

TABLES DES MATIERES

DEDICACES ET REMERCIEMENTS	
LISTE DES ABREVIATIONS	16
LISTE DES TABLEAUX	19
LISTE DES FIGURES	21
LISTE DES ANNEXES	25
PARTIE 1 RAPPELS THEORIQUES ET REVUE DE LA LITTERATURE	26
INTRODUCTION	27
I - HISTORIQUE	30
II - DEFINITION	31
III - DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	32
IV- CLASSIFICATIONS, ETIOLOGIES	35
IV.1. CLASSIFICATION CLINIQUE 2015	36
IV.1. 1. Groupe 1 : Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	36
A. HTAP idiopathique	36
B. HTAP héritable	36
C. HTAP induite par la prise de substances médicamenteuses ou toxiques	38
D. HTAP associée à une cardiopathie congénitale	39
4).1. Syndrome d'Eisenmenger	39
4).2. Classification clinique de l'HTAP associée à un shunt	41
4).3. Classification anatomique et physiopathologique des HTAP associées à un shunt	42
E. HTAP associée aux connectivites	43
F. HTAP associée à l'infection par le VIH	44
G. HTAP associée à l'hypertension portale	44
H. HTAP associée à la bilharziose	44
Groupe 1' : Maladie veino-occlusive pulmonaire et hémangiomatose capillaire	45
Groupe 1'' : HTP persistante du nouveau-né	45
IV.1.2. Groupe 2 : HTP secondaire à des cardiopathies gauches	46
IV.1.3. Groupe 3 : HTP associée à des maladies pulmonaires et/ou l'hypoxie	46
IV.1.4. Groupe 4 : HTP associée à la maladie thrombotique chronique	47
IV.1.5. Groupe 5 : HTP avec étiologies peu claires ou multiples	47
IV.2. CLASSIFICATION PANAMA 2011	47

V - MECANISMES DE L'HTP	49
V.1. PHYSIOLOGIE : Régulation de la circulation pulmonaire	50
1) Généralités	50
2) Rappels d'anatomie	50
3) Hémodynamique	51
4) Contrôle des résistances	52
V.2. PHYSIO-PATHOLOGIE	56
1) Rôle de l'endothélium vasculaire	56
▪ Facteurs vasodilatateurs	58
▪ Facteurs vasoconstricteurs	62
▪ Déséquilibre vasoconstriction/vasodilatation	65
2) Rôle de l'inflammation	66
3) Physiopathologie de l'HTAP associée à des cardiopathies congénitales	66
V.3. ANATOMIE PATHOLOGIQUE	69
1) Les lésions caractéristiques de l'HTP	69
2) Anatomopathologie de l'HTP par groupe selon la classification 2015	71
V.4. GENETIQUE	75
1) BMPR2	75
2) Cofacteurs environnementaux et génétiques	77
3) Autres gènes de l'HTAP	79
4) Conseil clinique et génétique	80
VI- DEMARCHE DIAGNOSTIQUE	82
VI.1. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE	83
1) Présentation clinique	83
2) Dépistage chez les patients à risque	83
VI.2. SIGNES CLINIQUES	83
VI.3. EXAMENS PARA-CLINIQUES	84
VI.3. 1. Examens à visée diagnostique	84
1) Radiographie thoracique	84
2) Electrocardiogramme	85
3) Echocardiographie-Doppler	86
3) .1. Analyse morphologique	86
3) .2. Analyse hémodynamique	88
3) .3. Appréciation de la fonction ventriculaire droite	89
4) Cathétérisme cardiaque droit	92
5) EFR et gazométrie artérielle	93

VI.3. 2. Examens à visée étiologique	93
1) Tomodensitométrie cardio-thoracique	93
2) IRM cardiaque	95
3) Scintigraphie pulmonaire	95
4) Autres examens	95
VI.3. 3. ALGORITHME DIAGNOSTIQUE	
VII - EVALUATION DE LA SEVERITE (classe de risque)	98
VII.1. EVALUATION CLINIQUE	98
VII.2. EVALUATION FONCTIONNELLE	99
VII.2. 1. Test de la marche de 6 minutes	99
VII.2. 2. Épreuves fonctionnelles respiratoires EFR	100
VII.3. EVALUATION ECHOCARDIOGRAPHIQUE ET HEMODYNAMIQUE	100
VII.4. EVALUATION BIOLOGIQUE : marqueurs biochimiques	101
VIII- PRONOSTIC, SURVIE	102
IX- TRAITEMENT	103
IX.1. INDICATIONS	104
IX.2. MOYENS THERAPEUTIQUES	105
IX.2.1. Mesures générales	105
IX.2.2. Traitements vasodilatateurs pulmonaires	106
IX.2.3. Traitements chirurgicaux et interventionnels	111
IX.3. ALGORITHMES THERAPEUTIQUES	113
X- SUIVI	114
PARTIE 2 ETUDE PRATIQUE	116
I. OBJECTIFS DE L'ETUDE	117
II. PREPARATION DE L'ETUDE	117
II. 1. Formation	117
II. 2. Participation aux congrès et aux journées scientifiques	118
II. 3. Information	118
II. 4. Formation du personnel	119
II. 5. Enseignement	119

III. PATIENTS ET METHODE	120
III.1. Type d'étude	120
III.2. Durée de l'étude	120
III.3. Lieu de l'étude	120
III.4. Régions couvertes par l'étude	120
III.5. Recrutement des malades	121
III.6. Critères d'inclusion	122
III.7. Critères de non inclusion	122
III.8. Recueil des données	122
IV. ANALYSES STATISTIQUES	123
V. RÉSULTATS	124
I. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION	125
I.1. nombre des patients, incidence, prévalence	125
I.2. Caractéristiques démographiques	125
1) Sexe	125
2) Age	125
3) Origine géographique	126
I.3. Caractéristiques des patients à l'inclusion	127
II. CARACTERISTIQUES CLINIQUES	128
II.1. Diagnostic de l'HTP	128
II.2. Antécédents pathologiques	129
II.3. Etiologies / Classifications	129
II.4. Signes cliniques	134
II.5. Classe fonctionnelle NYHA	134
II.6. Test de marche 6 minutes	136
II.7. Classe de risque	136
III. CARACTERISTIQUES PARA-CLINIQUES	138
III.1. Caractéristiques biologiques	138
III.2. Caractéristiques Electriques	138
III.3. Caractéristiques échocardiographiques	138
3. 1. Estimation échocardiographique des pressions pulmonaires	138
3. 2. Dilatation des cavités droites	142
3. 3. Fonction systolique du ventricule droit	143
3. 4. Fonction systolique du ventricule gauche	144
3. 5. Présence du liquide péricardique	144
III.4. Échographie abdominale	145

IV. TRAITEMENT	146
IV. 1. Mesures générales IV. 2. Traitements spécifiques IV. 3. Traitement en fonction de l'âge IV. 4. Traitement en fonction de la classe fonctionnelle NYHA	146 146 148 148
V. EVOLUTION ET SUIVI DES PATIENTS	149
V.1. Durée de suivi des patients V.2. Consultations - hospitalisations V.3. Scolarité et qualité de vie	149 149 151
VI. MORTALITE ET SURVIE	151
VI.1. Survie globale VI.2. Survie selon le sexe des patients VI.3. Survie selon l'âge des patients VI.4. Survie selon la classe fonctionnelle NYHA VI.5. Survie selon de la classe de risque VI.6. Survie Vs Echocardiographie	151 153 154 154 155 155
DISCUSSION	157
1. Nombre de patients, incidence, prévalence 2. Caractéristiques générales de la population 3. Etiologies 4. Présentation clinique et dépistage 5. Données para-cliniques 6. Prise en charge thérapeutique 7. Suivi – Complications – Evolution 8. Qualité de vie 9. Survie	159 160 163 168 170 174 179 180 181
LIMITES DE L'ETUDE	184
PERSPECTIVES	185
RECOMMANDATIONS	186
CONCLUSION	192
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	194
ANNEXES	215
Résumés Résumé en langue Française Résumé en langue Anglaise Résumé en langue Arabe	245 246 247 248

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de mise sur le marché.
AP	Artère pulmonaire.
BMP	Bone morphogenetic proteins
BMPR-2	Bone Morphogenetic Protein Receptor type 2
CC	Cardiopathie congénitale
CAV	Canal auriculo-ventriculaire
CE	Cellules endothéliales
CIV	Communication inter-ventriculaire
CIA	Communication inter-auriculaire
CO2	Dioxyde de carbone
CPT	Capacité pulmonaire totale
CRF	Capacité résiduelle fonctionnelle
DC	Débit cardiaque
DTI	Doppler tissulaire
EDHF	facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium (Endothelial derived hyperpolarizing factor)
EHS	Etablissement Hospitalier Spécialisé
EFR	Épreuves fonctionnelles respiratoires
EMA	Agence Européenne des Médicaments.
EPH	Etablissement Périphérique Hospitalier
ESC	Société Européenne de Cardiologie (European Society of Cardiology)
ETT	Echocardiographie Trans-Thoracique
FE	Fraction d'éjection
FEVD	Fraction d'Ejection du Ventricule Droit
FEVG	Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
FC	Fréquence Cardiaque
FR	Fraction de raccourcissement
HCP	Hémangiomatose capillaire pulmonaire.
HMRUO	Hôpital militaire régional universitaire d'Oran
HTP	Hypertension pulmonaire
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire

HTAPi	Hypertension artérielle pulmonaire idiopathique
HTAPH	HTAP héritable
HTPPEC	hypertension pulmonaire post-embolique chronique
IMC	indice de masse corporelle
IMG	interruption médicale de grossesse
IP	insuffisance pulmonaire
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IT	insuffisance tricuspide
ITV	intégrale temps-vélocité
IV	intraveineuse
IVD	insuffisance ventriculaire droite
Kg	Kilogrammes
Kv	Canaux potassiques dépendants du voltage
O2	Oxygène.
OD	Oreillette droite.
OG	Oreillette gauche.
ONS	Office National des statistiques
mmhg	millimètre de mercure
MVO	Maladie veino-occlusive pulmonaire.
NO	Monoxyde d'azote.
NYHA	New York Heart Association (stades de dyspnée).
OMS	Organisation Mondiale de Santé.
RVP	Résistances vasculaires pulmonaires.
PAPd	Pression artérielle pulmonaire diastolique.
PAPm	Pression artérielle pulmonaire moyenne.
PAPs	Pression artérielle pulmonaire systolique.
PCA	Persistance du canal artériel.
PDE5	Phosphodiesterase de type 5.
POD	Pression auriculaire droite.
QP/QS	Rapport du débit pulmonaire/débit systémique.
SAHP	Société Algérienne d'Hypertension pulmonaire
SaO2	Saturation oxyhémoglobinique transcutanée.
SE	Syndrome d'Eisenmenger.
SFC	Société Française de Cardiologie.

T21	Trisomie 21 (syndrome de Down)
TAC	tronc artériel commun.
TAP	temps d'accélération pulmonaire.
TAPSE	Avancement Systolique du Plan de l'anneau Tricuspid (Tricuspid Annulus Plane Systolic Excursion).
TDM	Tomodensitométrie.
TGF-β	Transforming Growth Factor-β.
THH	Télangiectasie hémorragique héréditaire.
TM6	test de marche de 6 minutes.
TnT	Troponine T.
UW	unités wood.
VCI	veine cave inferieure.
VD	ventricule droit.
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine.
VG	ventricule gauche.
VR	volume résiduel.
5-HT	5-hydroxytryptamine ou sérotonine.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Nouvelle classification clinique des HTP (2015)	37
Tableau 2	Future classification clinique des HTP (2019)	38
Tableau 3	Niveaux de risque des médicaments et toxiques connus pour être responsables ou favoriser le développement d'une HTAP.	39
Tableau 4	Classification clinique de l'HTAP associée à un shunt gauche-droite.	41
Tableau 5	Classification anatomique et physiopathologique des HTAP associées à un shunt gauche-droite	43
Tableau 6	Classification pédiatrique de l'HTP, PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011	48
Tableau 7	Critères échocardiographiques de dépistage de l'HTP	91
Tableau 8	Evaluation du risque : recommandations ESC/ERS 2015	98
Tableau 9	Classification fonctionnelle OMS/NYHA de l'HTP	99
Tableau 10	Grands essais cliniques thérapeutiques pour la prise en charge de l'HTAP pédiatrique (1990-2008)	108
Tableau 11	Age des patients au moment du diagnostic	126
Tableau 12	Caractéristiques des patients à l'inclusion	127
Tableau 13	Répartition des patients selon la classification clinique d'HTAP associée à un shunt gauche-droite	132
Tableau 14	Répartition des patients selon la classification anatomique et physiopathologique des patients atteints d'HTAP associées à un shunt gauche-droit	132
Tableau 15	Evolution des signes cliniques entre l'inclusion et la dernière évaluation	135
Tableau 16	Evolution des paramètres cliniques et fonctionnels entre l'inclusion et la dernière évaluation.	136

Tableau 17	Evolution des paramètres échocardiographiques entre l'inclusion et la dernière évaluation	139
Tableau 18	Valeurs moyennes des PAPs à l'échographie vs. Cathétérisme	138
Tableau 19	Résultat du test de corrélation PAPs écho vs. Cathétérisme.	139
Tableau 20	Valeurs moyennes des PAPm échographie vs. Cathétérisme	141
Tableau 21	Résultat du test de corrélation PAPm écho vs. Cathétérisme	141
Tableau 22	Fréquence de l'épanchement péricardique chez les patients atteints d'HTP en fonction de la Classe de risque à l'inclusion	145
Tableau 23	Résultats de l'échographie abdomino-pelvienne chez les patients atteints d'HTP.	145
Tableau 24	Modifications thérapeutiques chez les patients atteints d'HTP entre l'inclusion et la dernière évaluation	147
Tableau 25	Consultations et hospitalisations par patient la deuxième année de l'étude.	149
Tableau 26	Motifs d'hospitalisations durant les deux années de l'étude.	150
Tableau 27	Age et causes de décès des patients.	153
Tableau 28	Comparaison entre la fréquence du syndrome de Down au cours des HTP pédiatrique de quelques cohortes pédiatriques internationales et notre étude.	162
Tableau 29	Comparaison entre les étiologies de quelques registres pédiatriques internationaux et les étiologies de notre étude.	163
Tableau 30	Comparaison entre les données des registres d'hospitalisation des services hospitalo-universitaires prenant en charge les patients HTP adulte et les données de notre étude.	165
Tableau 31	Comparaison entre les stratégies thérapeutiques de quelques cohortes pédiatriques internationales et de notre étude.	179

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Définition de l'HTP pulmonaire pré et post-capillaire.	32
Figure 2	Comparaison entre les données du registre français d'HTP et le registre américain Reveal.	33
Figure 3	Données mensuelles du registre africain PAPUCO de l'HTP	33
Figure 4	Diagramme de Venn.	35
Figure 5	Localisation des shunts gauche-droite.	40
Figure 6	Evolution de l'HTAP en cas de CC à shunt gauche-droit.	41
Figure 7	Matériel endoluminal retiré lors d'une endartériectomie.	47
Figure 8	Loi de Poiseuille.	51
Figure 9	Adaptation du lit capillaire en réponse à l'augmentation du débit cardiaque.	53
Figure 10	Types de vaisseaux pulmonaires (intra et extra-alvéolaires).	53
Figure 11	Variations des diamètres des vaisseaux pulmonaires en fonction de la pression alvéolaire et bronchique.	53
Figure 12	Variations des résistances pulmonaires en fonction du VR, CRF et CPT.	54
Figure 13	Variations des pressions pulmonaires en fonction des 3 zones pulmonaires.	55
Figure 14	A. Endothélium et tonus vasculaire. B. Mécanisme de la dysfonction endothéliale.	57
Figure 15	Séquences des événements : Le retentissement de l'HTP sur le VD.	58
Figure 16	Rôle du monoxyde d'azote dans la vasodilatation.	59
Figure 17	Voie de synthèse des prostaglandines.	60
Figure 18	Voies de signalisation impliquées dans la physiopathologie de l'HTP.	61
Figure 19	Conséquences de l'hyper-débit pulmonaire.	67

Figure 20	Obstruction progressive des vaisseaux pulmonaires.	68
Figure 21	Etapes de l'évolution naturelle d'un shunt gauche-droit en SE	69
Figure 22	Comparaison entre la structure histologique d'une AP saine et une AP atteinte d'HTP	69
Figure 23	Caractéristiques histopathologiques de l'HTP	70
Figure 24	Photographies représentatives des lésions anatomo-pathologiques caractéristiques de l'HTAP	71
Figure 25	Lésions vasculaires pulmonaires en cas d'HTAP associée à une CC.	72
Figure 26	Expression vasculaire de vascular endothelial growth factor (VEGF) et de Bcl-2 dans l'HTAP réversible et irréversible.	72
Figure 27	Mesure des cellules endothéliales circulantes (CEC) dans l'HTAP réversible, irréversible et chez les sujets contrôles.	73
Figure 28	Classification histopathologique de l'HTP (Rabinovitch).	74
Figure 29	Voies de signalisation du BMP- BMPRII.	76
Figure 30	Facteurs impliqués dans la pathogenèse moléculaire de l'HTAP et leurs interactions avec le dysfonctionnement BMPRII.	78
Figure 31	Radiographie du thorax (face) chez un nourrisson de 9 mois atteint d'une CC type CIV large avec hyperdebit pulmonaire (HTAP)	84
Figure 32	A. Radiographie du thorax (face) chez un patient atteint d'HTP B. Illustration de la mesure du diamètre inter-lobaire.	85
Figure 33	Electrocardiogramme d'HTP.	86
Figure 34	Analyse morphologique : dilatation des cavités droites.	87
Figure 35	Appréciation du degré d'inversion de la courbure septale en TM et en 2D avec mesure de l'index d'excentricité.	88
Figure 36	A. Évaluation des PAP à partir du flux d'IT. B. Évaluation des PAP à partir du flux d'IP.	89
Figure 37	Cathétérisme cardiaque droit retrouvant une HTAP pré-capillaire sévère	92

Figure 38	TDM thoracique d'un patient ayant une HTAP.	94
Figure 39	TDM thoracique d'une maladie veino-occlusive pulmonaire (MVO).	94
Figure 40	Angioscanner thoracique d'une HTP post-embolique	94
Figure 41	IRM cardiaque chez un enfant atteint d'HTAP idiopathique	95
Figure 42	Scintigraphie pulmonaire de ventilation et perfusion chez un patient avec une HTPPEC.	96
Figure 43	Algorithme diagnostique devant une suspicion d'HTP.	97
Figure 44	Test de la marche de 6 minutes (TM6).	100
Figure 45	Algorithme de traitement simplifié, proposé pour les patients pédiatriques avec HTAP.	107
Figure 46	Mécanismes d'action des différents médicaments utilisés dans le traitement de l'HTAP.	111
Figure 47	Création d'une CIA par cathétérisme interventionnel.	112
Figure 48	Anastomose de Potts dans une HTAP suprasystémique.	113
Figure 49	Algorithme thérapeutique devant une HTP.	114
Figure 50	Villes d'Algérie couvertes par l'étude.	121
Figure 51	Distribution des patients atteints d'HTP en fonction de l'âge à l'inclusion.	126
Figure 52	Distribution des patients atteints d'HTP en fonction de l'origine géographique.	127
Figure 53	Répartition des patients par classe étiologique	130
Figure 54	Répartition des patients par étiologie de classe I	130
Figure 55	Répartition des patients atteints de cardiopathie congénitale selon le type de la cardiopathie	131
Figure 56	Répartition des patients selon la classe fonctionnelle NYHA à l'inclusion	135
Figure 57	Répartition des patients selon la classe de risque à l'inclusion	137

Figure 58	Répartition des patients selon la classe de risque à la dernière évaluation	137
Figure 59	Répartition des valeurs de PAPs des patients estimées à l'échographie selon la classe de risque à l'inclusion	140
Figure 60	Droite de régression dans la corrélation PAPs vs. PAPm estimées par échocardiographie à l'inclusion.	141
Figure 61	Répartition des valeurs de TAPSE des patients selon la classe de risque à l'inclusion	143
Figure 62	Classement des patients en fonction de la mise en place d'un traitement et corrélation avec la moyenne d'âge de ces patients lors de la dernière évaluation	148
Figure 63	Répartition des patients en fonction de la classe NYHA et selon la mise en place ou non du traitement spécifique	149
Figure 64	Estimation de la survie globale (méthode de Kaplan-Meier).	152
Figure 65	Estimation de la survie en fonction du sexe des patients.	153
Figure 66	Estimation de la survie en fonction de la classe fonctionnelle NYHA des patients.	154
Figure 67	Estimation de la survie en fonction de la classe du risque des patients.	155
Figure 68	Estimation de la survie en fonction de la valeur cut off de la PAPs à l'échocardiographie.	156
Figure 69	Estimation de la survie en fonction de la valeur cut off de la PAPm à l'échocardiographie.	156
Figure 70	Méta-analyse des résultats de la prévalence de l'HTP en Afrique	167
Figure 71	Survie de tous les patients HTP pédiatriques inclus et stratifiée par cohorte.	182

ANNEXES

Annexe 1	Classification pédiatrique de l'HTP, Panama 2011	216
Annexe 2	Echocardiographie trans-thoracique	219
Annexe 3	Cathétérisme cardiaque droit	227
Annexe 4	NT-proBNP	230
Annexe 5	Test de marche de 6 minutes	230
Annexe 6	Epreuves Fonctionnelles Respiratoires (EFR)	232
Annexe 7	Médicaments anti-hypertenseurs pulmonaires utilisés chez l'enfant	233
Annexe 8	Dossier médical du patient HTP	234
Annexe 9	Calendrier des visites et des évaluations de l'étude	243
Annexe 10	Protocole d'Echocardiographie - HTP	244

Partie 1
RAPPELS THEORIQUES
REVUE DE LA LITTERATURE

INTRODUCTION / MOTIVATION DU CHOIX DU THEME

L'hypertension pulmonaire (HTP) chez l'enfant est une pathologie progressive et sévère ⁽¹⁾. Son retentissement sur la qualité de vie est important ⁽²⁾ et son pronostic est mauvais ⁽³⁾. Dans une série publiée en 1965, 35 patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (primaire) idiopathique (HTAPi), 22 patients sont décédés dans un délai d'un an après le début des symptômes et aucun n'a survécu plus de 7 ans ⁽⁴⁾. Longtemps considérée comme une maladie orpheline, est restée pendant de nombreuses années, très largement méconnue des médecins. Comme il n'existait aucune thérapeutique spécifique permettant d'améliorer la survie des malades, ceux-ci ont été « abandonnés » à un pronostic plus que sombre ^(3,5). En 1995, le pronostic était encore médiocre, avec une survie médiane dans une série de 18 enfants ayant une HTAPi étaient de 4,12 ans ⁽⁶⁾.

Les progrès quant à la compréhension physiopathologique des mécanismes de l'HTP ont été, ces dernières années, importants permettant des évolutions notables dans la prise en charge thérapeutique ⁽⁸⁾, la qualité de survie et le pronostic vital ⁽⁷⁾.

La réactivité des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) est assez particulière chez l'enfant. Elle explique des expressions cliniques variées qui dépendent de l'âge et de l'étiologie, avec des réponses à des thérapeutiques parfois très positives ⁽⁹⁾.

L'échocardiographie trans-thoracique (ETT) est un examen fondamental tant pour le diagnostic positif d'HTP, que pour l'évaluation de sa gravité et la recherche étiologique. Le cathétérisme cardiaque droit avec mesure des pressions artérielles pulmonaires (PAP) permet de confirmer le diagnostic ⁽⁹⁾.

L'HTP de l'enfant a des spécificités. Son pronostic dépend en grande partie de son étiologie ⁽⁹⁾. Les causes de l'HTP chez l'enfant sont variées : 40 % des cas des HTP de l'enfant sont idiopathiques, 6 % sont « familiales », et plus rarement associées avec des maladies du tissu conjonctif, à des maladies chroniques pulmonaires, une hypertension portale ou une infection par le VIH ⁽¹⁰⁾.

Mais dans la majorité des cas, l'HTP chez l'enfant est associée à une cardiopathie congénitale (CC), secondaire à l'hyper-débit pulmonaire dans le cadre d'une

cardiopathie avec shunt gauche-droite, ou secondaire à une augmentation des RVP après un hyper-débit pulmonaire prolongé (syndrome d'Eisenmenger). Les CC sont les malformations congénitales les plus fréquentes de l'enfant, avec une incidence d'environ 8 pour 1000 naissances ⁽¹⁾.

Si la physiopathologie de l'HTP est comparable chez l'adulte et chez l'enfant, la maladie est souvent plus rapidement évolutive chez l'enfant avec une médiane de survie sans traitement de seulement 10 mois ^(11, 12).

La maladie existe certainement dans le monde entier ⁽²⁰⁾. Dans le registre français, la prévalence globale de l'HTP chez les enfants est estimée à 3,7 cas/million ⁽¹³⁾.

Sa prévalence en Afrique du Nord n'est pas connue, comme dans la plupart des pays en développement où, sans être identifiée, elle contribue vraisemblablement à la forte mortalité infantile avec d'autres affections cardio-pulmonaires plus fréquentes.

En Algérie, et particulièrement dans l'ouest algérien, l'HTP souffre d'un retard considérable en matière de diagnostic et d'accès aux soins. Nous ne connaissons pas sa fréquence réelle car il n'existe pas un registre national recensant les malades atteints de l'HTP. La demande en soins, en cardiologie pédiatrique, en général est de plus en plus forte, particulièrement pour des pathologies graves qui engagent le pronostic vital et fonctionnel des patients et qui nécessitent très souvent une expertise cardio-vasculaire pour le diagnostic ou dans le cadre de bilan de retentissement.

Ainsi depuis 2013, une unité de cardiologie pédiatrique a été créée à l'EHS Pédiatrique Canastel d'Oran qui accueille des patients par le biais des urgences et des différents services de l'hôpital pédiatrique. Il s'y ajoute surtout les orientations, les transferts ou les évacuations des médecins libéraux, des autres hôpitaux et des établissements périphériques de santé de tout l'ouest Algérien.

Nous avons été confrontés dès le début de notre travail au sein de l'unité de cardiologie pédiatrique à des nombreux cas d'HTP associés à des maladies diverses notamment les CC. Le diagnostic était souvent tardif. La morbidité était importante (cyanose extrême, insuffisance cardiaque chronique, hémoptysie, dyspnée au repos, infections à répétition...).

Ces enfants ne bénéficiaient pas des thérapeutiques appropriées selon les recommandations consensuelles, les médicaments essentiels n'étant d'ailleurs pas disponibles (Bosantan, Revatio...) car les autorités sanitaires ne connaissent pas

l'intérêt et les possibilités thérapeutiques contre cette maladie. Les pouvoirs publics ne connaissent pas et ne sont pas sensibilisés pour cette maladie. Elle n'est pas reconnue par la sécurité sociale comme une maladie chronique remboursée à 100%. Faute d'un service de cardiologie pédiatrique dans notre région, le diagnostic était rarement porté et il est fort probable que certains patients suspects d'HTP sont décédés sans diagnostic précis ou bien ont vu leur morbidité aggravée par retard de la prise en charge. Enfin l'insuffisance de formation des pédiatres, des cardiologues et des médecins généralistes à l'HTP contribuent à la méconnaissance de la maladie. Puis les professionnels de santé qui s'intéressent à cette maladie sont peu nombreux. En l'absence de clinicien formé et de centre spécialisé, les familles ne savaient pas à qui s'adresser, itinérant souvent d'un hôpital ou d'un cabinet de ville à l'autre. La prise en charge globale multidisciplinaire, l'accès aux soins de qualité, coordonnés entre l'hôpital et la ville restent insuffisants dans notre pays.

Actuellement, il n'existe aucune étude réalisée spécifiquement chez l'enfant pour évaluer l'HTP pédiatrique en Algérie.

Toutes ces insuffisances avaient des conséquences néfastes sur les enfants atteints de cette maladie, ces derniers sont livrés à eux même, souffrent en silence et finissent par décéder dans un tableau clinique très grave.

De ce fait, nous nous sommes intéressés à cette maladie et avons décidé d'effectuer un stage de formation chez le professeur François GODART, qui est chef du service de Cardiologie Pédiatrique et Congénitale, au C.H.R.U de LILLE, expert et membre du centre du Compétence de l'HTAP sévère et des malformations cardiaques congénitales complexes à Lille.

Nous sommes arrivés aux conclusions suivantes :

- L'HTP existe réellement dans le Maghreb et donc en Algérie. Constation faite à travers la fréquence de la maladie chez les patients d'origine maghrébine, rencontrés dans le service de Professeur Godart.
- Pour un diagnostic précoce, il est nécessaire de développer dans la région des techniques sûres et fiables : l'échocardiographie et le cathétérisme cardiaque.
- Pour améliorer la prise en charge des enfants malades, il faut mettre en place dans l'Ouest Algérien un centre spécialisé, animé par une équipe multidisciplinaire formée à la maladie et collaborant de façon étroite avec les médecins de proximité.
- Enfin, il faut sensibiliser et former les cliniciens à cette pathologie.



I - HISTORIQUE

La première description de la maladie remonte à 1891 par l'interniste allemand Ernst von Romberg ⁽¹⁴⁾. Quelques années plus tard, en 1897, un médecin viennois Victor Eisenmenger a rapporté des changements histopathologiques similaires chez un patient présentant une CC type Communication interventriculaire (CIV) ⁽¹⁵⁾. Ce syndrome, dû à l'inversion des shunts gauche-droit, porte actuellement son nom ⁽¹⁶⁾.

Un grand nombre des changements histopathologiques dans le système vasculaire pulmonaire trouvés dans les différentes formes de l'HTP avaient déjà été décrits dans la première moitié du 20^{ème} siècle. Cependant, le diagnostic de l'HTP n'était pas encore possible à cette époque, car le cathétérisme de la circulation pulmonaire était encore inconnu. C'est seulement grâce au travail des pionniers tel que Forssmann et Cournand au milieu du 20^e siècle, qu'il a été enfin possible de cathétériser le ventricule droit (VD) et les artères pulmonaires (AP) ⁽¹⁷⁾. Un travail qui a été couronné par un prix Nobel de médecine en 1956, a été attribué conjointement à Werner Forssmann, André Frédéric Cournand et Dickinson W. Richards pour le développement de la technique de cathétérisme cardiaque.

Après cela, il est devenu possible d'étudier l'aspect clinique des diverses formes de l'HTP, ainsi que les effets des interventions thérapeutiques. Cependant, les tentatives de traitement précoce avec des vasodilatateurs, n'ont pas réussi.

Environ 10 ans après les travaux de Cournand, et grâce à des recherches approfondies sur l'hémodynamique et la physiologie de la circulation pulmonaire, c'est le cardiologue Paul Wood qui fut le premier à déterminer la limite supérieure de la normale de la PAP moyenne à 20 mmHg ⁽¹⁸⁾. Cette valeur encore retenue aujourd'hui pour définir une HTP ^(19,20).

À la fin des années 60, et surtout en Europe, l'HTP a été mise sous les feux des projecteurs par ce qu'on a appelé « l'épidémie Menocil ». On soupçonnait alors un produit, l'aminorex (Menocil®), un coupe faim de provoquer de l'HTP.

Après 1965, Menocil® a été retiré du marché ^(21,22). D'autres anorexigènes avec un mécanisme d'action similaire sont apparus sur le marché, et qui ont à leurs tours conduits à une augmentation des cas d'HTP sévère ⁽²³⁻²⁵⁾.

En 1971, sous l'impact de «l'épidémie Menocil», il s'est tenu une conférence de l'OMS pour l'HTP, qui a été marquée par l'adoption de la première définition hémodynamique de l'HTP basée sur les œuvres de Paul Wood : présence d'HTP si PAP moyenne au-dessus 25 mm Hg au repos ou au-dessus 30 mmHg à l'effort.

La première conférence mondiale consacrée à cette maladie a eu lieu en 1973 à Genève. Depuis ce temps, notre compréhension de la pathogenèse de l'HTP a considérablement augmenté, tout comme le nombre de thérapies efficaces, au moins pour certaines formes d'HTP. Les Prostacyclines par voie intraveineuse (IV), utilisées depuis 1980, sont devenues le premier traitement efficace (26). De nombreux aspects de la maladie, cependant, restent mal compris et la guérison n'est pas encore possible pour la majorité des patients.

II – DEFINITION DE L'HTP

L'HTP est une pathologie vasculaire pulmonaire rare et grave. C'est une situation hémodynamique et physiopathologique qui correspond à un groupe de maladies d'évolution progressive caractérisée par l'augmentation anormale des RVP (27).

La dernière définition de l'HTP tient compte de la PAP moyenne (PAPm) mesurée au moment du cathétérisme cardiaque droit, qui doit être supérieure ou égale à 25 mmHg (27,28). Cette pression est estimée physiologiquement à 14 ± 3 mmhg (19).

Pour le moment, nous ne disposons pas suffisamment de données pour pouvoir définir une HTP à l'effort (28,29). L'ancienne définition qui parlait d'une PAPm à l'effort supérieure ou égale 30 mmHg a été abandonnée en 2008, principalement en raison d'une grande variabilité de l'hémodynamique à l'effort selon l'âge et de l'impossibilité d'imposer un standard unique pour l'épreuve d'effort (27,28).

L'HTAP est une situation clinique caractérisée par la présence d'une HTP précapillaire en l'absence d'autres causes. Elle est définie par une PAPm ≥ 25 mmHg, une pression capillaire pulmonaire (PCP) ≤ 15 mmHg (télé-expiratoire) et des RVP > 3 unités Wood au moment du cathétérisme cardiaque droit (**figure 1**) (27,28).

Les RVP sont calculées en tenant compte du débit cardiaque (DC) selon la formule : $(\text{PAPm} - \text{PCP}) / \text{DC}$ (19,29).

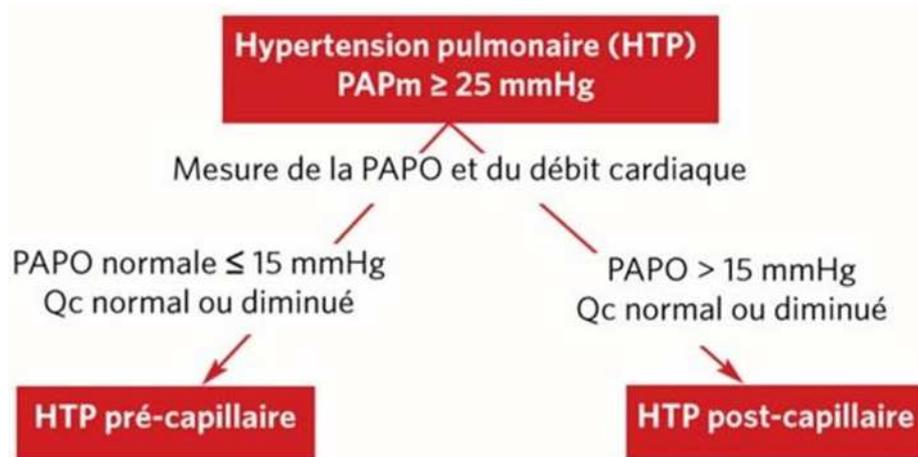


Figure 1 : Définition de l'HTP pulmonaire pré et post-capillaire ⁽²⁸⁾.

La définition de l'HTP chez l'enfant est la même que celle proposée dans la littérature chez l'adulte, qui répond aux directives de la Société européenne de cardiologie (ESC 2015). Le diagnostic d'HTP se fait sur la base d'une PAPm augmentée au repos (PAPm ≥ 25 mmHg) ^(20, 28). Cependant, elle n'est pas idéale pour l'enfant surtout en bas âge et il s'en ajoute un autre critère : une PAP supérieure à la moitié de la pression artérielle systémique ^(9, 30).

Enfin, les lignes directrices recommandent un test de vaso-réactivité pour sélectionner les patients qui peuvent bénéficier d'un traitement avec des inhibiteurs calciques, mais seulement chez les patients atteints d'HTAPi. Chez les autres patients, ce test ne doit pas être effectué systématiquement, car les patients «répondeurs» sont extrêmement rares, et les résultats peuvent être peu fiables ^(31, 32).

III – DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

DONNEES GLOBALES

En Europe, la prévalence de l'HTP (tout âge confondu) est estimée entre 15 et 60 cas par million d'habitants, et le taux d'incidence est de 5 à 10 cas par million d'individus / année ⁽³³⁾.

En France, l'incidence minimale est de 2,4 cas/millions d'habitants avec une prévalence de 15 cas/millions d'habitants (**figure 2**) ⁽³⁴⁾.

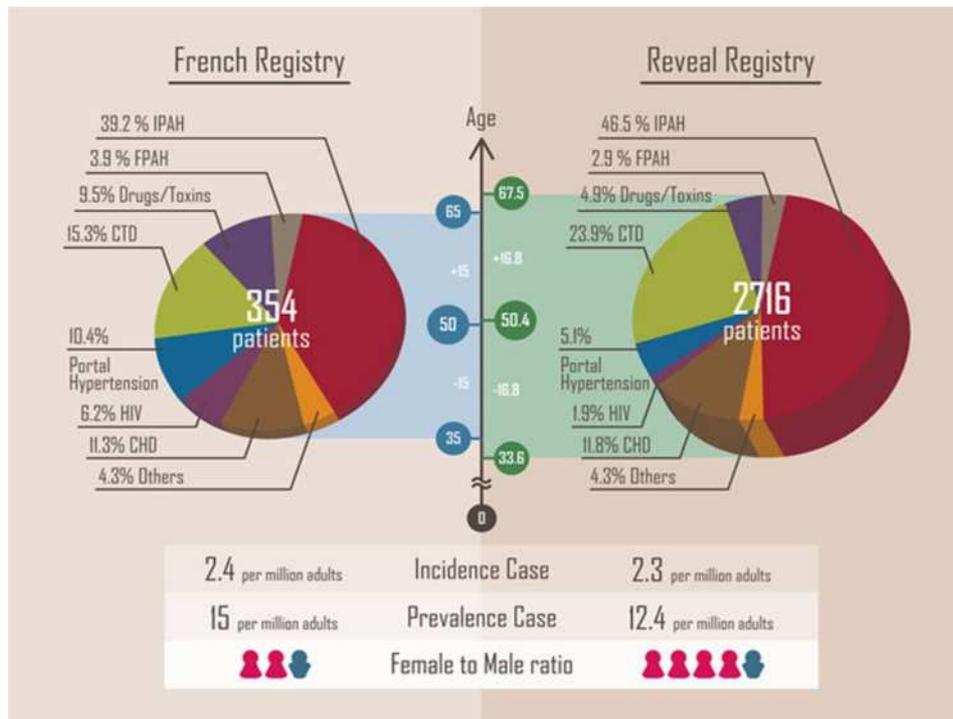


Figure 2: Comparaison entre les données du registre français d’HTP (2010) et le registre américain Reveal [Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management] (2010), Abréviations: CHD : cardiopathies congénitales, CTD : connectivites. IPAH : HTAP idiopathique, FPAH : HTAP familiale ⁽¹³⁷⁾.

