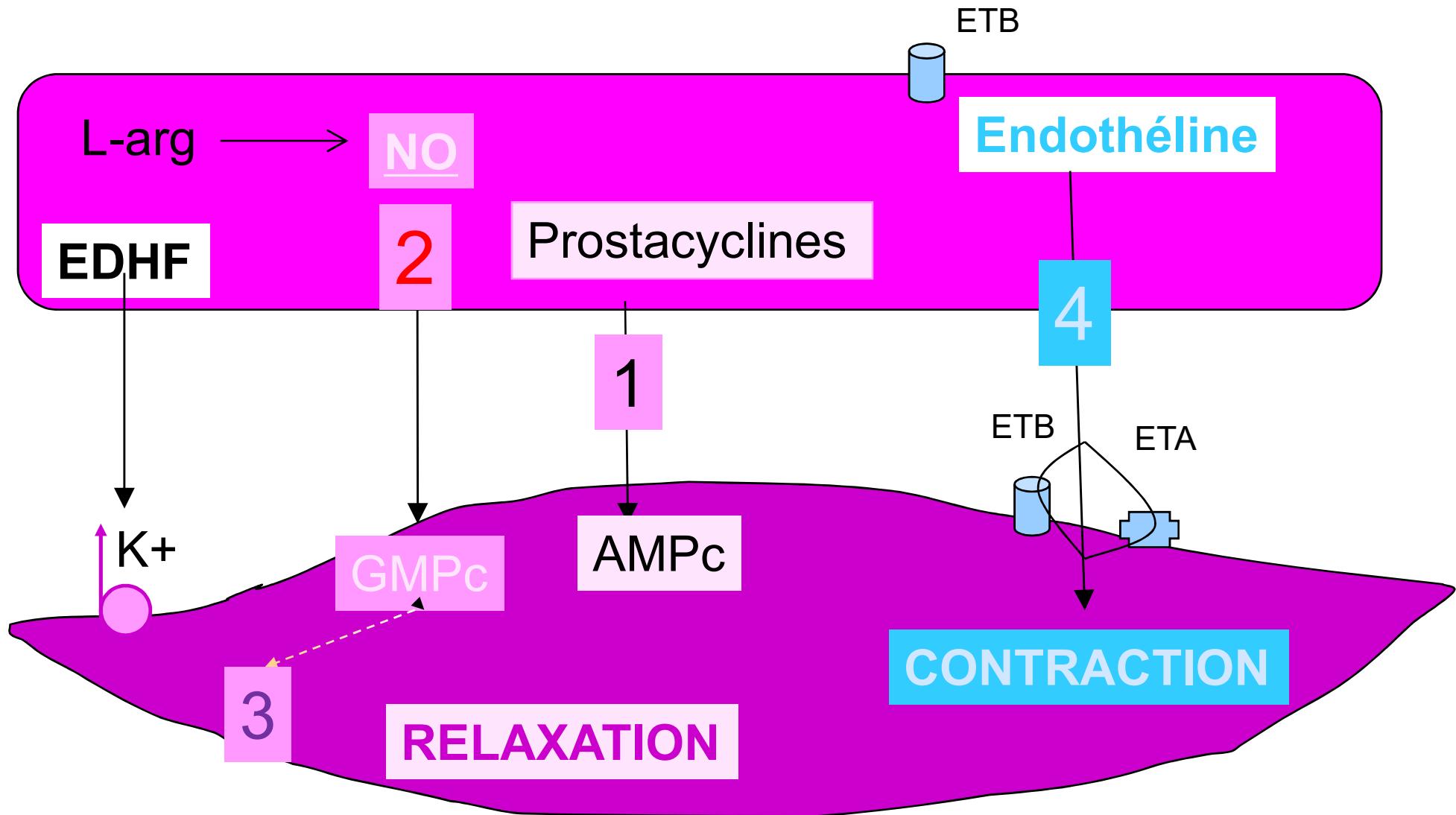
Traitements spécifiques

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

Inhibiteurs calciques

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

Therapeutic targets

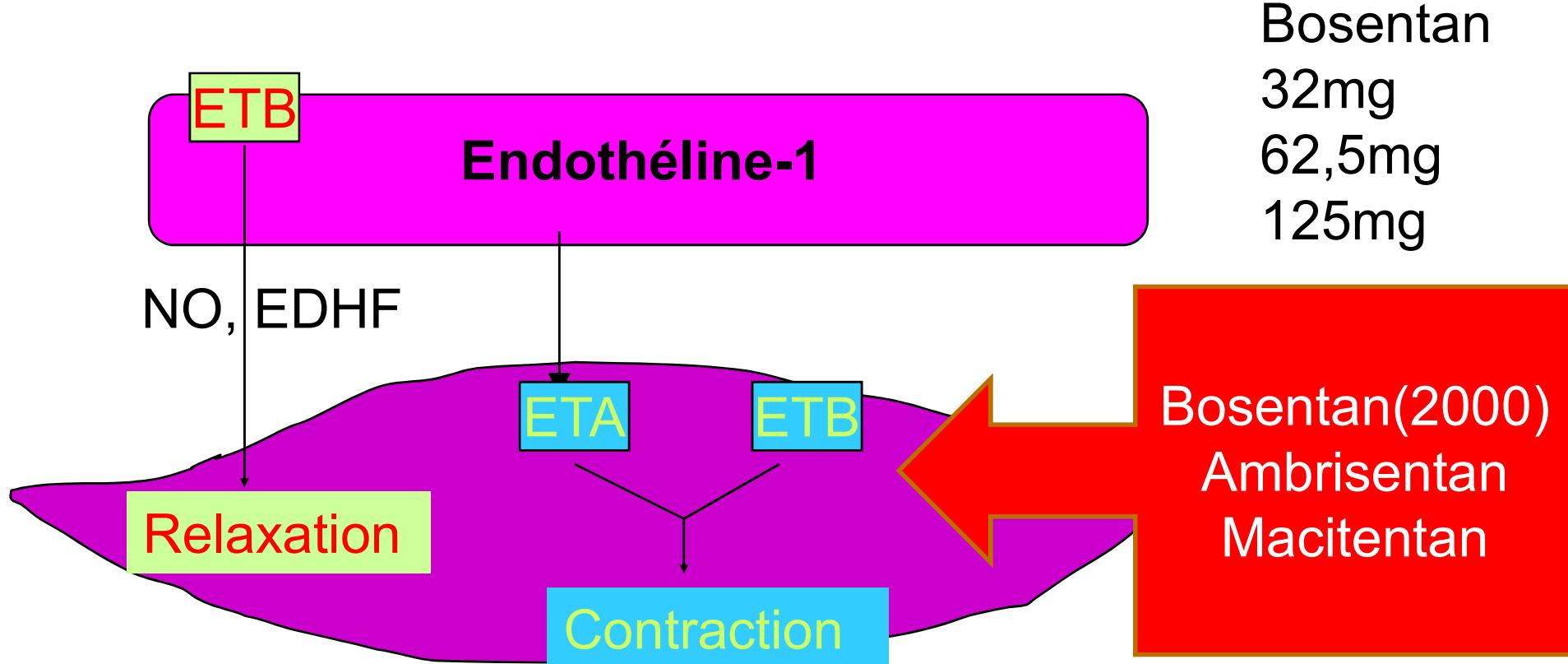


Apport du NO – années 90

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

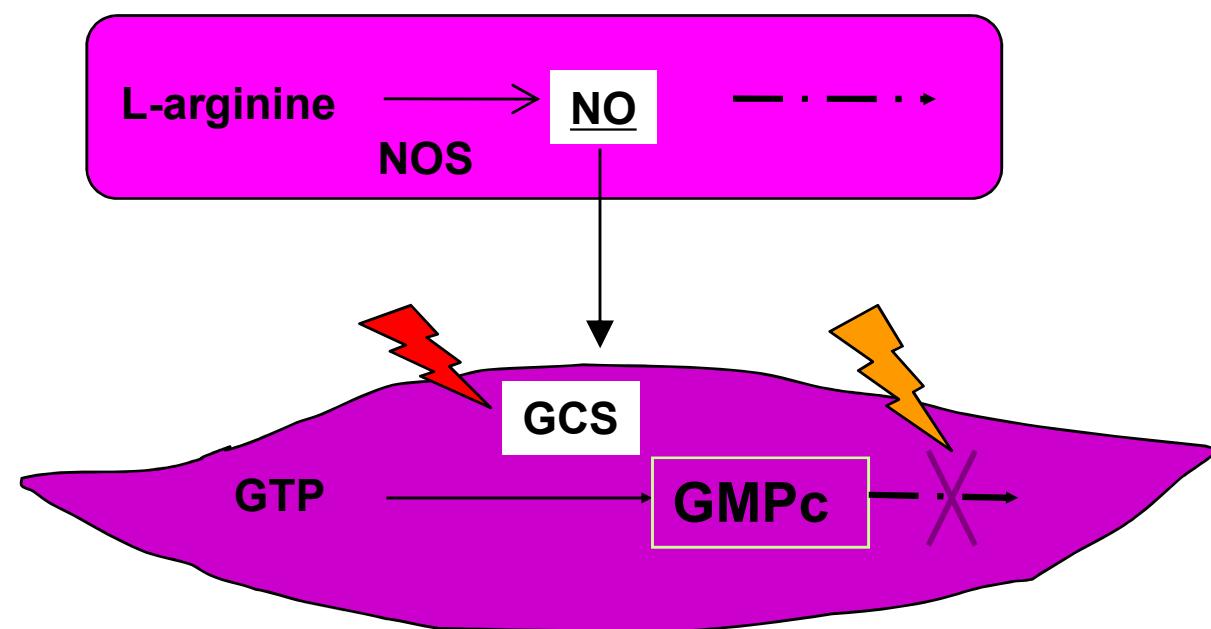
Antagonistes des récepteurs ET

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



Inhibiteur des PDE-5

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

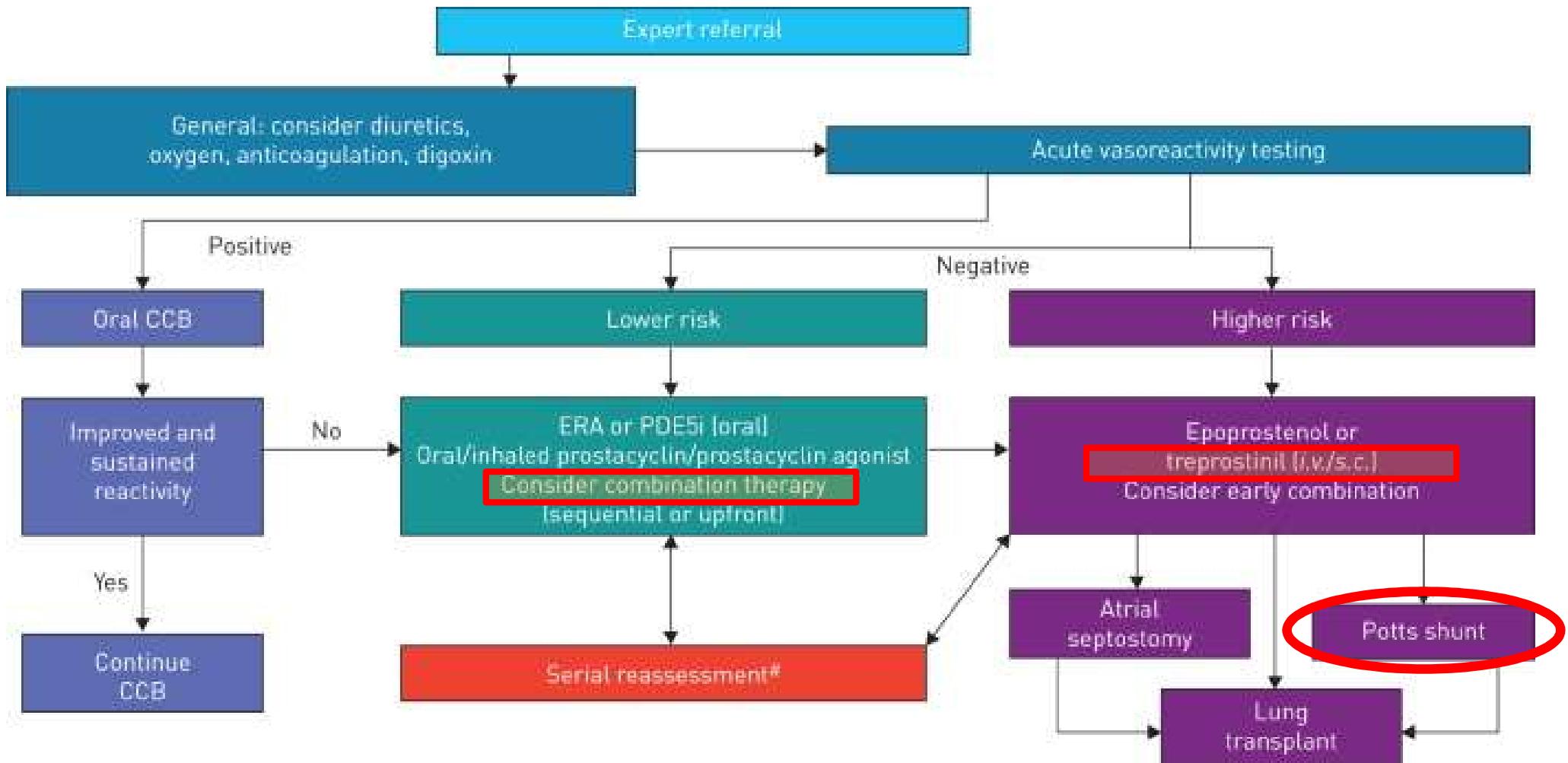