En Afrique, l’HTP constitue un défi de santé publique car la population affectée par cette pathologie dans les pays de tiers monde (pays à ressources limitées) est estimée entre 20 et 25 cas par million en 2013 (**Figure 3**) ^(35,36).

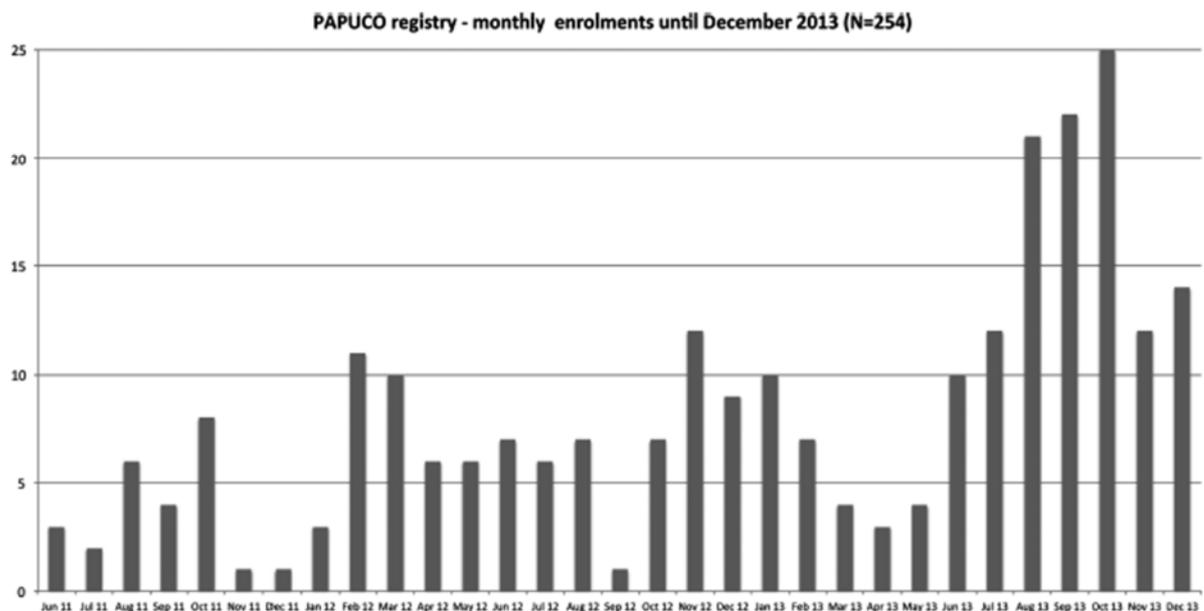


Figure 3: Données mensuelles du registre africain PAPUCO de l’HTP ⁽³⁵⁾ (juin 2011-Décembre 2013) (PAPUCO: Pan African Pulmonary hypertension Cohort)

DONNEES PEDIATRIQUES

L'épidémiologie de l'HTP chez l'enfant reste encore mal connue. La prévalence exacte de l'HTAP dans la population pédiatrique est difficile à chiffrer (34).

En effet, cette condition est rare et a longtemps été mal connue, et donc probablement sous diagnostiquée. L'émergence de nombreux registres nationaux permettra d'apporter des informations épidémiologiques précieuses (37-39).

Lorsqu'on évalue les diverses publications, on peut constater que les patients pédiatriques présentent des formes d'HTP relativement similaires à celles des adultes mais les pourcentages des diverses formes rencontrées semblent différents. En effet, les formes les plus fréquentes appartiennent au groupe 1 (les HTAP) et sont avant tout les formes idiopathiques, héritables et les formes associées aux CC. Elles représentent souvent plus de 80 % des formes rapportées (11, 40).

Dans le registre français, la prévalence globale de l'HTAP chez les enfants est estimée à 3,7 cas/million, avec 60% d'HTAPi, 10% d'HTAP familiale et 24% d'HTAP associée à une CC (13). La prévalence des formes idiopathiques très mal connue, estimée à 2,2 cas par million chez l'enfant, soit moins que chez l'adulte (5,9 cas/million). L'âge moyen du diagnostic est autour de 5 ans (38,39).

Dans le registre néerlandais, les taux d'incidence annuels de l'HTP pédiatrique étaient de 63,7 cas par million d'enfants. Les données de ce registre ont révélé une incidence annuelle et une prévalence ponctuelle de 0,7 et 4,4 pour l'HTAPi et 2,2 et 15,6 pour l'HTAP associée à des cas de CC, respectivement, par million d'enfants (41,42).

De même, l'incidence de l'IPAH dans les registres nationaux du Royaume-Uni était de 0,48 cas par million d'enfants par an et la prévalence était de 2,1 cas par million (43).

Les CC représentent la première cause d'HTAP de l'enfant (1). Dans le monde, plus de trois millions d'enfants sont à risque de développer une maladie vasculaire pulmonaire dans le cadre de leur CC (1). La prévalence de l'HTAP associée aux shunts gauche-droite est estimée de 1,6 à 12 par million (44), celle du syndrome d'Eisenmenger (SE) est plus difficile à établir du fait de l'évolution de la prise en charge de cette population au cours du temps. Les patients suivis actuellement dans les pays développés sont essentiellement des adultes dont la cardiopathie n'a pas été diagnostiquée dans l'enfance. Dans les centres de compétence de prise en charge des CC, les patients atteints de SE représentent entre 5 et 12 % des patients en Europe (45, 46).

Un registre international, appelé TOPP (Tracking outcomes and practice in pediatric pulmonary hypertension), a également été créé afin de collecter des informations sur la présentation clinique, les mesures diagnostiques et les approches thérapeutiques des enfants atteints d'HTAP, dans le but d'améliorer la prise en charge et le pronostic de cette maladie (11,47).

IV- CLASSIFICATIONS, ETIOLOGIES

La classification des HTP a été au centre des débats de plusieurs symposiums au cours de ces quarante dernières années, et elle est passée par plusieurs modifications depuis que sa première version fut présentée à Genève en 1973 (48), puis Evian 1998 (49), Venise 2003, Dana Point 2008 (20) et Nice en 2013 (28).

Les raisons sous-jacentes à l'élaboration d'une classification dans une maladie rare comme l'HTP sont les suivantes. La classification permet une meilleure communication sur les divers patients rencontrés, de mieux standardiser l'approche diagnostique et thérapeutique, de mener des études avec des groupes homogènes de patients, d'analyser de nouvelles anomalies pathobiologiques et tout cela dans des populations de patients très bien catégorisées. De plus une bonne classification est le support essentiel pour conduire des études épidémiologiques de large échelle ainsi que des études cliniques (50).

Cette classification reflète l'hétérogénéité complexe des facteurs contribuant à la genèse de l'HTP pédiatrique (Figure 4) (38).

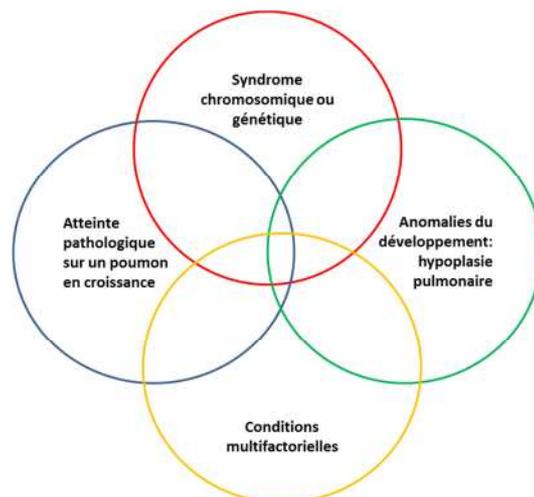


Figure 4: Diagramme de Venn illustrant l'hétérogénéité et les facteurs multifactoriels impliqués dans la genèse de l'HTP (38).

IV.1. Classification clinique 2015

Lors du dernier congrès sur l'HTP qui s'est tenu en 2013 à Nice en France, une nouvelle version a été publiée (**Tableau 1**) ⁽²⁷⁾. Les changements portés à cette classification sont importants mais se situent surtout au sein des divers sous-groupes de l'HTP. Cette classification a également été adoptée dans les nouvelles recommandations de la société européenne de cardiologie (ESC) et la société européenne de pneumologie (ERS) ⁽²⁸⁾, celle-ci est basée sur un consensus d'experts et ne voit en fait que peu de changements dans la philosophie générale et l'organisation en 5 catégories majeures par rapport à la version précédente de Dana Point en 2008 ⁽⁵¹⁾.

Notant qu'il y'aura une nouvelle classification avec des modifications dans quelques sous-groupes, définie lors du sixième congrès mondial (6th World Symposium on Pulmonary Hypertension (WSPH)) en Mars 2018, à Nice, France. Elle fera l'objet des nouvelles recommandations lors du prochain congrès de l'ESC en Aout 2018 à Munich, Allemagne (**tableau 2**).

IV.1. 1. Groupe 1 : Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

L'HTAP regroupe un ensemble de pathologies touchant la microcirculation pulmonaire et caractérisée par une vasoconstriction, un remodelage vasculaire pulmonaire important et une inflammation.

1) HTAP idiopathique (HTAPi)

L'HTAP est dite idiopathique quand aucune cause ne peut lui être associée.

Cette forme est généralement sévère et en l'absence de traitement, la survie est estimée à environ 2 ans (diagnostic d'élimination). En fait une forme idiopathique présentant une mutation connue est maintenant appelée forme héritable ⁽⁵²⁾.

2) HTAP héritable (HTAPH)

L'appellation de la forme familiale ou héréditaire se modifie en forme héritable, définie selon qu'une mutation BMPR2 ou autres est découverte (voir chapitre Génétique).

Tableau 1 : Nouvelle classification clinique des HTP (2015) des recommandations conjointes de l'European Respiratory Society (ERS) et de l'European Society of Cardiology (ESC), définie lors du 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension (WSPH) en Octobre 2013, à Nice, France (28).

<p>1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idiopathique • Héritable : <ul style="list-style-type: none"> - mutation <i>BMPR2</i> - autres mutations • Induite par des médicaments ou des toxiques • Associée à : <ul style="list-style-type: none"> - une connectivite - une infection par le VIH - une hypertension portale - une cardiopathie congénitale - des schistosomiases <p>1'. Maladie veino-occlusive pulmonaire (MVO) et/ou hémangiomasose capillaire pulmonaire (HCP)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idiopathique • Héritable : <ul style="list-style-type: none"> - mutations <i>EIF2AK4</i> - autres mutations • Induite par des médicaments, des toxiques ou les radiations • Associée à : <ul style="list-style-type: none"> - une connectivite - une infection par le VIH <p>1''. Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né</p>
<p>2. HTP des cardiopathies gauches</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dysfonction ventriculaire gauche systolique • Dysfonction ventriculaire gauche diastolique • Valvulopathies • Cardiomyopathies obstructives congénitales ou acquises • Sténoses des veines pulmonaires, congénitales ou acquises
<p>3. HTP des maladies respiratoires et/ou associées à une hypoxie chronique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO) • Pneumopathies interstitielles • Autres maladies respiratoires restrictives et/ou obstructives • Syndromes d'apnées du sommeil • Syndromes d'hypoventilation alvéolaire • Exposition chronique à l'altitude • Anomalies du développement pulmonaire
<p>4. HTP thromboembolique chronique et autres obstructions artérielles pulmonaires</p> <ul style="list-style-type: none"> • HTP thromboembolique chronique • Autres obstructions artérielles pulmonaires : <ul style="list-style-type: none"> - angiosarcome - autres tumeurs intravasculaires - artérites - sténoses congénitales des artères pulmonaires - parasites (hydatidose)
<p>5. HTP de mécanismes multifactoriels ou incertains</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maladies hématologiques : anémie hémolytique chronique, syndromes myéloprolifératifs, splénectomie • Maladies systémiques : sarcoïdose, histiocytose X, lymphangioleiomyomatose, neurofibromatose • Maladies métaboliques : glycogénoses, maladie de Gaucher, dysthyroïdies • Autres : microangiopathies thrombotiques pulmonaires tumorales, médiastinites fibreuses, insuffisance rénale chronique (avec ou sans dialyse), HTP segmentaire

Tableau 2 : Future classification clinique des HTP 2019 (Photo personnelle).

 CLINICAL CLASSIFICATION OF PH 	
1. Pulmonary Arterial Hypertension 1.1 Idiopathic PAH 1.2 PAH with vasoreactivity (Table 1) 1.3 Heritable PAH (Table 2) 1.4 Drugs and toxins induced (Table 3) 1.5 Associated with: 1.5.1 Connective tissue disease 1.5.2 HIV infection 1.5.3 Portal hypertension 1.5.4 Congenital heart disease (Table 4) 1.5.5 Schistosomiasis 1.6 PAH with overt signs of venous/capillaries (PVOD/PCH) involvement (Table 5) 1.7 Persistent PH of the Newborn syndrome (Table P1)	3. PH due to lung diseases and/or hypoxia (Table 6) 3.1 Obstructive lung disease 3.2 Restrictive lung disease 3.3 Other lung disease with mixed restrictive/obstructive pattern 3.4 Hypoxia without lung disease 3.5 Developmental lung disorders (Table P3)
2. PH due to left heart disease 2.1 PH due to heart failure with preserved E.F 2.2 PH due to heart failure with reduced E.F 2.3 Valvular heart disease 2.4 Congenital post-capillary obstructive lesions (Table P2)	4. PH due to pulmonary artery obstruction 4.1 Chronic thromboembolic PH 4.2 Other pulmonary artery obstructions (Table 7)
	5. PH with unclear mechanisms (Table 8) 5.1 Haematologic disorders 5.2 Systemic disorders 5.3 Others 5.4 Complex congenital heart disease (Table P4)

L'HTAP met en jeu une prédisposition génétique impliquant notamment des mutations génétiques au niveau des gènes codant pour des membres de la superfamille des récepteurs du TGF- β . Dans 75% des cas, ces mutations affectent le gène codant pour BMPR-2.

D'autres mutations moins communes peuvent toucher d'autres gènes tels que : BMPR-1B, ALK1, CAV1, ENG, Smad 9, ACVRL1 (5%). Quant aux 20% restants, aucune mutation n'a pu être identifiée (52).

Toutefois, la majorité des porteurs de la mutation ne développera jamais la maladie. Bien que les HTAP idiopathiques et héritables soient similaires sur le plan clinique, la seconde peut comporter des paramètres hémodynamiques plus sévères que la première et répond rarement aux traitements vasodilatateurs (52).

3) HTAP induite par la prise de substances médicamenteuses ou toxiques

Un certain nombre de médicaments et de toxines ont été identifiés comme des facteurs de risque impliqués dans le développement d'HTAP. La présentation clinique de patients atteints de cette forme d'HTAP semble comparable à celle de l'HTAP idiopathique. Les facteurs de risque ont été classés en fonction de la solidité des preuves comme définis, certain, probables ou possibles (**tableau 3**) (28).

Tableau 3 : niveaux de risque des médicaments et toxiques connus pour être responsables ou favoriser le développement d'une HTAP ⁽²⁸⁾.

Facteurs de risque	Risque certain	Risque probable	Risque possible
Substances	Aminorex Fenfluramine Dexfenfluramine Benfluorex Huile de colza frelatée Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine*	Amphétamines Dasatinib L-tryptophane Métamphétamine	Cocaïne Phénylpropanolamine Millepertuis Amphétamine-like Interféron α et β Chimiothérapies (agents alkylants [#] : mytomycine C, cyclophosphamide)
*Augmentation du risque d'HTP persistante du nouveau-né chez les mères exposées aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (mais ce n'est pas un facteur de risque chez l'adulte exposé). #Les agents alkylants peuvent aussi être responsables de maladie veino-occlusive.			

4) HTAP associée à une cardiopathie congénitale (CC)

Elle est due à un shunt gauche-droit, souvent associée à de l'insuffisance cardiaque. Si elle n'est pas corrigée avec augmentation des RVP, elle risque d'évoluer vers un SE.

Ce dernier, est une combinaison complexe rare d'anomalies cardiovasculaires, définie par une HTAP avec inversion ou bi-directionnalité du flux à travers une communication intracardiaque ou aorto-pulmonaire.

Ces anomalies sont caractérisées par un groupe hétérogène de communications et de connexions anormales entre les cavités cardiaques et les grands vaisseaux, entraînant des troubles hémodynamiques variés. Les formes les plus communes sont celles caractérisées par un shunt entre la circulation systémique et la circulation pulmonaire (communication inter-ventriculaire CIV, communication inter-auriculaire CIA, canal artériel PCA, etc.), induisant une augmentation du débit sanguin pulmonaire, qui comptent pour environ 60 % de toutes les CC. Elles sont également celles qui présentent le plus fréquemment une HTAP (**figure 5**).

4) 1. Syndrome d'Eisenmenger (SE)

Décrit en 1897 par Victor Eisenmenger, il a été défini plus précisément en 1958 par Paul Wood ⁽¹⁶⁾. Le modèle de description est une large CIV non opérée qui entraîne une élévation des résistances artériolaires pulmonaires et des pressions pulmonaires, déterminant alors une inversion du shunt qui devient bidirectionnel, puis droite-gauche (**figure 6**).

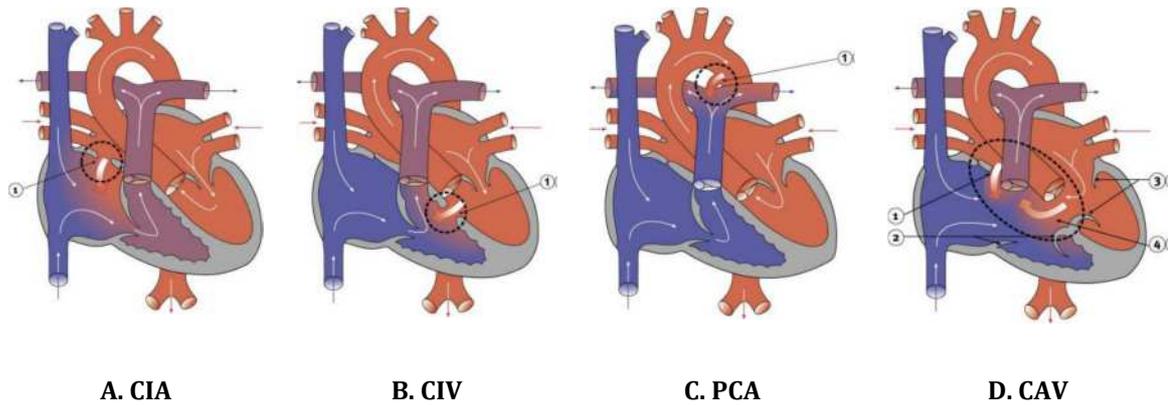


Figure 5 : Localisation des shunts gauche-droite.

L'HTAP secondaire à une CC peut être la conséquence d'un hyperdébit pulmonaire en rapport avec un shunt entre la circulation systémique et pulmonaire ; l'HTAP est alors pré-capillaire. Les lésions vasculaires engendrées par ce shunt sont rapidement évolutives aboutissent à des lésions histologiques considérées aujourd'hui comme irréversibles. Les artérioles pulmonaires perdent leur capacité de vasodilatation, deviennent rigides, les RVP augmentent et les pressions pulmonaires deviennent suprasystémiques, entraînant une inversion du shunt qui devient droit-gauche, définissant le SE. L'âge auquel une CC de type shunt gauche-droite cause des lésions vasculaires pulmonaires irréversibles varie (54).

La façon dont progresse l'HTAP dépend du type de malformation à son origine et la prévention repose sur un timing précoce de la chirurgie en fonction des lésions anatomiques.

Actuellement, les progrès en cardiologie pédiatrique et en chirurgie dans les pays développés permettent de détecter et de traiter tôt les shunts gauche-droite qui, laissés à leur évolution naturelle, évolueraient vers le développement d'une maladie obstructive artériolaire pulmonaire. Les patients ayant un SE sont donc principalement des patients n'ayant pas bénéficié d'un diagnostic précoce et d'une chirurgie cardiaque réparatrice à temps (55).

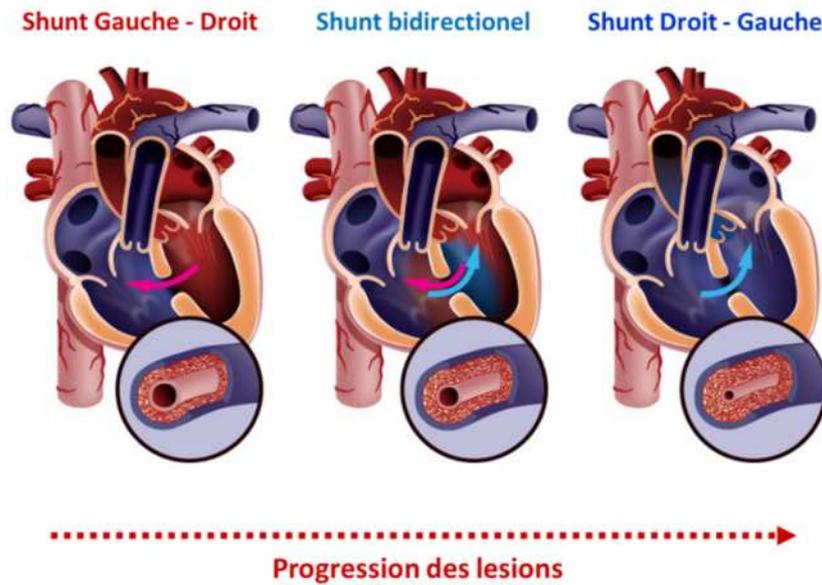


Figure 6: Evolution de l'HTAP en cas de CC à shunt gauche-droit (exemple de la CIV).

4) 2. Classification clinique de l'HTAP associée à un shunt

Un changement relativement important concerne les CC. En effet de nombreuses discussions ont eu lieu après l'élaboration de la classification de Venise et certains spécialistes de cardiologie congénitale ont émis le souhait d'avoir une description plus détaillée de certains groupes de patients (56, 57).

Tableau 4 : Classification clinique de l'HTAP associée à un shunt gauche-droite (28).

A. Syndrome d'Eisenmenger (SE)

Tous les shunts initialement gauche-droite résultant d'une large communication et entraînant une augmentation sévère des RVP et un shunt inversé (droite-gauche) ou bidirectionnel. Présence d'une cyanose, d'une polyglobulie et atteintes pluriviscérales

B. HTAP associée aux shunts gauche-droite

Tous les shunts gauche-droite de taille modérée à importante dans lesquels les RVP sont légèrement ou modérément augmentés. Le shunt est encore principalement gauche-droite
Il n'y a pas de cyanose au repos

C. HTAP avec petites communications cardiaques

Petites communications (CIV < 1 cm ou CIA < 2 cm de diamètre effectif à l'échocardiographie) sans shunt gauche-droite significatif
Le tableau clinique est très semblable à celui de l'HTAP idiopathique

D. HTAP après correction chirurgicale cardiaque

La cardiopathie congénitale a été corrigée mais l'HTAP est encore présente immédiatement après la chirurgie ou réapparaît plusieurs mois ou années après la chirurgie malgré l'absence de lésions résiduelles significatives

En dehors des patients présentant un SE, il existe des patients présentant une HTAP persistante après chirurgie cardiaque : ces patients n'ont plus du tout une physiologie de shunt mais plutôt une hémodynamique similaire à celle d'une HTAP idiopathique. Une nouvelle sous-classification (pragmatique et clinique) des CC a été élaborée (51), celle-ci décrit quatre formes cliniques (**tableau 4**) : le SE, les CC avec shunt gauche-droite mais dont la maladie vasculaire pulmonaire n'autorise plus la correction chirurgicale, les formes avec HTAP sévère mais dont la CC ne permet pas d'expliquer l'HTAP (petite CIA ou CIV par exemple) et enfin le groupe de patients dont l'HTAP persiste après correction chirurgicale.

4) 3. Classification anatomique et physiopathologique des HTAP associées à un shunt

Une autre sous-classification pour les spécialistes permet de caractériser avec précision les divers patients présentant une cardiopathie avec shunt (**tableau 5**).

Cette classification permet de décrire exactement le type de shunt, sa localisation, sa taille, son hémodynamique, son association avec d'autres malformations ainsi que son statut opératoire (28). Cette classification est en fait le travail clinique habituel effectué par un cardiologue congénitaliste en face de tels patients.

Les patients avec CC sont complexes et ces classifications devraient s'avérer utiles pour les décrire par groupes homogènes, par exemple lors d'études évaluant les effets thérapeutiques de nouveaux médicaments (44).

Les formes les plus fréquentes appartiennent au groupe 1 et sont avant tout les formes idiopathiques et familiales et les formes associées aux CC. Elles représentent souvent plus de 80 % des formes rapportées. Rares sont les patients présentant des autres formes associées décrites dans le groupe 1 (par exemple sclérodémie, infection par le VIH, hypertension portale) (46, 51).

Tableau 5 : Classification anatomique et physiopathologique des HTAP associées à un shunt gauche-droite ⁽³⁴⁾

<p>1. Type</p> <p>1.1 Shunts pré-tricuspidés simples</p> <p>1.1.1 Communication inter-auriculaire (CIA)</p> <p>1.1.1.1 Ostium secundum</p> <p>1.1.1.2 Sinus venosus</p> <p>1.1.1.3 Ostium primum</p> <p>1.1.2 Retour veineux pulmonaire anormal total ou partiel non bloqué</p> <p>1.2 Shunts post-tricuspidés simples</p> <p>1.2.1 Communication inter-ventriculaire (CIV)</p> <p>1.2.2 Canal artériel persistant (PCA)</p> <p>1.3 Association de shunts : décrire l'association et définir le shunt prédominant</p> <p>1.4 Cardiopathies congénitales complexes</p> <p>1.4.1 Canal atrio-ventriculaire complet (CAV)</p> <p>1.4.2 Tronc artériel commun (TAC)</p> <p>1.4.3 Ventricule unique sans obstacle pulmonaire (VU)</p> <p>1.4.4 Transposition des gros vaisseaux (TGV) avec CIV</p>
<p>2. Dimensions (à spécifier pour chaque anomalie en cas de lésions associées)</p> <p>2.1 Hémodynamique (spécifier le Qp/Qs)</p> <p>2.1.1 Restrictif (gradient de pression au travers du shunt)</p> <p>2.1.2 Non restrictif</p> <p>2.2 Anatomique</p> <p>2.2.1 Petit à modéré (CIA ≤ 2,0 cm et CIV ≤ 1,0 cm)</p> <p>2.2.2 Large (CIA > 2,0 cm et CIV > 1,0 cm)</p>
<p>3. Sens du shunt</p> <p>3.1 Gauche-droite</p> <p>3.2 Droite-gauche</p> <p>3.3 Bi-directionnel</p>
<p>4. Anomalies cardiaques ou extra-cardiaques associées</p>
<p>5. Statut chirurgical</p> <p>5.1 Non opéré</p> <p>5.2 Chirurgie palliative (spécifier le type d'intervention et l'âge au moment de l'intervention)</p> <p>5.3 Chirurgie correctrice (spécifier le type d'intervention et l'âge au moment de l'intervention)</p>

5) HTAP associée aux connectivites

L'HTAP associée aux connectivites, maladies du tissu conjonctif, représente un important sous-groupe clinique chez l'adulte, pour lequel la sclérodermie systémique représente la principale cause. La sclérodermie juvénile est rare mais l'HTAP constitue la complication la plus grave ⁽⁵⁸⁾.

L'atteinte des vaisseaux pulmonaires, et plus rarement l'atteinte du myocarde, sont la cause de l'élévation des PAP. Cette forme d'HTAP répond difficilement aux traitements spécifiques mais la prise d'immunosuppresseurs semble montrer une amélioration des HTAP associées aux lupus et aux connectivites mixtes ⁽⁵⁹⁾.

6) HTAP associée à l'infection par le VIH

L'HTAP est une complication assez rare de l'infection par le VIH. D'un point de vue clinique, hémodynamique et histologique, l'HTAP associée au VIH est très proche de l'HTAPi. Les progrès dans la prise en charge du VIH ont permis de faire baisser la prévalence de l'HTAP associée au VIH dans les pays industrialisés mais reste toujours un fléau dans les pays en voie de développement ⁽⁶⁰⁾.

7) HTAP associée à l'hypertension portale

L'association de l'HTAP avec une hypertension portale est connue sous le nom d'hypertension porto-pulmonaire. Elle est définie par le développement de l'HTAP associée à une pression accrue dans la circulation portale. Elle reste rare chez l'enfant. Chez les enfants gravement atteints, un traitement efficace reste une tâche difficile. Chez certains patients, la transplantation hépatique représente la seule option de traitement, mais la décision de procéder à une transplantation hépatique isolée est particulièrement difficile chez les patients ayant une atteinte pulmonaire grave ⁽⁶¹⁾.

8) HTAP associée à la bilharziose

Cette forme d'HTAP a été ajoutée au groupe 1 en raison de ses points communs avec l'HTAP idiopathique notamment d'un point de vue clinique et histopathologique. Cette maladie est caractérisée par la présence de larves de Schistosoma qui vont migrer par voie sanguine aux poumons puis vers d'autres organes comme le foie, l'intestin ou la vessie. A un stade évolué, elles vont se reproduire sous forme d'œufs qui peuvent persister dans l'organisme, principalement au niveau hépatique, avant de migrer au niveau pulmonaire où ils créent une réaction inflammatoire intense à l'origine de l'HTAP. La mise en jeu d'une hypertension portale semble probable ⁽⁶²⁾.

Groupe 1' : Maladie veino-occlusive pulmonaire (MVO) et hémangiomatose capillaire (HCP)

Dans la nouvelle classification des recommandations conjointes de l'ERS et de l'ESC sur la prise en charge de l'HTP, la MVO et l'HCP sont individualisées au sein du groupe des HTAP, du fait de leurs spécificités diagnostiques, pronostiques et de prise en charge. En effet, le remodelage au niveau des veinules et des capillaires pulmonaires est comparable.

Leur prévalence exacte n'est pas connue, mais il est considéré qu'elles représentent entre 5 et 10 % des formes d'HTAP considérées initialement comme idiopathiques.

Leur aspect clinique et hémodynamique ne permet pas de les distinguer de l'HTAP idiopathique. La sévérité de ces anomalies chez un patient souffrant d'HTAP réside dans le risque d'aggravation, parfois mortelle, de l'œdème pulmonaire sous traitement vasodilatateur. La réponse aux traitements spécifiques étant limitée et le pronostic plus péjoratif, la transplantation pulmonaire reste le traitement de choix de la MVO et de l'HCP (63).

Groupe 1'' : HTP persistante du nouveau-né (PPHN)

Immédiatement après la naissance, lors des premiers mouvements respiratoires, les RVP, plus élevées que les résistances systémiques en période fœtale chutent de moitié, puis deviennent très basses en 3 mois. Cette baisse rapide, physiologique des RVP peut être retardée voire absente. Ce tableau constitue l'HTAP persistante du nouveau-né. L'HTAP est habituellement transitoire, de quelques jours, et réversible, plus rarement prolongée, durant une à deux semaines, parfois sévère et fatale (64).

Son expression clinique est une cyanose généralisée réfractaire à l'oxygène.

Des facteurs de risques fœtaux et périnataux peuvent être retrouvés. Il peut s'agir de la fermeture prématurée du canal artériel en période anténatale. Cette fermeture prématurée peut être secondaire à la prise anténatale par la mère d'un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien de manière prolongée (64).

D'autres facteurs sont possibles comme une infection maternelle, essentiellement streptococcique, la prise de cigarettes ou une anoxie périnatale. La cause peut-être néonatale avec une infection néonatale ou une pathologie pulmonaire plus ou moins sévère comme une inhalation méconiale ou une maladie des membranes hyalines.

Elle peut être également retrouvée dans le cadre d'une hypoplasie pulmonaire. L'hypoplasie pulmonaire peut être malformative, ou secondaire à une compression fœtale d'un anamnios ou mauvais développement pulmonaire comme dans une hernie diaphragmatique ou cardiomégalie majeure (tumeur cardiaque, épanchement péricardique, maladie d'Ebstein).

L'HTAP persistante néonatale peut être l'expression d'une HTAPi ⁽¹⁰⁾ ou une HTAP familiale à révélation très précoce. En période néonatale, l'HTAP doit être recherchée par l'échocardiographie devant toute détresse respiratoire sévère, mal expliquée par l'état pulmonaire ou qui se prolonge plus de 48 heures. L'échocardiographie doit être réalisée dans les premières heures devant toute situation d'hypoxie mal contrôlée par l'oxygénothérapie afin d'éliminer une CC, en particulier le retour veineux pulmonaire anormal ⁽⁶⁵⁾.

IV.1. 2. Groupe 2 : HTP secondaire à des cardiopathies gauches

L'élévation de la pression veineuse pulmonaire liée à une cardiopathie gauche provoque une élévation des pressions dans l'ensemble de la circulation pulmonaire. Ainsi, la prise en charge consiste à corriger cette anomalie et/ou à améliorer la contractilité ventriculaire gauche ⁽⁶⁶⁾.

Ce groupe a subi peu de modifications, mais l'on précise à présent la dysfonction systolique, diastolique ainsi que les maladies valvulaires. Ce groupe est peu décrit chez l'enfant mais c'est probablement parce qu'il est encore sous-rapporté et il faudra voir à l'avenir comment décrire ce groupe dans la population pédiatrique.

IV.1. 3. Groupe 3 : HTP associée à des maladies pulmonaires et/ou l'hypoxie.

Dans ce groupe, la cause principale d'HTP est l'hypoxie alvéolaire résultant d'une maladie pulmonaire chronique.

Toutes les causes d'hypoxie chronique imposent une recherche régulière, au moins annuelle, d'une HTAP : mucoviscidose, bronchodysplasie, hypoventilation des enfants atteints de maladie neuro-musculaire. Les obstructions ORL chroniques responsables d'hypoxie avec apnée doivent être évaluées sur le plan vasculaire pulmonaire ⁽⁶⁷⁾.

Le groupe 3 est pour l'instant peu rapporté, mais ceci est en partie dû au manque de publication puisqu'on s'aperçoit que certains groupes experts dans la prise en charge de l'HTP pédiatrique commencent à rapporter ces observations ⁽⁶⁸⁾.

IV.1. 4. **Groupe 4** : HTP associée à la maladie thrombotique chronique.

La persistance et l'organisation fibreuse de caillots après des embolies pulmonaires peut entraîner une HTP post-embolique. Le remodelage de la microcirculation pulmonaire, similaire à celui observé dans l'HTAP idiopathique se développe et s'associe à l'obstruction liée aux caillots fibreux pour entraîner une défaillance progressive du VD (70). C'est la seule forme d'HTP curable grâce à une opération chirurgicale (endartériectomie) (figure 7).

Figure 7: Matériel endoluminal retiré lors d'une endartériectomie (70).

Le matériel intraluminal est à ce stade un tissu fibreux faisant corps avec l'intima. La « désobstruction » est donc une véritable endartériectomie, amorcée au niveau des troncs des artères pulmonaires droite et gauche en intrapéricardique et étendue progressivement vers la distalité dans chacune des nombreuses branches de l'arbre artériel pulmonaire (soit environ 20 à 30 branches).



On voit vraiment peu de cas pédiatriques décrits, mais il faut y penser surtout chez les patients porteurs de shunt ventriculo-atrial et chez certains enfants ayant nécessité la pose de voie veineuse centrale pendant une longue période comme les anciens prématurés et les enfants ayant subi des chimiothérapies IV (10).

IV.1. 5. **Groupe 5** : HTP avec étiologies peu claires ou multiples.

Ce groupe a vu plusieurs changements et fait office de groupe où l'on classe les formes qui attendent une connaissance plus claire des mécanismes. C'est un groupe important parce qu'on rencontre souvent des formes inhabituelles d'HTAP chez l'enfant associées à des maladies rares ou des syndromes malformatifs. On peut citer l'HTP chez les enfants atteints de neurofibromatose ou de maladie métabolique comme des glycogénoses (28,67).

IV.2. La classification de Panama 2011

Les classifications actuelles de l'HTP ont grandement contribué à une meilleure compréhension de la maladie vasculaire pulmonaire. Cependant, ces classifications ne sont pas toujours facilement applicables en pédiatrie (38).

Lors de la réunion de l'Institut de recherche vasculaire pulmonaire (PVRI) à Lisbonne en 2010, les spécialistes ont suggérés qu'il y avait une nécessité pour développer un nouveau système de classification de l'HTP pour une utilisation spécifique chez les enfants. Par conséquent, un groupe de travail PVRI pédiatrique a été formé et une nouvelle classification a été présentée lors de la réunion annuelle 2011 du PVRI au Panama ⁽⁶⁹⁾.

Les objectifs spécifiques de ce nouveau système de classification sont d'améliorer les stratégies diagnostiques, de permettre une investigation clinique appropriée, d'améliorer notre compréhension de la pathogenèse, de la physiologie et de l'épidémiologie. Elle insiste sur les concepts d'inadaptation périnatale, d'anomalies de développement et d'hypoplasie pulmonaire en tant que facteurs responsables de l'HTP pédiatrique. La classification Panama souligne aussi l'importance des syndromes génétiques, chromosomiques et des malformations congénitales multiples dans la présentation de l'HTP pédiatrique.

Cette classification divise l'HTP pédiatrique en 10 grandes catégories (Tableau 6).

Tableau 6: Classification pédiatrique de l'HTP, PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011
(PVRI: the Pulmonary Vascular Research Institute) ⁽⁶⁹⁾

Catégories	Description
1	Maladie vasculaire pulmonaire prénatale
2	inadaptation vasculaire pulmonaire périnatale
3	Maladie cardiovasculaire pédiatrique
4	Dysplasie broncho-pulmonaire
5	HTP pédiatrique isolée
6	PH multifactorielle dans les syndromes congénitaux
7	Maladie pulmonaire pédiatrique
8	Maladie thrombo-embolique pédiatrique
9	Exposition hypoxique
10	Associé avec d'autres troubles systémiques

Il s'agit d'une classification intéressante et complète, adaptée aux situations cliniques. L'inconvénient est que la codification est trop complexe, et trop différente de la classification usuelle (10 grandes catégories et plus de 100 sous-catégories)

(annexe 1).

En plus, il y'a nécessité d'un langage commun, vue qu'il s'agit d'enfants qui deviendront des adultes ⁽⁴¹⁾.