Revatio : 20mgx3 > 20kg
Ou forme pédiatrique
Tadalafil, Riociguat

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

Recommandations TODAY ?

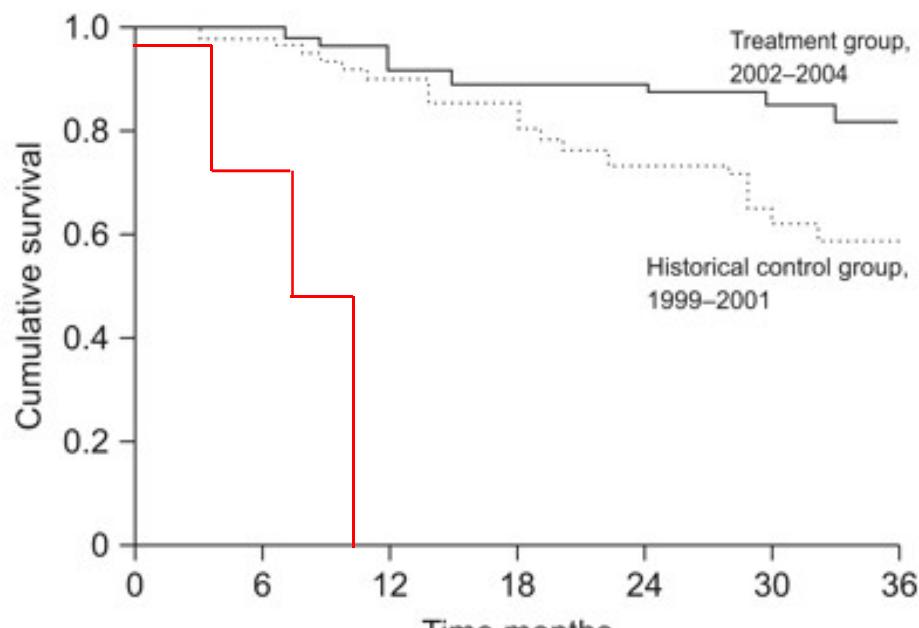


Surveillance – Objectif au VERT

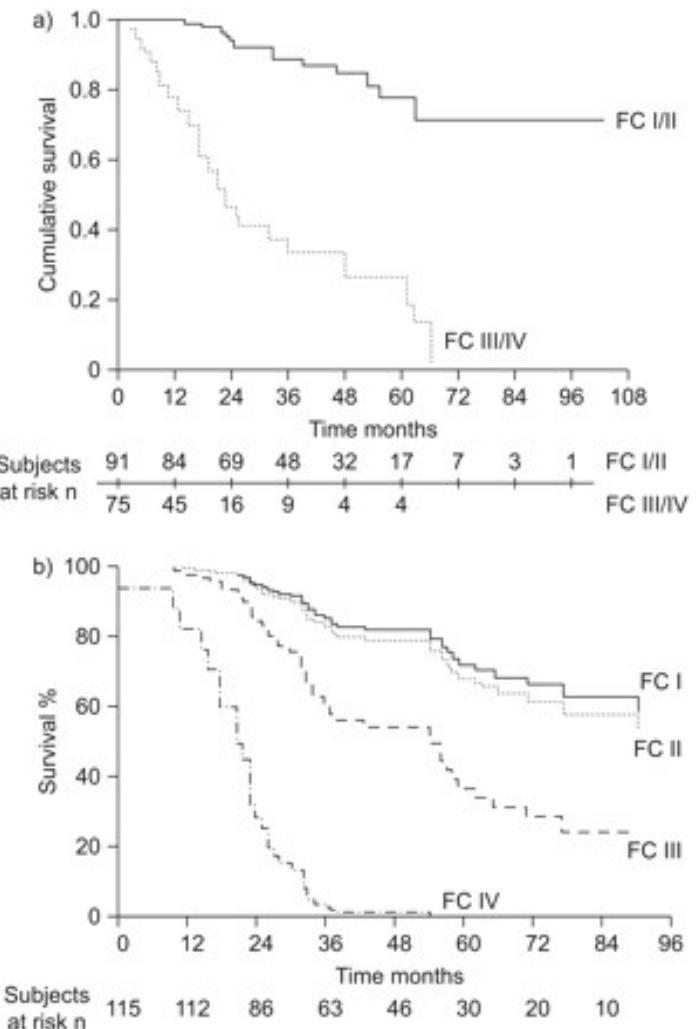
Paediatric Determinants of Risk in PHVD

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 ² mPAP/mSAP <0.5 Acute vasoreactivity	Hemodynamics	CI <2.5l/min/m ² mPAP/mSAP >0.75 mRAP >15 mm Hg PVRI >15 WU x m ²

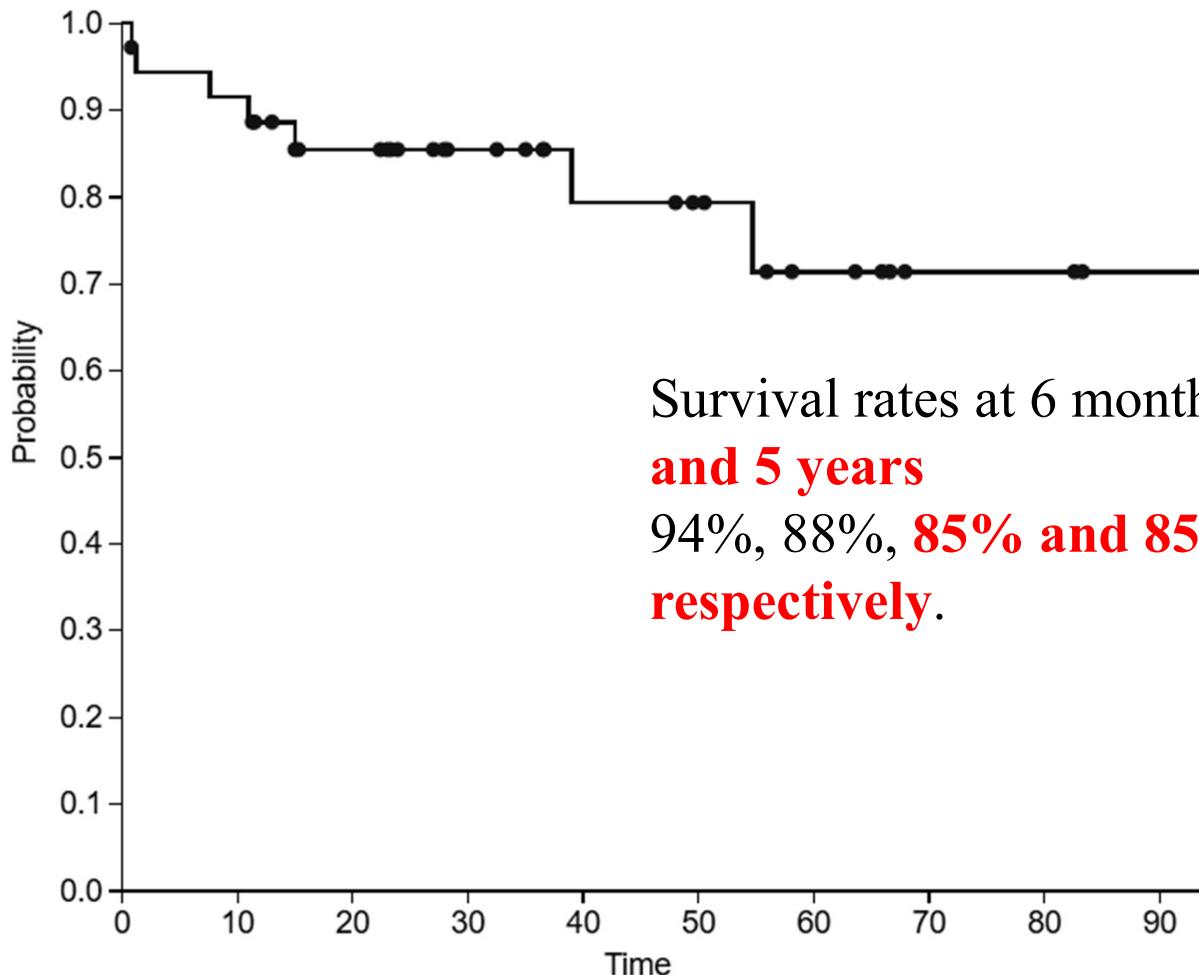
Meilleure « survie » aujourd’hui qu’hier



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

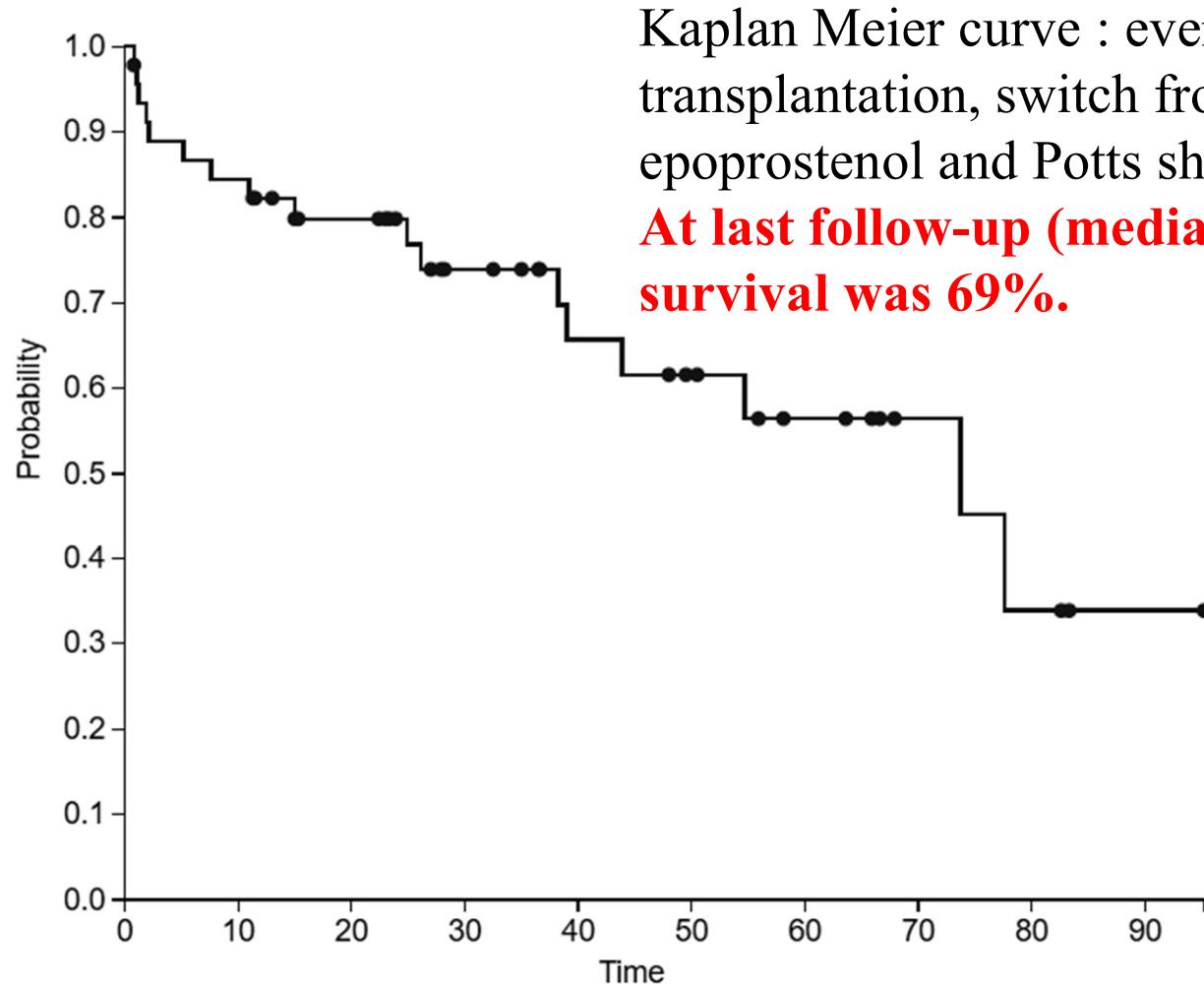


Survie des patients sous trithérapie



	Pre-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	

Survie MAIS évènements graves



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

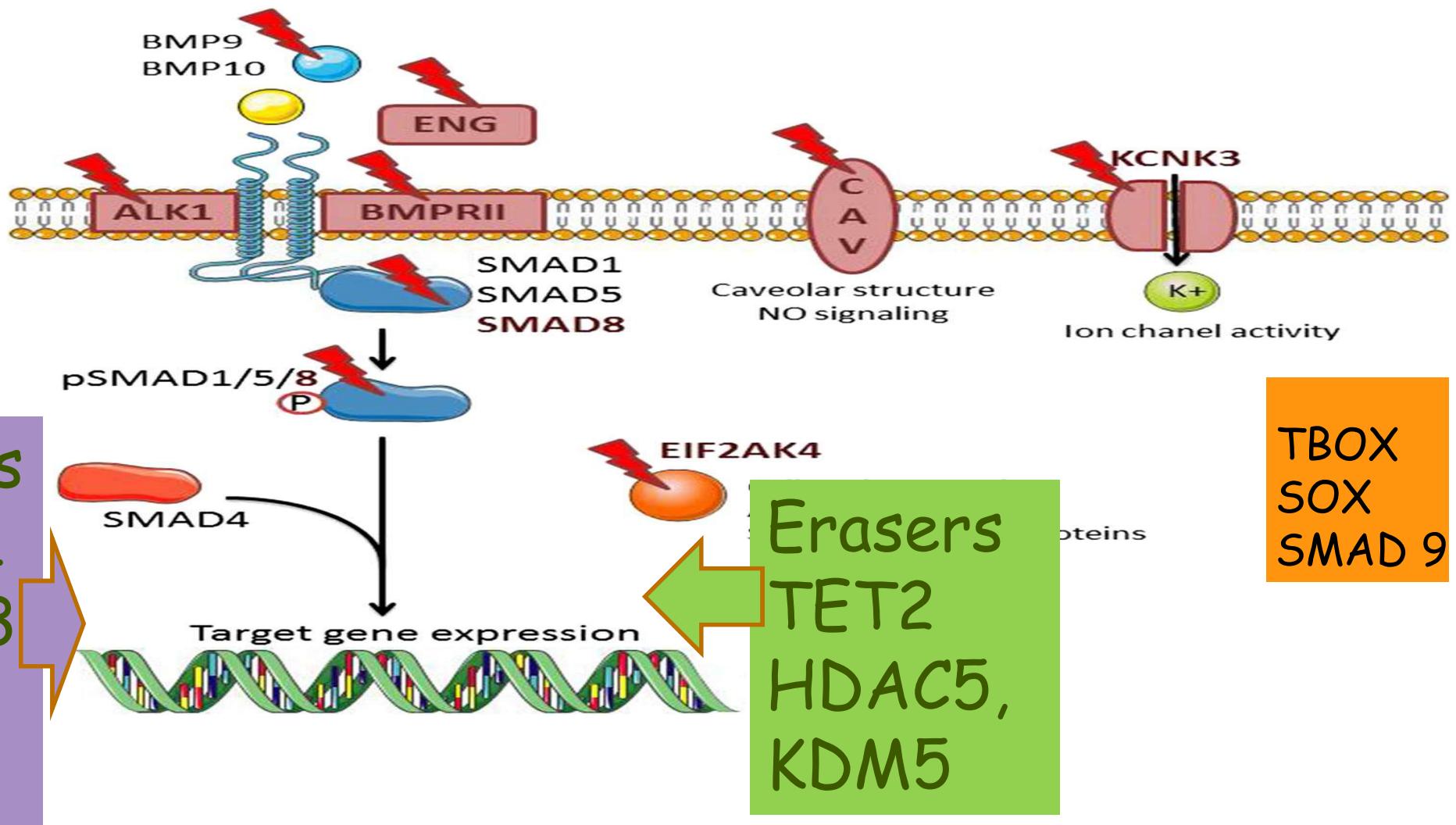
At last follow-up (median 37 mo 1-8.5 yrs) event-free survival was 69%.

Maladie très grave malgré les traitements actuels

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

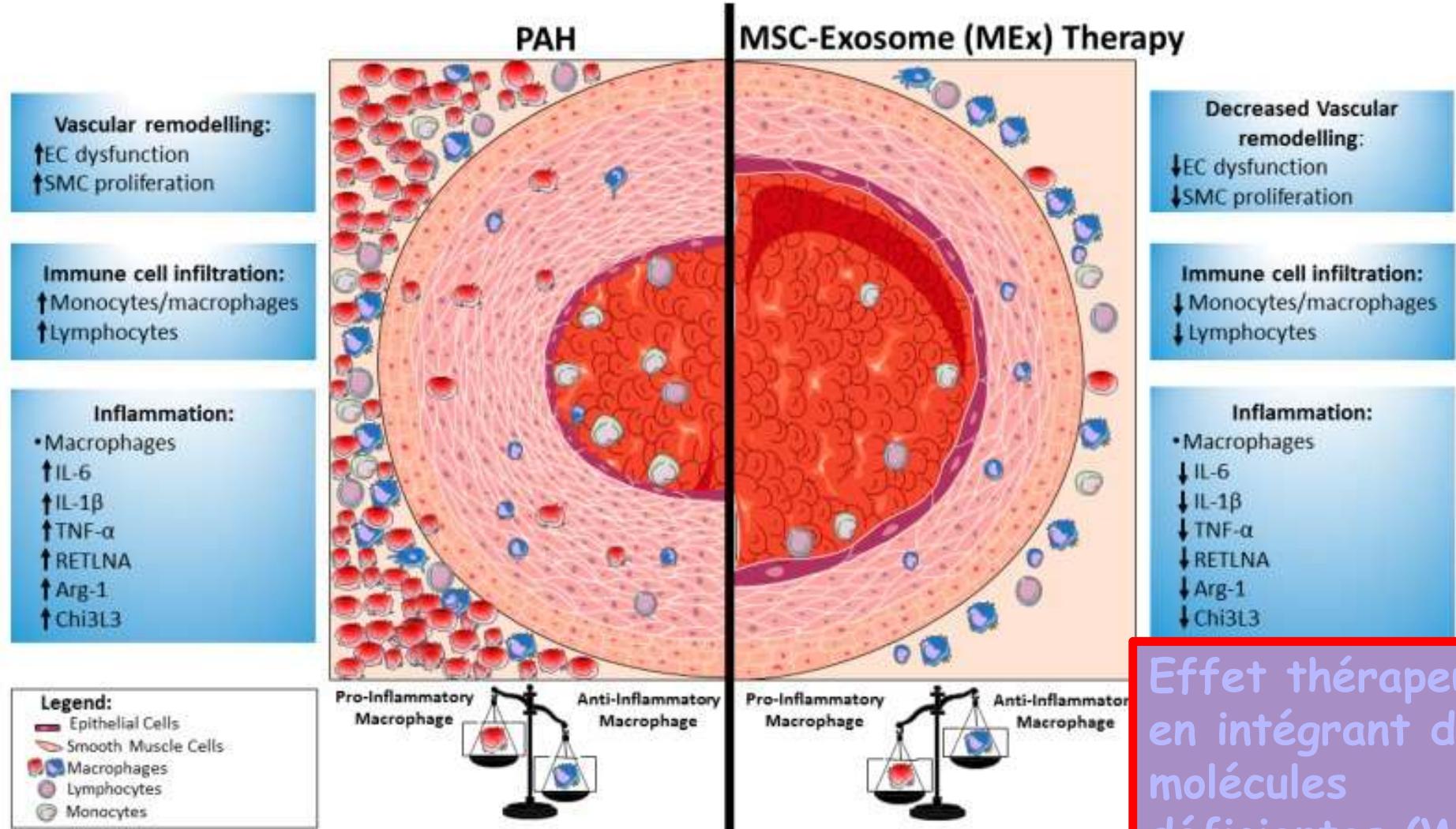
- Génétique
- Inflammation
- Progéniteurs
- Métabolisme....