MÉCANISMES DE L'HTP

1. **PHYSIOLOGIE**
2. **PHYSIO-PATHOLOGIE**
3. **ANATOMIE PATHOLOGIQUE**
4. **GÉNÉTIQUE**

V – MÉCANISMES DE L'HTP

V.1. PHYSIOLOGIE : Régulation de la circulation pulmonaire

V.1. 1) GENERALITES

Particularités de la circulation pulmonaire

La totalité du débit cardiaque passe par la circulation pulmonaire (100%) mais le volume sanguin central (artères, veines et capillaires pulmonaires) est en moyenne de 500ml dont 100 ml sont dans les capillaires pulmonaires. Il est donc 5 fois inférieur à celui contenu dans la circulation systémique. Il y'a a peu près 3 litres de sang dans l'organisme : 2,5 litres en systémique et 0,5 litres en pulmonaire. C'est la circulation fonctionnelle, qui assure les échanges gazeux alvéolo-capillaires (71).

Fonctions accessoires de la circulation pulmonaire

- **Métabolique:** activation de l'angiotensine 1 circulante (fonction très importante du fait de la richesse capillaire pulmonaire, donc beaucoup de cellules endothéliales qui libèrent l'enzyme de conversion de l'angiotensine).
- **Hémodynamique**
- **Filtre circulatoire:** ce rôle de filtre entraîne un risque d'embolie pulmonaire
- **Apport nutritif** aux cellules du parenchyme pulmonaire (pneumocytes et cellules des bronchioles).

V.1. 2) RAPPELS D'ANATOMIE

Les vaisseaux pulmonaires suivent étroitement l'arbre bronchique. La circulation pulmonaire qui a le rôle fonctionnel d'échange O₂-CO₂ n'alimente que les alvéoles et bronchioles terminales (tout le reste de l'arbre respiratoire (trachée, bronchioles) a une circulation propre systémique qui vient du cœur gauche). Les capillaires pulmonaires artériels sont disposés en réseau anastomotique. Ils recouvrent 75% de la surface des alvéoles soit 100 m² environ (71).

Cette circulation fonctionnelle marche bien car les capillaires pulmonaires sont de petites tailles, les globules rouges doivent s'aplatir pour passer ces capillaires (ce qui implique un contact étroit avec l'endothélium vasculaire). L'épaisseur des pneumocytes de type 1 est faible. Les gaz n'ont que de très courtes distances à parcourir, il n'y a que 0,2 à 1,4 micromètre entre l'air alvéolaire et le sang des capillaires. La paroi des capillaires se doit également d'être résistante pour supporter

la pression intravasculaire et intra-alvéolaire. La circulation pulmonaire apporte du CO₂ au poumon et capte l'O₂, c'est la fonction d'hématose. La circulation est à basse pression et le débit lent pour que la circulation ait le temps de se charger en oxygène et libérer le gaz carbonique (71).

V.1. 3). HEMODYNAMIQUE

L'écoulement d'un fluide dans un système de conduction dépend de :

- Pression P
- Débit Q
- Résistance R

Loi de Poiseuille: la différence de pression entre l'entrée et la sortie est le produit de la résistance par le débit circulatoire (dépendant du diamètre du vaisseau et de sa longueur) (Figure 8).

$$\Delta P = R \times Q$$

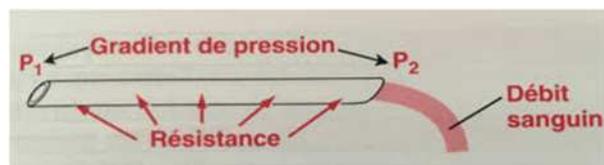


Figure 8 : Loi de Poiseuille

Au niveau de la circulation pulmonaire, il y a deux types de résistances montées en série : le système pré-capillaire et le système post-capillaire.

Pour le système pré-capillaire: $\Delta P = P_{AP} - P_{cap}$ avec P_{AP} = pression de l'AP et P_{cap} = pression des capillaires.

Pour le système post-capillaire: $\Delta P = P_{cap} - P_{VP}$ (ou POG) avec P_{VP} la pression dans la veine pulmonaire et la pression dans l'oreillette gauche (POG).

À tout moment, le débit pulmonaire est égal au débit cardiaque car le débit du cœur droit est identique à celui du cœur gauche.

La variation de P_{AP} est la différence de pression entre l'AP et l'OG.

Elle est très inférieure à la variation de pression qu'on observe dans la circulation systémique (qui est égale à la P_{APm} – la pression de l'oreillette droite) car les RVP sont très faibles, très inférieures aux résistances systémiques : en moyenne 10 fois plus faibles. C'est une circulation à basse pression.

On peut l'observer grâce au cathétérisme qui permet la prise de pression ou la mesure du débit dans la cavité cathérisée (72).

Les valeurs de la pression artérielle pulmonaire normale sont:

- Systolique (PAPs): 18-25mmHg
- Moyenne (PAPm): 8-20mmHg

L'HTAP se définit pour une PAPm > 25mmHg au repos avec Pcap > 15mmHg.

La PAPs augmente avec l'âge: PAPs > 40mmHg chez 6% des sujets > 50 ans et chez 5% des sujets avec un IMC >30kg/m².

Il faut donc se méfier de la notion d'HTAP et tenir compte de l'âge et du poids (73).

V.1. 4) CONTROLE DES RESISTANCES

Les mécanismes passifs n'interviennent pas ou très peu dans la circulation systémique. Il s'agit:

- du débit cardiaque
- du volume pulmonaire
- de la gravité (position du corps)

Les mécanismes actifs sont:

- l'hypoxie
- le contrôle nerveux
- les substances vasoactives

V.1. 4) 1- Mécanismes Passifs

Débit cardiaque

Lorsque le débit cardiaque augmente, les pressions dans la circulation pulmonaire varient peu grâce à deux mécanismes:

- le recrutement de capillaires fermés (au départ tous les territoires ne sont pas perfusés) donc augmentation du lit capillaire.
- la distension passive des capillaires déjà ouverts car ces vaisseaux sont plus souples (figure 9).

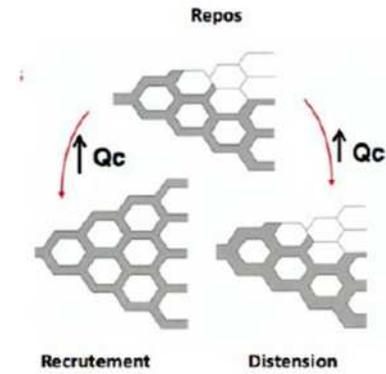


Figure 9 : Adaptation du lit capillaire en réponse à l'augmentation du débit cardiaque.

Volume pulmonaire :

Il y a deux types de vaisseaux pulmonaires (**figure 10**):

- intra-alvéolaires : dans les parois alvéolaires, soumis direct à la pression de l'air alvéolaire.
- extra-alvéolaires : à l'entrée du lobule par exemple, pas au contact direct de la pression des gaz alvéolaires ⁽¹⁰⁾.

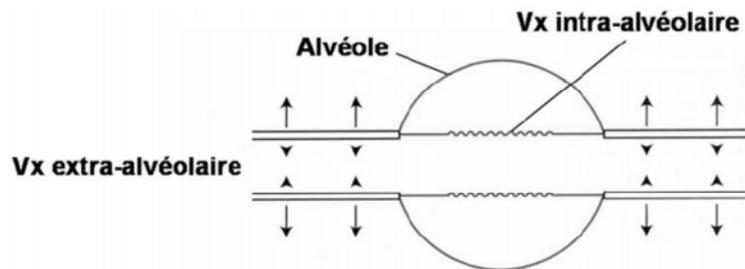


Figure 10: Types de vaisseaux pulmonaires (intra et extra-alvéolaires)

Si la pression de l'alvéole augmente, le diamètre des vaisseaux diminue, les résistances augmentent. La pression intra-bronchique agit sur les vaisseaux extra-alvéolaires, l'inspiration les dilate et réduit leur résistance (**figure 11**).

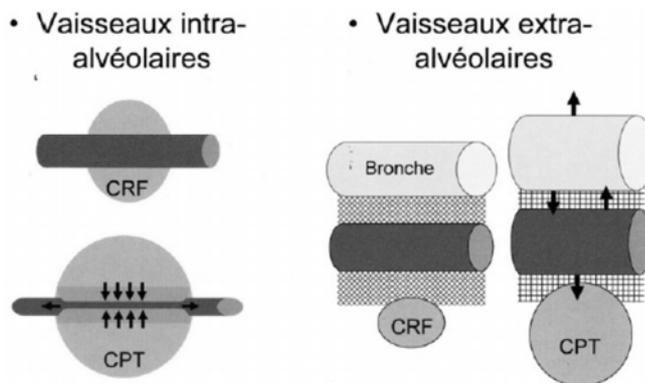


Figure 11: variations des diamètres des vaisseaux pulmonaires en fonction de la pression alvéolaire et bronchique. **CRF** = Capacité résiduelle fonctionnelle ; **CPT** = Capacité pulmonaire totale.

Les résistances pulmonaires vont diminuer du VR (volume résiduel) jusqu'à la CRF car ce sont les vaisseaux extra-alvéolaires qui sont sollicités (traction radiale). De la CRF à la CPT il y a compression des vaisseaux intra-alvéolaires et les résistances augmentent. La résistance pulmonaire minimale est mesurée à la CRF. Donc à la CRF on a le maximum d'efficacité : le plus grand débit et les plus faibles résistances ^(71,72) (figure 12).

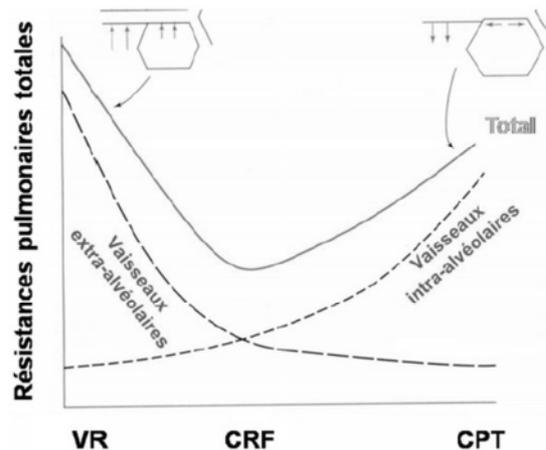


Figure 12: variations des résistances pulmonaires en fonction du VR, CRF et CPT.

Gravite :

Quand le sujet est couché, la gravité n'existe pas dans la circulation systémique. Quand un individu est debout, les poumons ont une certaine hauteur. Les AP arrivant au niveau des hiles, il va y avoir une pression importante au niveau des bases et très faible au niveau des sommets. La pression artérielle augmente du sommet à la base du poumon d'1mmHg tous les 15mm de hauteur. Au sommet on a 2-3 mmHg alors que dans les bases il y a 25mmHg.

Cette répartition des pressions chez un sujet debout ou assis se vérifie en scintigraphie de perfusion. On peut ainsi diviser le poumon en 3 zones en fonction de la PAP, de la PALV et de la PVP (figure 13).

- Au niveau des sommets, la perfusion est faible mais la zone est bien ventilée : zone hyperoxique, il y a ce que l'on appelle un effet shunt.
- Au niveau de la zone moyenne, au niveau des hiles c'est la zone optimale, ventilation et perfusion équilibrées.
- Au niveau des bases on a une zone bien perfusée mais mal ventilée : zone d'hypoxémie, c'est l'effet espace mort ⁽⁷¹⁾.

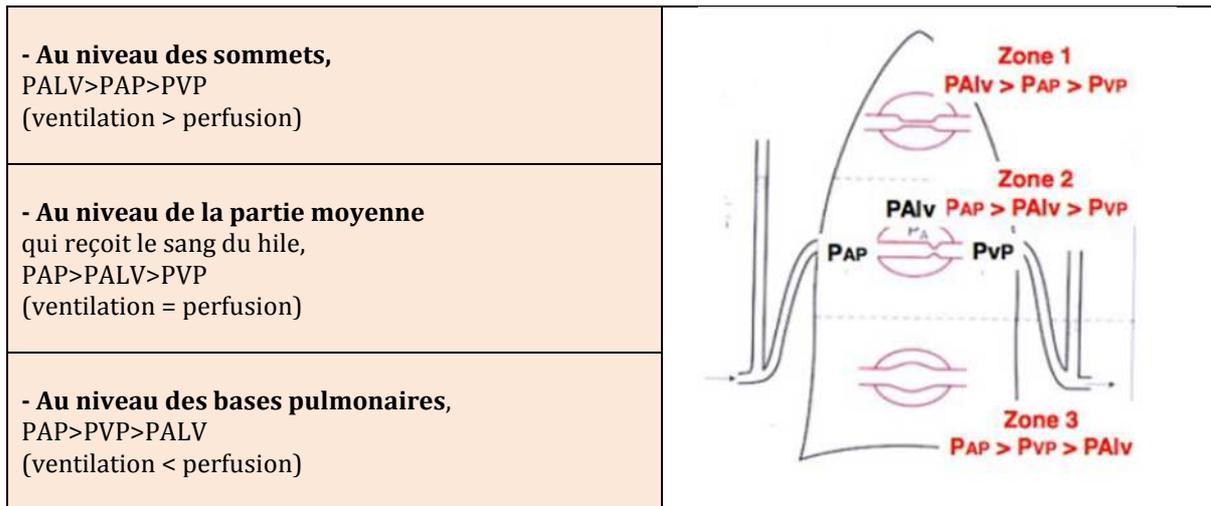


Figure 13: variations des pressions pulmonaires en fonction des 3 zones pulmonaires

(zone1 : sommets, zone 2 : partie moyenne, zone 3 : bases pulmonaires)

PAIv = pression alvéolaire, PAP : pression artérielle pulmonaire, PVP : pression veineuse pulmonaire

V.1. 4) 2- Mécanismes actifs

Hypoxie :

Au niveau de la circulation systémique générale, la PaO_2 agit directement sur les vaisseaux périphériques. C'est l'inverse dans la circulation pulmonaire. L'endothélium et les fibres musculaires lisses sont très sensibles à l'hypoxie. Si un territoire est mal ventilé, il y a constriction des veines pulmonaires et des artéoles pulmonaires correspondantes : c'est un mécanisme de protection pour maintenir le rapport VA / Q .

L'organisme diminue les deux variables de l'équation afin qu'elle reste stable.

Si on a une hypoxie générale, la circulation pulmonaire se ferme de partout, le rapport VA / Q va augmenter de manière très importante. Le débit sanguin artériel pulmonaire diminue lorsque la pression partielle en oxygène baisse. On a une vasoconstriction hypoxique. Cette diminution est importante. Il y a un seuil de 70mmHg.

A partir de ce seuil, ça chute d'un coup. Si cette situation se pérennise il y aura tendance à l'HTAP. Quand on rétablit un taux d'oxygène suffisant au bout de quelques semaines, le processus persiste parce que pendant ce temps-là, la media des AP s'est épaissie, le muscle lisse s'est épaissi. Dans les hautes altitudes il y a des pathologies d'HTAP due au manque d'oxygène (72).

Mécanismes de la vasoconstriction hypoxique:

- contraction des fibres musculaires lisses présentes dans les artères et les veines pulmonaires (contraction générale pré et post-capillaire)
- persiste sur poumon isolé ou transplanté
- médiateurs: thromboxane, angiotensine, endothéline ...

La réaction de défense consiste en la redistribution de la perfusion vers les zones bien ventilées. Ce mécanisme est bénéfique en cas d'hypoxie alvéolaire localisée et pendant la vie fœtale mais il peut devenir délétère en cas d'hypoxémie chronique comme lors de la vie à haute altitude (*maladie de Monge*), ou l'insuffisance respiratoire chronique. Un vasospasme prolongé produit un épaissement de la media et induit une HTAP chronique (irréversible) (73).

Contrôle nerveux :

L'innervation autonome: elle est négligeable en physiologie (73).

Substances vasoactives :

Les substances vasoactives (endothéliales et circulantes) provoquent soit des vasodilatations soit des vasoconstrictions. Dans la circulation pulmonaire, plus de phénomènes vasoconstrictifs que vasodilatateurs.

- Les vasodilatateurs sont: Acétyl choline, NO, prostacycline, adenosine. Le NO est utilisé pour le traitement de l'HTAP.
- Les vasoconstricteurs sont: thromboxane, angiotensine, endothéline (72,73).

V.2. PHYSIO-PATHOLOGIE

L'HTP peut ainsi être due à une augmentation de débit dans un lit artériolaire pulmonaire « sain » à RVP basses (shunt gauche-droite) ou à une augmentation des RVP par atteinte intrinsèque du lit artériolaire pulmonaire dont la physiopathologie reste mal comprise (72).

V.2. 1). Rôle de l'endothélium vasculaire

L'endothélium vasculaire joue un rôle déterminant dans la régulation du tonus vasculaire. Il libère des **substances vasodilatatrices** et antiprolifératives, au premier rang desquelles figurent le monoxyde d'azote (NO) et la prostacycline et des

substances vasoconstrictrices dont la plus puissante est représentée par l'endothéline (**figure 14**).

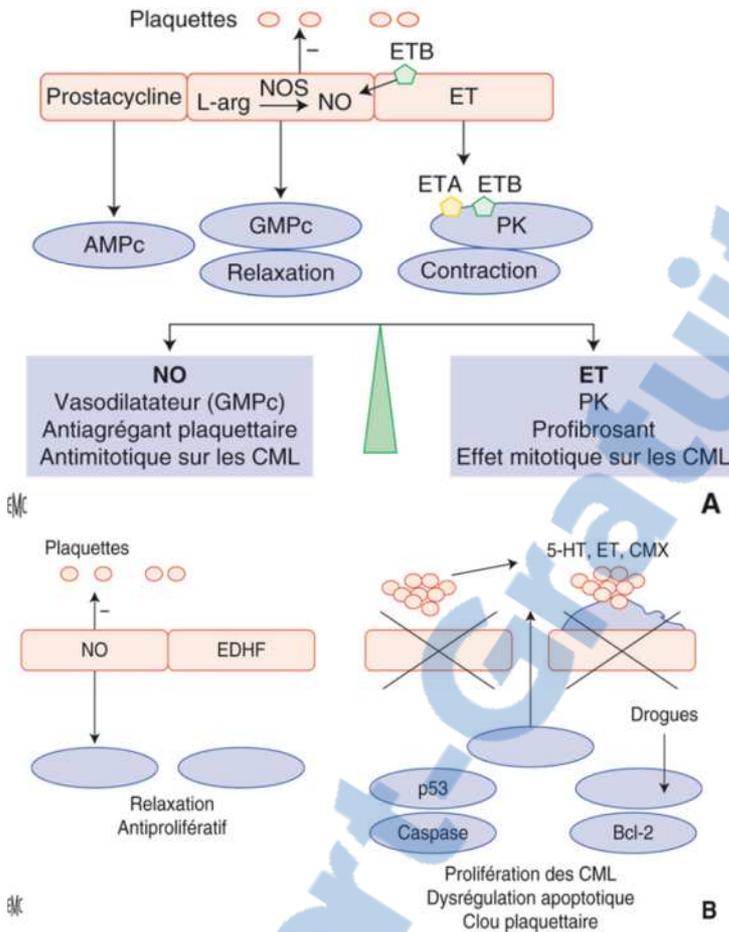


Figure 14 :

A. Endothélium et tonus vasculaire.

AMPc : acide adénosine monophosphorique cyclique ;
 CML : cellules musculaires lisses ;
 ET : endothéline ;
 GMPc : guanosine monophosphate cyclique ;
 L-arg : L-arginine ;
 NOS : oxyde nitrique synthase ;
 PK : vasoconstricteur.

B. Mécanisme de la dysfonction.

5-HT : sérotonine ;
 CML : cellules musculaires lisses ;
 CMX : cefménoxime ;
 EDHF : facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium ;
 ET : endothéline ;
 NO : monoxyde d'azote.

Dans les situations physiologiques (effort) ou pathologiques (shunt gauche-droite) d'augmentation de débit, l'augmentation des forces de cisaillement (ou shear stress) conduit à une vasodilatation et à la baisse des RVP afin de limiter l'élévation des pressions pulmonaires (74). Cette vasodilatation est un phénomène d'adaptation témoignant d'une fonction endothéliale préservée, mais majore le débit pulmonaire responsable des symptômes respiratoires chez les enfants ayant un shunt intracardiaque (75). Dans certaines situations pathologiques, ces mécanismes adaptatifs sont altérés du fait d'une dysfonction endothéliale aboutissant à un remodelage vasculaire et à l'HTAP par élévation des résistances. À terme, une insuffisance ventriculaire droite s'installe, pouvant conduire au décès du patient (76) (figure 15). La progression de la maladie vasculaire pulmonaire dépend de l'étiologie mais aussi de facteurs individuels et génétiques.

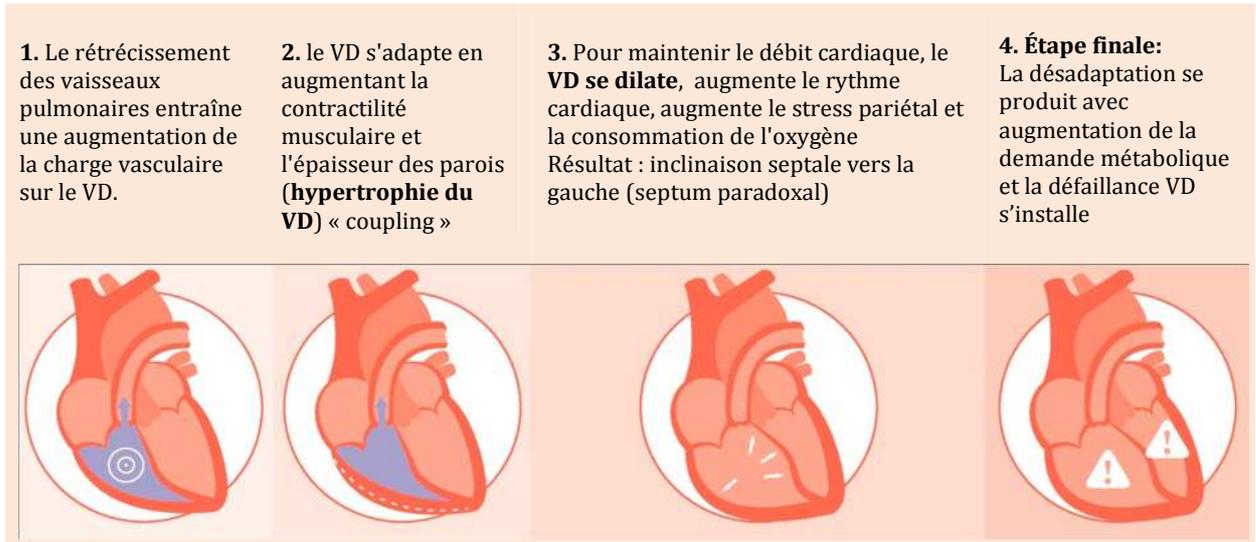


Figure 15: Séquences des événements : Le retentissement de l'HTP sur le VD (76).

Facteurs vasodilatateurs dérivés de l'endothélium vasculaire

1) Monoxyde d'azote (NO)

Le NO est un radical libre gazeux produit à partir de l'extrémité N-terminale de la L-arginine par l'enzyme NO synthase. Le NO est libéré par l'endothélium vasculaire sous l'effet de différents stimuli dont les forces de cisaillement et l'hyperdébit. Le NO active, au niveau des cellules musculaires lisses de la media, la guanylate cyclase soluble qui conduit à l'accumulation de guanosine monophosphate (GMP) cyclique et à une recapture du calcium (77) (**Figure 16**). L'augmentation du GMPc est responsable de la relaxation des cellules musculaires lisses. Puis la Phosphodiesterase-5 (PDE-5) transforme la GMPc en GMP interrompant la relaxation (78).

L'effet du NO est prolongé par le sildénafil (Viagra®) qui inhibe la dégradation du GMP cyclique par la phosphodiesterase 5. Outre son puissant effet vasodilatateur, le NO a un effet antiagrégant plaquettaire et antiproliférateur sur les cellules musculaires lisses de la média. Le NO libéré dans la circulation est rapidement transformé en produits inactifs, les nitrites et nitrates, qui lui confèrent un effet local pulmonaire sans effet délétère systémique (79).

L'expression de la NO synthase par études immunohistochimiques est diminuée chez les patients atteints d'HTAP sévère (80).

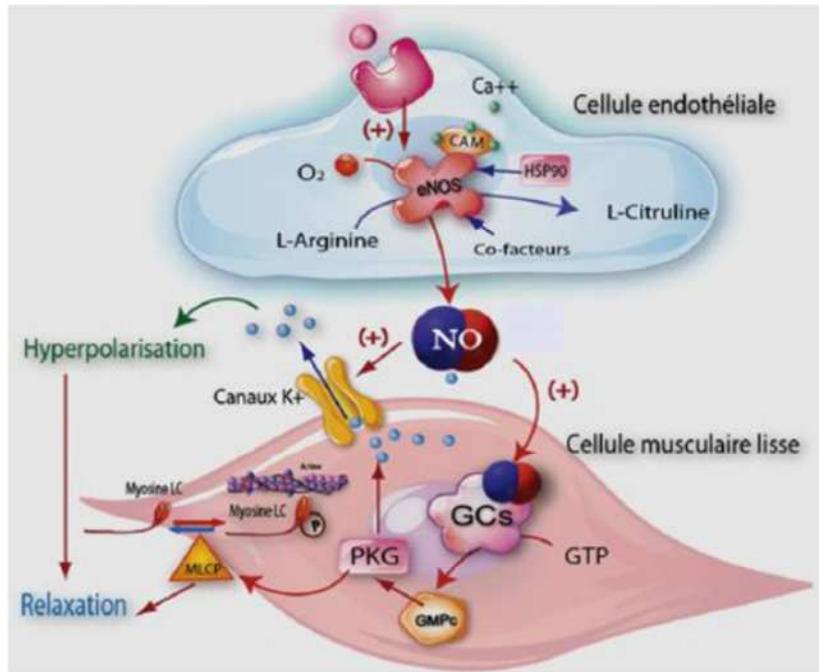


Figure 16 : Rôle du monoxyde d'azote dans la vasodilatation (78).

Abréviations: Ca : calcium ; O₂ : O₂ ; CaM : calmoduline ; eNOS : NO synthase endothéliale ; NO : monoxyde d'azote ; HSP90 : HSP90 ; K⁺ : potassium ; GCs : guanylyl cyclase soluble ; GTP : guanosine triphosphate ; GMPc : guanosine monophosphate cyclique ; PKG : protéines kinases dépendant du GMPc ; P : phosphate ; MLCP : phosphatase des chaînes légères de la myosine.

2) EDHF « Endothelial derived hyperpolarizing factor »

L'endothélium vasculaire libère une autre substance vasodilatatrice, encore inconnue, qui active les canaux potassiques au niveau de la cellule musculaire lisse (**figure 18**) (81). L'efflux de potassium entraîne une hyperpolarisation des cellules musculaires lisses et une vasorelaxation. Ces canaux sont impliqués dans la baisse des RVP à la naissance (82). Leur inhibition par hypoxie ou par l'utilisation de drogues spécifiques conduit à une vasoconstriction pulmonaire.

3) Prostaglandines et Thromboxane A2

Les prostanoïdes sont des métabolites de l'acide arachidonique obtenus à partir de phospholipides membranaires par action de la phospholipase A2 (PLA2). L'action des cyclooxygénases (COX) sur l'acide arachidonique donne plusieurs métabolites dont la prostacycline (PGI₂) et le thromboxane A2 (TXA₂).

La prostacycline, principalement sécrétée au niveau de l'endothélium vasculaire pulmonaire, est un vasodilatateur pulmonaire endogène important qui agit par le biais de l'activation des voies dépendantes de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). En effet, elle entraîne une augmentation d'AMPc qui va activer la protéine

kinase A (PKA) qui va phosphoryler la kinase (MLCK) et la phosphatase (MLCP) des chaînes légères de la myosine provoquant l'inhibition de la première et l'activation de la seconde. La myosine n'étant plus phosphorylée, elle ne peut plus interagir avec l'actine induisant la relaxation des cellules musculaires lisses artérielles pulmonaires et donc une diminution de la pression artérielle (**Figure 18**). Elle inhibe aussi la prolifération des cellules musculaires lisses et diminue l'agrégation plaquettaire (78).

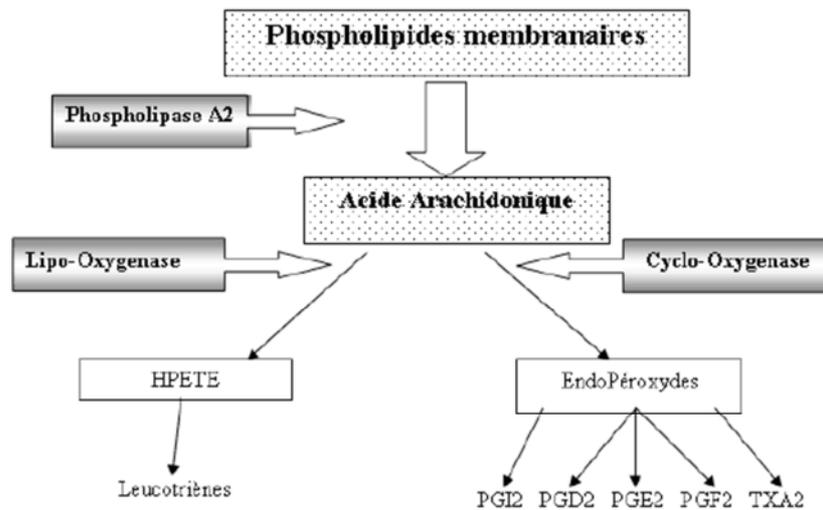


Figure 17 : Voie de synthèse des prostaglandines

La synthèse de PGI₂ est diminuée dans les cellules endothéliales pulmonaires des patients atteints d'HTP, du fait de la diminution d'expression de la prostacycline synthase dans ces cellules (83).

Le thromboxane A₂ (TXA₂), un puissant agrégant plaquettaire, également produit par les cellules endothéliales, est quant à lui un vasoconstricteur (**figure 17**). En effet, l'activation de la phospholipase C β (PLC β) par le TXA₂ au niveau des cellules musculaires lisses entraîne une augmentation de la concentration de calcium intracellulaire qui va pouvoir se complexer avec la calmoduline, activer la MLCK qui va permettre la phosphorylation de la myosine. Celle-ci pourra alors interagir avec l'actine et entraîner ainsi la contraction cellulaire. On observe alors une augmentation de la pression artérielle pulmonaire (83).

Chez les patients atteints d'HTAPi, il y a une diminution des produits du métabolisme de la PGI₂ dans les urines associée à une augmentation des produits du métabolisme du tromboxane A₂. De plus, l'expression des récepteurs du tromboxane A₂ est significativement élevée chez les patients atteints d'HTP (78).

Il y a donc un déséquilibre causé par un défaut de production de la PGI₂ et une augmentation de l'activité du TXA₂ entraînant un trouble de la relaxation et un remodelage des AP.

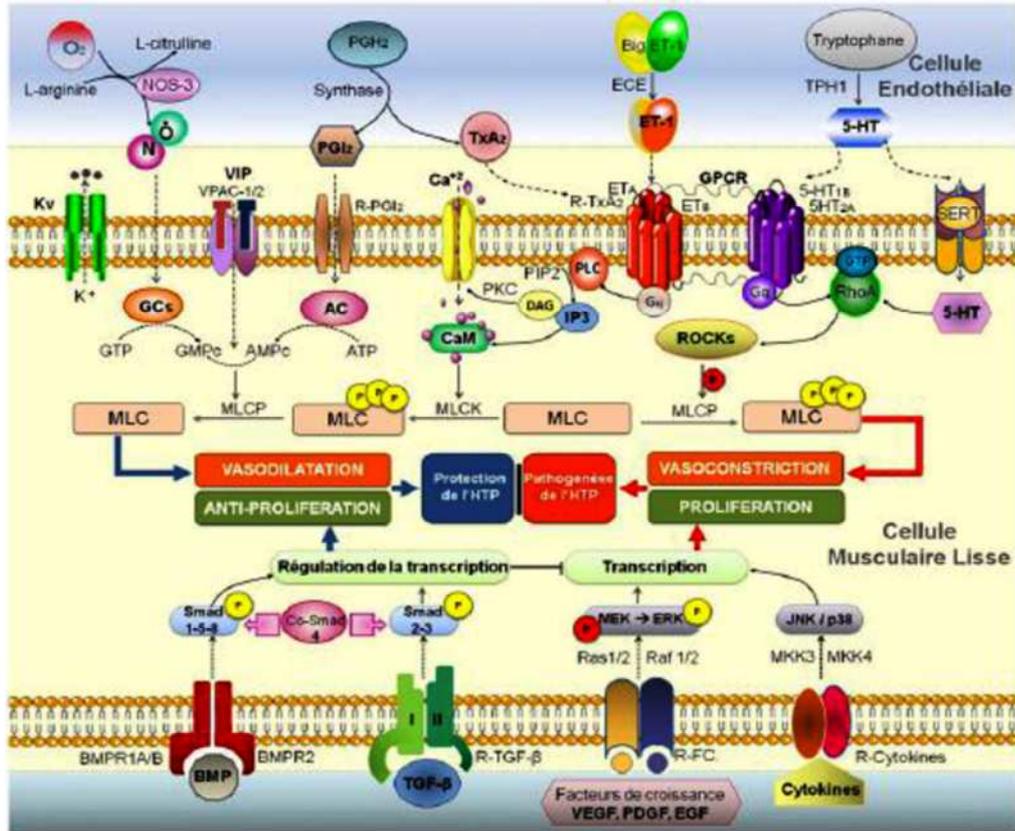


Figure 18 : Voies de signalisation impliquées dans la physiopathologie de l'HTP (78).

En haut : dans la cellule musculaire lisse la vasodilatation est médiée par le NO, la prostacycline et le VIP via le GMPc et l'AMPc ; la vasoconstriction est régulée par des récepteurs membranaires couplés aux protéines G et l'IP3, et la voie RhoA/Rhokinase.

En bas : la prolifération de la cellule musculaire lisse est sous le contrôle des cytokines, des facteurs de croissances et du TGF-β. La transcription est médiée par les protéines BMP, ses récepteurs membranaires et les voies de signalisation des Smad et des MAP kinases (MKK et ERK).

Abréviations : NOS-3 : NO synthase endothéliale ; NO : monoxyde d'azote ; PGH₂ : prostaglandines H₂ ; PGI₂ : prostaglandine I₂ ; PGI₂-R : récepteur de la prostaglandine ; TxA₂ : thromboxane A₂ ; TxA₂-R : récepteur de la TxA₂ ; ET-1 : endothéline-1 ; ETA/B : récepteurs d'ET-1 ; TPH1 : tryptophane hydroxylase 1 ; 5-HT : sérotonine ; 5-HT_{1B/2A} : récepteur de la sérotonine ; GPCR : récepteurs couplés aux protéines G ; Kv : canaux potassiques voltages-dépendants ; VIP : vasoactive intestinal peptide ; VPAC-1/2 : récepteurs de VIP ; CaM : calmoduline ; PLC : phospholipase C ; PIP₂ : phosphatidylinositol-diphosphate ; IP₃ : inositoltriphosphate ; PKC : protéine kinase C ; DAG : diacylglycérol ; SERT : transporteur de la sérotonine ; ROCK : Rhokinase ; MLCK : chaînes légères de la myosine kinase ; MLCP : chaînes légères de la myosine phosphate ; MCL : Chaînes légères de la myosine ; P : phosphorylation ; JNK : c-Jun N-terminal kinases ; MKK : mitogen activated protein kinase kinase ; R-cytokines : récepteurs des cytokines ; ERK : extracellular signal regulated kinases ; FC : facteurs de croissance ; TGF-β : transforming growth factor-β ; PDGF : platelet derived growth factor ; VEGF : vascular endothelial growth factor ; EGF : epidermal growth factor ; BMP : bone morphogenetic proteins ; BMPR1A-B/2 : récepteurs des protéines BMP.

Facteurs vasoconstricteurs dérivés de l'endothélium vasculaire

1) Endothéline

L'endothéline est un peptide de 21 acides aminés libéré par l'endothélium dont les propriétés vasoconstrictrices ont également été incriminées dans la physiopathologie de l'HTP ⁽⁸⁴⁾. L'endothéline a par ailleurs un effet mitotique sur les cellules musculaires lisses de la média. L'endothéline libérée par l'endothélium vasculaire agit au niveau des cellules musculaires lisses sur des récepteurs ET-A et ET-B de l'endothéline, conduisant à une puissante vasoconstriction^(85,86). Il existe, par ailleurs, des récepteurs ET-B sur les cellules endothéliales dont l'activation entraîne une libération de NO et probablement d'EDHF (**figure 14 et 18**).

L'ET1 se retrouve principalement au niveau des poumons. Chez l'adulte sain, les concentrations plasmatiques d'ET1 sont très faibles de l'ordre de 1-2 pg/mL. Chez les sujets atteints d'HTAP, il a été décrit des concentrations plasmatiques élevées de l'ordre de 3,5 pg/mL ⁽⁸⁵⁾.

L'ET1 serait responsable de la contraction prolongée des AP mais également d'un effet proliférant, participant au remodelage vasculaire caractéristique de l'HTAP. Il a également été montré que les concentrations plasmatiques d'ET1 étaient corrélées à plusieurs paramètres de gravité de l'HTP faisant suggérer que l'ET1 puisse être un facteur de pronostic de l'évolution de l'HTP. On parle également d'augmentation du rapport ET1/ET3 car dans le même temps on observe une diminution de l'ET3 ⁽⁸⁷⁾.

L'ET1 participe, par son effet vasoconstricteur, à la régulation du tonus vasculaire basal et de la pression artérielle systémique. L'ET1 possède également des propriétés proinflammatoires ⁽⁸⁸⁾.

Les taux circulants élevés d'endothéline dans les shunts gauche-droit associés à l'expression accrue d'endothéline au niveau des AP de patients atteints d'HTAP confirment l'implication importante de l'endothéline dans cette pathologie ⁽⁸⁹⁾. Des études récentes montrent un effet bénéfique des inhibiteurs des récepteurs ET-A de l'endothéline sur l'HTAP ⁽⁹⁰⁾.

2) Canaux potassiques

Les canaux potassiques dépendants du voltage (Kv) jouent un rôle important dans la régulation du potentiel membranaire de repos des cellules musculaires lisses et dans la vasoconstriction pulmonaire hypoxique.

La diminution de l'expression ou le dysfonctionnement des canaux Kv induit une dépolarisation membranaire favorisant l'influx calcique par l'intermédiaire des canaux calciques dépendants du voltage, une augmentation de la concentration de calcium intracytosolique et la vasoconstriction.

Un dysfonctionnement des canaux Kv des cellules musculaires lisses des sujets atteints d'HTAPi et familiale a été mis en évidence. De plus, l'hypoxémie et les dérivés de la fenfluramine inhibent les canaux Kv (78). Chez les patients souffrant d'HTP, le canal Kv 1.5 est sous exprimé dans les cellules musculaires lisses des AP, ceci étant dû à une diminution de l'expression du gène codant pour ces canaux (91).

La perte de ces canaux Kv entraîne une dépolarisation des cellules musculaires lisses des AP, augmente la concentration de calcium intracellulaire et conduit à la fois à une vasoconstriction et à une prolifération cellulaire (83).

3) Sérotonine

La sérotonine (ou 5-hydroxytryptamine, 5-HT) est synthétisée par catalyse du tryptophane grâce à l'enzyme tryptophane hydroxylase-1 (TPH1). Après sa synthèse, la sérotonine est captée par les cellules musculaires lisses par un transporteur membranaire spécifique (5-HTT), mais elle peut aussi se lier aux récepteurs 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT2A. Dans les cellules musculaires lisses, la sérotonine active, par la même voie de signalisation que l'endothéline, les Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) et Rho-kinases, provoquant ainsi une vasoconstriction. Elle a également un effet prolifératif sur les cellules musculaires lisses.

Les cellules musculaires lisses des AP de patients atteints d'HTAPi présentent une activité proliférative anormalement élevée en réponse à la 5-HT alors que leur réponse à d'autres facteurs de croissance tels que le PDGF, FGF, TGF- β , EGF, IGF ne diffère pas de celle des sujets témoins (92).

De plus, la surexpression du 5-HTT, principalement exprimé par les cellules musculaires lisses, apparaît comme une anomalie intrinsèque des cellules musculaires lisses en liaison avec le phénotype pathologique de l'HTAPi.

Ce transporteur est codé par un gène unique exprimé principalement par les neurones, les plaquettes, les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses des AP. Or, chez l'homme, le niveau d'expression du transporteur 5-HTT semble considérablement plus élevé dans le poumon d'où le retentissement plus important sur l'activité proliférative du muscle lisse des AP (92).

Le fait que cette expression persiste après mise en culture de ces cellules fait penser à une origine génétique. Pourtant la séquence des régions régulatrices du gène 5-HTT ne sont pas modifiées. Une modification du polymorphisme de la région promotrice du gène 5-HTT serait une explication, en effet 2 allèles différents induisent une réponse proliférative plus élevée de ces cellules à la 5-HT.

Néanmoins, cela ne suffit pas à expliquer le niveau élevé de transporteurs dans les cellules. Certains facteurs environnementaux peuvent également participer à la surexpression du 5-HTT tels que l'hypoxie, l'inflammation, ou une dysfonction du gène codant pour la protéine BMPR-II (83).

4) Superfamille du transforming growth factor- β

Les protéines morphogéniques osseuses (Bone morphogenic protein (BMP)), les isoformes du TGF- β (TGF- β 1-3) et les facteurs de croissances et de différenciation (Growth Differentiation Factor (GDF)) appartiennent à la superfamille du TGF- β . Ces protéines sont impliquées dans les processus physiologiques de l'homéostasie vasculaire tels que la prolifération, la migration, la différenciation, et l'apoptose.

Ces protéines interagissent avec un récepteur de type I (Activin receptor Like Kinase ALK3/BMPR-IA, ALK/BMPR-IB) et un récepteur de type II (BMPR-II, TGF- β R-II,...) pour former un hétérodimère (83,93).

La voie de signalisation du TGF- β , impliquée dans de nombreuses affections cardiovasculaires intervient dans le développement de l'HTAP (94).

5) Autres facteurs de croissances

Comme autres facteurs de croissances impliqués dans l'HTP, on peut citer le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), le Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Le basic Fibroblast Growth Factor (FGFb), L'Epithelial Growth Factor (EGF), et l'Angiopoiétine (Ang-1).

La plupart de ces facteurs se lient à des récepteurs membranaires possédant une activité enzymatique de type tyrosine kinase. La signalisation intracellulaire de ces facteurs de croissance est relayée par l'activation des enzymes de la famille sérine-thréonine kinase (Raf-kinases). La Rafkinase phosphoryle et active MEK1/2 (Mitogen-activated protein kinase kinase), puis ERK1/2 (Extracellular signal Regulated Kinase). Une fois activée, ERK1/2 va phosphoryler des effecteurs contrôlant la transcription des gènes dans le noyau. Au niveau des AP, la protéine Raf est impliquée dans l'apoptose, la prolifération des cellules vasculaires et l'angiogenèse (78).

Le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), abondamment présent dans les poumons, est impliqué dans de nombreux processus biologiques des cellules endothéliales tel que la prolifération, la synthèse de NO et de PGI₂, l'angiogenèse et le contrôle de la perméabilité vasculaire. Ce facteur agit par l'intermédiaire de deux récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2, dont l'expression est augmentée dans les cellules endothéliales pour VEGFR-1 et dans les lésions plexiformes pour VEGFR-2. De plus, les deux isoformes VEGF-A et VEGF-B sont plus exprimées dans l'HTAP au niveau des vaisseaux pulmonaires au sein des lésions plexiformes. Toutefois, le rôle du VEGF est controversé dans la mesure où un inhibiteur de VEGFR-2 est utilisé pour générer un modèle sévère d'HTP chez le rat (78,83).

Déséquilibre vasoconstriction/vasodilatation

L'altération de la fonction endothéliale a été considérée comme un des facteurs impliqués dans le développement de l'HTAP. En effet, les patients souffrant d'HTAP sévère ont une fonction endothéliale perturbée aux épreuves pharmacologiques in vitro (95). L'analyse immunohistochimique de leurs biopsies pulmonaires montre une expression atténuée du NO synthétase (NOS) et augmentée de l'endothéline (80).

Cependant, les patients qui ont une biopsie pulmonaire sont les plus sévèrement atteints et les perturbations survenant précocement dans le développement d'une HTAP sont totalement méconnues chez l'homme. Ce déséquilibre entre substances vasodilatatrices et substances vasoconstrictrices pourrait être la cause ou bien la conséquence de l'HTAP.

V.2. 2). Rôle de l'inflammation

Le rôle de l'inflammation dans l'HTP a initialement été étudié dans l'HTAP associée aux maladies de système. Il est maintenant admis que l'inflammation et l'auto-immunité jouent un rôle dans l'HTAPi et l'HTAP associée à des connectivites ou au VIH.

En effet, des auto-anticorps circulants tels que les anticorps anti-CE (Cellules endothéliales) et les anticorps antinucléaires ont été mis en évidence chez 30 à 40% des patients atteints d'HTAP (78).

De plus, une infiltration périvasculaire des cellules inflammatoires comme les lymphocytes T, les lymphocytes B, les macrophages et les cellules dendritiques, a été retrouvée dans les lésions plexiformes de patients atteints d'HTAP sévère (83).

Certaines études plus récentes ont montré l'augmentation de chémokines et chimiokines circulantes chez les patients atteints d'HTAPi, et l'étude des biopsies pulmonaires révèle l'existence d'infiltrats inflammatoires au contact des artérioles pathologiques dans l'HTAP associées aux CC (83,96).

Ces constatations associées au fait que certaines HTAP ont pu régresser sous traitement anti-inflammatoire ou immunosuppresseur, confortent l'hypothèse du rôle complexe de l'inflammation dans l'HTAP (97).

V.2. 3). Physiopathologie de l'HTAP associée à des cardiopathies congénitales

L'HTAP secondaire à une CC est la conséquence d'une augmentation du débit pulmonaire en rapport avec un shunt entre les circulations systémique et pulmonaire. Les shunts peuvent siéger à l'étage auriculaire (CIA), à l'étage ventriculaire (CIV) ou à l'étage artériel (PCA, TAC ou fenêtre aorto-pulmonaire) avec un pronostic très différent quant au risque d'HTAP.

Si l'HTAP est rare et tardive dans les shunts auriculaires, elle est rapide et sévère dans les shunts ventriculaires et plus encore lorsque le shunt siège à l'étage artériel. En effet, chez les patients non opérés, seules 10 % des larges CIA sont à risque de développer un SE, contre environ 50 % des CIV larges et presque 100 % des TAC (1).

Lorsque le shunt est supprimé à temps, les pressions pulmonaires se normalisent de même que la paroi des artérioles pulmonaires. Si le shunt est méconnu, l'évolution se fera inéluctablement vers une altération des artérioles pulmonaires dont la lumière

sera réduite entraînant une augmentation progressive des RVP et une inversion du shunt ⁽⁹⁸⁾ lorsque ces dernières atteindront un niveau suprasystémique (**figure 6**).

L'HTAP liée aux CC est due à l'augmentation du débit pulmonaire. Dans un premier temps, le shunt induit une augmentation des forces de cisaillement (shear stress) aboutissant à une stimulation endothéliale qui se traduit par une vasodilatation et une baisse des RVP. Cette vasodilatation est un phénomène d'adaptation qui permet aux pressions pulmonaires de ne pas augmenter de façon parallèle à l'augmentation de débit. L'augmentation des forces de cisaillement est responsable d'une apoptose des cellules endothéliales qui induit une prolifération des cellules musculaires lisses de la média. Il s'agit là encore d'un mécanisme d'adaptation afin d'éviter une augmentation trop importante de la tension pariétale lors de l'augmentation de pression dans les vaisseaux (**figure 19**).

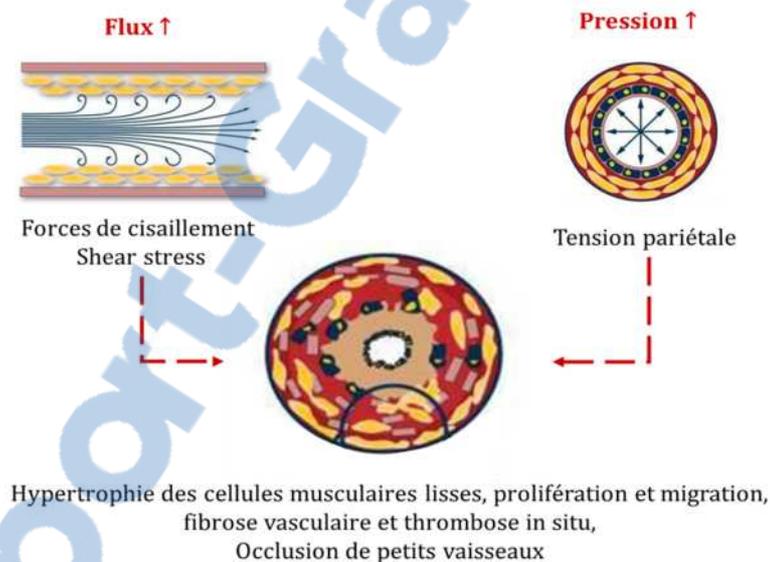


Figure 19 : Conséquences de l'hyper-débit pulmonaire ⁽⁹⁹⁾

À ce stade, la suppression du shunt permet la normalisation des pressions pulmonaires. À plus long terme, avec des délais variables selon la cardiopathie, l'hyperdébit pulmonaire va aboutir à une dysfonction endothéliale puis à un remodelage vasculaire ^(99, 100). Cette dysfonction endothéliale se traduit par un défaut de libération de substances vasodilatatrices et un excès de libération d'endothéline, substance fortement vasoconstrictrice et profibrosante.

Ce déséquilibre est responsable d'une cascade d'événements qui aboutit à l'obstruction progressive des vaisseaux pulmonaires. L'endothélium pulmonaire, en

perdant sa capacité à libérer les substances vasodilatatrices, ne peut plus contrôler les cellules de la média qui continuent de proliférer aboutissant à une hypertrophie de la média. La perte de libération des substances vasodilatatrices a également un effet direct sur l'intima par perte de l'effet antiagrégant plaquettaire, qui aboutit à des lésions intimales qui contribuent avec l'hypertrophie de la média à une diminution de la lumière vasculaire pulmonaire et à une élévation progressive des RVP (**figure 20**).

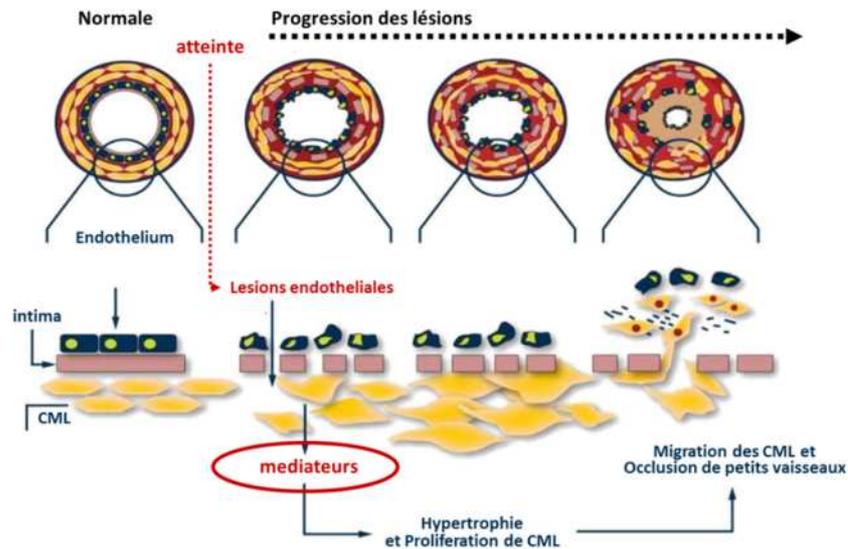


Figure 20 : Obstruction progressive des vaisseaux pulmonaires (99).

À ce stade, la conséquence directe de l'obstruction vasculaire est une diminution du débit pulmonaire qui se traduit cliniquement par une amélioration clinique paradoxale. Lorsque les signes cliniques de shunt - l'essoufflement et la mauvaise croissance pondérale - s'améliorent, ils signent une évolution dramatique des RVP contre-indiquant la suppression de shunt. En effet, fermer un shunt chez un patient dont les RVP sont élevées, conduit à une aggravation du pronostic et le plus souvent au décès du patient en imposant brutalement au VD une post-charge importante.

Lorsque les RVP deviennent suprasystémiques, le shunt s'inverse avec une cyanose qui va progressivement augmenter (**figure 21**). Cette évolution généralement lente permet à ces patients d'atteindre une espérance de vie de 50 ans, très supérieure à celle des patients qui présentent d'autres causes d'HTAP (101, 102), dont le décès est habituellement lié à une altération de la fonction ventriculaire droite, préservée chez les patients qui ont un shunt.

La progression de la maladie vasculaire pulmonaire dépend de l'importance du shunt, de son siège mais aussi de facteurs individuels et génétiques (1).

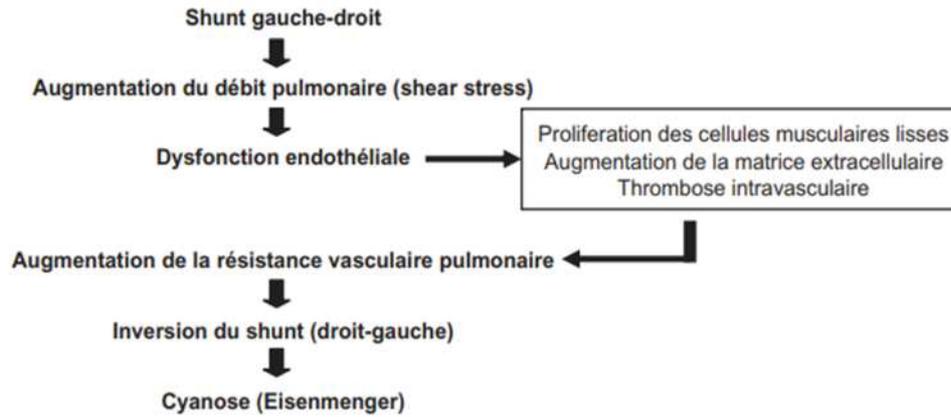


Figure 21 : Les étapes de l'évolution naturelle d'un shunt gauche-droit en SE ⁽¹⁾

V.3. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

V.3. 1) Les lésions caractéristiques de l'HTP

L'HTP « proliférante » est une maladie de la microcirculation pulmonaire caractérisée par un remodelage de la partie distale résistive du lit vasculaire pulmonaire. Les lésions caractérisant l'HTP sont en effet localisées au niveau des artérioles musculaires mesurant moins de 500µm de diamètre (**figure 22, 23**).

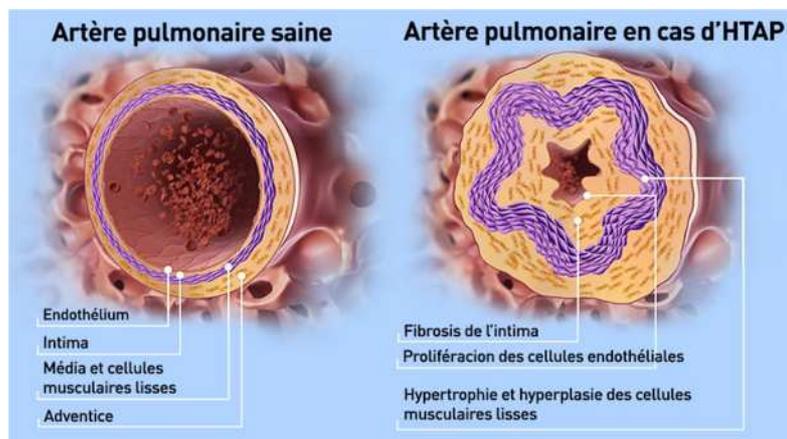


Figure 22 : Comparaison entre la structure histologique d'une AP saine et une AP atteinte d'HTP ⁽¹⁰⁴⁾.

Ces lésions associent une hypertrophie concentrique de l'intima dite « en bulbe d'oignon », une hypertrophie de la média, des lésions dites plexiformes et des microthromboses ⁽¹⁰³⁾. Elles entraînent un épaissement de la paroi vasculaire conduisant à une oblitération progressive des artérioles à l'origine de l'augmentation des résistances à l'écoulement qui aboutit à une défaillance cardiaque droite.

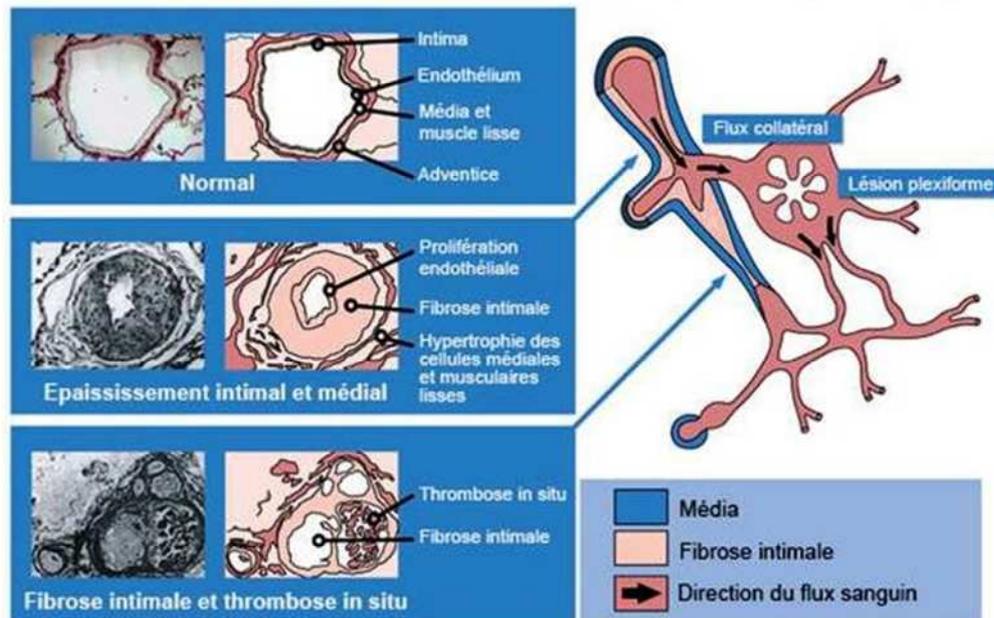


Figure 23 : Caractéristiques histopathologiques de l'HTP ⁽¹⁰³⁾.

a) Fibrose intimale concentrique : Il s'agit d'un remodelage fibrosant prenant un aspect dit « en bulbe d'oignon » qui est souvent associé à des lésions plexiformes et à des cas d'HTAP associées à des connectivites ⁽¹⁰³⁾.

b) Fibrose intimale excentrique et lésion thrombotique : (figure 24 C)

Les formes excentriques de ce remodelage sont souvent attribuées à des événements thrombotiques qui peuvent être régulièrement observés dans l'HTAP. De telles lésions sont souvent constatées chez des patients présentant des antécédents d'embolie pulmonaire ⁽¹⁰³⁾.

c) Hypertrophie de la média : (figure 24 A)

Cette lésion est fréquemment rencontrée dans divers sous-groupes d'HTAP et est liée à la prolifération de cellules musculaires lisses de la média dans le cadre d'une réponse non spécifique à un stimulus pathologique comme par exemple l'hypoxie ⁽¹⁰⁴⁾.

d) Lésions complexes : (figure 24 B, D)

La lésion plexiforme a longtemps été considérée comme une caractéristique spécifique des HTAPi ⁽¹⁰⁴⁾ mais elle a été depuis décrite dans d'autres formes d'HTAP (associée à la prise d'anorexigènes, aux connectivites ou à l'infection par le VIH) ⁽¹⁰³⁾. Cette lésion est formée par la prolifération exubérante de cellules endothéliales et de myofibroblastes ^(105,106).

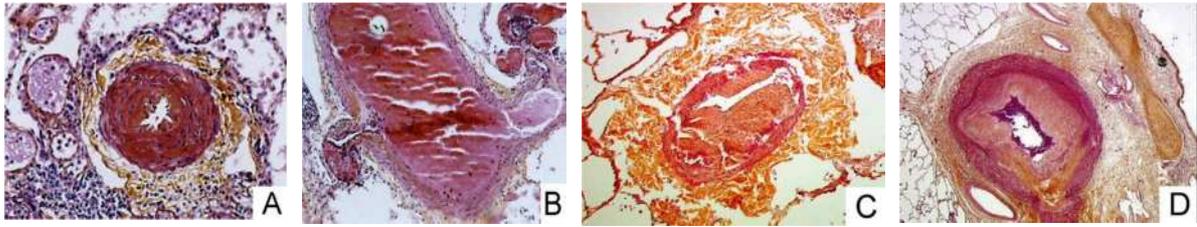


Figure 24 : Photographies représentatives des lésions anatomo-pathologiques caractéristiques de l'HTAP (A, B, C, D) ⁽¹⁰⁴⁾.

V.3. 2) ANATOMOPATHOLOGIE DE L'HTP PAR GROUPE ETIOLOGIQUE SELON LA CLASSIFICATION (ESC 2015)

Les éléments anatomopathologiques sont différents dans les divers groupes cliniques :

- **Groupe 1** : les processus qui initient les modifications pathobiologiques vues dans l'HTAP sont toujours imparfaitement connus, même si l'on sait que l'HTAP a une pathobiologie multifactorielle qui implique des voies biochimiques et des types cellulaires variés. L'augmentation des RVP est due à divers mécanismes, incluant la vasoconstriction, un remodelage prolifératif et obstructif de la paroi vasculaire pulmonaire, de l'inflammation et de la thrombose.

Les lésions affectent les AP distales (< 500 µm de diamètre) en particulier ; elles sont caractérisées par une hypertrophie de la média, des modifications prolifératives et fibrotiques de l'intima, un épaissement de l'adventice, des lésions complexes (lésions plexiformes, dilatées) et des lésions thrombotiques. Les veines pulmonaires sont habituellement indemnes ⁽¹⁰⁶⁾.

En cas de cardiopathie congénitale

La dysfonction endothéliale précède toujours les anomalies morphologiques.

Sous l'influence d'un hyper-débit pulmonaire, les cellules endothéliales s'allongent dans le sens du flux, sans anomalie morphologique mais il existe une dysfonction endothéliale à la culture cellulaire. Si le shunt se prolonge, des lésions intimaux apparaissent. Les cellules musculaires changent de phénotype et migrent vers la lumière, entraînant une perte de l'équilibre entre les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses.

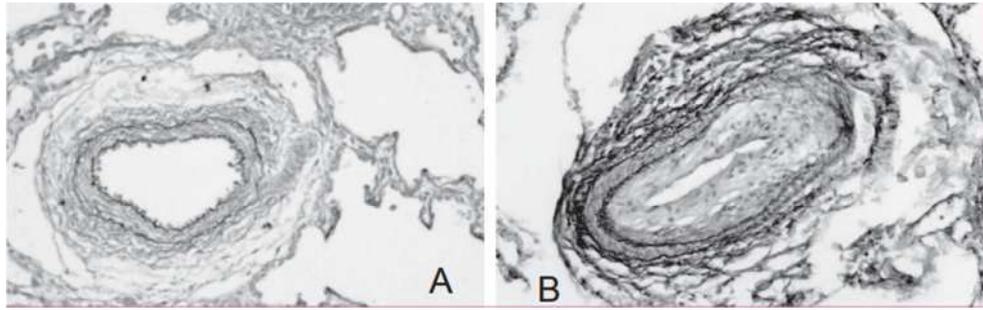


Figure 25 : Lésions vasculaires pulmonaires en cas d'HTAP associée à une CC ⁽⁹⁶⁾.
A : hypertrophie isolée de la media (réversible) ;
B : prolifération intimale réduisant la lumière (irréversible).

Dysrégulation apoptotique et néoangiogenèse

La protéine BMP joue un rôle régulateur dans l'apoptose des cellules vasculaires. Même en l'absence de mutation *BMPR2*, une dysrégulation apoptotique a été décrite dans d'autres causes d'HTAP ainsi que chez les enfants atteints d'HTAP associée aux CC. L'analyse des biopsies pulmonaires de patients ayant une HTAP associée à un shunt gauche-droite a montré que la protéine de résistance à l'apoptose Bcl-2 était surexprimée au niveau des cellules endothéliales ainsi que l'expression du vascular endothelial growth factor (VEGF), facteur de croissance endothéliale ⁽⁹⁶⁾ (**figure 26**). La résistance à l'apoptose conduit à une prolifération incontrôlée des cellules endothéliales qui aboutit à l'obstruction du vaisseau et la surexpression du VEGF est probablement liée à la néo-vascularisation qui se développe au pourtour des vaisseaux occlus. Le VEGF, outre son effet purement angiogénique, est impliqué dans la survie des cellules endothéliales par l'induction de Bcl-2 ⁽¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾.

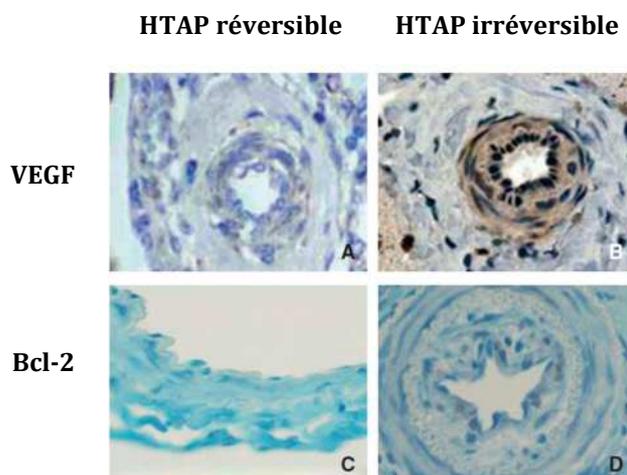


Figure 26 : Expression vasculaire de vascular endothelial growth factor (VEGF) et de Bcl-2 dans l'HTAP réversible et irréversible ⁽⁹⁶⁾.

Ces données histologiques et immunohistochimiques sont déterminantes pour distinguer les patients pouvant ou non bénéficier d'une suppression du shunt mais il faut chercher à éviter le recours à la biopsie pulmonaire chirurgicale chez des patients fragiles, chez lesquels tout geste peut potentiellement aggraver l'état clinique précaire, en développant des marqueurs circulants qui nous permettraient d'identifier les patients ayant une HTAP évolutive et fixée.

Marqueurs circulants

Dans l'HTAP évolutive, les lésions intimes sont sévères et les cellules endothéliales altérées pouvaient se détacher de la paroi vasculaire et être retrouvées dans la circulation générale. Certains auteurs ont recherché et quantifié les cellules endothéliales circulantes chez des patients atteints d'HTAP réversible et irréversible et ils ont comparé leur taux à celui d'enfants témoins. Seuls les patients atteints d'HTAP irréversible avaient des taux élevés de cellules endothéliales circulantes, avec un taux particulièrement élevé chez les patients atteints de SE ⁽¹¹⁰⁾ (Figure 27).

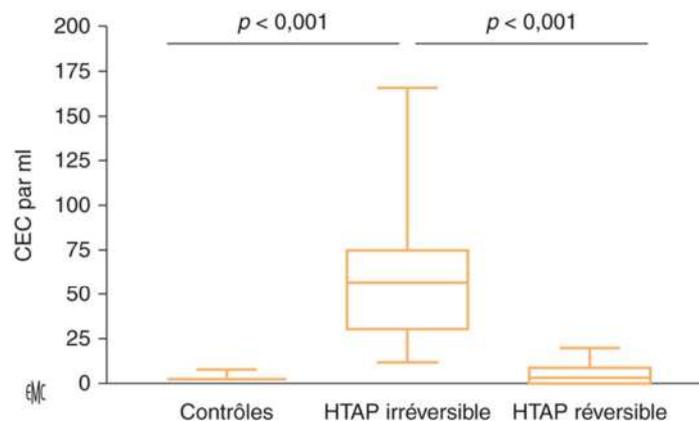


Figure 27. Mesure des cellules endothéliales circulantes (CEC) dans l'HTAP réversible, irréversible et chez les sujets contrôles ⁽¹¹⁰⁾.

- **Groupe 1'** : la maladie veino-occlusive pulmonaire atteint les veines septales et les veinules préseptales, avec des lésions fibrotiques occlusives, une musculation veineuse, une prolifération capillaire fréquente, un œdème pulmonaire, des hémorragies alvéolaires occultes, une dilatation lymphatique, un grossissement des nœuds lymphatiques et des infiltrats inflammatoires. Les AP distales sont affectées par une hypertrophie médiale, une fibrose intinale et de rares lésions complexes ^(104, 106).

- **Groupe 2** : les modifications anatomopathologiques sont un élargissement et un épaississement des veines pulmonaires, une dilatation des capillaires pulmonaires, un œdème interstitiel, des hémorragies alvéolaires, et un agrandissement des vaisseaux et des nœuds lymphatiques. Les artères pulmonaires distales peuvent être affectées par une hypertrophie médiale et une fibrose intimale (73).
- **Groupe 3** : les mécanismes sont multiples et incluent une vasoconstriction hypoxique, un stress mécanique des poumons hyper-inflatés, une perte de capillaires, de l'inflammation et les effets toxiques du tabagisme. Il y a une hypertrophie médiale et une prolifération obstructive de l'intima des artères pulmonaires distales (106).
- **Groupe 4** : le mécanisme pathobiologique le plus important est la non-disparition des masses emboliques aiguës qui ensuite entraînent de la fibrose conduisant à une obstruction mécanique des artères pulmonaires. des thrombus organisés sont très attachés à la couche médiale des artères pulmonaires, remplaçant l'intima normale. Ils occluent, complètement ou non, la lumière (106).
- **Groupe 5** : ce groupe inclut des conditions hétérogènes avec des éléments anatomopathologiques différents dont l'étiologie est obscure ou multifactorielle (106) (Figure 28).

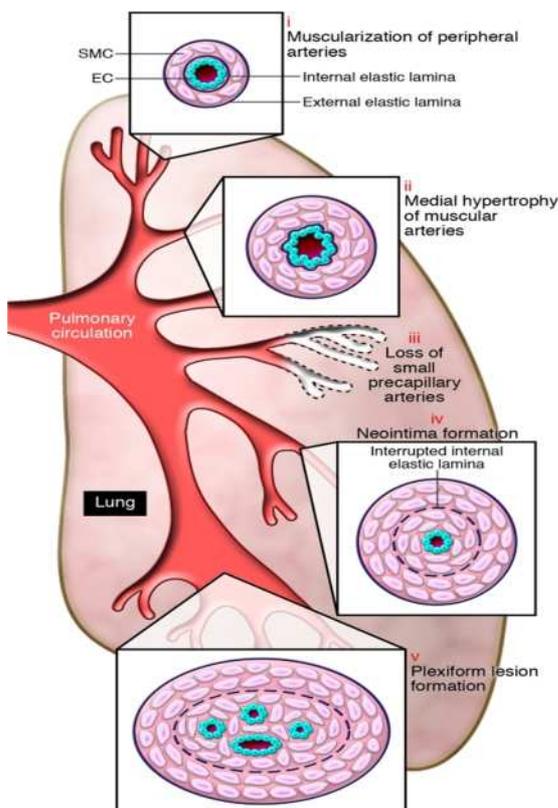


Figure 28: Classification histopathologique de l'HTP (Rabinovitch).

SMC: smooth muscle cells = cellules musculaires lisses, EC: endothelial cells = cellules endothéliales (99).

V.4. GENETIQUE

Les 50 dernières années furent marquées par la découverte des premiers gènes de prédisposition au développement de l'HTAP et par la compréhension de l'implication des mutations de ces gènes dans le développement de la maladie. Les analyses des caractéristiques des patients ayant une HTAP ont révélé un âge plus jeune au diagnostic de la maladie avec des formes plus sévères chez les patients porteurs d'une mutation des gènes *BMP2* ou *ACVLR1* par rapport aux patients non porteurs de mutation. Ces observations illustrent la susceptibilité que confèrent les mutations des gènes de prédisposition à l'HTAP sur le développement de la maladie (53).

V.4. 1. *BMP2*

L'analyse des formes familiales d'HTAP a permis d'identifier un gène autosomique dominant avec une pénétrance incomplète de l'ordre de 10 à 20 %, expliquant la possibilité de sauts de génération compliquant l'identification des formes familiales (111,112). L'étude des formes familiales a permis de mettre en évidence la responsabilité du gène *BMP2* siégeant sur le bras long du chromosome 2, en position 2q31-33 (113) et codant pour le récepteur du facteur morphogène de l'os de type 2, *BMP-2* (114, 115).

La protéine *BMP-2* correspond à un récepteur de la famille du transforming growth factor bêta (*TGF- β*) (116, 117). Les ligands de ce récepteur, les *BMP 2, 4* et *7*, sont des peptides nécessaires à la différenciation et la prolifération des os et des cartilages. Le *TGF- β* et les *BMPs* sont aussi nécessaires à la différenciation, la prolifération et l'apoptose de nombreux types cellulaires et jouent un rôle fondamental dans l'embryogenèse (116, 117). Les membres de la famille du *TGF- β* agissent par le biais de l'interaction avec des récepteurs de surface de type I et II et l'activation de messagers intracellulaires, les *Smads* (116, 118) (Figure 29).

Des mutations des membres de la famille du *TGF- β* ont été identifiées dans différentes affections néoplasiques ou des malformations vasculaires au premier rang desquelles la maladie de Rendu-Osler (116, 119, 120). Des mutations germinales de *BMP2* sont identifiées dans 60 % des formes familiales, et plusieurs dizaines de mutations germinales hétérozygotes ont déjà été décrites dans ces familles (114, 121). La diversité de ces mutations rend difficile le développement de tests génétiques simples (112).

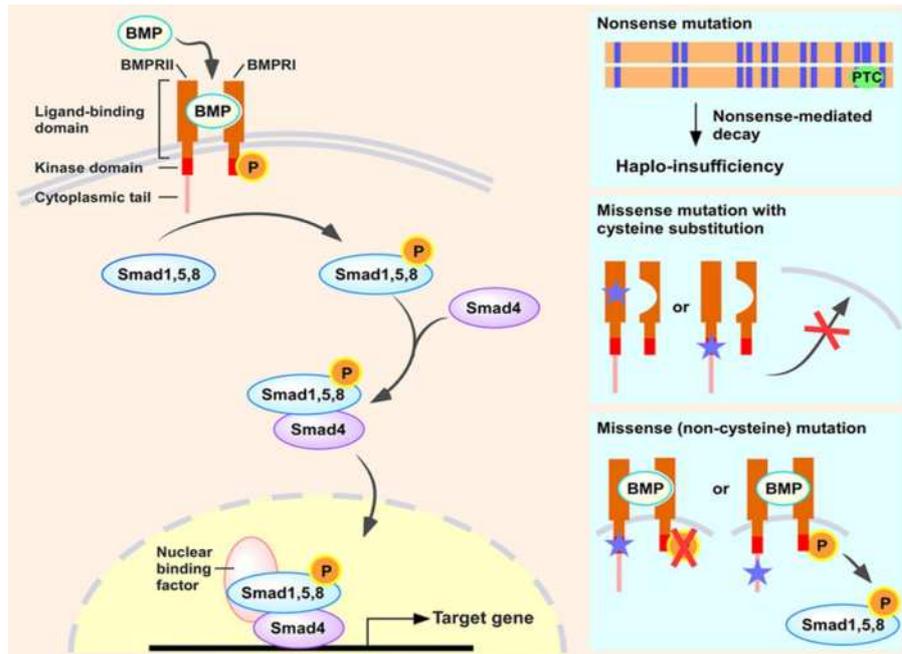


Figure 29 : Les voies de signalisation du Bone morphogenetic protein (BMP)- BMP receptor type II (BMPRII). La liaison d'un ligand (BMP) sur le récepteur BMPRII entraîne la phosphorylation d'un récepteur de type I, à l'origine de la phosphorylation de protéines cytoplasmiques Smads (Smad1, Smad5, Smad8) qui s'associent à une protéine Smad 4 pour transloquer dans le noyau et moduler l'expression de gènes cibles (137).

L'absence de mutations détectables dans 40 % des cas familiaux n'exclut pas l'existence de mutation localisée au niveau de zones non séquencées en routine. Enfin, il est possible que d'autres gènes encore méconnus puissent jouer un rôle dans l'HTAP familiale, ou les formes sporadiques d'HTAPi. Des mutations germinales de BMPR2 sont identifiées dans 30 % des formes sporadiques soulignant la probable sous-estimation des formes familiales en pratique quotidienne. Certaines mutations sont héritées de parents phénotypiquement sains, d'autres mutations survenant de novo, ces mutations sont semblables à celles observées dans les formes familiales documentées (115).

Les mutations germinales de BMPR2 induisent une susceptibilité à l'HTAP, mais elles ne sont ni nécessaires ni suffisantes à la survenue de la maladie. Des résultats récents suggèrent une réduction générale de l'expression de la protéine BMPR-II au niveau des AP de patients souffrant d'HTAPi, cette réduction étant plus importante chez les patients présentant des mutations de BMPR2 (122). Les mutations de BMPR2 réduisent l'intensité de la liaison de BMPR-II avec ses ligands comme BMP4 entraînant une réduction de l'activité BMP/Smad et un excès de prolifération des cellules portant les mutations de BMPR2 (123) (Figure 29).

En faveur de cette hypothèse, il a été récemment démontré que les BMP diminuent la prolifération musculaire lisse vasculaire pulmonaire de sujets sains mais pas des patients souffrant d'HTAPi (124).