Génétique et épigénétique en 2023



DNMT : DNA Methyl Transferase; TET : ten eleven translocation

E X O S O m e s



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

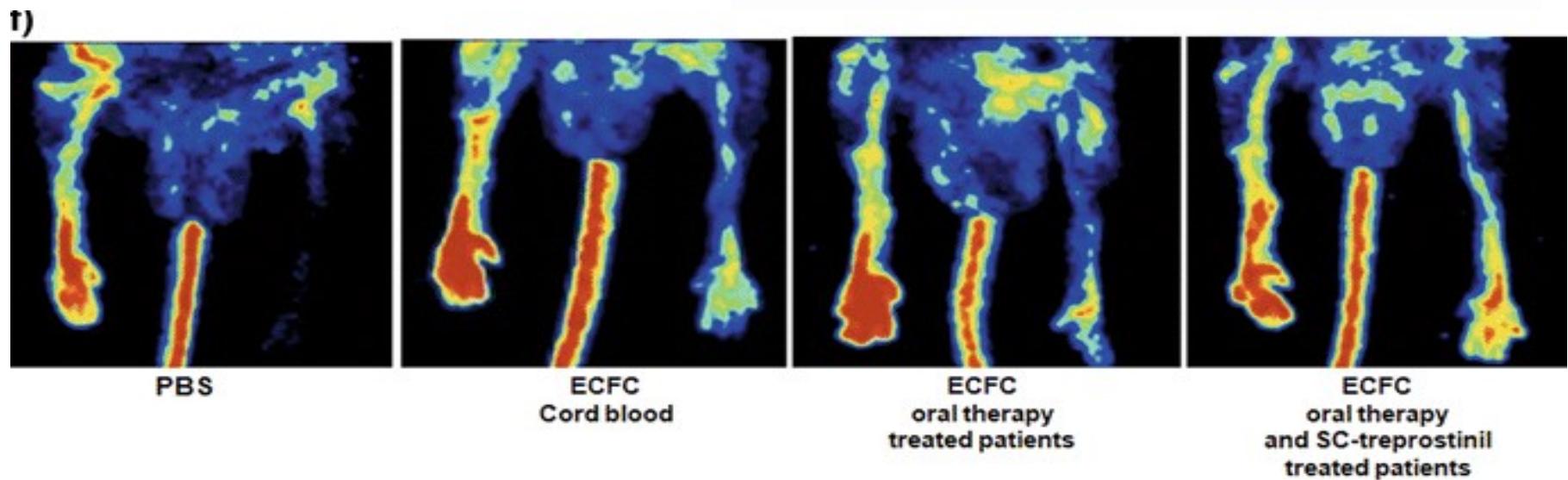
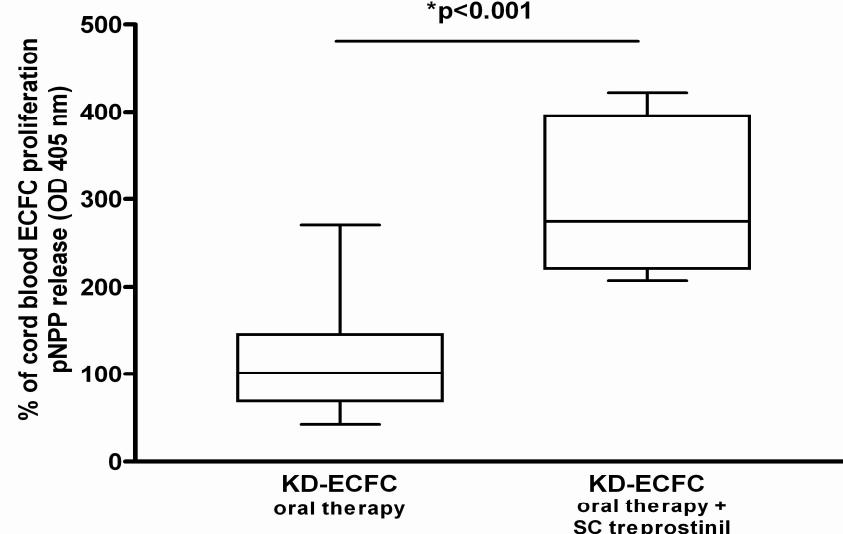
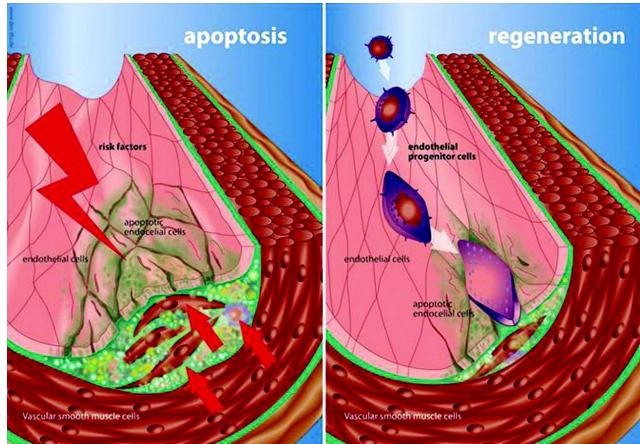
Willis GR. Int J Mol Sci. 2018;19

Yan K et al. Circulation 2018

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

Traitements régénératifs

Exosomes ?



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

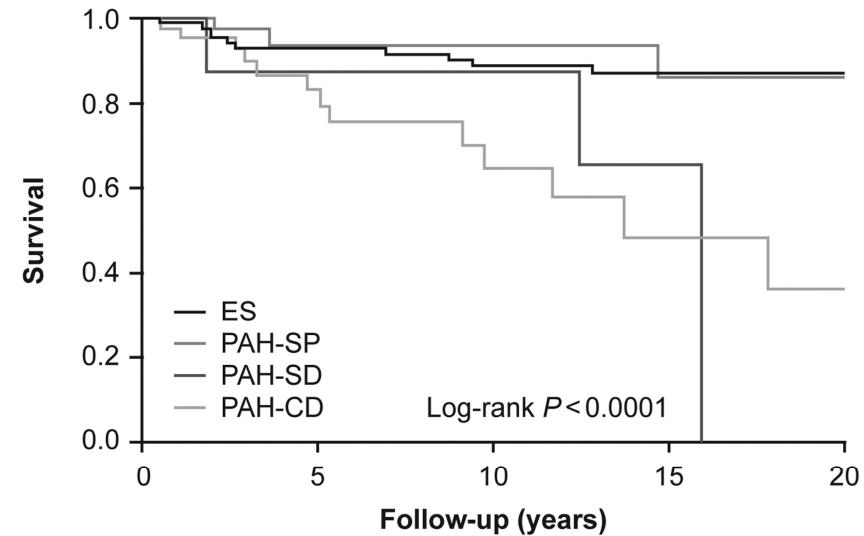
Traitements chirurgicaux

- 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 >

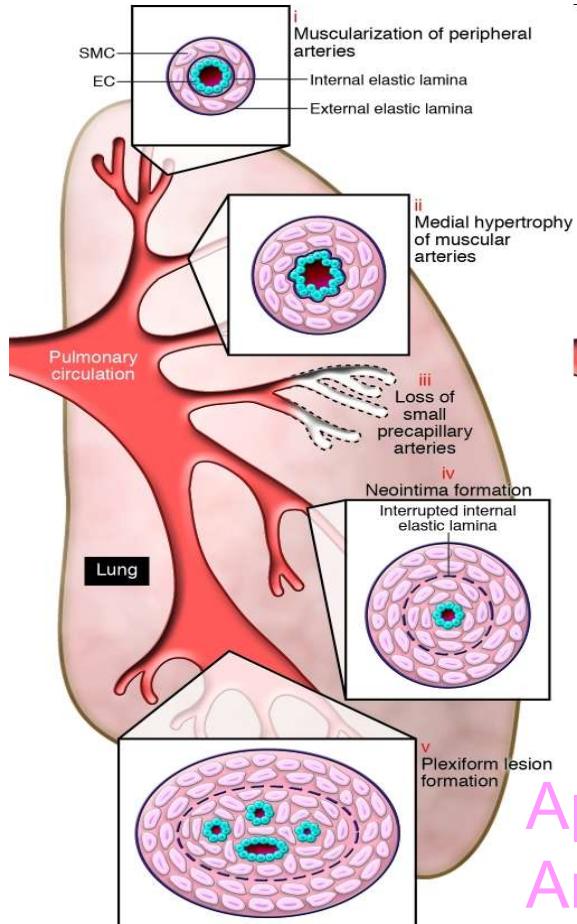
Pulmonary vascular resistance index WU·m ²	Pulmonary vascular resistance WU	Correctability/favourable long-term outcome
<4	<2.3	Yes
4–8	2.3–4.6	Individual patient evaluation in tertiary centres
>8	>4.6	No



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

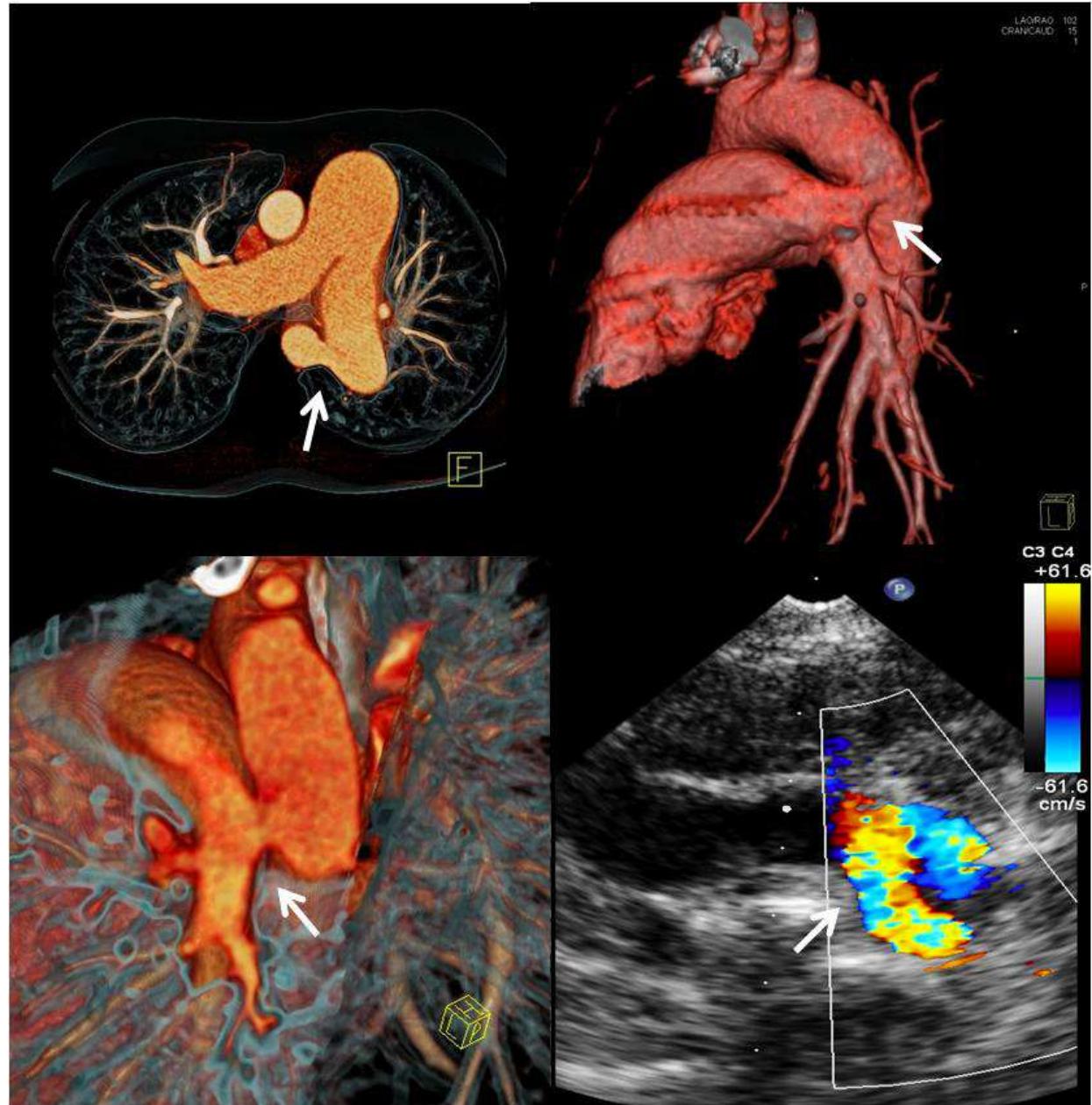
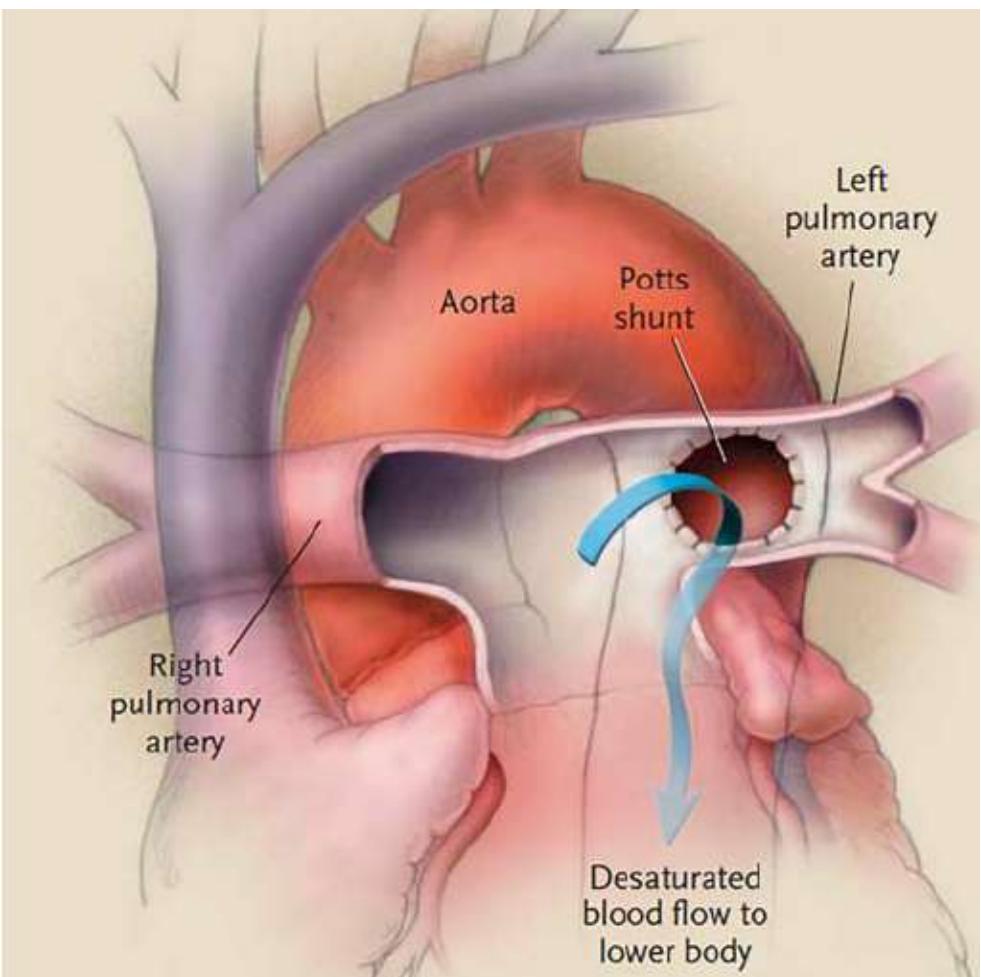
Supprimer le shunt pour éviter l'aggravation des lésions

- 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

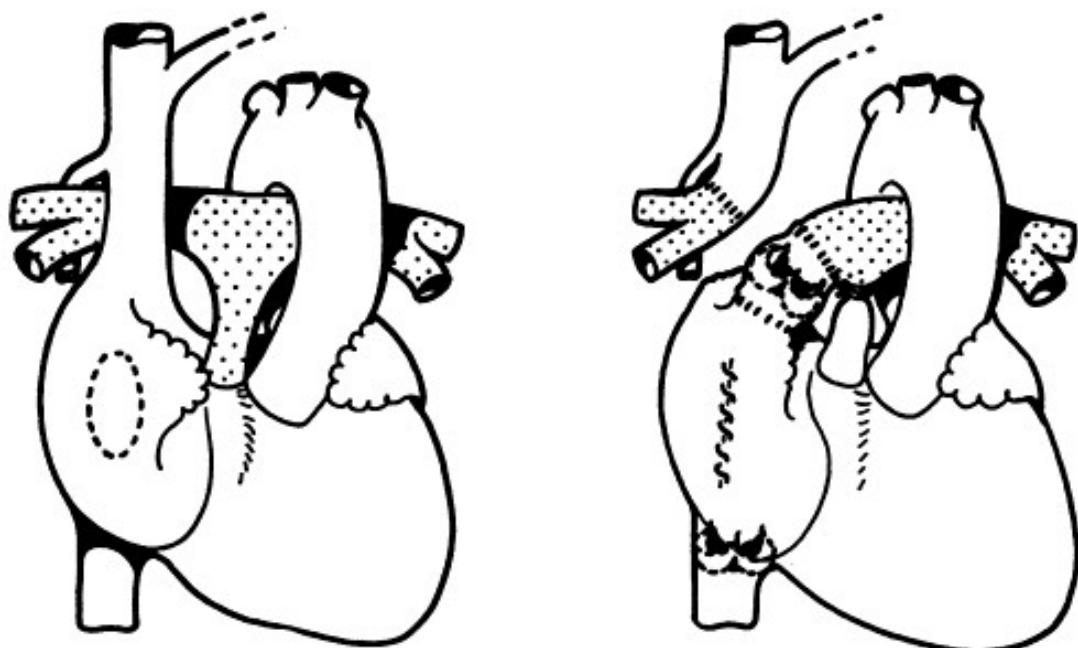
Potts



Long recul



Fontan circulation

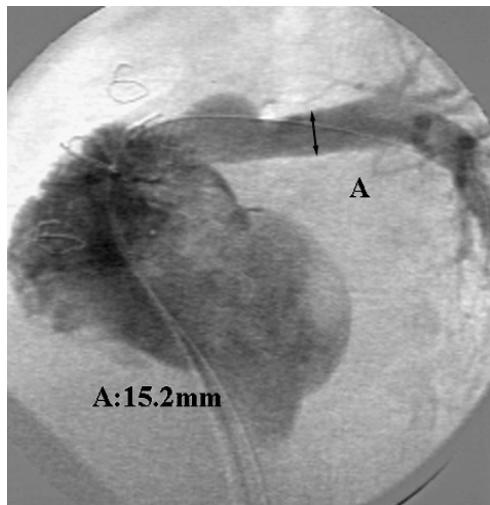


- 1971 : Atrésie Tricuspide
- 10 restrictions
 - Age > 4 ans
 - mPAP < 15mmHg
 - PVR < 3 WU
 - Taille des AP
 - Retour veineux pulm
 - Rythme normal
 - OD de taille normale
 - VAV continent
 - Bonne fonction VU
 - Chirurgies précédentes

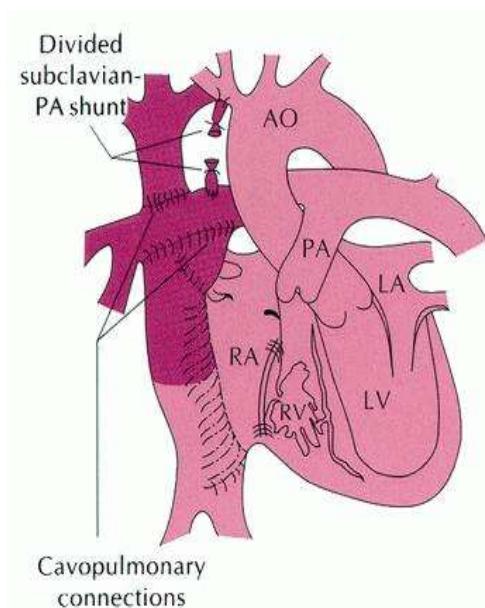
Thorax. 1971 May;26:240-248

(**Fontan's Decalogue**)

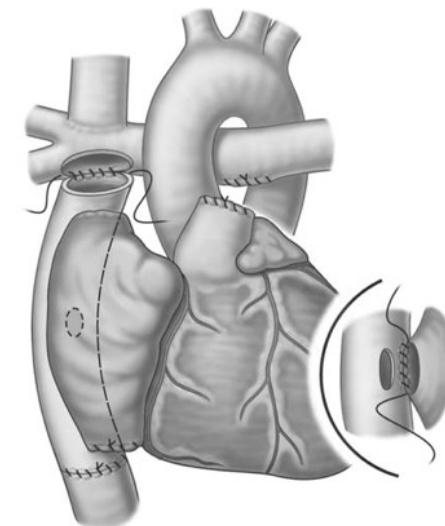
Evolution opératoire du Fontan



FONTAN
Arythmie
Thromboses

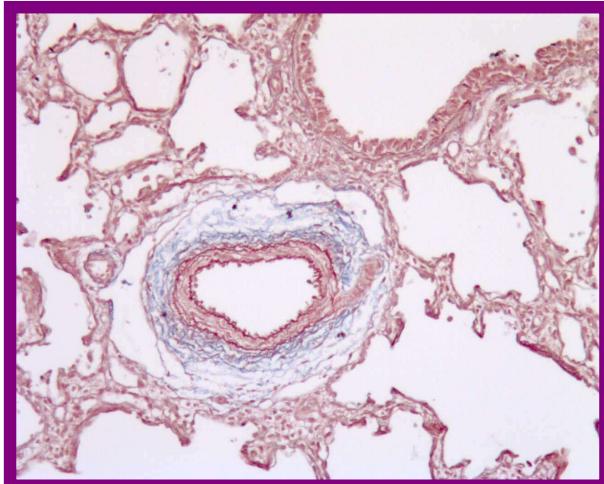


DCPT
Arythmie



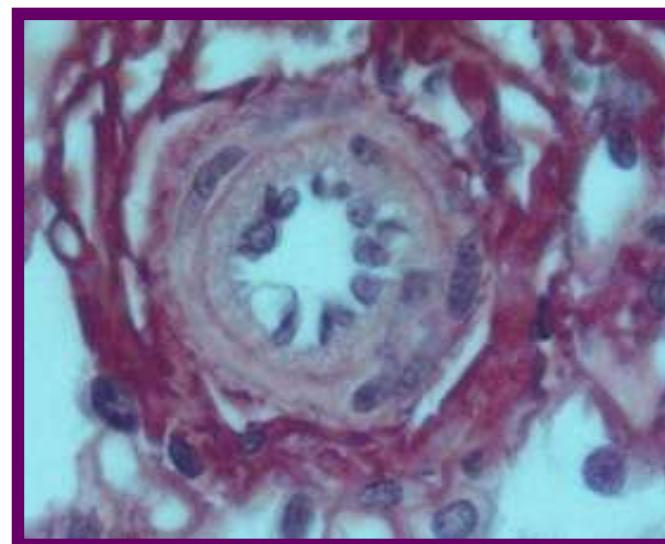
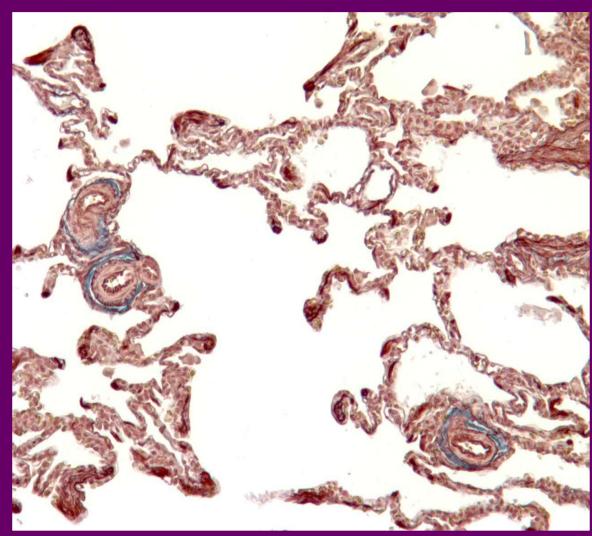
DCPT conduit extra cardiaque
± fenestration