V.4. 2. COFACTEURS ENVIRONNEMENTAUX ET GENETIQUES

Les anomalies de BMPR2 sont insuffisantes au développement de la maladie, comme l'atteste la pénétrance incomplète de cette mutation. Un deuxième événement est probablement nécessaire à l'expression de la maladie chez des sujets génétiquement prédisposés (112). Diverses expositions environnementales ou facteurs génétiques surajoutés pourraient jouer un rôle fondamental (125). L'exposition aux réducteurs de l'appétit, en particulier les dérivés de la fenfluramine, a été associée à de nombreux cas d'HTAP en Europe et en Amérique du Nord à la fin des années 1980 et au début des années 1990 (25).

L'étude IPPHS (International Primary Pulmonary Hypertension Study Group) a ainsi démontré que l'utilisation de dérivés anorexigènes était associée à une augmentation significative du risque d'HTAP (odds ratio à 6,3), une utilisation prolongée pendant plus de 3 mois augmentait significativement l'odds ratio à 23 (25). Le risque de développer une HTAP est évalué à 1 sur 10 000 chez les sujets exposés aux dérivés de la fenfluramine, témoignant de l'existence de facteurs de susceptibilité individuelle, possiblement d'origine génétique (126). Il a été récemment démontré que 10 % de ces patients exposés développant une HTAP avaient des mutations germinales de BMPR2 (126). La durée de l'exposition aux anorexigènes nécessaire au développement de la maladie était significativement plus courte chez les malades présentant des mutations de BMPR2. De même, une HTAP ne se développera que chez 0,1 % des sujets infectés par le VIH, chez 2 à 4 % des patients présentant une hypertension portale et chez 10 % des sclérodermies systémiques (125). Cependant, les résultats les plus récents concernant les principales conditions associées à l'HTAP (infection par le VIH, hypertension portale, SE, sclérodermies etc.) ne retrouvent que très rarement des mutations BMPR2 (112, 126).

Le deuxième événement nécessaire à l'expression de la maladie pourrait être lui aussi d'origine génétique. Deux grandes hypothèses ont été testées récemment, l'influence du polymorphisme du transporteur de la sérotonine d'une part (127) et l'acquisition de

mutations somatiques au niveau des cellules endothéliales pulmonaires d'autre part (128) (figure 30).

Il a été démontré que les cellules musculaires lisses de patients souffrant d'HTAPi croissent plus rapidement en présence de sérotonine que celles de sujets contrôles (127). Cette caractéristique serait due au moins en partie à une augmentation de l'expression du transporteur de la sérotonine par ces cellules. L'analyse d'un polymorphisme du promoteur du gène codant pour le transporteur de la sérotonine a mis en évidence une surreprésentation du génotype LL induisant une augmentation du transport de la sérotonine (127). Il reste à démontrer si ce polymorphisme agit indépendamment ou en association avec les mutations de BMPR2.

L'acquisition de mutations somatiques pourrait aussi contribuer à la physiopathologie de l'HTAPi (128). L'analyse de lésions plexiformes de sujets souffrant d'HTAPi a montré l'existence d'une prolifération monoclonale endothéliale (129).

Les cellules endothéliales au sein de ces lésions présentaient des mutations somatiques associées à une diminution de l'expression protéique du récepteur au TGF- β de type II (128). Ces données suggèrent que des anomalies génétiques somatiques similaires à celles observées dans certaines néoplasies pourraient participer à la constitution des lésions histologiques proliférantes caractéristiques de l'HTAP (128,129).

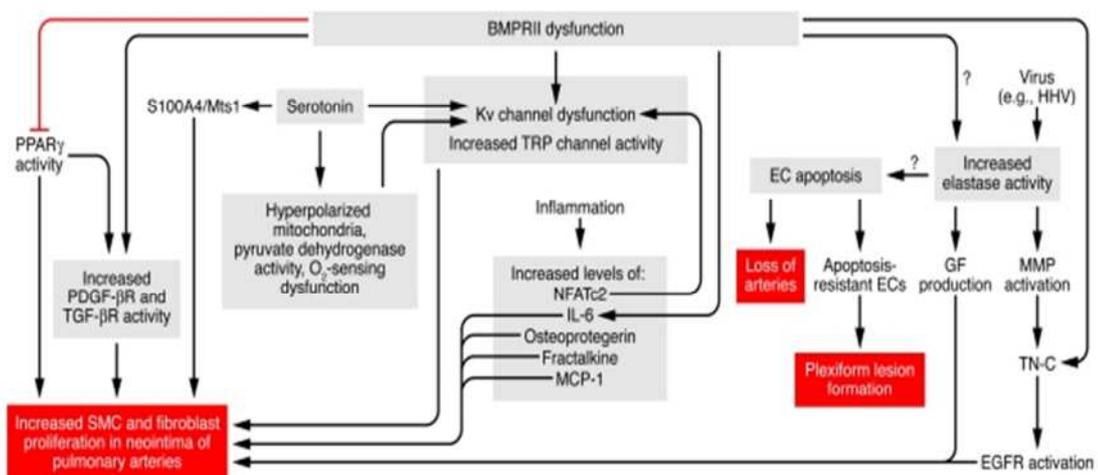


Figure 30 : Les facteurs impliqués dans la pathogenèse moléculaire de l'HTAP et leurs interactions avec le dysfonctionnement BMPRII. MCP-1, mast cell proteinase 1; TRP, transient receptor potential Ca²⁺ channels.

V.4. 3. AUTRES GENES de l'HTAP

Genès Endogline et ALK1

La maladie de Rendu-Osler, ou télangiectasie hémorragique héréditaire (THH), est une maladie génétique de transmission dominante autosomique, à pénétrance quasi-complète à l'âge de 40 ans, et dont les signes sont essentiellement d'ordre vasculaire (119, 120).

L'identification de deux gènes responsables de la maladie, endogline sur le chromosome 9q et ALK1 sur le chromosome 12q, a permis de faire progresser la compréhension physiopathologique de la maladie de Rendu-Osler, d'autant que des modèles animaux proches de la maladie humaine ont permis une approche expérimentale impossible chez l'homme (130, 131). Ces deux gènes codent pour des protéines majeures de la voie de transduction du TGF- β dans la cellule. Cette famille de facteurs de croissance contrôle de nombreux processus biologiques comme l'embryogenèse, l'organogenèse, la vasculogenèse, l'angiogenèse, l'hématopoïèse et la régulation de l'immunité (117). L'hétérogénéité génétique de la maladie de Rendu-Osler est illustrée par l'existence de ces deux gènes responsables de deux formes de la maladie (119, 120). Le gène codant pour l'endogline est responsable de la forme HHT1, et le gène ALK1 de la forme dite HHT2. Même si les tableaux cliniques sont très proches, les deux formes diffèrent par la fréquence des fistules artério-veineuses pulmonaires de la maladie, plus fréquentes pour HHT1 (119, 120).

Des analyses immunohistochimiques chez des patients atteints d'HTAP familiales ont révélé une expression vasculaire pulmonaire endothéliale d'ALK1. Ces données permettent de rajouter ALK1 au nombre des gènes associés à l'HTAP et soulignent le rôle critique de la voie de transduction du TGF- β au cours de l'HTAP (132).

Gène KCNK3

Récemment en 2013, Ma et al. a identifié le gène KCNK3 comme un nouveau acteur dans la pathogenèse des HTAP. Le gène KCNK3 code pour une famille distincte de canaux potassique qui semblent avoir un rôle crucial dans la régulation du potentiel d'action de la membrane au repos et du tonus vasculaire pulmonaire. Dans l'HTAP, le gène KCNK3 joue un rôle important dans le processus de remodelage vasculaire, car il est capable de prévenir ou d'atténuer l'apoptose (133).



Gène EIF2AK4

La MVO est une forme rare d'HTAP caractérisée par une atteinte prédominante des petites veines pulmonaires. Deux mutations sur les deux gènes appelés EIF2AK4 sont trouvées chez environ 25% des patients atteints de MVO sporadique, et la quasi-totalité des patients ayant une MVO familiale. En revanche, les connaissances actuelles laissent supposer que les personnes porteuses d'une seule mutation sur un seul gène EIF2AK4 n'auraient pas de risque de développer une MVO (134).

V.4. 4. CONSEIL CLINIQUE ET GENETIQUE

Il est recommandé de proposer un dépistage chez les parents du premier degré des sujets présentant une HTAPi (112). En plus de l'examen clinique et l'interrogatoire, ce bilan inclut classiquement une radiographie thoracique, un électrocardiogramme et une échocardiographie avec doppler.

Il est possible de rechercher des mutations du gène BMPR2 chez un patient souffrant d'HTAP et de réaliser en cas de mutation identifiée un test génétique présymptomatique chez les parents du premier degré (112). Cette attitude permet de rassurer les sujets indemnes de mutation, de limiter le dépistage aux sujets génétiquement à risque, et de proposer une intervention thérapeutique précoce chez les malades dépistés. Il est néanmoins important de souligner les difficultés techniques d'identification de ces mutations, chaque cas pouvant être caractérisé par une mutation ponctuelle située à n'importe quel niveau du gène. La pénétrance incomplète constitue une difficulté particulière ; dans les conditions actuelles, il est impossible d'éliminer complètement la possibilité d'une forme familiale en cas de résultat négatif (112).

De plus amples recherches sont nécessaires pour préciser la signification de l'identification d'une mutation chez un sujet asymptomatique. Une étude allemande a récemment démontré que dans les familles de malades, les porteurs obligatoires de mutations ont des pressions artérielles pulmonaires normales au repos, mais majorées à l'exercice, soulignant la possibilité d'une restriction vasculaire pulmonaire encore asymptomatique chez ces individus (135).

Il est important d'encadrer le conseil génétique de précautions particulières, en soulignant les incertitudes actuelles des tests et de nos connaissances (difficultés de rendre un résultat négatif, absence de facteurs prédictifs de développement de la

maladie chez les mutants BMPR2...). Il est donc indispensable de clairement informer les familles avant la mise en route d'une analyse génétique. Ces programmes de conseil génétique s'effectuent au mieux dans des équipes expérimentées dans les domaines de la génétique médicale et de la prise en charge des maladies vasculaires pulmonaires (136,137).

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

- 1. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE**
- 2. SIGNES CLINIQUES**
- 3. EXAMENS PARA-CLINIQUES**
- 4. ALGORITHME DIAGNOSTIQUE**

VI- DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

VI- 1. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

VI. 1. 1. Présentation clinique

Il n'existe pas de signes fonctionnels spécifiques de l'HTP qui se manifeste le plus souvent par une dyspnée, plus rarement par une asthénie, des douleurs thoraciques ou abdominales, des lipothymies ou des syncopes dans les formes les plus sévères (5). Occasionnellement, il peut s'agir d'hémoptysies. Ces symptômes surviennent en premier lieu à l'effort. Leur présence au repos témoigne de la sévérité de la maladie. L'HTP peut être donc complètement méconnue et se révéler par une sémiologie très variable, devenant point d'appel clinique. L'HTP évoquée sera recherchée par les examens adaptés.

L'interrogatoire recherche des facteurs de risque ou étiologiques d'HTP : antécédents familiaux d'HTP, prise d'anorexigène, antécédent de CC, connectivite, infection par le virus de l'VIH, hypertension portale, maladie thrombo-embolique, maladies respiratoires parenchymateuses.

VI. 1. 2. Dépistage chez les patients à risque

Le plus souvent l'HTP est recherchée systématiquement par l'ETT devant une pathologie connue et pouvant être associée ou directement responsable de l'HTP (138). La révélation d'une CC par une HTP est exceptionnelle aujourd'hui dans les pays avec des services de santé développés. Les CC avec shunt gauche-droite s'expriment vers l'âge de 1 à 3 mois, lors de la baisse des RVP et l'augmentation du shunt gauche-droite, par des signes d'insuffisance cardiaque globale. Cette HTP peut être méconnue dans les milieux sociaux défavorisés. Elle peut être aussi peu symptomatique chez des enfants dont les RVP restent anormalement élevées.

Cela peut être le cas chez certains enfants comme ceux atteints d'une trisomie 21. Chez ces enfants la prudence s'impose ; une ETT à la recherche d'une CC est systématique (139).

VI- 2. SIGNES CLINIQUES

Aucun signe clinique n'est spécifique de l'HTP. Son expression clinique peut être longtemps silencieuse. Chez le petit enfant, le point d'appel peut être une anorexie associée à un retard de croissance staturo-pondéral.

Chez le plus grand enfant, une HTP peut se révéler par des signes fonctionnels. Le plus souvent il s'agit de formes graves et déjà évoluées. Les symptômes respiratoires sont au premier plan, en particulier à l'effort : dyspnée, douleur ou oppression thoracique. Les hémoptysies sont rares et tardives, tout comme la cyanose, et retrouvées dans les formes sévères et évoluées. L'asthénie ou l'irritabilité peuvent être une première manifestation.

En revanche la syncope à l'effort est une manifestation clinique révélatrice fréquente chez l'enfant. Toute syncope ou malaise sévère à l'effort doit faire pratiquer une échocardiographie à la recherche d'une HTP. La révélation d'une HTP par des signes d'insuffisance cardiaque droite est exceptionnelle chez l'enfant ⁽¹³⁹⁾.

L'auscultation cardiaque peut retrouver précocement un éclat de B2, un souffle d'insuffisance tricuspide. La turgescence jugulaire, l'hépatomégalie, les œdèmes périphériques et l'ascite sont des signes plus tardifs de la maladie. L'auscultation pulmonaire est généralement normale. L'examen physique peut également retrouver des signes en rapport avec l'étiologie ⁽¹³⁹⁾. Certains enfants peuvent présenter des crises graves d'HTP, dont certaines sont responsables d'un arrêt cardiaque ⁽¹⁴⁰⁾.

VI. 3. EXAMENS PARA-CLINIQUES

VI. 3. 1. EXAMENS A VISEE DIAGNOSTIQUE

1. RADIOGRAPHIE THORACIQUE

Les signes radiographiques dépendent du mécanisme de l'HTP et de l'étiologie. Lorsqu'il s'agit d'une CC avec shunt gauche-droite et hyper-débit, la cardiomégalie est nette par dilatation de l'oreillette droite et du ventricule droit, et la vascularisation pulmonaire est augmentée (**figure 31**).



Figure 31 : Radiographie du thorax (face) chez un nourrisson de 9 mois atteint d'une CC type CIV large avec hyperdébit pulmonaire (HTAP) : cardiomégalie, protrusion de l'arc moyen gauche, hypervascularisation pulmonaire (image personnelle).

Lorsque l'HTAP est en rapport avec des RVP élevées, la cardiomégalie est moindre voire inexistante, le tronc pulmonaire est dilaté sur l'arc moyen gauche, les vaisseaux pulmonaires sont dilatés aux hiles (diamètre > 16 mm), et la vascularisation pulmonaire est pauvre en périphérie (**figure 32 A, B**).

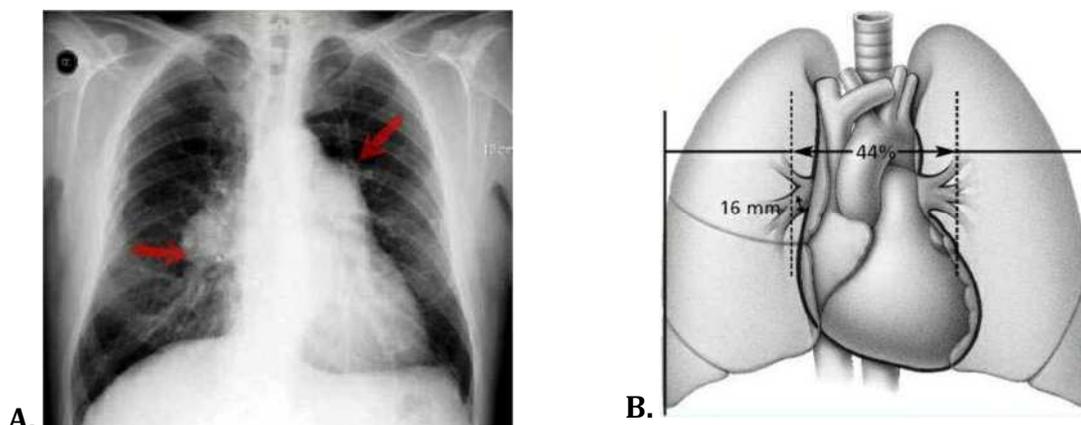


Figure 32: 32.A. radiographie du thorax (face) chez un patient atteint d'HTP : cardiomégalie, protrusion de l'arc moyen gauche. 32.B : Illustration de la mesure du diamètre inter-lobaire (> 16 mm).

Si la cause est post-capillaire, l'image est celle d'un œdème pulmonaire interstitiel avec un aspect de «poumon brouillard» avec un parenchyme pulmonaire réticulé (141). La radiographie pulmonaire permet d'analyser le parenchyme pulmonaire à la recherche d'une pathologie pulmonaire responsable de l'HTP (10). Une radiographie thoracique normale n'élimine pas le diagnostic (141).

2. ELECTROCARDIOGRAMME (ECG)

L'électrocardiogramme (**figure 33**) n'est ni sensible ni spécifique du diagnostic d'HTP. Il ne peut donc être utilisé comme un examen de dépistage, mais il est évocateur d'HTP s'il met en évidence des signes d'hypertrophie ventriculaire et auriculaire droite : une déviation axiale droite (aspect S1Q3), une hypertrophie auriculaire droite (ondes P amples en DII-DIII, bifides en V1), une hypertrophie ventriculaire droite (grande onde R en précordial droit, bloc de branche droit) et des troubles secondaires de repolarisation dans les dérivations droites (139, 142). L'ECG peut mettre en évidence des troubles du rythme supra-ventriculaires (flutter, arythmie complète par fibrillation auriculaire) qui se voient plus volontiers dans les formes sévères et anciennes, et sont le témoin de la sévérité de la maladie (143).

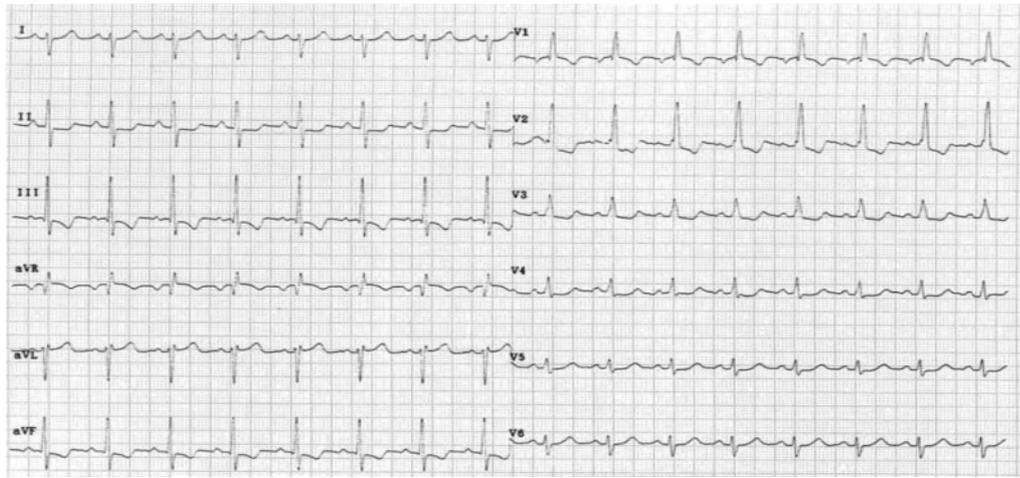


Figure 33 : Electrocardiogramme d'HTP :
Ondes P amples en DII, DIII, ondes R en précordial droit, bloc de branche droit, troubles secondaires de la repolarisation dans les dérivations droites.

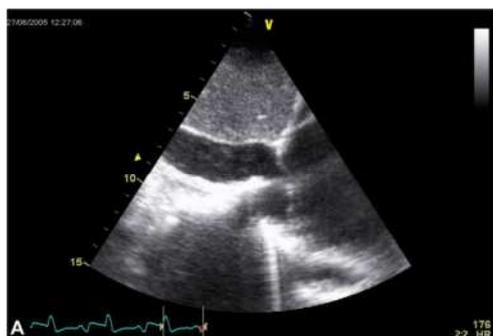
3. ECHOCARDIOGRAPHIE-DOPPLER TRANS-THORACIQUE (ETT)

C'est un examen fondamental tant pour le diagnostic positif d'HTP, que pour l'évaluation de sa gravité et la recherche étiologique. Il est d'une bonne sensibilité chez l'enfant dont l'échogénicité est bonne.

L'examen échocardiographique comporte 3 aspects : Tout d'abord, l'analyse morphologique apprécie le retentissement de l'HTP sur les cavités droites, principalement en quantifiant leur dilatation. Ensuite, l'analyse hémodynamique permet d'estimer les différents paramètres mesurés lors d'un cathétérisme invasif. Il s'agit principalement de l'évaluation des PAP, de la pression auriculaire droite (POD), des RVP, et de l'index cardiaque. Enfin, la troisième phase de l'échographie consiste en une analyse fonctionnelle du VD.

3. 1. Analyse morphologique

L'élévation de la PAP retentit en amont sur les cavités droites, et leur étude morphologique est donc la première partie de l'examen échocardiographique. Les cavités droites seront explorées depuis les veines caves jusqu'à l'AP, à partir des voies d'exploration classiques que sont la coupe parasternale, grand et petit axe, la voie apicale, quatre et deux cavités centrée sur le VD, et la voie sous-costale (**figure 35**).



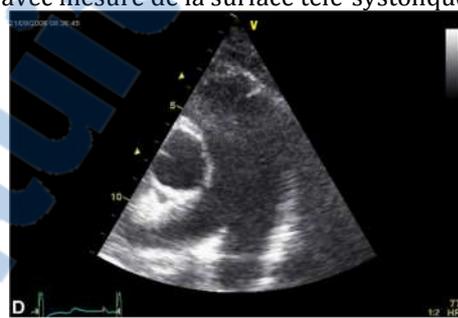
A : VCI dilatée vue par voie sous costale.



B : OD dilatée avec mesure de la surface télé-systolique.



C : VD dilaté avec mesure des diamètres télé-diastoliques en 4C



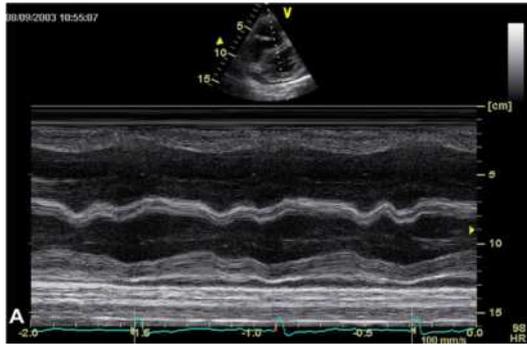
D : AP dilatée vue par voie para-sternale petit axe.

Figure 34. Analyse morphologique : dilatation des cavités droites (VCI : Veine cave inférieure (A), OD : oreillette droite (B), VD : ventricule droit (C), AP : artère pulmonaire (D)).

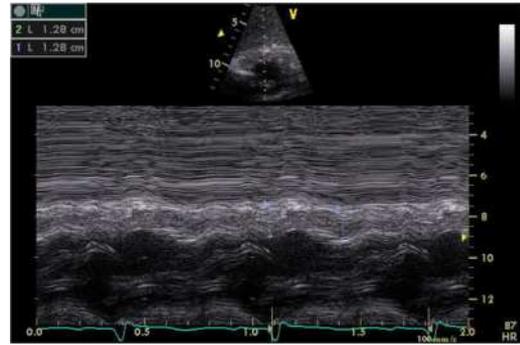
La dilatation cavitaire ainsi que l'hypertrophie pariétale du VD sont de règle chez les patients atteints d'HTP. La dilatation du VD induit un aplatissement, puis une inversion de la courbure septale, avec un mouvement septal paradoxal (**Figure 35**).

De plus, il existe parfois un épanchement péricardique, dont la présence est un facteur de mauvais pronostic. La quantification de la dilatation des cavités droites se fait par la mesure de l'AP, des diamètres et surface de l'OD, des diamètres et surfaces ventriculaires droits et de la VCI et de ses variations respiratoires (**Figure 34**).

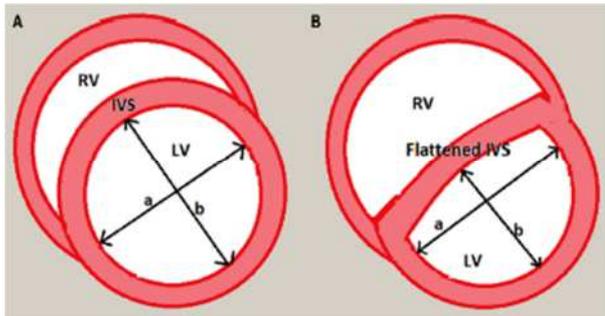
À partir des mesures de diamètres cavitaires, on peut calculer le rapport entre le diamètre du VD et celui du VG mesurés en télé-diastole en 4 cavités (VD/VG normale < 0,6). On peut aussi calculer l'index d'excentricité du VG (**figures 34,35**). Ces indices sont résumés dans l'**annexe 2**.



A : Courbure septale paradoxale en mode TM transventriculaire. Notez la présence d'un épanchement péricardique postérieur.



B : Hypertrophie pariétale du VD



C : mesure de l'index d'excentricité.

En coupe «petit axe» sur les ventricules, positionnés sur les piliers mitraux, Elle donne une indication du rapport des pressions de chaque côté du septum.

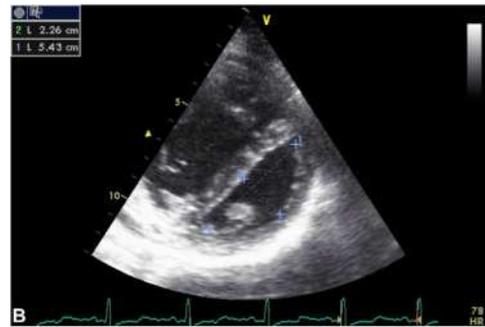


Figure 35 : Appréciation du degré d'inversion de la courbure septale en TM (A) et en 2D (B) avec mesure de l'index d'excentricité (C).

3. 2. Analyse hémodynamique

3. 2.1. Estimation de la PAP

L'un des premiers intérêts de l'échographie est d'estimer le niveau de l'HTP.

L'ETT par méthode Doppler permet d'évaluer correctement les PAP en appliquant l'équation de Bernoulli simplifiée à la fuite tricuspide, le plus souvent présente dans ces situations (**annexe 2**).

La méthode classique à partir du flux d'insuffisance tricuspide (IT) estime la PAP systolique (PAPs) (^{144,145}), dont on sait qu'elle augmente avec l'âge, et avec l'indice de masse corporelle (¹⁴¹) (**Figure 36**).

L'IT est présente dans 90 % des cas si la PAPs est supérieure à 35 mmHg alors qu'elle n'est présente que dans 60 % des cas lorsque la PAPs est normale (¹⁴¹).

Les corrélations avec l'hémodynamique sont excellentes chez l'adulte, à la fois pour la PAPs et pour la PAPd (¹⁴⁶).

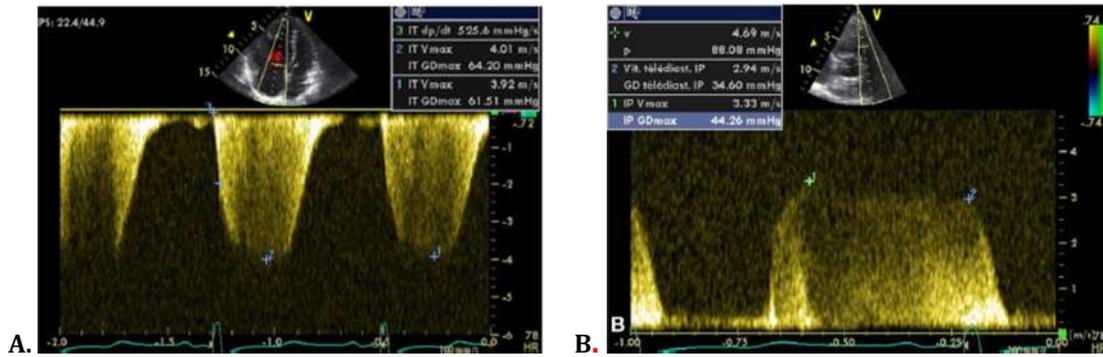


Figure 36. A. Évaluation des PAP à partir du flux d'IT. B. Évaluation des PAP à partir du flux d'IP.

En l'absence d'IT correctement enregistrable, on peut étudier les flux pulmonaires (**Figure 36.B**). À partir du flux d'insuffisance pulmonaire (IP), on peut mesurer les gradients protodiastolique et télédiastolique qui permettent respectivement d'estimer la PAP moyenne et la PAP diastolique ; la PAP systolique se dérive ensuite par la formule suivante : $PAP\ syst = 3\ PAP\ moy - 2\ PAP\ diast$.

Le flux éjectionnel pulmonaire permet de mesurer le temps d'accélération pulmonaire (TAP). Un TAP supérieur à 130 ms a une bonne valeur prédictive négative, alors qu'un TAP court (< 90 ms) évoque l'existence d'une HTP (**annexe 2**).

L'évaluation des RVP peut se faire par la formule d'Abbas ⁽¹⁴⁷⁾ :

$RVP = Vmax\ IT\ (m/s) / \int \text{temps vitesse sous pulmonaire (cm)}$.

Les RVP sont élevées lorsque l'indice est supérieur à 0,2 ^(148, 149).

3. 2.2. Estimation de la pression de l'OD (POD)

Celle-ci se fait généralement à partir du diamètre de la VCI et de l'amplitude de ses variations respiratoires ⁽¹⁵⁰⁾. Le doppler tissulaire permet lui aussi une approche de la POD ⁽¹⁵¹⁾ (**Annexe 2**).

3. 3. Appréciation de la fonction ventriculaire droite

La troisième phase de l'ETT consiste à apprécier le retentissement fonctionnel de l'HTP sur le cœur droit, et, pour ce faire, plusieurs paramètres sont à notre disposition. Il faut souligner que la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative de ces différents indices varient, ce qui laisse à penser que l'utilisation de plusieurs index est utile chez ces patients pour une estimation fiable de la fonction ventriculaire droite ^(152,153).

3.1. Fraction de raccourcissement en surface du VD (FRS)

La FRS a longtemps été un des seuls paramètres échocardiographiques d'évaluation de la fonction VD. Mesurée en 4 cavités, le traçage du contour endocardique est souvent difficile à cause des nombreuses trabéculations de la pointe du VD. L'amélioration de l'imagerie, les techniques de détection automatique des contours et l'utilisation couplée d'agents de contraste améliorent la sensibilité de ce paramètre (154,155).

3.2. Excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide (TAPSE)

L'amplitude de l'excursion systolique de l'anneau tricuspide dans sa portion latérale est un paramètre très simple à mesurer, que ce soit en TM, ou en mode tissue tracking dérivé du doppler tissulaire. Sa valeur normale est de l'ordre de 16 à 25 mm, et cet indice a une bonne corrélation avec différentes méthodes d'évaluation de la FEVD (156) (annexe 2).

3.3. Indice de performance myocardique ou indice de Tei

Décrit par Tei, cet index est considéré comme un marqueur de la fonction ventriculaire globale, à la fois systolique et diastolique au niveau des deux ventricules (157). Il s'avère être un facteur pronostique indépendant dans l'HTP (157,158). (annexe 2).

3.4. dP/dt

L'étude du flux d'insuffisance tricuspide permet d'estimer le dP/dT qui correspond en hémodynamique au pic maximum de la dérivée première de la pression ventriculaire et qui est considéré comme un index de contractilité (159) (annexe 2).

3.5. Paramètres dérivés de l'étude des mouvements pariétaux

Le doppler tissulaire permet de mesurer les vitesses de déplacement des parois myocardiques et notamment les vitesses de déplacement longitudinal de la paroi libre du VD en coupe 4 cavités (Annexe 2). Il permet également le calcul de paramètres de déformation myocardique tels que strain et strain rate (160).

Vélocité de l'onde S de l'anneau tricuspide en DTI: Explore également la contraction longitudinale du VD. Le pic de S est bien corrélé avec la mesure de la fonction VD par IRM cardiaque. Un pic de S inférieur à 11,5 cm/s signe l'existence d'une dysfonction ventriculaire droite (FEVD < 45 %) avec une sensibilité de 90 % et

une spécificité de 85 % (**annexe 2**). D'autres outils sont en cours de validation comme le 2D strain dont la valeur normale est de -30 % (**annexe 2**). (160).

Au terme de l'évaluation de ces différents critères, la probabilité du diagnostic d'HTP peut être déterminée comme le proposent les recommandations européennes 2015 (**tableau 7**) (28).

Tableau 7 : Critères échocardiographiques de dépistage de l'HTP (27,28).

Vmax IT (m/s)	PAPs estimée (mmHg) (a)	Présence d'autres signes échocardiographiques d'HTP (b)	Probabilité échocardiographique d'HTP	Niveau des recommandations/ niveau de preuve
≤ 2.8 ou non mesurable	≤ 36	Non	Faible	I - B
≤ 2.8 ou non mesurable	≤ 36	Oui	Intermédiaire	Ia - C
2.9 - 3.4	37 - 50	Non		Ia - C
2.9 - 3.4	37 - 50	Oui	Haute	I - B
> 3.4	> 50	Non requises		

(a) Hypothèse d'une POD normale de 5 mmHg.

(b) Les signes d'échocardiographie d'au moins 2 catégories différentes (A / B / C) de la liste ci-dessous doivent être présents pour modifier le niveau de probabilité échocardiographique de l'HTP.

(b) Autres signes échocardiographiques d'HTP	A. Ventricules	B. Artère pulmonaire	C. VCI et OD
	<ul style="list-style-type: none"> - Dilatation du VD : Rapport diamètre VD/VG > 1 - Forme anormale et mouvement paradoxal du SIV : Index d'excentricité du VG en systole ou en diastole > 1.1 	<ul style="list-style-type: none"> - TAP court < 105 ms et/ou aspect de crochetage de la portion descendante du flux pulmonaire - Augmentation de la vitesse de l'IP : Régurgitation pulmonaire précoce > 2.2 m/s - Dilatation de l'AP : Diamètre de l'AP > 25 mm 	<ul style="list-style-type: none"> - Dilatation de l'OD : Surface de l'OD > 18 cm² - Dilatation de la VCI : Diamètre VCI > 21 mm avec régression du collapsus inspiratoire (< 50%)

4. CATHETERISME CARDIAQUE DROIT (annexe 3)

Le cathétérisme cardiaque droit est la méthode de référence car il mesure directement la pression dans l'artère pulmonaire. Il permet de calculer les résistances pulmonaires et le débit cardiaque. Il est d'une aide précieuse pour déterminer le degré de réactivité et réversibilité des RVP : réponse à l'oxygène ou à des molécules vaso-actives (NO inhalé ou époprosténol) (28). Ces réponses peuvent être fondamentales lors d'une décision de stratégie thérapeutique ou d'évaluation pronostique, en montrant le caractère non fixé des RVP.

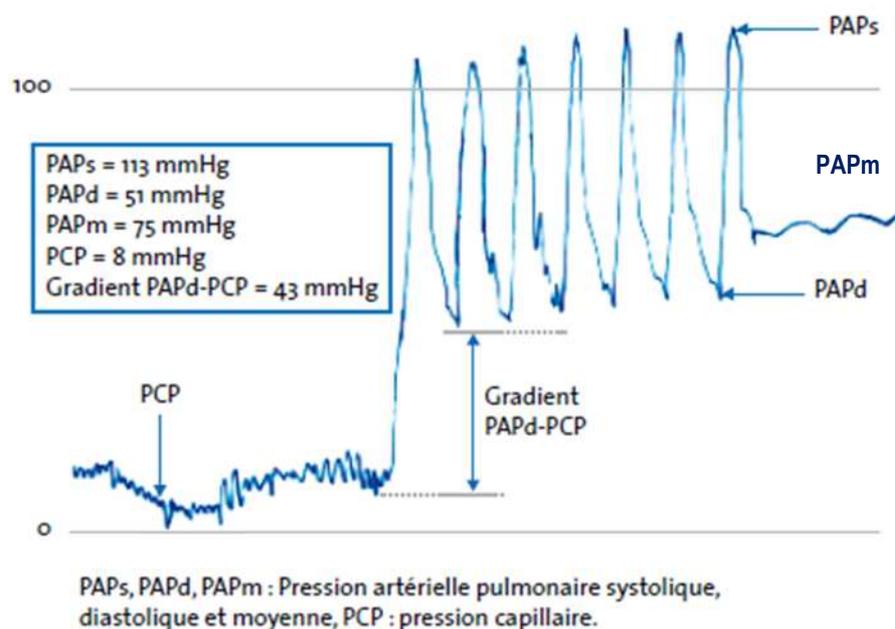


Figure 38 : Cathétérisme cardiaque droit retrouvant une HTAP pré-capillaire sévère : Pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) normale (< 15 mmHg) et une augmentation du gradient entre PAPd et la pression capillaire pulmonaire bloquée (PCP) (138).

Chez l'enfant, le cathétérisme nécessite une sédation ou une anesthésie générale (161). Il doit être réalisé dans des centres spécialisés en cardiologie pédiatrique avec des opérateurs entraînés. Cette méthode invasive chez le petit enfant n'est pas sans risque et impose de bien évaluer les bénéfices avant de la réaliser (162) (annexe 3). De plus la sédation ou l'anesthésie générale modifient les conditions physiologiques et peuvent perturber les résultats rendant leur interprétation délicate. Aussi, on peut être amené à traiter une HTP sévère chez le petit enfant sans cathétérisme (27,28).

5. Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) et gazométrie artérielle

Les EFR et les gaz du sang permettent avant tout d'exclure une HTP associée à une insuffisance respiratoire chronique et/ou une hypoxémie. Elles permettent également de déterminer l'importance des répercussions de la maladie sur les échanges gazeux.

Les patients ayant une HTP isolée présentent pour la plupart un déficit ventilatoire restrictif discret ⁽¹⁶³⁾. Dans l'HTAP, il y a habituellement une diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone et une hypoxémie légère à modérée est retrouvée à la mesure des gaz du sang. De manière quasi constante, il existe une hypocapnie (du fait d'une hyperventilation).

L'hypoxémie peut être sévère chez les patients ayant un shunt droit-gauche. Celui-ci peut être objectivé lors des tests en hyperoxie, même en l'absence de CC ou d'ouverture d'un foramen ovale. Les désaturations nocturnes sont également très fréquentes ; pour cette raison, une oxymétrie nocturne (voire une polysomnographie) est indiquée en cas de suspicion clinique de syndrome d'apnées du sommeil ⁽¹⁶³⁾.

VI.3. 2. EXAMENS A VISEE ETIOLOGIQUE

1. TOMODENSITOMETRIE (TDM) CARDIO-THORACIQUE

Le scanner thoracique a peu de place dans l'exploration de l'HTP de l'enfant. En cas d'HTP, l'angioscanner peut retrouver une dilatation des AP proximales (**figure 38**).

L'angioscanner haute résolution est essentiel au diagnostic étiologique dans certaines situations.

L'étude du parenchyme pulmonaire recherche un emphysème et/ou une pathologie interstitielle associée, et des signes évocateurs de MVO ou de l'HCP (épaississement des septas inter-lobulaires, nodules flous centrolobulaires, verre dépoli, adénopathies, épanchements pleuraux) (**figure 39**).

Il permet de préciser la topographie et l'accessibilité chirurgicale des obstructions vasculaires dans le cas d'HTP post-emboliques (**figure 40**) ⁽¹⁴¹⁾.

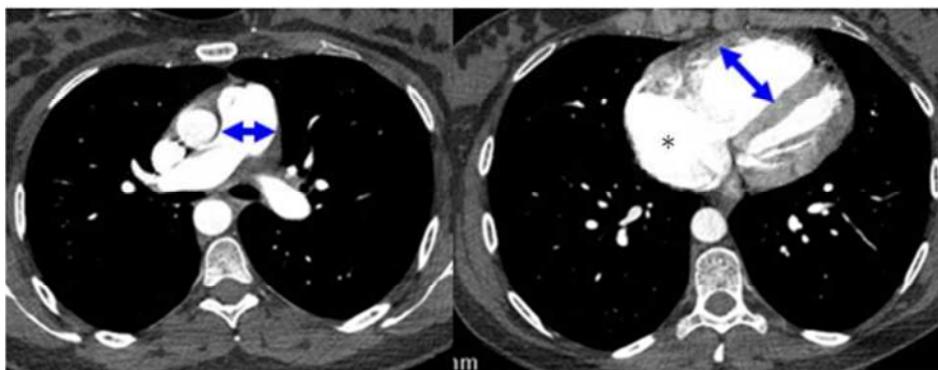


Figure 38 : TDM thoracique d'un patient ayant une HTAP
Diamètre du tronc de l'AP supérieur à celui de l'aorte ;
Dilatation de l'oreillette droite (*), du VD avec compression du VG (138).



Figure 39 : Maladie veino-occlusive pulmonaire (MVO) : TDM thoracique mettant en évidence des zones de verre dépoli, des épaissements des septas et des nodules flous (138).

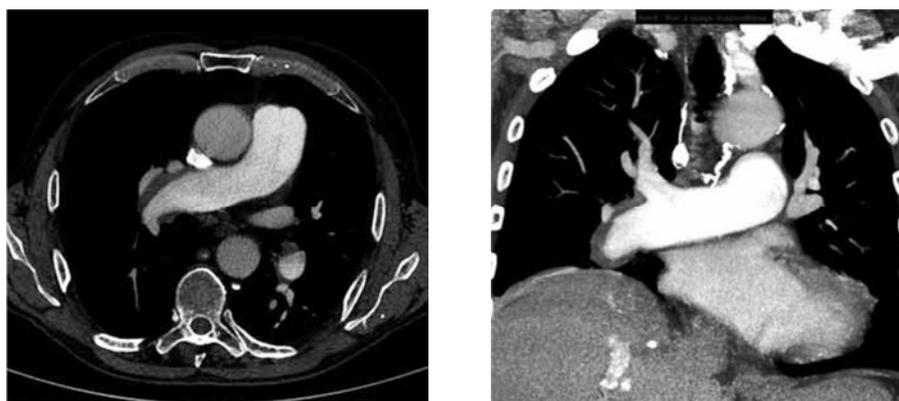


Figure 40 : Angioscanner thoracique d'une HTP post-embolique:
thrombi pariétalisés au niveau de l'artère pulmonaire droite (138).

2. IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE (IRM) CARDIAQUE

L'IRM cardiaque fournit une évaluation directe de la taille, la morphologie et le fonctionnement du VD (**figure 42**) et permet une évaluation non invasive du volume d'éjection, du débit cardiaque, de la distensibilité des AP et de la masse du VD (164,165).

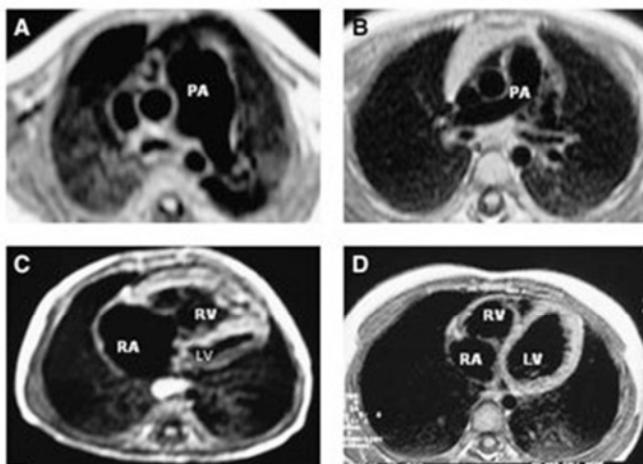


Figure 41 : IRM cardiaque chez un enfant atteint d'HTAP idiopathique

On visualise une dilatation significative du tronc artériel pulmonaire chez le patient atteint d'HTAP (A) comparativement avec un sujet contrôle (B). Il existe une dilatation importante de l'OD avec une hypertrophie du VD chez le patient atteint d'HTAP (C) comparativement avec le sujet contrôle (D). PA : artère pulmonaire, RA : oreillette droite, RV : ventricule droit, LV : ventricule gauche (165).

3. SCINTIGRAPHIE PULMONAIRE DE VENTILATION ET DE PERFUSION

Une scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion n'est pas réalisée de manière systématique chez l'enfant. L'examen doit être effectué chez les patients avec HTP afin de dépister une HTP thromboembolique chronique, puisque sa sensibilité (90-100 %) est meilleure que celle de la TDM (**figure 43**). Dans l'HTP, l'examen peut être normal, mais il peut aussi montrer de petits déficits périphériques de perfusion (141).

4. AUTRES EXAMENS

Échographie abdominale

Elle est utile pour le diagnostic de cirrhose hépatique et/ou d'hypertension portale (166).

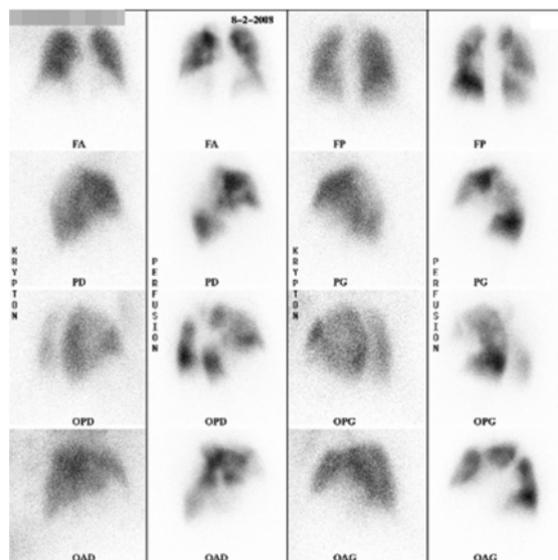


Figure 42 : Scintigraphie pulmonaire de ventilation et perfusion retrouvant des défauts de perfusion systématisés non concordants en ventilation chez un patient avec une HTPPEC

Examens biologiques

Les examens biologiques ont leur place essentiellement dans les formes d'HTP sans étiologie retrouvée à la recherche d'une maladie inflammatoire, immunologique, génétique ou hématologique (bilan auto-immun, VIH, BMPR2). Le dosage du taux plasmatique BNP/NT-proBNP n'a pas de place pour le diagnostic positif ni étiologique (167). Il est considéré comme critère d'évaluation pronostique de l'HTP (**annexe 4**) (28). Le bilan sanguin comporte, en plus des examens hématologiques et biologiques de base, un dosage des hormones thyroïdiennes, sérologie VIH, un bilan auto-immun (recherche d'anticorps anti-nucléaires). Un bilan de thrombophilie est réalisé en cas d'HTP post-embolique. Le bilan biologique standard est classiquement normal dans l'HTP, mais dans les formes sévères, certaines anomalies peuvent être retrouvées: thrombopénie modérée, anémie avec présence de schizocytes, insuffisance rénale, anomalies du bilan hépatique (cytolyse et cholestase).

VI.3. 3. ALGORITHME DIAGNOSTIQUE (figure 43)

Les sociétés européennes de cardiologie et de pneumologie ont publié conjointement en 2015 des recommandations sur le diagnostic et la prise en charge des patients atteints d'HTP. Ces recommandations résument les progrès importants réalisés dans la compréhension de la physiopathologie, la prise en charge diagnostique et thérapeutique de cette maladie. Un algorithme diagnostique a été proposé (27,28).

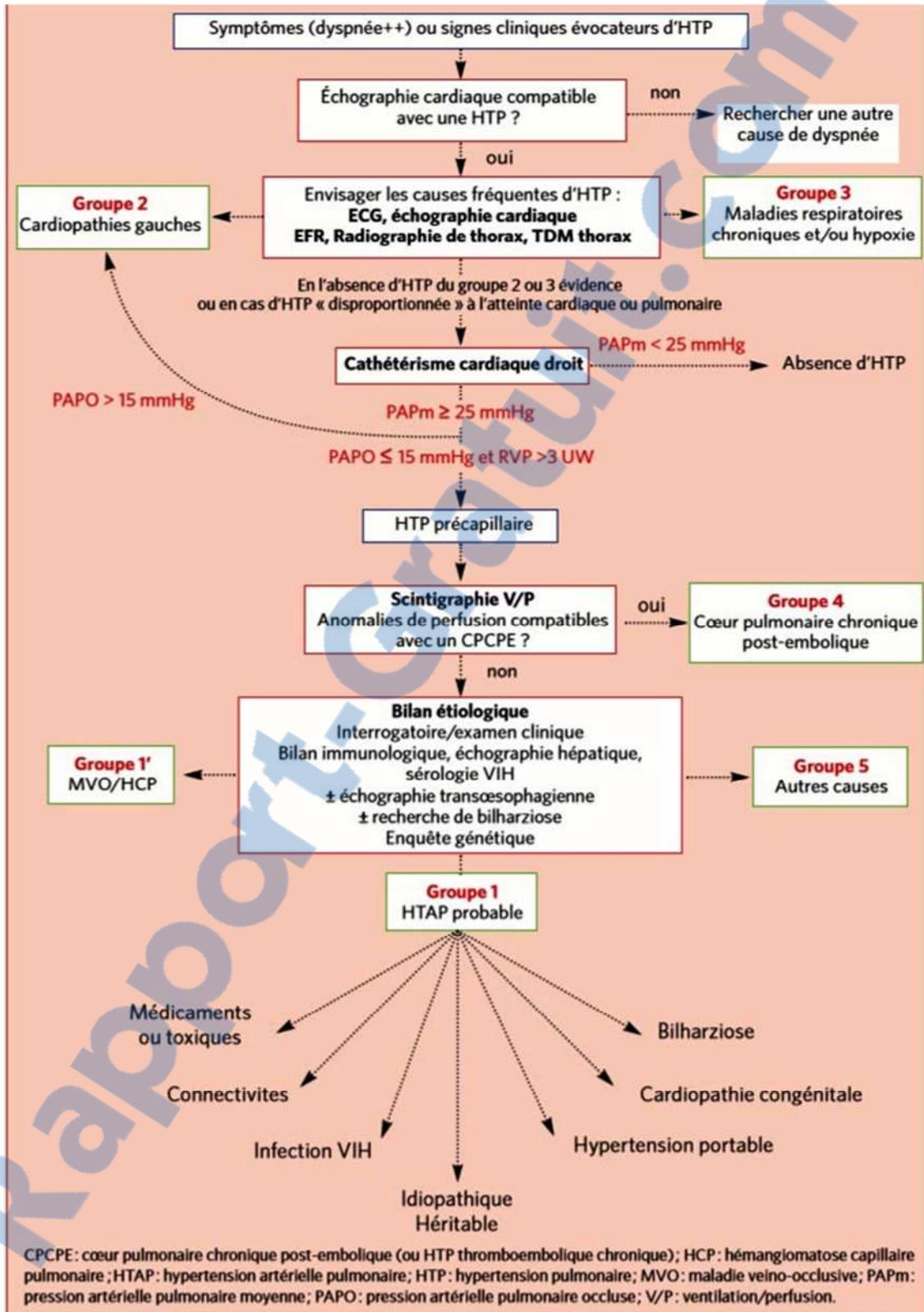


Figure 43 : Algorithme diagnostique devant une suspicion d'HTP (Guidelines ESC/ERS 2015)

VII. EVALUATION DE LA SEVERITE (classe de risque)

Dès le diagnostic d'HTP établi, il est indispensable d'évaluer soigneusement les éléments du pronostic. Ce diagnostic de sévérité va déterminer le choix de la stratégie thérapeutique initiale et permettre de poser des repères pour surveiller l'évolution sous traitement (**tableau 8**). Le pronostic est en partie déterminé par la condition pathologique associée. Ainsi, l'HTAPi est par exemple de sombre pronostic (27,28).

Tableau 8 : Evaluation du risque : recommandations ESC/ERS 2015

	Risque faible	Risque intermédiaire	Risque élevé
Signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite	Non	Non	Oui
Aggravation progressive des symptômes	Non	Lente	Rapide
Syncope	Non	Occasionnelles	Fréquentes
Classe fonctionnelle NYHA	I-II	III	IV
Distance parcourue au test de marche de 6 minutes	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Épreuve fonctionnelle à l'exercice (EF-X)	Pic VO ₂ > 15 ml/min/kg (> 65 % de la prédite) Pente VE/VCO ₂ < 36	Pic VO ₂ 11-15 ml/min/kg (35-65 % de la prédite) Pente VE/ VCO ₂ : 36-44,9	Pic VO ₂ < 11 ml/min/kg (< 35 % de la prédite) Pente VE/ VCO ₂ ≥ 45
BNP/NT-pro-BNP	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1 400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1 400 ng/l
Échocardiographie ou IRM cardiaque	Surface OD < 18 cm ² Absence d'épanchement péricardique	Surface OD : 18-26 cm ² Épanchement péricardique absent ou minime	Surface OD > 26 cm ² Épanchement péricardique
Cathétérisme cardiaque droit	POD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 l/min/m ² SvO ₂ > 65 %	POD 8-14 mmHg IC 2,0-2,4 l/min/m ² SvO ₂ : 60-65 %	POD > 14 mmHg IC < 2,0 l/min/m ² SvO ₂ < 60 %

NYHA: New York Heart Association; Pic VO₂: consommation d'oxygène au pic d'exercice; VE/VCO₂: équivalent respiratoire en CO₂; BNP: Brain Natriuretic Peptide; NT-pro-BNP: N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide); OD: oreillette droite; POD: pression auriculaire droite; IC: index cardiaque; SvO₂: saturation en oxygène du sang veineux mêlé.

La gravité de l'HTP est appréciée par des éléments fonctionnels, cliniques, biologiques, échographiques ou hémodynamiques témoignant tous de l'installation d'une insuffisance ventriculaire droite (IVD) (168).

VII.1. ÉVALUATION CLINIQUE

Une progression rapide des symptômes, une dyspnée stade III ou IV, la survenue de syncopes ou de signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite sont de mauvais pronostic. La classe fonctionnelle NYHA /OMS reste un facteur pronostique très important (**tableau 9**).

Tableau 9 : Classification fonctionnelle OMS/NYHA de l'HTP
(Recommandations ESC/ERS 2015)

I.	Absence de limitation de l'activité physique	Les activités physiques habituelles n'induisent pas de dyspnée ou de fatigue excessive, de douleurs thoraciques ou de sensations lipothymiques.
II.	Limitation légère de l'activité physique	Les activités physiques habituelles induisent une dyspnée ou une fatigue excessive, des douleurs thoraciques ou des sensations lipothymiques. Il n'y a pas de gêne au repos.
III.	Limitation importante de l'activité physique.	Il n'y a pas de gêne au repos, mais les activités physiques, même légères, induisent une dyspnée ou une fatigue excessive, des douleurs thoraciques ou des sensations lipothymiques.
IV.	Incapacité de mener une activité physique.	Il y a des signes d'insuffisance cardiaque droite. Une dyspnée et/ou une fatigue peut être présente même au repos. Les symptômes sont augmentés par n'importe quelle activité physique.

VII.2. EVALUATION FONCTIONNELLE

VII.2. 1. Test de la marche de 6 minutes (TM6)

Technique simple, peu coûteuse, reproductible, exposant peu les patients au risque de lipothymie ou de syncope, permettant d'évaluer la capacité fonctionnelle à l'exercice, de contrôler l'évolution de la maladie et de mesurer la réponse thérapeutique (163,169). Usuellement associé au score de Borg permettant l'évaluation subjective du degré de la dyspnée (figure 44) (28).

La distance parcourue est corrélée à la gêne fonctionnelle du patient (163). C'est le reflet des activités de la vie quotidienne.

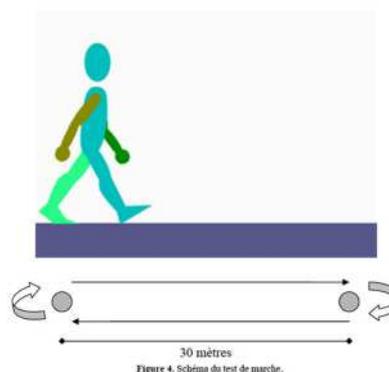
Les résultats sont exprimés en pourcentage de la valeur théorique attendue pour le patient en fonction de sa taille, son poids et son âge (170). Le déroulement du test, les normes et les résultats attendus sont précisés dans l'annexe 5.

Ce test a le mérite d'introduire une «standardisation» pour évaluer la tolérance à l'effort et quantifier le degré de désaturation en oxygène. Son application à l'enfant doit tenir compte de certains facteurs comme la motivation, la coopération et le développement staturo-pondéral (171,172). Il est admis que ce test est faisable à partir de 7 ans, mais certaines équipes ont pu l'appliquer dès l'âge de 4 ans.

Échelle de Borg

Score	Sensation/Symptôme
0	Absolument rien
0,5	Très très faible (à peine décelable)
1	Très faible
2	Faible (légère)
3	Moderée
4	Assez forte
5	Forte
6	
7	Très forte
8	
9	
10	Très très forte (maximale)

Valeurs seuil de mauvais pronostic :
 < 300 mètres
 Désaturation en O₂ > 10 %



ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002

Figure 44 : Test de la marche de 6 minutes (TM6).

VII.2. 2. Épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR)

L'évaluation des capacités à l'exercice est importante et comprend la mesure de la distance parcourue au TM6 au diagnostic et sous traitement, et éventuellement la mesure de la consommation en oxygène au pic de l'exercice (VO₂max) ; ce dernier examen peut toutefois être contre-indiqué pour des patients graves ou instables (173). Les paramètres évalués lors des EFR et leurs interprétations en cas d'HTP sont précisés dans l'annexe 6.

VII.3. EVALUATION ECHOCARDIOGRAPHIQUE ET HEMODYNAMIQUE

VII.3. 1. Echocardiographie

L'échocardiographie permet une évaluation de la tolérance de l'HTP par l'analyse de l'adaptation du VD. L'étude volumétrique et fonctionnelle du VD est difficile (174).

Des indices échocardiographiques de mauvais pronostic, ainsi que des altérations de la fonction VG ont été rapportés chez l'adulte (175,176), mais pas chez l'enfant. Sont considérés comme facteur de mauvais pronostic l'existence d'un épanchement péricardique, la dilatation importante de l'OD, le degré d'excentricité de la courbure septale, le temps d'éjection ventriculaire droit, et l'élévation de l'indice de Tei (175) (annexe 2). Il sera intéressant d'étudier l'apport supplémentaire des paramètres de fonction ventriculaire droite dérivés des nouvelles techniques.

VII.3. 2. Cathétérisme cardiaque droit

Au plan hémodynamique, la POD, le débit cardiaque, les RVP et la saturation du sang veineux mêlé en O₂ sont corrélés au pronostic. La constatation d'une POD élevée (supérieure à 15 mmHg) ou d'un index cardiaque abaissé (≤ 2 L/min/m²) est corrélé à une survie moins bonne des patients (27).

Une réponse positive au test au NO, indique une forme d'HTAP de bon pronostic sous réserve d'une amélioration persistant dans le temps avec un traitement par inhibiteurs calciques à forte dose. Il faut souligner que le niveau de PAP, considéré isolément, n'est pas un facteur déterminant du pronostic (27,28).

VII.4. EVALUATION BIOLOGIQUE

Concernant les marqueurs biochimiques, le dosage initial du peptide natriurétique (BNP ou NT-proBNP) et son évolution sous traitement sont corrélés au pronostic. Hyperuricémie, élévation persistante de la troponine T et hyponatrémie sont des facteurs de mauvais pronostic (177).

Le peptide natriurétique de type B (BNP) sérique et N-terminal (NT-proBNP) sont sécrétés par des cardiomyocytes en réponse à un stress pariétal atrial ou ventriculaire dû à une surcharge pression ou volume. Bien que leur sécrétion proportionnelle et leur dépendance à l'âge soient similaires, le NT-proBNP a une demi-vie plus longue que le BNP (118 min contre 18 min) (167).

Troponine T (TnT) est un marqueur de lésion des cellules myocardiques. Les NT-proBNP / BNP et TnT à haute sensibilité sont des biomarqueurs pronostiques validés chez les adultes (178).

Dans une méta-analyse de 25 petites études pédiatriques, le NT-proBNP, la classe fonctionnelle de l'OMS, la pression auriculaire moyenne, l'index cardiaque et la réponse vasodilatatrice aiguë ont été identifiés comme des facteurs pronostiques significatifs dans la HTP pédiatrique (179).

L'évaluation périodique de ces biomarqueurs est recommandée, car la dynamique de leurs concentrations est souvent plus indicative sur la sévérité et la progression de l'HTAP que leurs valeurs absolues (178).

VIII- PRONOSTIC, SURVIE

L'amélioration majeure de la mortalité et la morbidité des enfants atteints d'HTAP sévère des malformations cardiaques est la prise en charge chirurgicale précoce, dans les premiers mois de vie, pour prévenir la maladie vasculaire pulmonaire. Le pronostic est plus réservé lorsque l'HTAP est disproportionnée au vu de l'importance du shunt gauche-droite. Dans ces situations il est important de rechercher des mécanismes intriqués responsables de l'HTAP, voire une évaluation de la réactivité vasculaire pulmonaire par cathétérisme.

Chez les enfants atteints d'obstruction des voies aériennes supérieures entraînant une hypoxie et une hypercapnie, une prise en charge thérapeutique adaptée permet la régression de l'HTP.

Le pronostic des HTAPi est beaucoup plus sévère. Non traitée, la médiane de survie est de 10 mois chez l'enfant et de 2,8 ans chez l'adulte. Ce pronostic s'améliorerait sous traitement, en particulier sous bithérapie (10, 52).

L'HTAP pédiatrique est associée à un retard de croissance, en particulier chez les enfants plus jeunes (moins de 5 ans) et chez ceux atteints d'HTAP associée à une CC (180). Un tel retard de croissance aurait été associé à un risque plus élevé de décès (43).

Bien que les adultes atteints du SE aient une survie un peu meilleure que ceux atteints d'HTAPi ou héritable, les enfants atteints d'HTAP associée à une CC, idiopathique ou héritable présentent une mortalité similaire à 5 ans (29% contre 25%, Registre REVEAL (181).

Avant l'avènement des thérapies ciblées de l'HTAP, une étude de cohorte monocentrique a objectivé que la survie médiane estimée des enfants et des adultes atteints d'HTAP était similaire (4,12 contre 3,12 ans, respectivement) (6).

Actuellement, avec des vasodilatateurs pulmonaires ciblés, le taux de survie a continué à s'améliorer chez les enfants atteints d'HTAP. Le registre américain REVEAL révèle des taux de survie chez les patients atteints d'HTAP apparaissant dans l'enfance estimés à 1, 3 et 5 ans, respectivement de $96 \pm 4\%$, $84 \pm 5\%$ et $74 \pm 6\%$ (181).

Il n'y avait pas de différence significative dans la survie à 5 ans entre HTAP idiopathique/héritable ($75 \pm 7\%$) et HTAP associée aux CC ($71 \pm 13\%$).

Une autre étude rétrospective réalisée au Royaume-Uni a étudiée la survie de 216 enfants avec HTAPi et HTAP associée aux CC (12).

Les taux de survie des enfants atteints d'HTAPi étaient respectivement de 85,6%, 79,9% et 71,9% à 1, 3 et 5 ans, tandis que les taux de survie HTAP associée aux CC étaient de 92,3%, 83,8% et 56,9% à 1, 3 et 5 ans, respectivement.

La surveillance de ces enfants atteints d'HTP doit être rapprochée et réalisée dans des centres spécialisés de cardiologie pédiatrie. Elle apprécie l'évolutivité des signes fonctionnels, recherche des signes cliniques de mauvaise tolérance, évalue les évolutions du TM6, ainsi que les paramètres échocardiographiques.

IX- TRAITEMENT

L'HTP est une affection complexe en pédiatrie par différents aspects. L'appréhension de cette complexité est un préalable à la démarche thérapeutique qui ne peut se superposer toujours aux algorithmes consensuels des HTP de l'adulte (27). En effet, la description simplifiée du traitement des HTAP de l'enfant comporte plusieurs difficultés :

- Premièrement, la gamme d'âges s'étendant de la période néonatale pour l'HTAP persistante du nouveau-né aux adolescents ayant un SE. À différents âges (nouveau-nés, nourrissons, enfants, adolescents) correspondent différentes causes d'HTAP mais aussi différentes pharmacologies des drogues utilisées et différentes évolutions attendues (9).
- Deuxièmement, l'HTAP des CC représente une proportion bien plus élevée que chez l'adulte alors que le SE est la seule situation observée à l'âge adulte, et la diversité des cardiopathies ainsi que leurs physiologies limitent considérablement les tentatives de généralisation des attitudes thérapeutiques dans ce domaine (34).
- Troisièmement, les objectifs thérapeutiques sont plus difficiles à définir ou à mesurer: l'appréciation de la classe fonctionnelle est subjective chez le nourrisson, le TM6 ne peut être fait qu'après l'apprentissage de la marche, répéter les cathétérismes cardiaques est techniquement difficile, etc. Néanmoins, malgré cette hétérogénéité et la rareté de chacune des formes d'HTP de l'enfant, il est indispensable d'aller vers des recommandations de prise en charge thérapeutique fondées sur le regroupement d'expériences et l'avis d'experts mais aussi sur des essais thérapeutiques et des études pharmacocinétiques dans les différentes populations pédiatriques.

IX.1. INDICATIONS AUX TRAITEMENTS SPECIFIQUES

Chez l'enfant, l'évaluation de la classe fonctionnelle n'est pas simple et c'est pourquoi la plupart des enfants ayant une HTAP sont candidats à un traitement spécifique y compris ceux qui sont en classe fonctionnelle I ^(12,182).

Pour les CC, la question de savoir qui traiter est plus difficile. Avoir des RVP élevées dans un shunt gauche-droite vieilli sans cyanose de repos ou d'effort ne donne pas de symptômes fonctionnels : il n'y a donc a priori pas d'indication à traiter ce type de patient. Cependant, en l'absence d'intervention, les RVP vont s'élever de façon inéluctable pour aboutir à un SE suivi de son cortège de complications et d'une réduction considérable de l'espérance de vie.

Ne pas intervenir précocement pour éviter ou ralentir l'évolution vers une affection incurable heurte le bon sens mais il n'y a aujourd'hui aucune preuve que les drogues disponibles dans l'HTAP seraient efficaces pour ralentir l'élévation des RVP dans les shunts vieillis ⁽¹⁸³⁾. La notion de réversibilité ou d'irréversibilité de l'HTAP associée aux CC qui ne peut toujours être prouvée sur des données hémodynamiques rend les décisions encore plus difficiles ⁽⁹⁶⁾.

Enfin, la grande variabilité interindividuelle dans le temps, en magnitude et en vitesse de progression de l'HTAP des CC ne permet pas de définir de façon simple les objectifs thérapeutiques. Aucune étude ne permet aujourd'hui d'affirmer qu'on peut reverser une élévation des RVP par l'utilisation de traitement spécifique de l'HTAP dans les CC. D'autre part, aucune étude ne prouve que donner ces traitements en postopératoire d'une CC qui conserverait des RVP élevées améliore le pronostic.

En résumé, il apparaît justifié de traiter les enfants symptomatiques par analogie avec les études adultes et les enfants ayant un SE bien qu'il n'y ait pas d'études pédiatriques randomisées.

L'utilisation des médicaments de l'HTAP dans un contexte de réanimation – en dehors bien sûr du NO et de la prostacycline par voie IV – est une pratique courante mais qui ne repose sur aucune base scientifique. De rares études ont montré chez l'enfant que le sildénafil pouvait être utile dans la période postopératoire des CC ^(184,185). Ces études ne sont pas contrôlées. Une étude randomisée contre placebo a montré que le sildénafil IV diminuait la PAPs ainsi que la durée de ventilation et de séjour en réanimation par rapport au placebo ⁽¹⁸⁶⁾. Il n'y a pas d'étude contrôlée avec le

bosentan. Si la pratique a consacré l'administration des traitements oraux de l'HTAP dans la prise en charge postopératoire des CC, aucune étude convaincante de l'efficacité de ce type de traitement n'a été faite.

IX.2. MOYENS THERAPEUTIQUES

IX.2. 1. MESURES GENERALES

L'insuffisance cardiaque droite est rare dans l'HTAP de l'enfant, bien que la sévérité de la maladie en termes de pression pulmonaire soit plus importante que chez l'adulte au moment du diagnostic. Il est donc rare d'avoir recours à des traitements autres que les vasodilatateurs pulmonaires ^(27,187).

L'oxygénothérapie au long cours n'a pas prouvé son efficacité chez les enfants ayant une HTAPI ou une cyanose chronique liée à un SE.

Il peut être suggéré d'avoir de l'oxygène à domicile quand l'enfant souffre d'infections respiratoires récurrentes. L'oxygénothérapie est cependant recommandée chez les patients ayant une PO₂ de repos inférieure à 60 mmHg ⁽²⁷⁾.

L'anticoagulation au long cours est très controversée chez l'enfant.

En effet, plusieurs facteurs concourent au risque thrombotique dans l'HTAP – la dysfonction endothéliale, la libération de facteurs pro-coagulants, l'activité fibrinolytique plus basse, éventuellement la polyglobulie microcytaire – mais le rapport bénéfice/risque avec le risque hémorragique en particulier dans le SE doit être évalué ^(183,187).

Autres mesures

Les vaccinations antigrippales et antipneumococciques sont fortement recommandées ⁽¹⁸⁷⁾. Limiter ou interdire la pratique sportive en fonction de la situation clinique et de la cause de l'HTAP est indispensable.

Informar la famille et l'entourage en particulier scolaire de la maladie, de ses conséquences et des recours disponibles fait partie intégrante du traitement.

La mise en place de programmes d'éducation thérapeutique dédiés à l'HTP de l'enfant est une obligation et conduit à un fort bénéfice en termes d'observance thérapeutique, en particulier chez les adolescents.

Enfin, intervenir auprès des structures de prise en charge du handicap et guider les enfants et leurs familles vers les associations de patients répond aux nécessités de prise en charge de cette maladie rare.

IX.2. 2. TRAITEMENTS VASODILATATEURS PULMONAIRES

L'utilisation des thérapeutiques spécifiques de l'HTAP chez l'enfant est dérivée pour les indications des usages de médecine adulte. Cependant, il est aujourd'hui indispensable qu'une utilisation pédiatrique, en particulier dans le cadre des maladies rares, soit encadrée de précautions simples comme celles définies par les agences nationale et européenne ⁽¹⁷⁸⁾. Les principales caractéristiques des médicaments anti-hypertenseurs pulmonaires utilisés chez l'enfant sont décrites dans l'**annexe 7**.

1. Inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques sont recommandés chez les enfants considérés comme répondeurs au test de vasodilatation aiguë lors du cathétérisme cardiaque (test au NO). La proportion d'enfants répondeurs est faible (moins de 10 %). Certains enfants conservent cette réponse aux inhibiteurs calciques ad vitam et le pronostic de l'HTAP est alors très favorable alors que d'autres la voient disparaître.

Chez les répondeurs, la pression pulmonaire se normalise mais le traitement ne doit jamais être interrompu ⁽¹⁸⁸⁾. Les inhibiteurs calciques sont contre-indiqués dans le SE ^(27,28).

2. Antagonistes mixtes des récepteurs de l'endothéline

Seul le bosentan a été étudié chez l'enfant. Deux études ont évalué la pharmacocinétique du bosentan chez l'enfant : les études BREATHE-3 et FUTURE-1 (**tableau 10**). Celles-ci ont permis de connaître la pharmacocinétique du bosentan en pédiatrie et d'avoir des informations pertinentes de sécurité et d'efficacité ⁽¹⁹⁰⁾. L'étude FUTURE-1, utilisant une formulation pédiatrique du bosentan, a montré que l'exposition au bosentan chez les enfants n'était pas superposable à celle obtenue chez l'adulte ⁽¹⁹¹⁾. Elle a permis de définir une posologie utile de 2 mg/kg x 2/j.

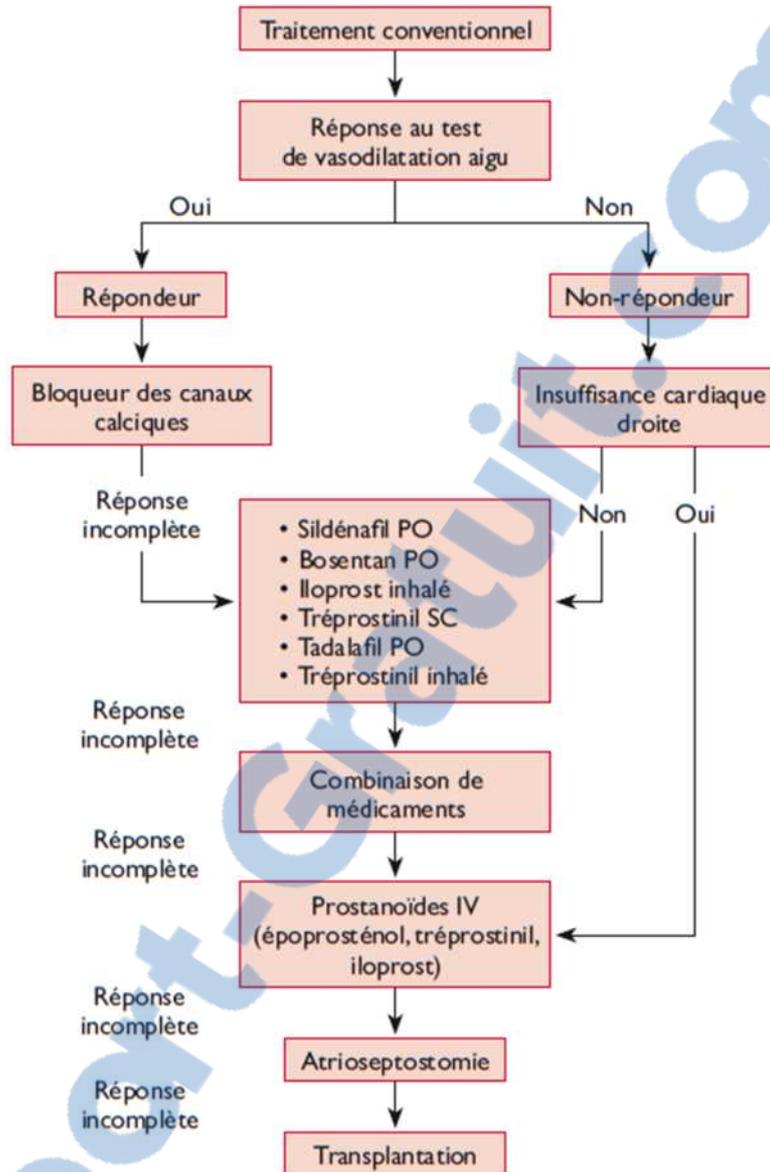


Figure 45: Algorithme de traitement simplifié, proposé pour les patients pédiatriques avec HTAP. PO : per os ; SC : sous-cutané ; IV : intraveineux (189).

Tous les patients inclus étaient soit stables en termes de tolérance fonctionnelle de l’HTAP, soit améliorés. La survie était de 94 % à six mois et de 91 % à deux ans alors que la médiane de survie des enfants non traités était de dix mois (6). Le profil de tolérance chez l’enfant était identique à celui de l’adulte et l’élévation des transaminases ainsi que les arrêts de traitement ont été moins fréquents (37,39).

Tableau 10 : Grands essais cliniques thérapeutiques pour la prise en charge de l'HTAP pédiatrique (1990-2008)

First Author/year	Official acronym	Number of patients	Active drug	Comparator	Study period (weeks)	Outcome* (active drug versus comparator)
Rubin et al 1990 ¹³⁰	–	23	Epoprostenol	Randomized controls	8	Net benefit
Barst et al 1996 ¹³¹	–	81	Epoprostenol	Randomized controls	12	Net benefit
Badesch et al 2000 ¹³²	–	111	Epoprostenol	Randomized controls	12	Net benefit
Channick et al 2001 ¹³³	–	32	Bosentan	Placebo	12	Net benefit
Langleben et al 2002 ¹³⁴	–	71	Terbogrel	Placebo	12	Net harm
Simonneau et al 2002 ³⁶	–	470	Treprostinil	Placebo	12	No difference
Galie et al 2002 ¹³⁵	ALPHABET	130	Beraprost	Placebo	12	No difference
Olschewski et al 2002 ¹⁰¹	AIR	203	Iloprost	Placebo	12	Net benefit
Rubin et al 2002 ¹³⁶	BREATHE-1	213	Bosentan	Placebo	16	Net benefit
Barst et al 2003 ³⁹	–	116	Beraprost	Placebo	36	Net benefit
Sastry et al 2004 ¹³⁷	–	22	Sildenafil	Placebo	12	Net benefit
Humbert et al 2004 ¹³⁸	BREATHE-2	33	Epoprostenol + bosentan	Epoprostenol + placebo	16	Net benefit
Barst et al 2004 ¹³⁹	STRIDE-1	178	Sitaxsentan	Placebo	12	Net harm
Galie et al 2005 ¹⁴⁰	SUPER-1	278	Sildenafil	Placebo	12	No difference
Wilkins et al 2005 ¹⁴¹	SERAPH	26	Bosentan	Sildenafil	16	Net benefit
Singh et al 2006 ¹⁴²	–	20	Sildenafil	Placebo	8	Net benefit
Galie et al 2006 ³⁰	BREATHE-5	20	Sildenafil	Placebo	8	Net benefit
Barst et al 2006 ¹⁴³	STRIDE-2	185	Sitaxsentan	Placebo	18	Net benefit
McLaughlin et al 2006 ¹⁴⁴	STEP	67	Inhaled iloprost	Placebo	12	Net benefit
Hooper et al 2006 ¹⁴⁵	COMBI	40	Inhaled iloprost	Placebo	12	Net benefit
Galie et al 2008 ³⁸	ARIES	394	Ambrisentan	Placebo	12	No difference
Galie et al 2008 ¹⁴⁸	EARLY	185	Bosentan	Placebo	12	Net benefit
Simonneau et al 2008 ¹³⁸	PACES	267	Sildenafil	Placebo	16	Net benefit

3. Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5)

Le plus couramment utilisé en pédiatrie est le sildénafil qui a reçu une AMM en 2011 (192). Des essais randomisés en monothérapie ou bien en combinaison avec d'autres antihypertenseurs pulmonaires ont été menés chez l'adulte avec le sildénafil et le tadalafil (193,194). Ces deux produits améliorent la classe fonctionnelle, la capacité d'effort et l'hémodynamique des patients ayant une HTAP. Chez l'enfant, le sildénafil améliore la consommation d'oxygène en monothérapie. Le sildénafil est souvent utilisé per os en réanimation chez des enfants ayant une HTP mais rien ne prouve son efficacité chez ces patients (189).