QP/QS élevé



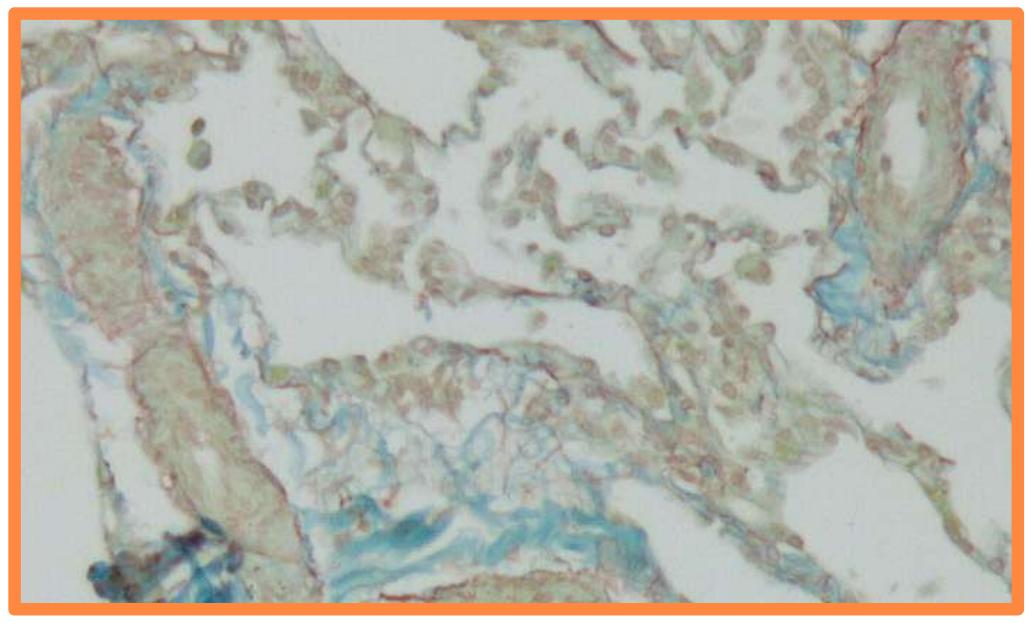
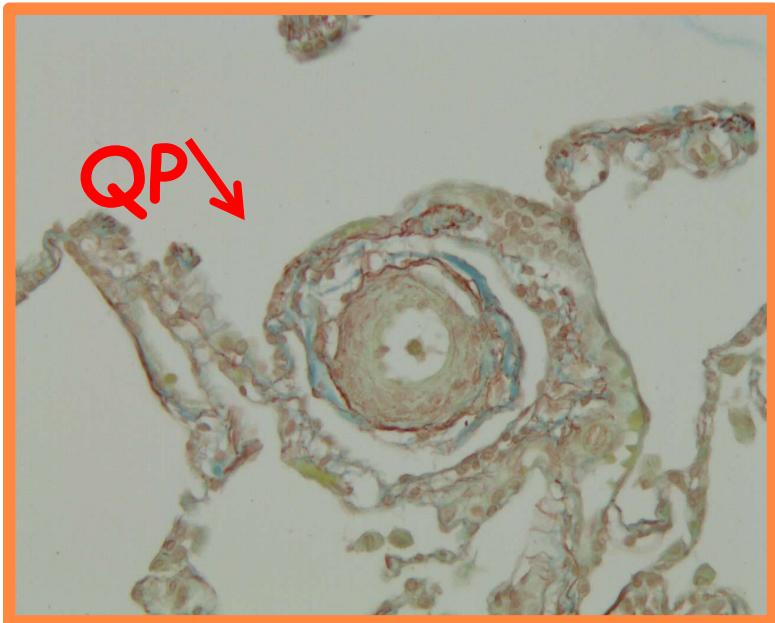
Normal PAP and normal PVR

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



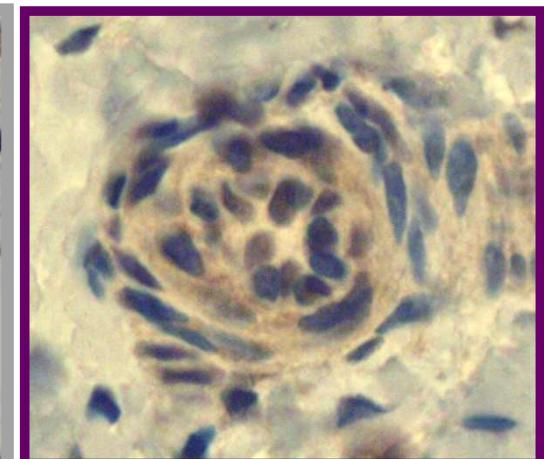
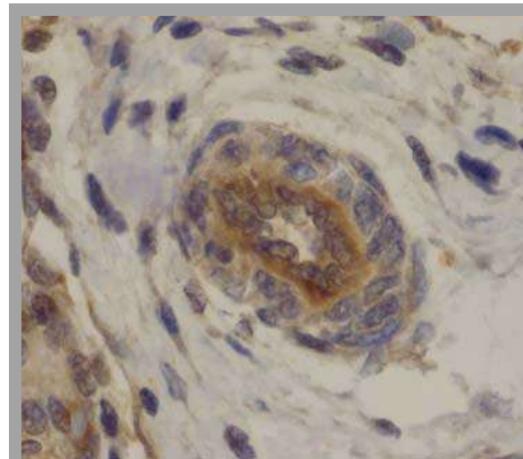
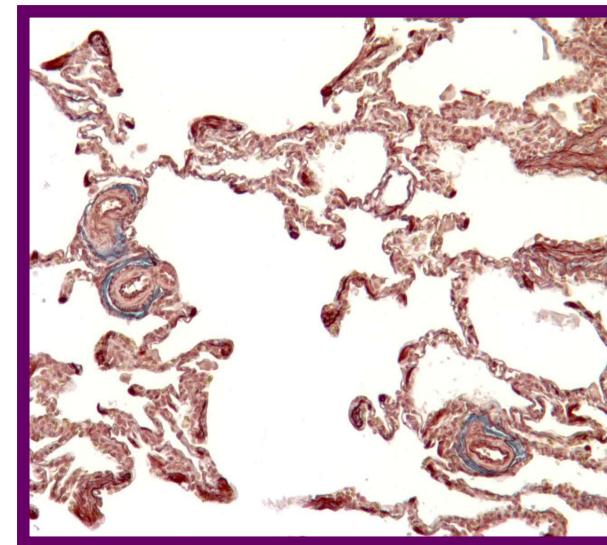
QP/QS bas