4. Thérapie orale combinée

L'utilisation simultanée d'antagonistes des récepteurs de l'endothéline et d'inhibiteurs de PDE-5 est intéressante chez l'adulte et potentiellement chez l'enfant (195). Aucune étude contrôlée n'est cependant disponible en pédiatrie. L'idée d'agir simultanément sur deux voies de vasodilatation pulmonaire distinctes est séduisante et fait souvent proposer cette association chez des enfants en situation difficile (189).

En effet, la thérapie combinée d'emblée (dite up-front) et la thérapie séquentielle, ajoutant à la première classe thérapeutique la seconde lorsque la situation clinique évolue défavorablement, sont actuellement évaluées (27,28).

5. Analogues de la prostacycline

L'époprosténol est le traitement le plus ancien de l'HTAP de l'enfant. Il améliore la classe fonctionnelle et l'hémodynamique des enfants traités dans des études observationnelles en comparaison avec des séries historiques (12,26). Les études cliniques disponibles ne permettent pas d'établir si l'efficacité et la sécurité du schéma posologique préconisé chez l'adulte sont extrapolables à l'enfant.

Néanmoins, c'est la principale drogue de recours pour les patients en classe fonctionnelle IV ou bien se dégradant sous traitement oral combiné (28). L'inconvénient majeur de l'époprostenol est l'administration par voie IV sur un cathéter central à demeure qui expose aux complications inhérentes à ces dispositifs (196). L'iloprost est utilisable par voie inhalée mais dans une courte série d'enfants l'observance thérapeutique est mauvaise et la contrainte du traitement inhalé majeure (197). Le tréprostinil par voie sous-cutanée est une alternative qui requiert une prise en charge active de la douleur locale (198). Aujourd'hui, les analogues de la prostacycline administrés uniquement par voie parentérale sont utilisés chez les enfants en classe fonctionnelle IV ou en combinaison avec une bithérapie orale au moment où les patients se détériorent.

L'avènement d'analogues de la prostacycline, utilisables par voie orale, changera probablement les algorithmes de traitement de l'HTAP, en particulier chez l'enfant.

6. NO inhalé

Le NO inhalé est un vasodilatateur pulmonaire sélectif dont l'utilité dans l'évaluation de la réactivité vasculaire pulmonaire est bien démontrée (199). Il n'a cependant pas reçu une autorisation formelle pour cette indication. Il est uniquement approuvé comme traitement de l'HTAP persistante du nouveau-né. Son utilisation comme traitement ambulatoire prolongé et continu de l'HTAP est envisageable, mais actuellement se heurte à quelques problèmes, essentiellement liés à la fabrication d'un dispositif permettant de délivrer ce gaz à domicile.



7. Thérapies en développement

Bien que le traitement de l'HTP pédiatrique ait fait de nombreux progrès comme mentionné précédemment, il n'existe actuellement, en dehors de la transplantation pulmonaire, pas de traitement curatif. Dès lors, de nombreux traitements appliqués ou en cours d'investigation chez l'adulte font l'effet d'études chez l'enfant.

Parmi les médicaments approuvés chez l'adulte, on peut citer l'**ambrisentan**, un inhibiteur sélectif des récepteurs ETA, est actuellement à l'étude chez l'enfant, dans le but d'évaluer la dose à administrer ainsi que son efficacité et sa tolérance (200).

Il existe aussi des molécules actuellement en investigation chez l'adulte qui font l'objet de programmes pédiatriques, programmes qui sont actuellement obligatoires en raison de la demande des autorités européennes (EMA, European Medical Agency) dans le cadre des PIP (Pediatric investigational program). On peut citer l'**imatinib**. Cette molécule est actuellement disponible pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique chez l'adulte et l'enfant. Elle fait partie de la famille des tyrosine kinases et son effet dans le cadre de l'HTAP est plus destiné à un pur effet remodeleur et non vasodilatateur/remodeleur comme la majorité des autres thérapies actuellement disponibles.

Le macitentan (OPSUMIT), un bloqueur des récepteurs de l'endothéline avec un effet plus marqué au niveau tissulaire, a obtenu l'AMM chez l'adulte en 2016, en monothérapie ou en association, pour traiter au long cours des HTAP en classe fonctionnelle II ou III. Son efficacité a été démontrée chez des patients atteints d'HTAP idiopathique et héritable, ou associée aux connectivites ou à des CC simples corrigées. Selon plusieurs études pédiatriques récentes son utilisation est envisageable chez l'enfant (201).

Le selexipag (UPTRAVI) est un agoniste oral, non prostanoloïde, des récepteurs I2 de la prostaglandine (202). Cette molécule a obtenu l'AMM chez l'adulte en 2017. Les premières utilisations chez l'enfant semblent très prometteuses (202, 203).

Le riociguat (ADEMPAS) est une molécule qui agit sur la voie du NO ayant l'AMM depuis 2014 chez l'adulte. C'est un agoniste de la guanylate cyclase qui permet de produire du GMP cyclique, la molécule effectrice, sans avoir besoin de présence de NO (204).

Actuellement, plusieurs études sont en cours chez l'enfant.

On peut encore citer des molécules en phase préclinique: **les inhibiteurs de la rhokinase et les inhibiteurs de l'élastase ou de l'epidermal growth factor** (205).

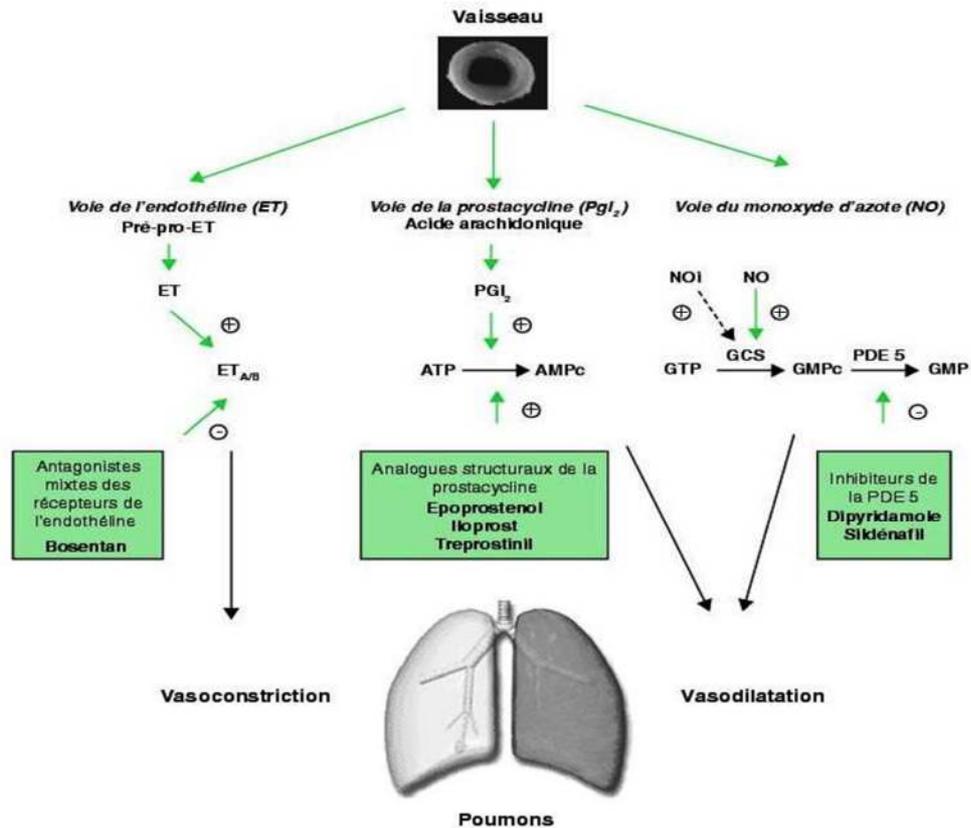


Figure 46 : Mécanismes d'action des différents médicaments utilisés dans le traitement de l'HTAP.

ET : endothéline ; NO : monoxyde d'azote ; PGL_2 : prostacycline ; GMPC : guanosyl mono phosphate cyclique ; AMPc : adénosyl mono phosphate cyclique ; NOS : NO synthase ; GCS : guanylate cyclase soluble ; PDE 5 : phosphodiésterase isoforme de type 5 ; $ET_{A/B}$: récepteurs à l'endothéline A et B.

IX.2.3. TRAITEMENTS CHIRURGICAUX ET INTERVENTIONNELS

L'HTAP est une maladie évolutive et les traitements ne font souvent que ralentir ce processus. Pour les patients se détériorant sous traitement médical maximal – trithérapie associant une thérapie orale combinée et un analogue de la prostacycline, les options thérapeutiques sont plus agressives.

1. Transplantation

La première option est la transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire. Comme pour de nombreux programmes, la limitation principale est la disponibilité des greffons. Il faut savoir anticiper la transplantation chez un patient chez qui les traitements médicamenteux ne permettent pas d'obtenir une amélioration clinique. Outre le risque de la procédure, les risques de morbi-mortalité à moyen terme doivent être parfaitement perçus par les familles ⁽¹⁷⁸⁾.

2. Création d'un shunt gauche-droite

La seconde possibilité est la création d'une CIA par voie percutanée (**figure 47**). Cette dernière crée un shunt droite-gauche au niveau des oreillettes, permettant le maintien du débit cardiaque au prix d'une augmentation de l'hypoxémie et une amélioration des signes d'insuffisance cardiaque droite en décomprimant le cœur droit ⁽²⁰⁶⁾. Les expériences pédiatriques rares montrent un bénéfice en termes de symptômes et de qualité de vie ⁽²⁰⁷⁾.

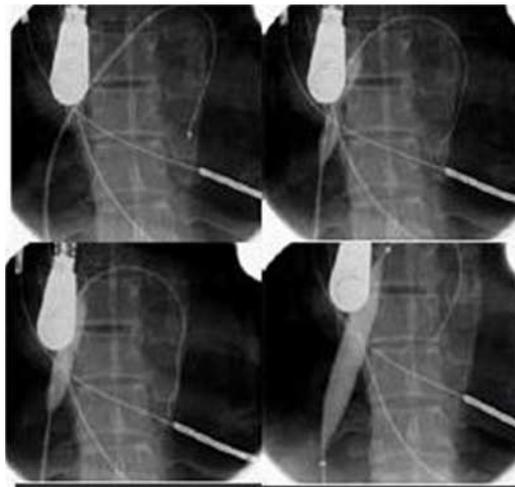


Figure 47 : Création d'une CIA par cathétérisme interventionnel.

3. L'intervention de Potts

La dernière alternative est l'intervention de Potts qui consiste à anastomoser l'AP gauche avec l'aorte thoracique descendante (**Figure 48**). Initialement conçue pour alimenter les poumons à partir de l'aorte dans les CC cyanogènes, cette construction chirurgicale d'un canal artériel qui fonctionne dans le sens droite-gauche a été efficace dans une courte série française ⁽²⁰⁸⁾. La mortalité de la procédure reste élevée et bien sûr ce geste n'est indiqué que chez les enfants ayant des pressions pulmonaires suprasystémiques sans shunt intracardiaque.

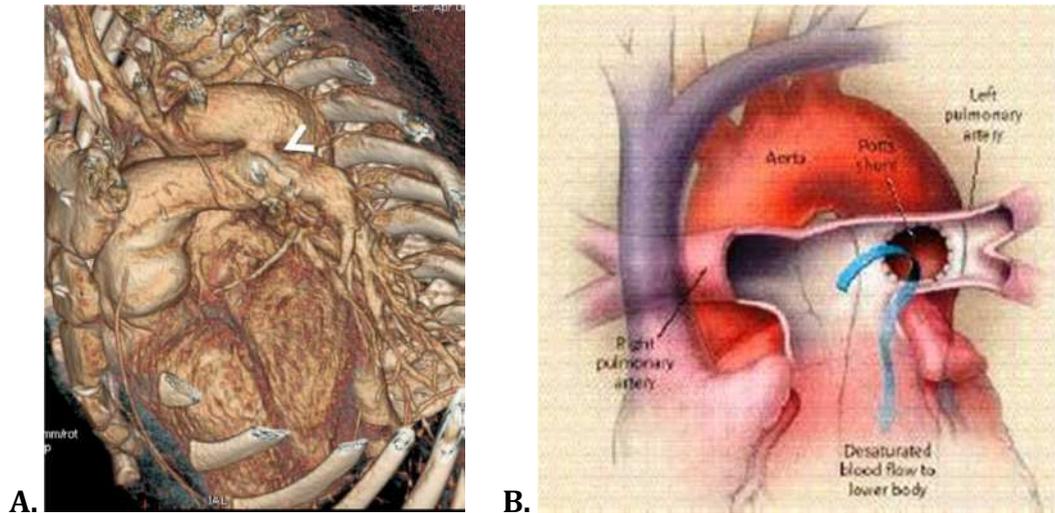


Figure 48 : Anastomose de Potts dans une HTAP suprasystémique.

A. Noter sur l'image de reconstitution de l'angio-TDM, l'anastomose entre l'AP gauche et l'aorte descendante (flèche). **B.** Le but est de créer un shunt droite-gauche au travers de ce néo-canal artériel pour réduire la post-charge du VD et le risque de syncope sévère (208).

IX.3. ALGORITHMES THERAPEUTIQUES

Les algorithmes thérapeutiques de l'HTAP sont disponibles dans les recommandations de la Société européenne de cardiologie (27,28) (**figure 49**). Ils sont très largement utilisables chez le grand enfant. Les recommandations pédiatriques sont limitées par manque de données. L'HTAP est une maladie « similaire » à celle de l'adulte, mais les différences en termes d'épidémiologie et d'étiologie, d'histoire naturelle et de méthodes d'évaluation font que la mise en place d'études dédiées aux enfants suivies de recommandations thérapeutiques consensuelles est une nécessité.

En pratique, il faut individualiser la prise en charge thérapeutique en restant vigilant sur les points déjà cités : ne pas traiter sans diagnostic, utiliser les médicaments aux doses recommandées dans les autorisations de mise sur le marché et exercer la surveillance selon les recommandations internationales (11).

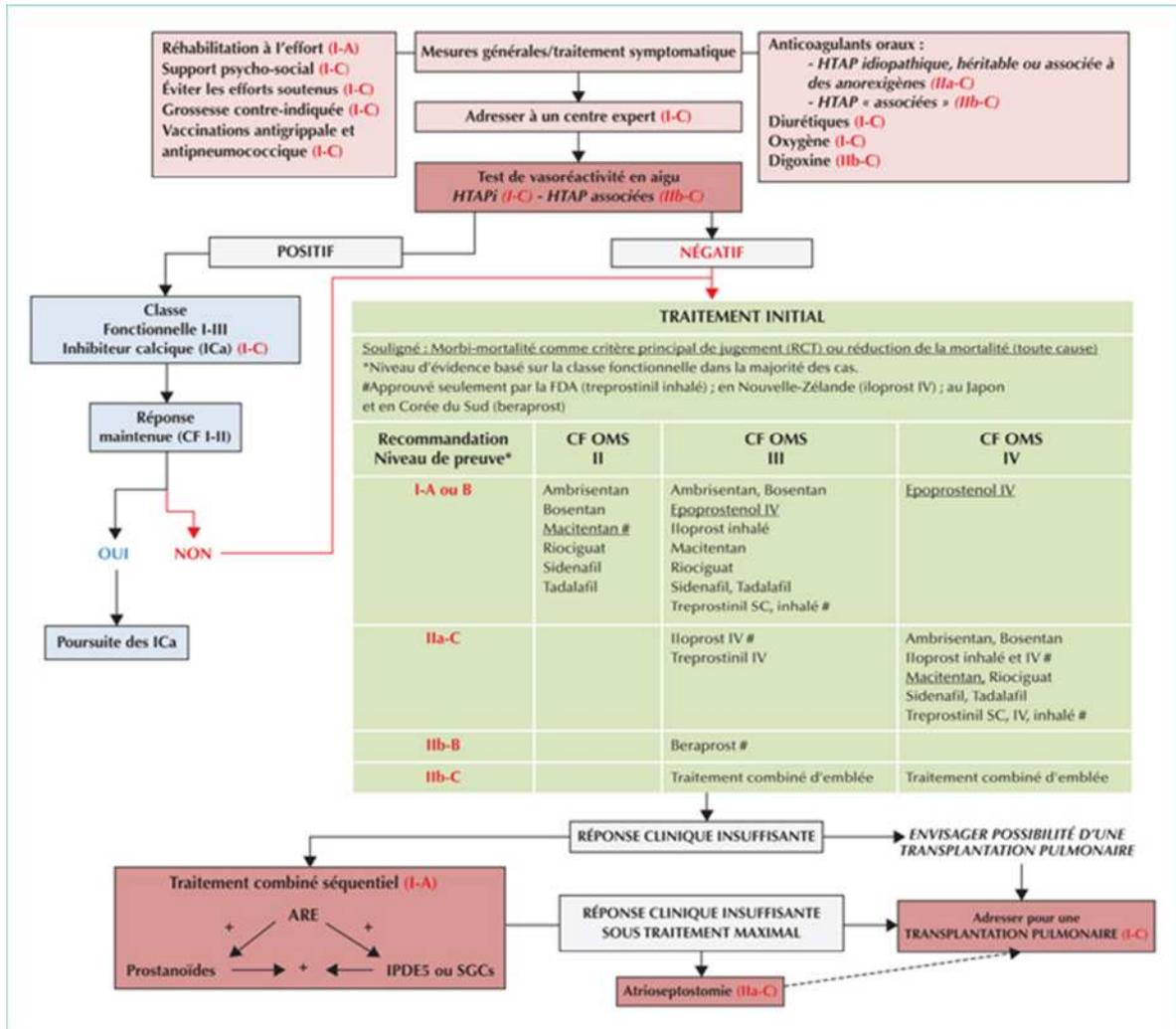


Figure 49 : Algorithme thérapeutique devant une HTP (Recommandations ESC/ERS 2015) (28)

X. SUIVI

Le suivi des patients n'a jamais fait l'objet d'un consensus. Toutefois, les dernières recommandations proposent un suivi tous les trois à six mois (27,28). Ce suivi comporte a minima : une évaluation clinique, un ECG, un TM6, une ETT et éventuellement un cathétérisme cardiaque droit.

Il existe toutefois deux stratégies, une qui s'appuie sur l'évolution clinique du patient notamment en évaluant la classe NYHA et les signes d'insuffisance ventriculaire droite ; l'autre consiste à évaluer les patients sur des objectifs thérapeutiques à atteindre décrites ci-dessus (figure 49).

Pour se faire, les examens réalisés ainsi que leur fréquence sont prévus dans le suivi des patients. Si les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints, un renforcement thérapeutique est envisagé. La réalisation du cathétérisme cardiaque droit se fait de manière différente d'un centre à un autre, s'il y a une aggravation clinique, à la suite d'un changement de traitement ou encore de manière systémique (une fois par an).

Partie 2
ETUDE PRATIQUE

POPULATIONS ET METHODES D'ETUDE

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE

1. OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif principal de cette étude est de décrire les caractéristiques spécifiques de l'HTP pédiatrique et le suivi prospectif dans l'Ouest Algérien durant une période de deux ans.

2. OBJECTIFS SECONDAIRES

2. 1- Evaluer sa prise en charge et le traitement médical
2. 2- Préciser le devenir des patients

II. PREPARATION DE L'ETUDE

Pour réaliser notre travail et rapporter des données fiables, plusieurs étapes devaient être franchies :

- Se documenter et s'informer sur les actualités des HTP pédiatrique (recherche bibliographique);
- Se former sur l'HTP dans un centre de référence en France;
- Mettre en place une formation continue pour les personnels médicaux et paramédicaux du service;
- Mettre en place les moyens d'exploration cardiologique notamment échocardiographique pour le diagnostic de la maladie;
- Organiser la prise en charge globale et multidisciplinaire des patients dans un centre spécialisé;
- Développer un réseau HTP dans l'Ouest Algérien.

II. 1. Formation

La prise en charge adéquate de la maladie exige expérience et connaissances scientifiques qui ne peuvent être acquises que dans un centre de référence de l'HTP. Pour cela, nous avons choisi d'être encadré par le professeur François Godart, Chef de Service de Cardiologie Pédiatrique et Congénitale au CHRU Lille (France) et chercheur

au Centre de Compétence de l'Hypertension artérielle pulmonaire sévère et des malformations cardiaques congénitales complexes à Lille (France).

Ce centre a pour mission essentielle la production de référentiels de prise en charge diffusés à l'ensemble des centres de ressources et de compétences de l'HTAP en France où sont pris en charge les patients et d'organiser la recherche clinique en lien avec les associations de malades (HTaPFrance). Le professeur Godart a accepté non seulement de nous former, mais aussi de nous conseiller pour notre thèse en collaboration avec le Professeur Benbouabdellah.

Nous avons effectué plusieurs stages dans son service entre 2010 et 2015. L'encadrement était assuré par le Professeur Godart qui a mis son équipe à notre disposition. Il nous a mis en contact avec le regretté Dr Charles Francart, qui nous a initié à l'échocardiographie pédiatrique, et nous étions avec Professeur Godart en salle de cathétérisme cardiaque afin d'apprendre les mesures hémodynamiques des pressions pulmonaires chez l'enfant.

II.2. Participation aux congrès et aux journées scientifiques

Nous avons pu assister chaque année depuis 5 ans aux Journées scientifiques de la filiale cardiologie pédiatrique et congénitale (FCPC) de la Société Française de cardiologie (SFC) et de l'AEPC (Association for European Paediatric Cardiology) pour mettre à jour nos connaissances sur la maladie. Ainsi, nous avons assisté au 6^e symposium mondial sur l'HTP qui s'est déroulé à Nice du 27 février au 1^{er} mars 2018.

II.3. Information

La sensibilisation et la formation de la communauté médicale sur l'HTP, particulièrement les pédiatres, les pneumologues et les médecins généralistes, étaient un préalable indispensable à la réalisation de nos objectifs. Pendant 5 ans nous avons animé des conférences et des ateliers sur l'HTP dans les principales villes d'Algérie lors de congrès et journées scientifiques. Cette tâche a été possible grâce à la mobilisation des sociétés savantes et des associations actives dans le pays :

Société Algérienne de Pédiatrie (SAP), Société de Pédiatrie de l'Ouest (SPO), Association pour la Promotion de la Santé de l'Enfant Tlemcen (APSET), Association

des Pédiatres de Constantine (APC)...etc. Le Professeur Godart est intervenu dans une conférence plénière sur la l'HTP en 2015 à Oran lors du congrès annuelle de la SPO.

L'année 2014 a été marquée par la création de Société Algérienne d'Hypertension Pulmonaire (SAHP) présidée par Pr Rabah Amrane, dont l'objectif principal est la mise en place d'un réseau national hiérarchisé de prise en charge de l'HTP, qui établira les passerelles indispensables entre les médecins des différents services hospitaliers. Nous avons assisté autant que membre actif à différentes réunions de travail du bureau et autant que orateur aux trois congrès annuels de la société. La dernier congrès a été organisé le 11 janvier 2018 Laghouat où nous avons communiqué sur l'intérêt d'un dépistage précoce de HTP chez l'enfant.

Dans les pays développés, l'amélioration régulière du pronostic de la maladie au cours des vingt dernières années est plus étroitement associée à l'organisation de la prise en charge par des équipes spécialisées qu'à l'utilisation de telle ou telle nouvelle molécule (12, 139).

L'implication des sociétés savantes Algériennes dans la sensibilisation et la formation de la communauté médicale à l'HTP, dans les différentes villes d'Algérie été fructueuses. Plusieurs rencontres régionales et nationales se sont tenues au cours des trois dernières années pour la structuration d'un réseau.

Un registre national sur l'HTP est en cours d'élaboration par la SAHP. La Société de Pédiatrie de l'Ouest s'est particulièrement investie pour sensibiliser les pédiatres de la région afin d'orienter tous les patients suspects de d'HTP dans notre service.

II.4. Formation du personnel

Nous avons organisé des séances d'enseignement et de formation régulières à raison d'une séance tout les trois mois avec mise à jour du personnel médical et paramédical du service. L'objectif était d'assurer un enseignement théorique et pratique sur les modalités de surveillance et de la prise en charge des enfants atteints d'HTAP.

II.5. Enseignement

Au début de l'année universitaire 2015-2016, le cours «HTAP de l'enfant», a été officiellement introduit dans le programme d'enseignement de post-graduation pour les futurs médecins spécialistes de Pédiatrie (résidents) de la faculté de médecine d'Oran.

III. POPULATIONS ET METHODE

III. 1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique, prospective et non interventionnelle qui a été initiée en avril 2015.

Les enfants inclus avaient un diagnostic d'HTP connu avant le début de l'étude ou ont été diagnostiqués durant la période de recrutement. Un consentement éclairé a été obtenu des parents, avant de collecter toutes les informations.

III. 2. Durée de l'étude

L'étude s'est étalée sur une période de deux ans, du 15 avril 2015 au 16 avril 2017.

III. 3. Lieu de l'étude

Etude menée à l'unité de Cardiologie Pédiatrique, de 20 Lits au sein de l'EHS "Boukhroufa Abdelkader" de la ville d'Oran où s'est assurées les explorations cardiovasculaires notamment l'échocardiographie et la prise en charge des enfants malades atteints d'HTP de l'Ouest Algérien.

III. 4. Régions couvertes par l'étude

Notre étude couvre la région Ouest – Sud Ouest de l'Algérie (16 wilayas), soit 27 % de la population nationale qui sont concernés par le travail (**figure 51**).

La population algérienne a été estimée au 1er janvier 2015 à 39,5 millions habitants selon l'office national des statistiques ⁽²⁰⁹⁾.

Elle est composée en majorité de jeunes, la population âgée de moins de 15 ans constitue 28,8 % de la population totale et celle de moins de 5 ans 11,7 %.

On estime que 90 % de la population vit sur 17 % du territoire (bande côtière et hautes plaines), essentiellement dans le nord du pays et 10 % dans le désert.

Près de 70 % des algériens vivent dans les villes. La ville d'Oran représente à elle seule 4,19 % de la population nationale et 17,8 % de la population de l'Ouest Algérien ⁽²⁰⁹⁾.

L'année 2015 a été marquée par l'enregistrement de 1 040 000 naissances vivantes auprès des services de l'état civil, soit une moyenne de plus de 2 800 naissances vivantes par jour.

La mortalité infantile, qui était de 46,8 pour 1000 naissances en 1990, a été réduite pour atteindre le niveau de 23,7 décès pour 1000 naissances. Une moyenne de 23150 décès chez les enfants de moins d'un an est déclarée à l'état civil en 2015 (209).

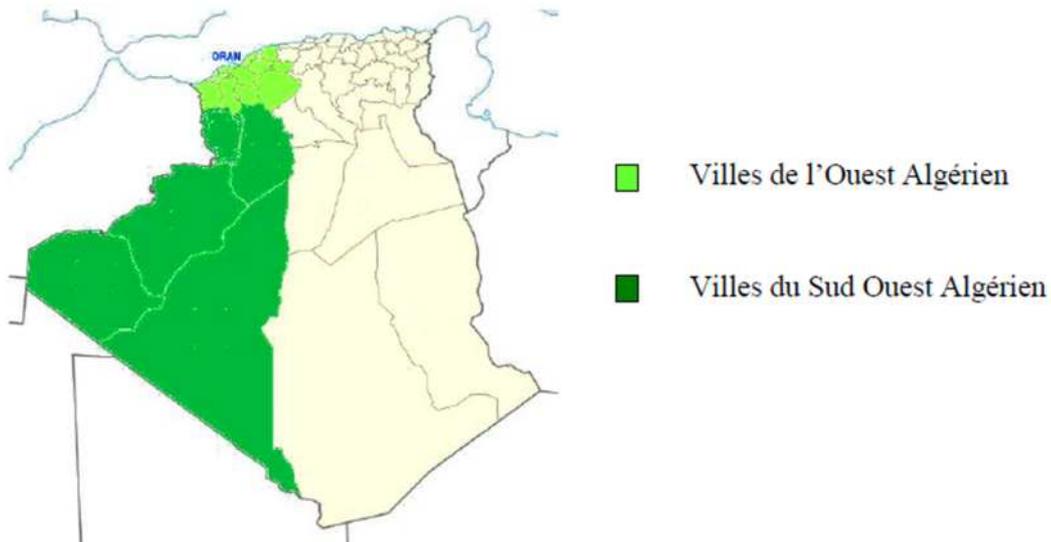


Figure 50 : Villes d'Algérie couvertes par l'étude.

III. 5. Recrutement des malades

L'unité de cardiologie pédiatrique de l'EHS "Boukhroufa Abdelkader" reçoit les demandes de tous les pédiatres (universitaires, santé publique, libéraux), en matière d'explorations cardio-vasculaires de l'enfant.

Les nouveaux cas proviennent des unités de consultation de soins primaires, des consultations de praticiens de villes et des services de Pédiatrie et de Cardiologie du CHU d'Oran, EHU Oran, HMRUO et des différents hôpitaux de l'Ouest Algérien.

Le recrutement des malades a été facilité par la sensibilisation de la communauté médicale et la mise en place du réseau des cardiopathies congénitales dans la région.

III. 6. CRITERES D'INCLUSION

- Enfants âgés <15 ans, demeurant dans l'Ouest Algérien, ayant une HTP significative, nouvellement diagnostiquée ou déjà connue.
- Le diagnostic de l'HTP a été établi soit par cathétérisme cardiaque droit, soit par échocardiographie-Doppler suivant les recommandations de la Société européenne de cardiologie (pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) > à la moitié de la pression systolique artérielle).
- Pour les patients présentant une HTAP associée à une cardiopathie congénitale : ne seront retenus que les patients ayant une HTAP fixée irréversible (Syndrome Eisenmenger = groupe 3 selon la classification hémodynamique).

III. 7. CRITERES DE NON INCLUSION

- Les patients avec HTP persistante du nouveau-né vont être exclus dans la mesure où cette pathologie est aiguë et différente des autres étiologies de l'HTP.
- les patients présentant une HTAP associée à une cardiopathie congénitale du groupe 1 (HTAP réversible) et groupe 2 (Patient Border Line : Zone Grise) selon la classification hémodynamique.
- Les patients non échogènes.

III. 8. RECUEIL DE DONNEES

L'enquête a consisté à remplir un dossier médical spécialement conçu pour tous les cas d'HTP (**annexe 8**).

Il comprenait l'historique de l'HTP avec la date des premiers signes cliniques, du diagnostic, la classe fonctionnelle (NYHA/OMS) au diagnostic. L'âge, la taille, le poids, et les signes fonctionnels ont été recueillis à l'inclusion et un examen clinique cardiovasculaire général complet a été réalisé.

Outre la classe fonctionnelle, les capacités physiques ont été évaluées par un test de marche de 6 min (TM6) chez les patients âgés de plus de 7 ans, à l'inclusion, à 6 mois, 1 an et à 2 ans.

Sur le plan biologique, le taux sérique du NTproBNP a été évalué lors de l'inclusion puis chaque 6 mois. Le calendrier des visites avec les examens complémentaires est précisé dans l'**annexe 9**.

Une échocardiographie a été réalisée à l'inclusion puis chaque 6 mois jusqu'à la fin de l'étude. L'examen échocardiographique a été effectué en utilisant un appareil Vivid E9 (General Electric Healthcare, Milwaukee, WI). L'échocardiographie Doppler était effectué selon les recommandations de l'Américain Society of Echocardiography (ASE). Le protocole de l'échocardiographie est précisé dans l'**annexe 10**.

Les paramètres hémodynamiques par cathétérisme cardiaque ont été recueillis à l'inclusion.

La collecte des informations a porté aussi sur les données sur la prise en charge thérapeutique (différentes actions thérapeutiques instaurées), données sur le suivi des patients (nombre de consultations, hospitalisations de jour, hospitalisations complètes et le nombre total des journées d'hospitalisation), données sur la morbidité (principales complications en rapport avec l'HTP), données sur la mortalité (nombre, âge de décès, causes). L'évaluation de fin d'étude a été définie comme la dernière réalisée après 6 mois, 1 an ou 2 ans de suivi.

IV. ANALYSE STATISTIQUE

Le recueil des données était effectué dans un tableau Excel. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne (\pm écart-type et extrêmes). Les comparaisons bivariées ont été réalisées par un test t de Student ou un test non paramétrique de Wilcoxon en fonction de la distribution des variables et des effectifs à comparer. Les variables qualitatives ont été décrites sous forme de fréquence et de pourcentage.

La comparaison des groupes sur les paramètres qualitatifs a été réalisée par le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher. Pour tous les tests statistiques, le seuil de significativité a été fixé à 5% ($p < 0,05$). Les analyses statistiques ont été réalisées, en utilisant le logiciel SPSS (version 20, SPSS Statistics, IBM Corporation) et Epi Info.

La taille et le poids des patients ont été comparés avec les valeurs moyennes d'une population d'enfants du même âge selon les courbes de l'OMS. Un retard de croissance était défini comme une taille ou un poids inférieur ou égal à deux fois la déviation standard de la population de référence.

La survie a été estimée depuis l'inclusion des patients dans l'étude jusqu'à la fin de leur suivi ou au décès, selon la méthode de Kaplan-Meier (intervalle de confiance 95 %).

RÉSULTATS

V. RÉSULTATS

I. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION

I.1. Nombre des patients

Au total, le nombre de patients atteints d'HTP inclus dans l'étude durant cette période est de **60 cas**.

Incidence, prévalence de l'HTP

Nous avons enregistré 11 nouveaux cas à Oran en 2015, et 7 nouveaux cas en 2016. Selon les données socio-démographiques de la wilaya d'Oran fournies par l'Office National des Statistiques (ONS, 2016) ⁽²⁰⁹⁾, la population moyenne d'enfants vivants dans la ville d'Oran a été estimée à 511935 enfants en 2016.

L'incidence de l'HTP (à l'exclusion de l'HTAP persistante du nouveau-né) chez l'enfant dans la wilaya d'Oran, a été estimée à au moins 2,2 cas/100.000 enfants en 2015 et à 1,4 cas/100.000 enfants en 2016.

La prévalence de l'HTP a été calculée comme le rapport entre le nombre de patients inclus et le nombre de personnes âgées de 28 jours à 15 ans dans la population oranaise répertoriée en 2016, selon les informations fournies par l'ONS.

La prévalence de l'HTP (à l'exclusion de l'HTAP persistante du nouveau-né) chez l'enfant, en 2016, a été estimée à au moins 35,2 cas/million d'enfants.

I.2. Caractéristiques démographiques

I.2.1. Sexe

On a enregistré une prédominance masculine avec un sex ratio H/F à 1.4 (35 garçons et 25 filles).

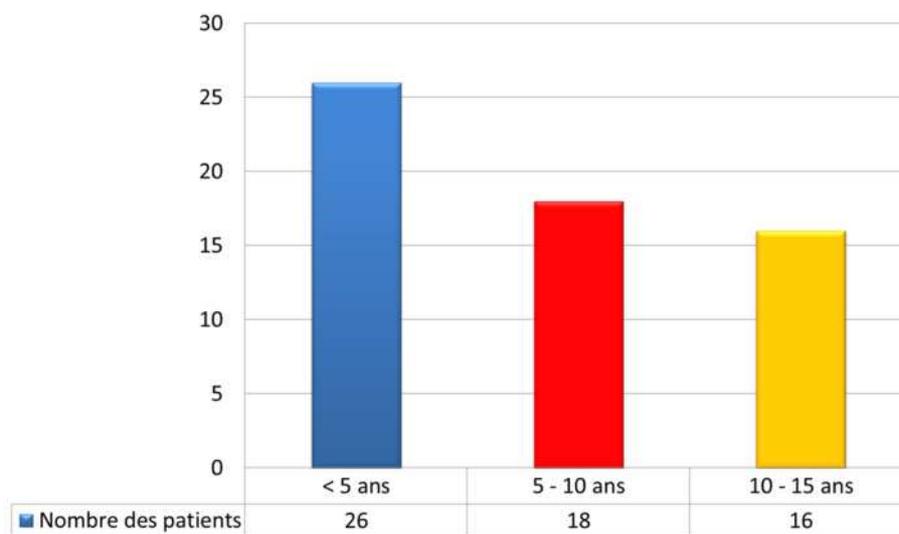
I.2.2. Age

Les patients avaient un âge moyen de $3,2 \pm 3,5$ ans lors de la l'apparition des premiers symptômes et de $6,4 \pm 4,6$ ans lors du diagnostic (**tableau 11**). Vingt-six patients (43.3 %) appartenait à la classe d'âge des moins de 5 ans (**figure 51**) dont 15 patients étaient âgés moins de 2 ans.

Tableau 11 : Age des patients au moment du diagnostic.

Age moyen (ans)	6,4 ± 4,6 ans
Age médian (ans)	5,87 ans
Age extrême (ans)	(0,4 - 15)

Les plus jeunes âges ont été enregistrés chez les patients atteints d'HTP associée à des cardiopathies congénitales, et les plus élevés, dans le cas des patients du groupe 5, la différence étant statistiquement significative.

**Figure 51** : Distribution des patients atteints d'HTP en fonction de l'âge à l'inclusion.

1.2.3. Origine géographique

Ces patients proviennent de 12 villes de l'Ouest Algérien. Un tiers des patients sont de la wilaya d'Oran (**figure 52**).