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

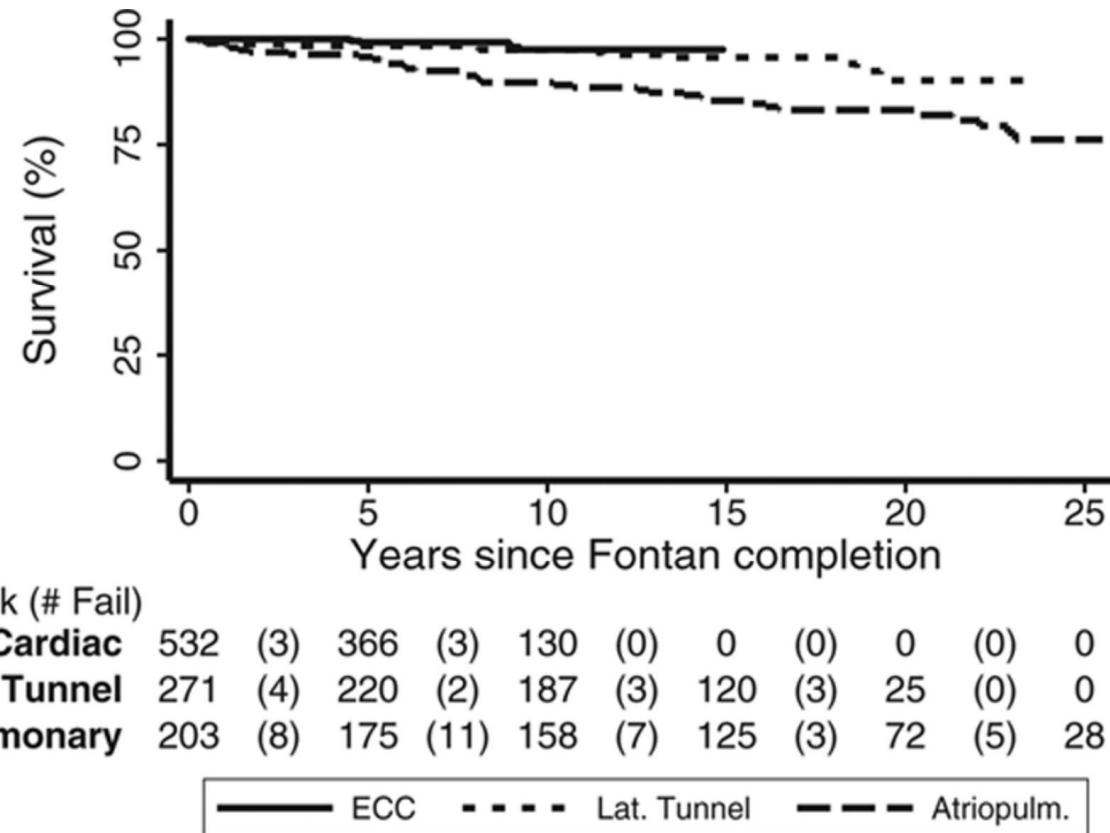


Lésions pulmonaires distales

- 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



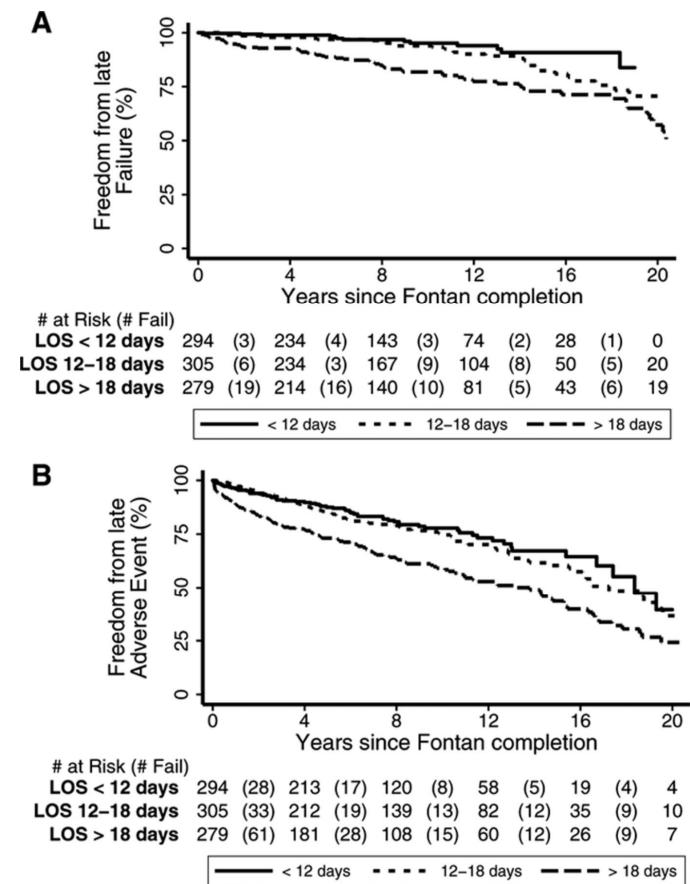
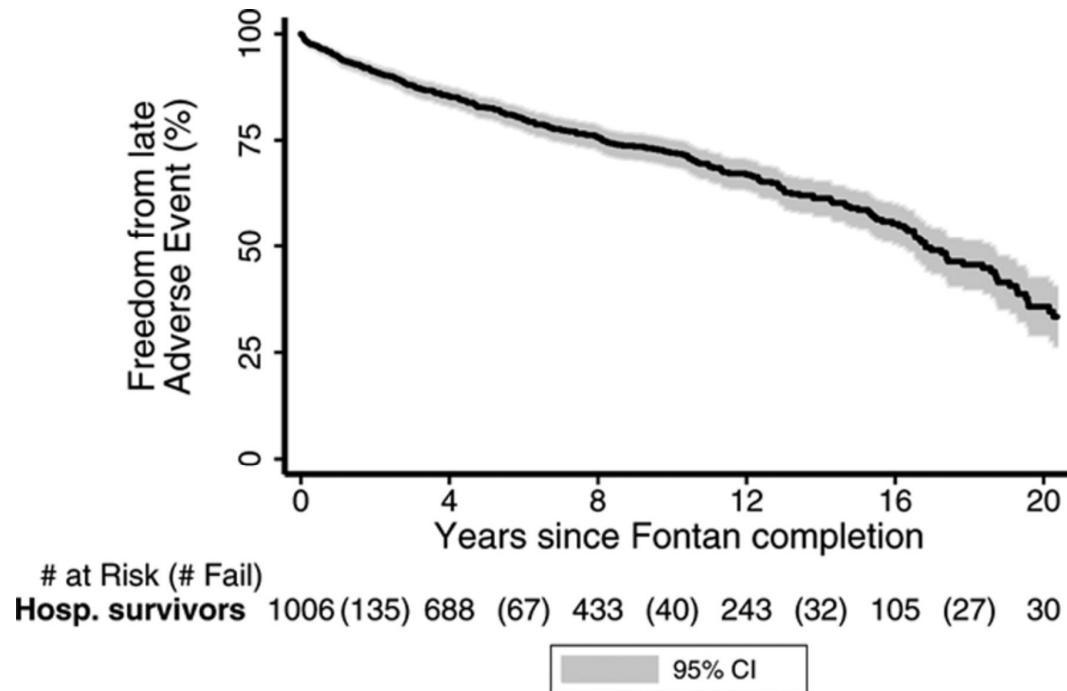
Résultats à 25 ans (n=1089)



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

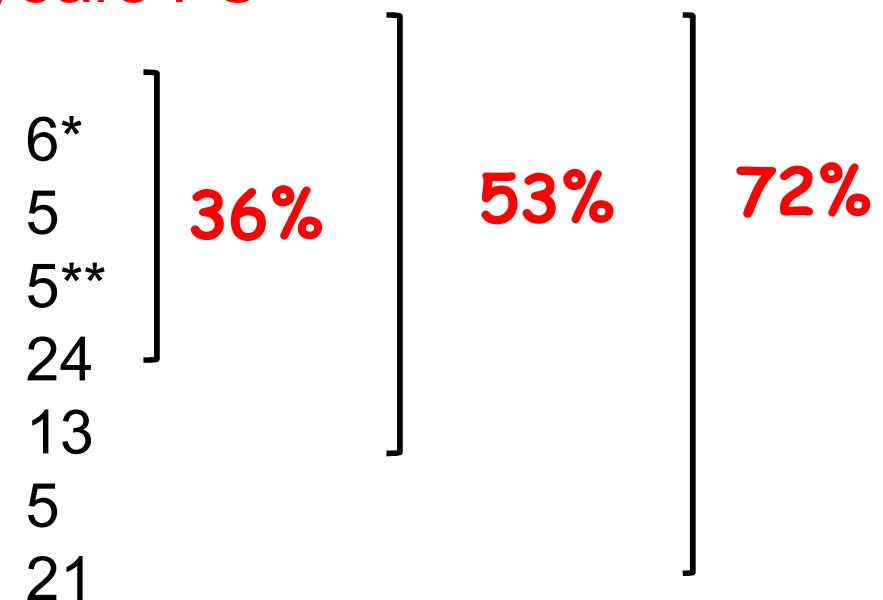
Rychik et al. Pediatr Cardiol. 2012; 33:1001-1012

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
- Tx
- Tx list
- NYHA 3
- Severe arythmia
- Neurologic cpcs
- Treated arythmia



* 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%

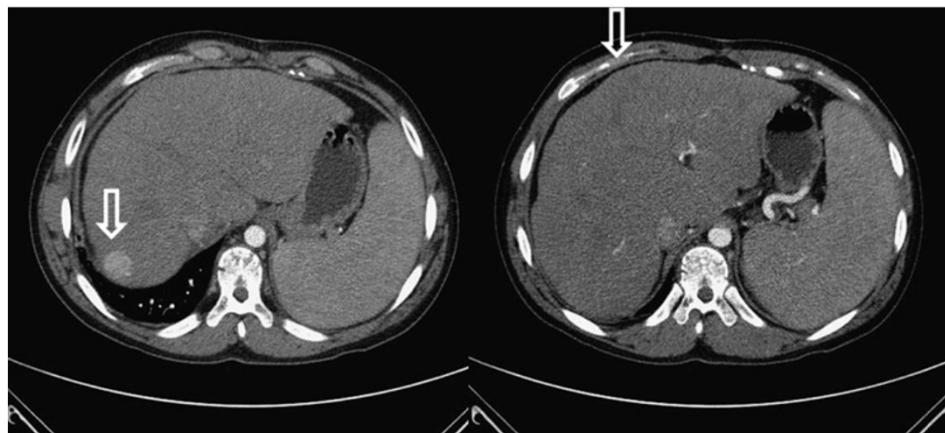
- 51/103 are doing well
 - 20/21 arrhythmias resolved with treatment
(30/103 free of events)
 - 5 pregnancies in 4 patients : 3 children one premature (33 weeks)
 - Liver explorations abnormal

Long term Fontan

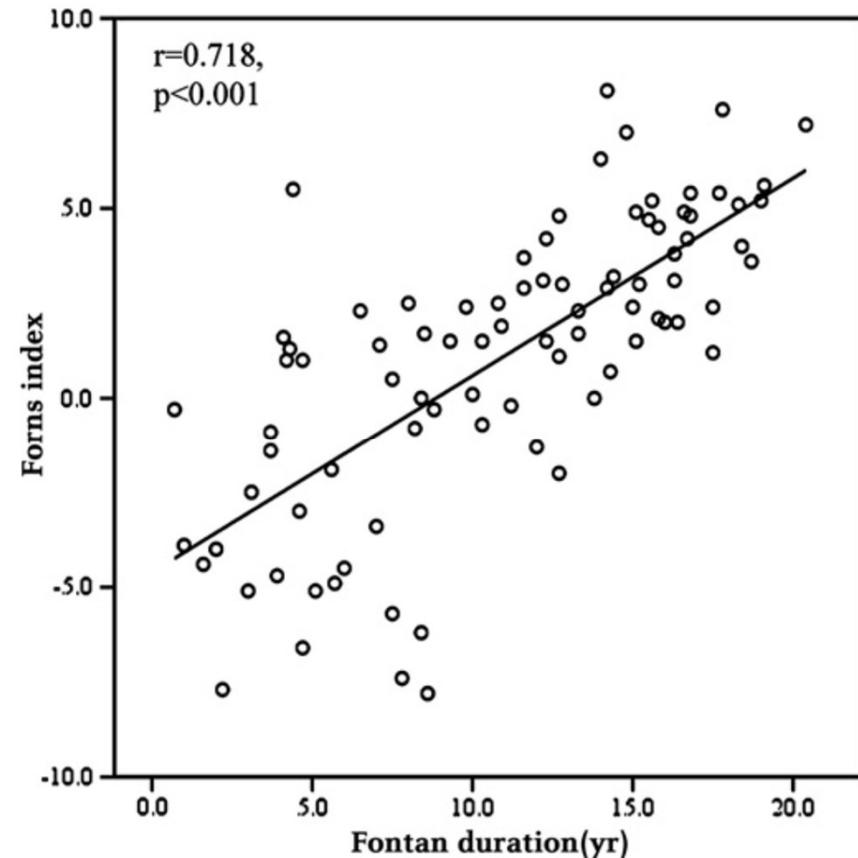
- **Loss of pulsatile** pulmonary blood flow after the Fontan procedure has been suggested to increase PVR through vascular remodeling
Zongtao Y et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;58:468–472
Henaine R et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013;146:522-9
- **Severe intimal damage** at autopsy that correlate 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 banches.....

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 +++

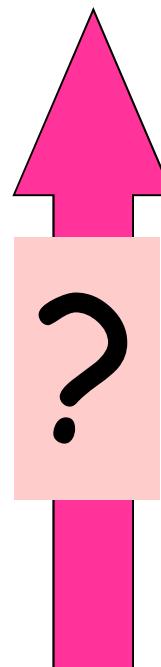
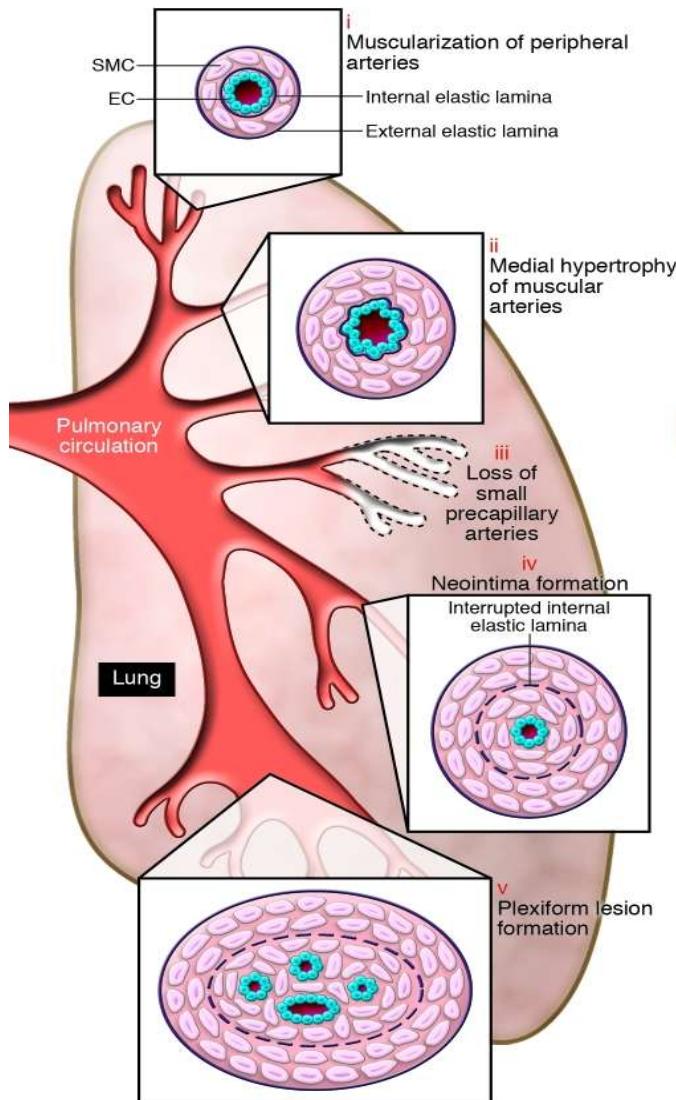
Le meilleur traitement reste la prévention

- 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

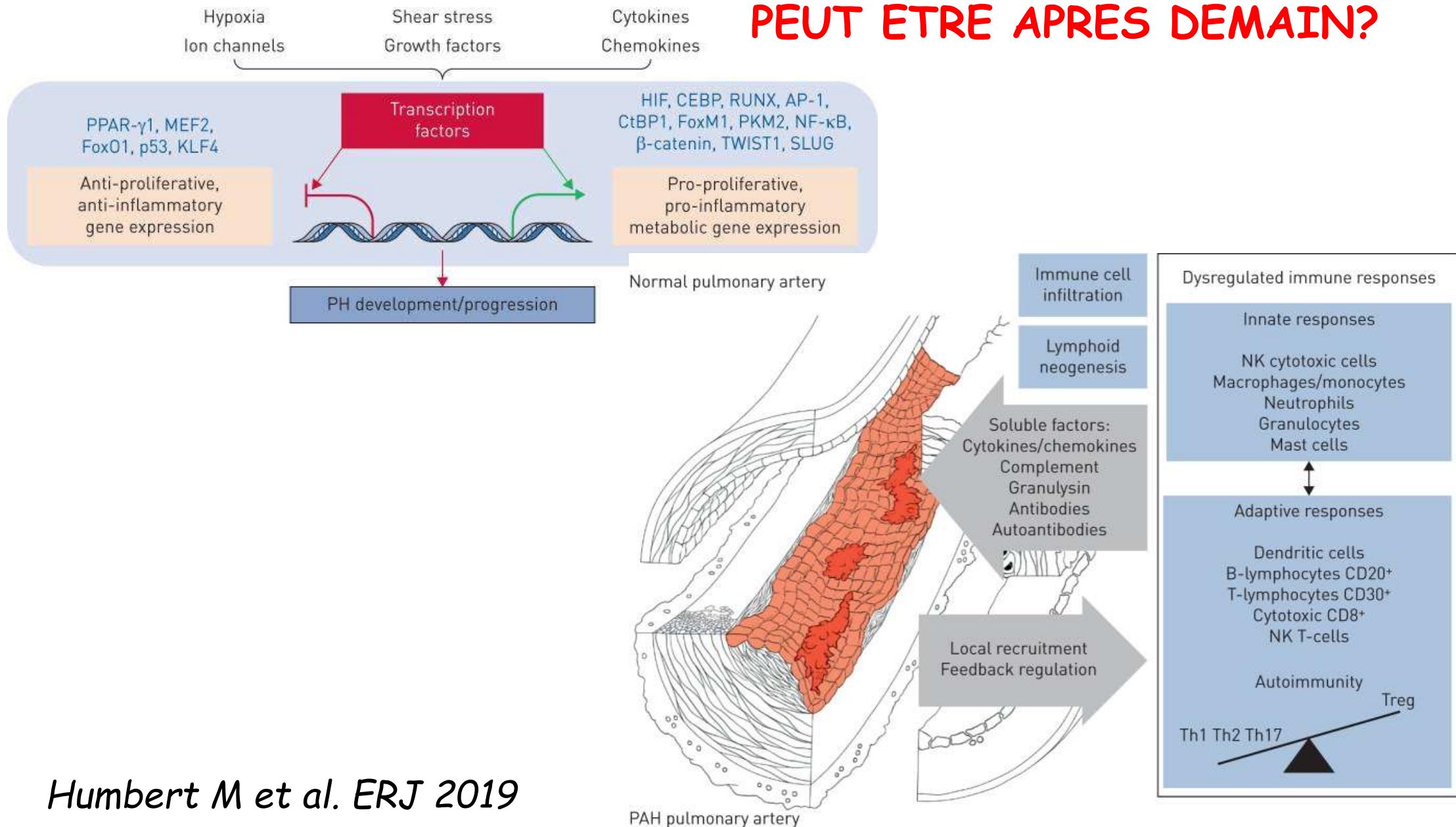


VEGF & Rho-kinases Inhibitors
(Voelkel et al. Cir Res 2007;100:923)

Glivec
(Ghofrani NEJM 2005;
Perros AJRCCM 2008)

Apoptotic Dysregulation
Angiogenesis

PEUT ETRE APRES DEMAIN?



conclusions

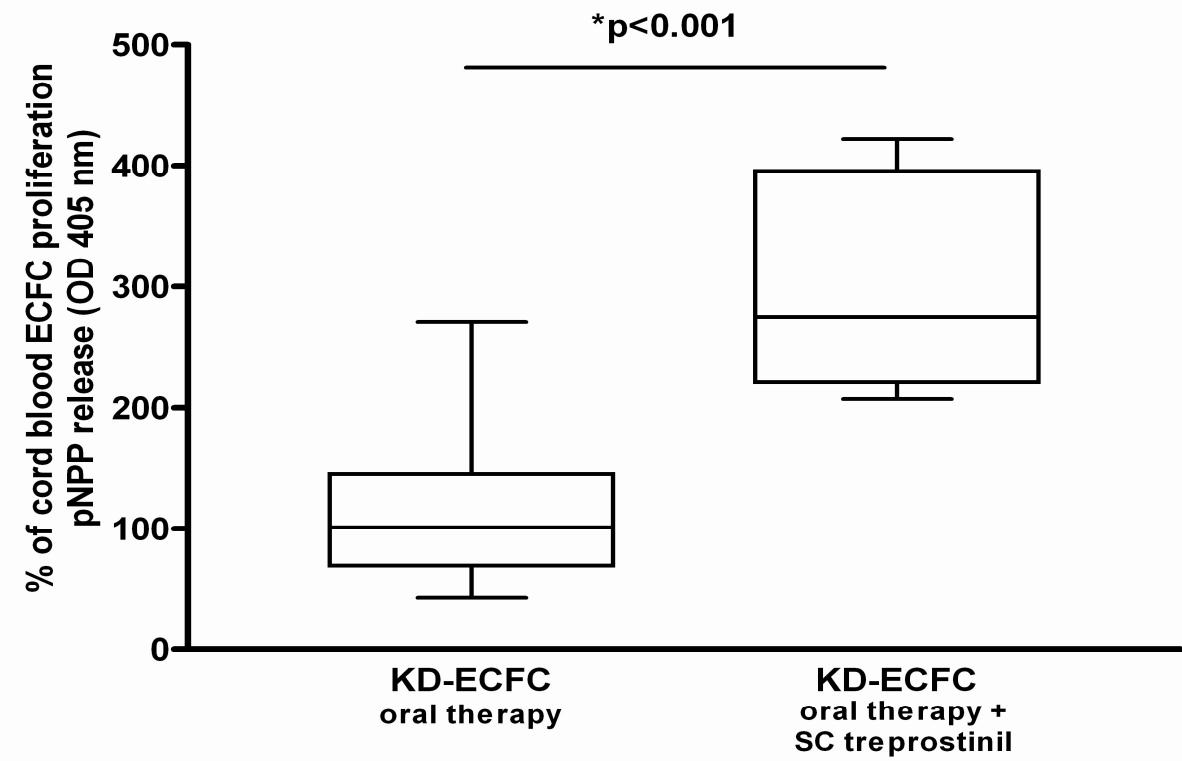
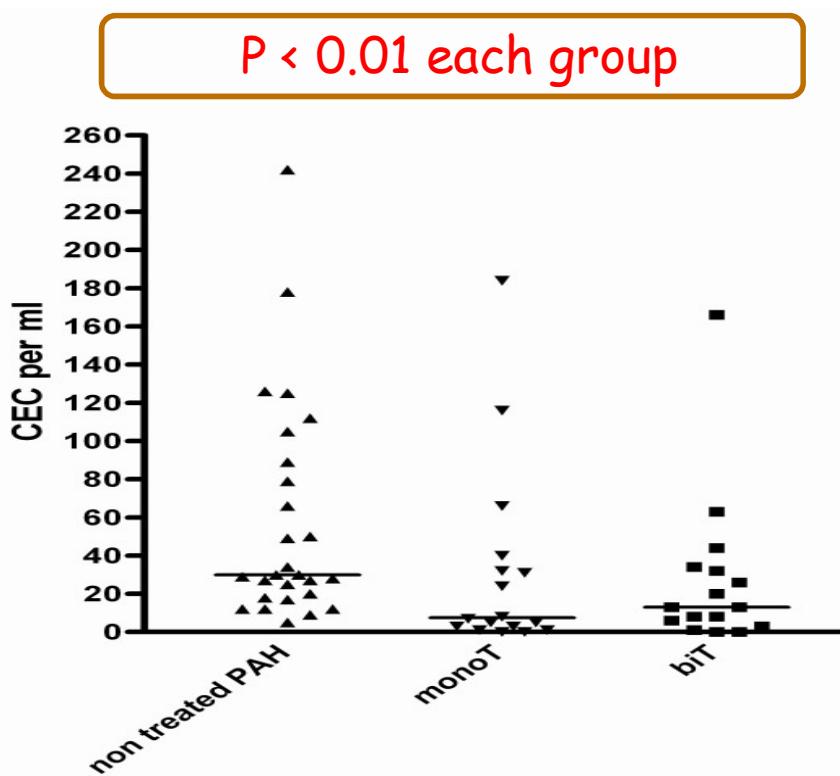
- Toujours raisonner et reprendre la physiologie
- Développements thérapeutiques +++
- Prolongement de la survie et moins d'inscription sur liste de transplantation
- Traitements plus précoces pour un meilleur pc et limiter l'évolutivité?
- PAS DE TRAITEMENT CURATEUR en 2023

MERCI

- marilyne.levy@ue3c.fr

CEC and PEC with PAH treatment

Sildénafil-Bosentan-Tréprostинil



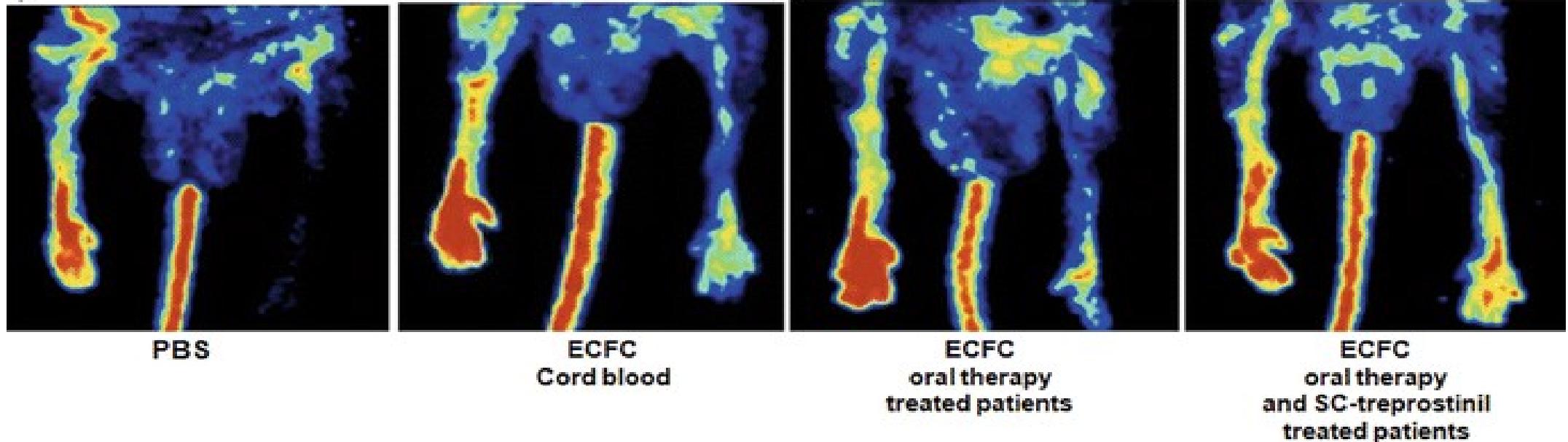
Smadja et al. Angiogenesis 2011 :14 ;17-27



Restored permeability?

EPC injected to nude mice having undergone femoral artery ligation.

T)



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

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