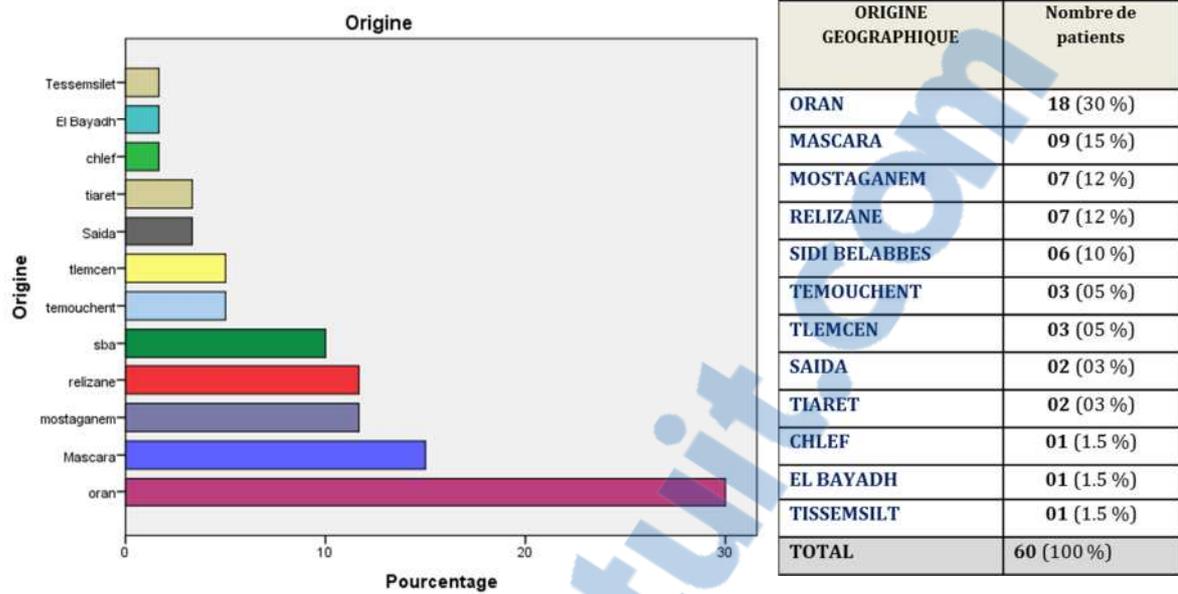


Figure 52 : Distribution des patients atteints d’HTP en fonction de l’origine géographique (lieu de résidence).

I.3. Caractéristiques des patients à l’inclusion

Elles sont résumées dans le **Tableau 12**.

Tableau 12. Caractéristiques des patients à l’inclusion (n = 60)

Garçons / Filles, n (%)	35 /25 (58% /42%)
Age (ans)*	6,4 ± 4,6 (0,4 - 15)
Poids (kg)	16,7 ± 9,8 (5 - 52)
Taille (cm)	100 ± 25 (60 - 170)
Antécédents :	
- Prématurité	06 (10 %)
- Consanguinité	32 (53 %)
- Trisomie 21	23 (38 %)
- Décès dans la fratrie	11 (18 %)
Saturation d’oxygène, %	86,3 ± 7,2 (65 - 97)
Classe fonctionnelle NYHA (WHO)	
- NYHA 1	13 (22 %)
- NYHA 2	25 (42 %)
- NYHA 3	20 (33 %)
- NYHA 4	02 (3 %)
Test de marche 6 min, m (n= 31)	340.7 ± 122 (108 - 560)
NTproBNP, pg/ml (n= 43)	3156 ± 4424 (33 - 15106)
Etiologies de l’HTP :	
Groupe 1 :	
- Idiopathique	04 (6 %)
- Associé à une cardiopathie congénitale	44 (73 %)
- Associé à une infection HIV	02 (3 %)
- Associé à une hypertension portale	01 (1.5 %)

Groupe 3 :	
- Pneumopathie interstitielle diffuse	02 (3 %)
- DDB/Mucoviscidose	01 (1.5 %)
Groupe 5 :	
- Anémie hémolytique chronique	01 (1.5 %)
- Drépanocytose	01 (1.5 %)
- Mucopolysaccharidose (MPS) type I, VI	02 (3 %)
- Achondrodysplasie	01 (1.5 %)
- Insuffisance rénale chronique/hémodialyse	01 (1.5 %)
Données hémodynamiques :	
- PAP moy, mmHg (n = 44)	62.3 ± 8.5 (38 - 78)
- PAP syst, mmHg (n = 44)	88 ± 7,5 (70 - 103)
- RVP unités Wood (n=11)	6.3 ± 0,98 (5 - 8)
Traitement spécifique :	
- Aucun	13 (23 %)
- Sildénafil	25 (45 %)
- Bosentan	15 (27 %)
- Sildénafil + Bosentan	17 (30 %)
Durée médiane de suivi, mois	14,5 (1-23)

** Les valeurs sont exprimées en nombres et pourcentage (%) des patients ou moyenne ± écart-type (extrêmes).*

II. CARACTERISTIQUES CLINIQUES

II.1. Diagnostic de l'HTP

Le diagnostic de l'HTP a été confirmé par un cathétérisme cardiaque droit chez 44 des 60 patients (73 %), où la PAP moyenne était mesurée à $88 \pm 7,5$ mmHg.

Les 44 cathétérismes réalisés ont été faites chez les patients présentant une HTAP associée à une cardiopathie congénitale. Les RVP n'ont été appréciées que chez 11 patients avec une valeur moyenne mesurée à $6.3 \pm 0,98$ (5 - 8) unités Wood.

Aucun patient n'a bénéficié d'un test au NO inhalé (indisponible en Algérie).

Pour les 16 patients restants, le diagnostic d'HTP a été confirmé par une échocardiographie-Doppler, avec l'évaluation de la PAPs à partir de la vitesse maximale de la régurgitation tricuspide. La valeur moyenne de la PAPs à l'inclusion était 84.3 ± 14.3 mmHg.

Le diagnostic de l'HTP est porté tardivement avec une moyenne d'âge de $6,4 \pm 4,6$ ans (6 mois–15 ans) alors que les signes d'appel étaient présents avant l'âge de 12 mois.

II.2. Antécédents pathologiques

Tous les malades sont originaires d'Algérie ; les parents de 32 d'entre eux (53.3 %) sont consanguins dont 35% sont du 2^e degré (cousins germains). La consanguinité est retrouvée le plus souvent dans les HTP associées aux cardiopathies congénitales (27 cas sur 32, soit dans 84% des cas).

Quatre-vingt-dix pour cent des patients avaient des frères et sœurs vivants. La taille moyenne des fratries était de 2 [min 0, max 5]. Les décès dans la fratrie sont notés dans 18.3 % des cas. Cinq malades (8 %) comptaient au moins un décès (1 à 4) dans leur fratrie, toujours survenu au cours des 2 premières années de vie. Les 12 décès (au total) ont relevé de causes diverses : digestive, nutritionnelle, cardiaque et/ou respiratoire.

Par ailleurs, on ne retrouve pas d'antécédents familiaux d'HTP.

La notion de prématurité était retrouvée dans 6 cas (10 %).

Notant que, 23 patients sur 60 (38%) ont une dysmorphie faciale évoquant une aberration chromosomique type trisomie 21 confirmée chez tous les cas par une étude génétique.

II.3. Etiologies / Classifications

Les patients étaient atteints le plus fréquemment d'une HTAP de classe étiologique 1 (85 %) selon la classification de l'ESC 2015 (**figure 54**). La classe la moins représentée est la classe étiologique 3 avec 3 patients atteints de pathologies respiratoires chroniques : deux cas de pneumopathie interstitielle diffuse et un cas d'hypoxie chronique sur dilatation des bronches associée à une mucoviscidose (**tableau 12**).

Six patients appartiennent à la classe étiologique 5, avec des étiologies diverses : Deux cas d'origine hématologique (anémie hémolytique chronique et drépanocytose), deux cas d'origine métabolique (Mucopolysaccharidose MPS type I (syndrome de Hurler), VI (maladie de Maroteaux-Lamyn), un cas d'achondrodysplasie et un cas présentant une insuffisance rénale chronique sous hémodialyse. On n'enregistre aucun cas appartenant aux classes étiologiques 2 et 4.

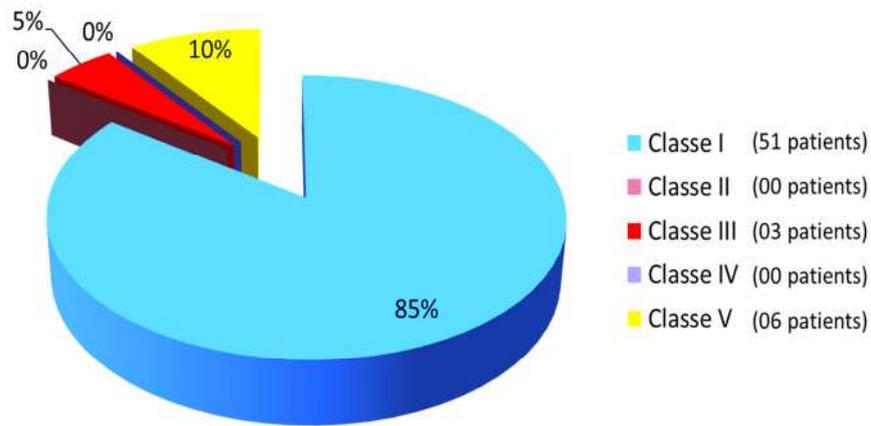


Figure 53 : Répartition des patients par classe étiologique

Classe étiologique 1 (HTAP)

Chez l'enfant, les HTAP associées aux CC représentent la majorité des cas (44 des patients soit 73% des cas) dont 17 patients avaient un Communication inter ventriculaire CIV.

L'HTAP idiopathique a été retrouvée chez 4 patients (**figure 54**). On enregistre aussi deux cas d'infection par le HIV et un seul cas d'hypertension portale.

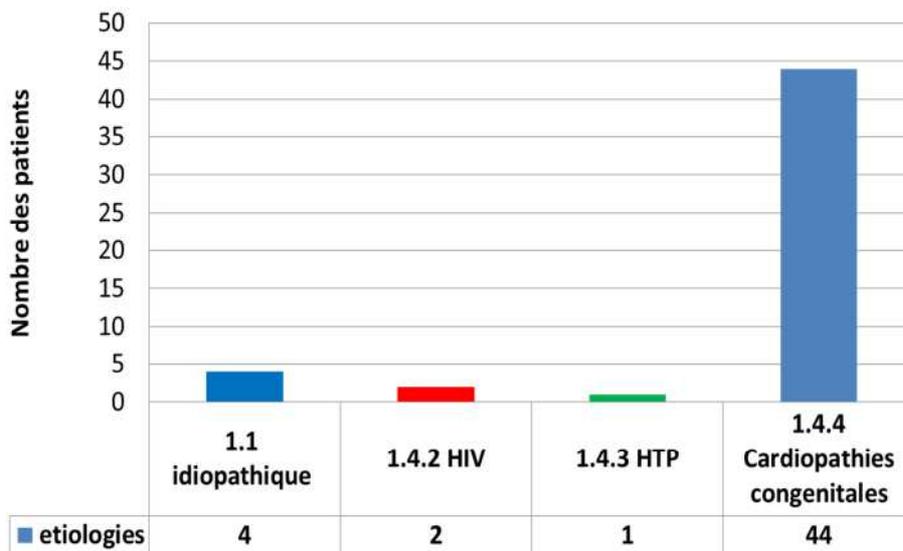


Figure 54 : Répartition des patients par étiologie de classe I

Classe 1.4.4 : cardiopathies congénitales (N= 44)

Les cardiopathies congénitales font partie du groupe 1 (classe étiologique 1.4.4) :

Parmi les 44 cas inclus dans notre étude, on ne distingue que trois shunts pré-tricuspidiens dont une CIA ostium secundum large et deux cas de retour veineux pulmonaire partiel associé à une CIA. Par ailleurs, on note 41 cas de shunts post-tricuspidiens (**figure 55**).

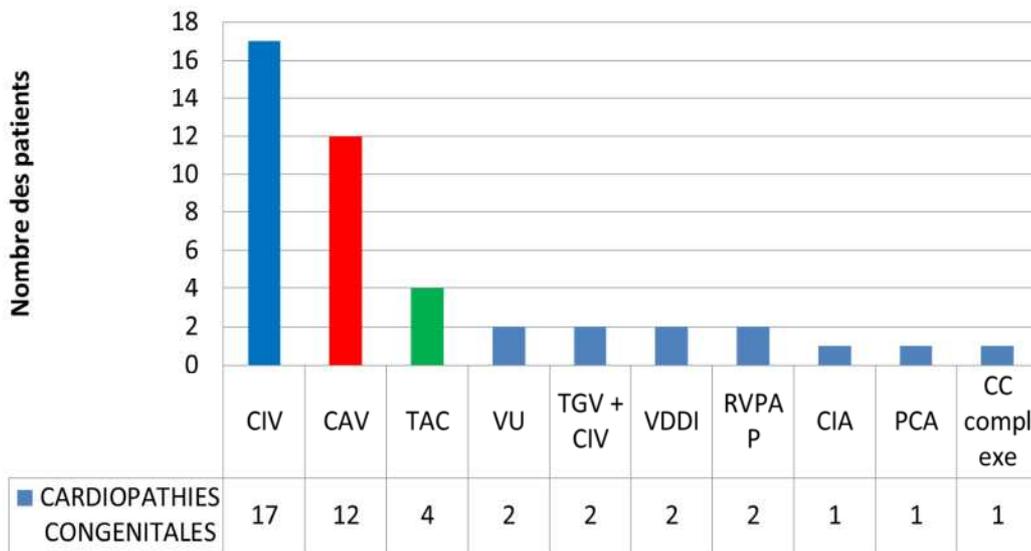


Figure 55 : Répartition des patients atteints de cardiopathie congénitale selon le type de la cardiopathie (n= 44).

On enregistre 17 cas de CIV (3 cas associés à une PCA, 2 cas associés à une CIA ostium secundum et un seul cas associé à une PCA et CIA ostium secundum), 12 cas avec un CAV complet, 04 cas de troncus arteriosus (2 cas de type 1 et 2 cas de type 2), 2 cas de ventricule unique et de 2 cas de TGV associé à une CIV.

On enregistre aussi 2 cas de VDDI (ventricule droit double issu), un seul cas de persistance du canal artériel (PCA) large et une cardiopathie congénitale très complexe.

Selon la nouvelle sous-classification clinique des cardiopathies congénitales, qui décrit 4 formes cliniques (**tableau 13**).

Tableau 13 : Répartition des patients selon la classification clinique d'HTAP associée à un shunt gauche-droite

Formes cliniques	Nombre des patients
A. Syndrome d'Eisenmenger	32 (53%)
B. HTAP associée aux shunts gauche-droite	Non inclus dans l'étude.
C. HTAP avec petites communications cardiaques	02 (3%)
D. HTAP après correction chirurgicale cardiaque	10 (16%)

La sous-classification anatomique et physiopathologique permet de caractériser avec précision les divers patients présentant une cardiopathie avec shunt (**tableau 14**). Cette classification permet de décrire exactement le type de shunt, sa localisation, sa taille, son hémodynamique, son association avec d'autres malformations ainsi que son statut opératoire.

Tableau 14 : Répartition des patients selon la classification anatomique et physiopathologique des patients atteints d'HTAP associées à un shunt gauche-droit

Caractéristiques anatomiques et physiopathologiques	Nombre des patients
1. Type	
1.1 Shunts pré-tricuspidés simples	
1.1.1 Communication inter-auriculaire (CIA)	
1.1.1.1 Ostium secundum.....	01
1.1.1.2 Sinus venosus.....	00
1.1.1.3 Ostium primum.....	00
1.1.2 Retour veineux pulmonaire anormal total ou partiel non bloqué.....	02
1.2 Shunts post-tricuspidés simples	
1.2.1 Communication inter-ventriculaire (CIV).....	11
1.2.2 Canal artériel persistant (PCA).....	01
1.3 Association de shunts	
1.3.1 CIV + PCA.....	03
1.3.2 CIV + CIA.....	02
1.3.3 CIV + CIA + PCA.....	01

1.4 Cardiopathies congénitales complexes	
1.4.1 Canal atrio-ventriculaire complet (CAV).....	12
1.4.2 Tronc artériel commun (TAC).....	04
1.4.3 Ventricule unique sans obstacle pulmonaire (VU).....	02
1.4.4 Transposition des gros vaisseaux TGV avec CIV.....	02
2. Dimensions	
2.1 Hémodynamique	
2.1.1 Restrictif.....	02
2.1.2 Non restrictif.....	20
2.2 Anatomique	
2.2.1 Petit à modéré (CIA ≤ 2,0 cm et CIV ≤ 1,0 cm).....	02
2.2.2 Large (CIA > 2,0 cm et CIV > 1,0 cm).....	20
3. Sens du shunt	
3.1 Gauche-droite.....	00
3.2 Droite-gauche.....	10
3.3 Bi-directionnel.....	24
4. Anomalies cardiaques ou extra-cardiaques associées	
4.1 Anomalies cardiaques :	
Dextrocardie.....	01
4.2 Anomalies extra-cardiaques :	
Hypothyroïdie.....	04
Anomalies pulmonaires :	
- Asthme.....	04
- Atélectasie.....	01
- Tuberculose.....	01
- hypoplasie pulmonaire.....	02
Anomalies neurologiques :	
- Hydrocéphalie.....	03
- Retard psycho-moteur.....	05
- Atrophie cérébrale.....	02
- AVC.....	01
- Epilepsie.....	01
Anomalies ophtalmologiques :	
- Strabisme.....	02
- Myopie.....	01
- Glaucome.....	01
Anomalies orthopédiques :	
- Déformation thoracique.....	02
- Nanisme.....	01
Anomalies uro-génitales :	
- Hypospadias,.....	01
- Hydrocèle.....	01
- Ectopie testiculaire.....	01

5. Statut chirurgical	
5.1 Non opéré.....	34
5.2 Chirurgie palliative	00
5.3 Chirurgie correctrice.....	10

II.4. Signes cliniques

Données anthropométriques à l'inclusion

Le poids moyen des patients à l'inclusion était de $16,74 \pm 9.8$ Kg, alors que la taille moyenne était de 98.8 ± 25.8 cm.

Ainsi, un retard de croissance pondérale et staturale était constaté chez 17 (28 %) et 10 (16 %) patients, respectivement.

L'expression clinique de la maladie était différente en fonction de l'âge :

- Chez le nourrisson, le point d'appel était dans la majorité des cas une difficulté alimentaire associée à un retard de croissance staturo-pondéral.

- Chez le grand enfant, l'HTP s'est révélée par des signes fonctionnels surtout dans les formes graves et déjà évoluées. Les symptômes respiratoires sont au premier plan, en particulier à l'effort : dyspnée 75% des cas, alors que la cyanose n'a été observé à l'inclusion que dans 15% des cas. Les signes d'insuffisance cardiaque droite (hépatomégalie) étaient rares (6% des cas) (**tableau 15**).

Une hémoptysie a été enregistrée chez un seul cas sévère. En revanche la syncope à l'effort a été notée à l'inclusion chez 07 patients avec des formes évoluées

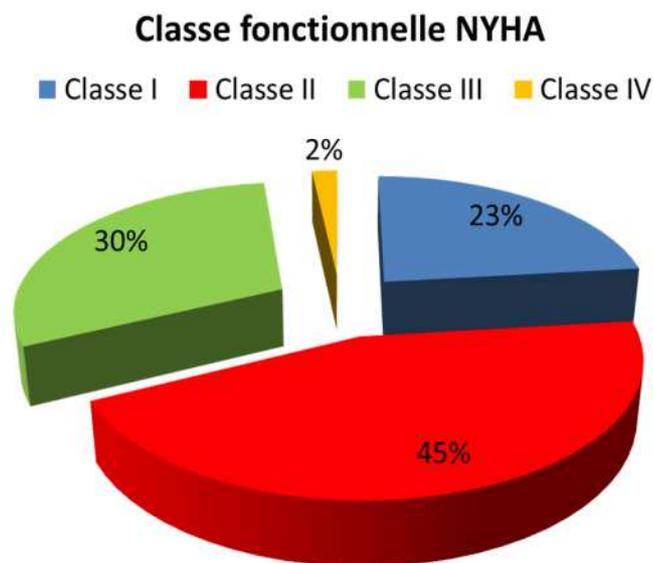
Lors de la dernière évaluation, aucune évolution significative de ces symptômes n'a été observée sauf pour la cyanose à l'effort (28% des cas).

II.5. Classe fonctionnelle WHO/NYHA

Tous les patients ont eu une évaluation de leur classe fonctionnelle WHO à l'inclusion et 56 patients à la dernière évaluation. A l'inclusion, la majorité des patients de cette étude (45 patients soit 75 % des cas) était en classe fonctionnelle WHO/NYHA II ou III (**tableau 12, figure 56**).

Tableau 15 : Evolution des signes cliniques entre l'inclusion et la dernière évaluation

Paramètres Cliniques	Inclusion (n = 60)	Dernière évaluation (n = 56)
Dyspnée	45 (75%)	47 (78%)
Fatigue	42 (70%)	30 (50%)
Cyanose à l'effort	09 (15%)	17 (28%)* (p = 0,03)
Syncope	07 (11%)	04 (6%)
Douleur thoracique	04 (6%)	06 (10%)
Hépatomégalie	04 (6%)	07 (11%)

**Figure 56** : Répartition des patients selon la classe fonctionnelle NYHA à l'inclusion (n= 60).

Lors de la dernière évaluation, 24 patients (40%) s'étaient améliorés par rapport à l'inclusion d'au moins une classe fonctionnelle, dont 2 patients se sont améliorés de deux classes (3%) et 7 patients (11%) s'étaient aggravés d'une classe (tableau 16). Les autres ont gardé la même classe : I (11 cas), II (11 cas), III (3 cas).

Tableau 16. Evolution des paramètres cliniques et fonctionnels entre l'inclusion et la dernière évaluation (n = 56)

Paramètres	A l'inclusion	Dernière évaluation	p
Poids (kg)	17,1 ± 10 (5 - 52)	18,9 ± 9,9 (7 - 53)	0.0001
Taille (cm)	101 ± 27 (60 - 170)	104,5 ± 25,9 (65-170)	0.0001
Classe fonctionnelle NYHA I	13 (23 %)	23 (41 %)	0.02
NYHA II	25 (45 %)	24 (43 %)	NS
NYHA III	17 (30 %)	08 (14 %)	0.04
NYHA IV	1 (2 %)	1 (2 %)	NS
Test de marche 6 min (n = 31)	340.7 ± 122 (108 - 560)	448.2 ± 140 (180 - 650)	0.0001
Saturation O2 : Début (n = 31)	89,1 ± 5,4 (70 - 97)	93 ± 3,2 (86 - 98)	0.001
Fin	75.7 ± 11 (50 - 94)	82 ± 7,8 (63 - 90)	0.003
Classe de risque : Faible	33 (55%)	46 (82.1%)	0.001
Intermédiaire	23 (38%)	9 (16.1%)	0.01
Elevé	4 (7%)	1 (1.8%)	NS

II.6. Test de marche 6 minutes

Réalisé chez 31 patients seulement. La distance moyenne parcourue à l'inclusion été de 340.7 ± 122 m (108 – 560). Une désaturation en O₂ > 10 % a été notée à la fin du test chez 70 % des patients. La distance au test de marche de 6 min réalisée pour les enfants de plus de 7 ans s'est améliorée significativement de 340.7 ± 122 m à l'inclusion (n= 31) à 448.2 ± 140 m à la dernière évaluation (n = 31, p = 0.0001) (**tableau 16**).

II.7. Classe de risque

A l'inclusion, plus de la moitié des patients de cette étude (33 patients soit 55 % des cas) était classés en risque faible (**figure 58**). Tandis que 38.3% étaient en risque intermédiaire et 6.7% en risque élevé.

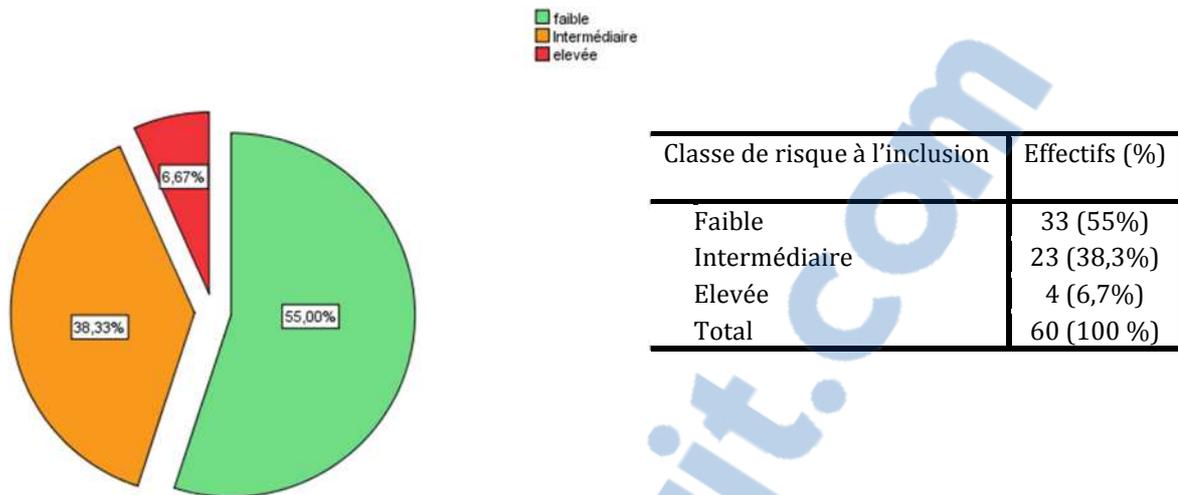


Figure 57 : Répartition des patients selon la classe de risque à l'inclusion (n= 60).

Lors de la dernière évaluation (**figure 59**), on note une nette amélioration des classes de risque puisque on enregistre un seul patient appartenant à la classe de risque élevé, 9 patients à la classe de risque intermédiaire et surtout une modification statistiquement significative de la classe de risque faible avec 46 patients soit 76% des cas ($p= 0.001$).

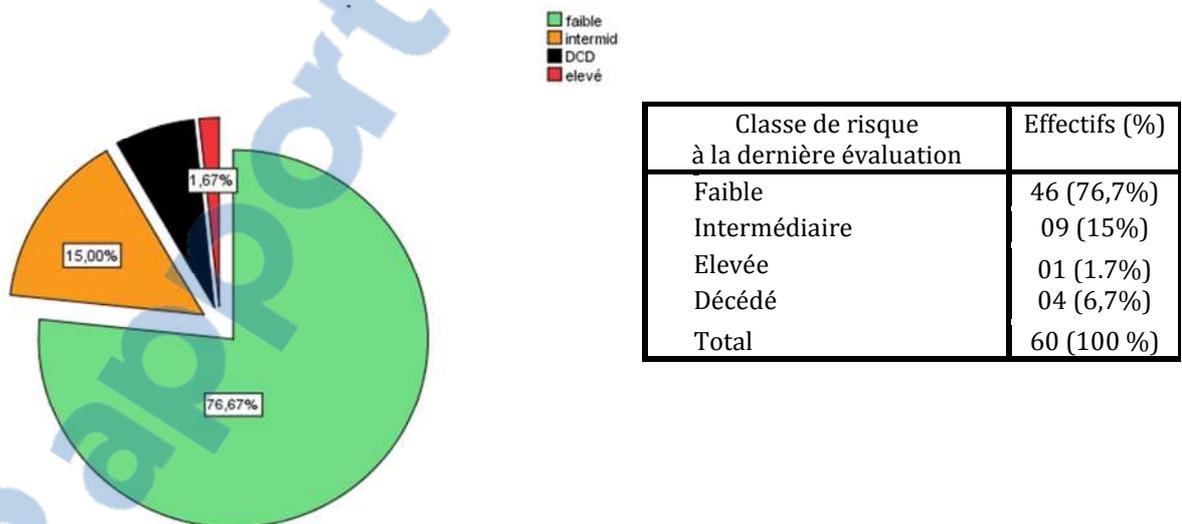


Figure 58 : Répartition des patients selon la classe de risque à la dernière évaluation (n= 60).

III. CARACTERISTIQUES PARA-CLINIQUES

III.1. caractéristiques biologiques

Le dosage du taux plasmatique NT-proBNP qui est considéré comme critère d'évaluation pronostique de l'HTP n'a été effectué que chez 34 des patients (56%) à l'inclusion.

La valeur moyenne à l'inclusion était de 2944 ± 4120 pg/ml (33-13969). Le taux du NT- proBNP s'est amélioré significativement à la dernière évaluation à 730 ± 1190 (45-6470) ($n = 34, p < 0.0001$).

III.2. caractéristiques Electriques

L'ECG a été pratiqué chez tous les patients objectivant des signes de surcharge systolique du ventricule droit dans 85 % des cas.

III.3. caractéristiques échocardiographiques

Les caractéristiques échocardiographiques des patients à l'inclusion puis à la dernière évaluation sont décrites dans le **tableau 17**.

III.3.1. L'estimation échocardiographique des pressions pulmonaires

A. L'estimation échocardiographique de la PAPs

Les valeurs de la PAPs obtenues par échocardiographie se situent entre 44 et 117 mm Hg, avec une moyenne de 84.3 ± 14.3 mmHg. Les valeurs moyennes comparatives des PAPs obtenues par échocardiographie et au cathétérisme cardiaque sont présentées dans le **tableau 18**.

Tableau 18. Les valeurs moyennes des PAPs à l'échographie vs. Cathétérisme

	Moyenne (mmHg)	Ecart-type	N
PAPs Cath	87,98	7,491	44
PAPs Echo	84,35	14,285	60

Tableau 17. Changements des paramètres échocardiographiques entre l'inclusion et la dernière évaluation

Paramètres	A l'inclusion	n	Dernière évaluation	n	P
PAP syst (mmHg) *	84.3 ± 14.3 (44 - 117)	60	77.17 ± 14,6 (43 - 117)	56	0.0001
PAP moy (mmHg)	55.9 ± 12.7 (30 - 76)	60	49.55 ± 12.7 (30 - 78)	56	0.0001
Taille VD (mm) **	25.2 ± 6.3 (16 - 43)	58	24.5 ± 5.64 (14 - 38)	54	0.02
Rapport VD/VG **	0.89 ± 0.2 (0.6 - 1.4)	58	0.83 ± 0.17 (0.6 - 1.4)	54	0.0001
IE VG ***	1,33 ± 0,23	56	1,21 ± 0,42	54	NS
Taille AP (mm) ****	24.7 ± 5.1 (16 - 35)	58	23.88 ± 5.4 (15 - 34)	54	0.002
Surface OD (cm2)	12.4 ± 2.5 (8 - 18)	60	11.6 ± 2.6 (7 - 18)	56	0.0001
Surface OD/OG	1.5 ± 0.3	59	1.4 ± 0.2	55	0.02
TAPSE (mm)	13.98 ± 2.6 (9 - 22)	60	14.75 ± 3.5 (10 - 25)	56	0.005
Onde S DTI VT (cm/s)	8.28 ± 1.96 (6 - 15)	60	8.76 ± 2.1 (6 - 15)	56	0.001
Onde E DTI VT (cm/s)	6.8 ± 3.7	58	7.4 ± 2.8	54	0.002
INDICE TEI	0.41 ± 0.47 (0.26 - 4)	60	0.32 ± 0.05 (0.24 - 0.44)	56	0.0001
FE VG (%)	60.1 ± 12.6	58	61.3 ± 11.8	54	NS
FE VD (%)	31.5 ± 9.2	54	30.7 ± 10.1	49	NS
Epanch. péricardique	17 (28,3 %)	60	7 (11.7 %)	56	0.006

* Les valeurs sont exprimées en nombres (%) de patients ou moyenne ± écart-type (extrêmes).
 ** Paramètres non appréciés chez certains patients porteurs de cardiopathies uni-ventriculaires (2 cas).
 *** IEVG= index d'excentricité du ventricule gauche.
 **** Paramètres non appréciés chez certains patients porteurs de cardiopathie congénitale type TAC II (2 cas).

On présente dans le **tableau 19**, les corrélations obtenues pour la PAPs estimée par échocardiographie et les paramètres invasives par cathétérisme cardiaque.

On a enregistré des fortes corrélations significatives ($p < 0,01$) avec les autres paramètres hémodynamiques (PAPs, PAPm).

Tableau 19 : Le résultat du test de corrélation PAPs écho vs. Cathétérisme.

Pearson	r (coefficient de corrélation) (95% intervalle de confiance)	p
PAPs écho vs. PAPs cath	0,789	<0,0001
PAPs écho vs. PAPm cath	0,6753	<0,0001

La PAPs a eu la valeur la plus élevée chez les patients avec HTAP idiopathique et la plus réduite chez les patients avec des cardiopathies congénitales.

La **figure 59** présente la variation de la valeur de PAPs selon la classe de risque.

La valeur la plus grande ($105,25 \pm 11,47$ mm Hg) a été enregistrée chez les patients avec une classe de risque élevé, et la différence est statistiquement significative, comme l'atteste le test de Kruskal Wallis ($H 13,88$, $p 0,0164$).

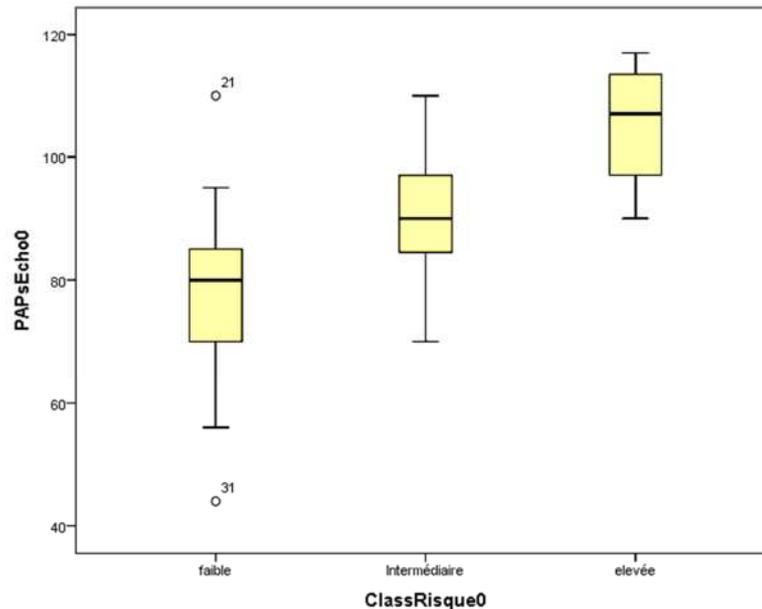


Figure 59 : Répartition des valeurs de PAPs des patients estimées à l'échographie selon la classe de risque à l'inclusion (n= 60).

B. L'estimation échocardiographique de la PAPm

La pression moyenne dans l'artère pulmonaire (PAPm) a été estimée à partir du gradient maximal de pression entre l'artère pulmonaire et le ventricule droit au début de la diastole.

La valeur moyenne obtenue à l'inclusion a été de 55.9 ± 12.7 mm Hg (**tableau 20**).

La corrélation entre les valeurs obtenues par échocardiographie et la mesure invasive de la pression moyenne de l'artère pulmonaire est forte et statistiquement très significative ($r= 0.638$, $p 0,0001$, 95% CI).

Tableau 20. Valeurs moyennes des PAPm échographie vs. cathétérisme

	Moyenne	Ecart-type	N
PAPm Cath	62,27	8,492	44
PAPm Echo	55,87	12,735	60

Le **tableau 21** objective des corrélations statistiquement très significatives entre la PAPm mesurée par échocardiographie et les autres paramètres hémodynamiques analysés (PAPs, PAPm).

Tableau 21: Résultat du test de corrélation PAPm écho vs. cathétérisme

Pearson	r (coefficient de corrélation) (95% intervalle de confiance)	p
PAPm écho vs. PAPs cath	0.664	<0,0001
PAPm écho vs. PAPm cath	0, 638	<0,0001

C. Corrélations entre l'estimation échocardiographique des PAPs et PAPm

La valeur de la PAPm est fortement corrélée avec la PAPs estimée à l'échocardiographie (r 0,82, $p < 0,0001$), comme il est visualisé dans la **figure 60**.

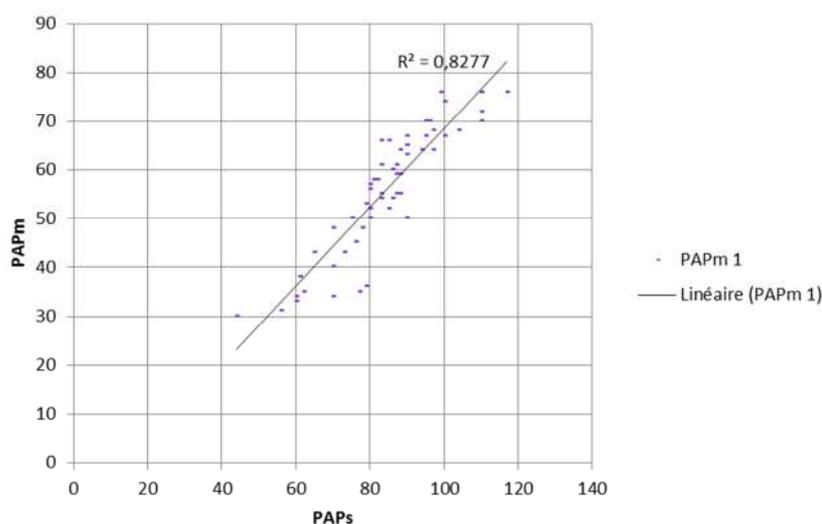


Figure 60 : Droite de régression dans la corrélation PAPs vs. PAPm estimées par échocardiographie à l'inclusion.

III.3.2. La dilatation des cavités droites

1. Diamètre télé-diastolique du ventricule droit (DTDVD)

La majorité des patients (86%) avaient un VD dilaté, avec un DTDVD > 2 DS.

Le DTDVD a été mesuré en coupe apicale 4 cavités et a eu une valeur moyenne à l'inclusion de 25.2 ± 6.3 (16 - 43).

Lors de la dernière évaluation, on note une légère amélioration du DTDVD à 24.5 ± 5.64 (14 - 38) par rapport à l'inclusion ($p= 0.02$).

Le degré de dilatation du VD varie significativement en fonction de l'étiologie d'HTP, confirmé statistiquement par un test d'ANOVA ($F 5,821$, $p < 0,001$). La valeur la plus grande du DTDVD s'est enregistrée chez les patients atteints d'HTAP associées aux cardiopathies congénitales ($40,28 \pm 6,53$ mm).

2. Surface de l'oreillette droite (surface OD)

On a enregistré à l'inclusion une valeur moyenne de la surface de l'OD de 12.4 ± 2.5 cm² (8 - 18).

Lors de la dernière évaluation, on observe une amélioration statistiquement significative de la surface de l'OD à 11.6 ± 2.6 (7 - 18) par rapport à l'inclusion ($p= 0.0001$).

Bien que les patients atteints d'HTAPi aient enregistrés les surfaces OD les plus grandes par rapport aux restes des groupes ($13,25 \pm 3,75$ cm²), la différence n'a pas été significative du point de vue statistique ($F 1,481$, $p 0,203$).

3. Le mouvement du septum interventriculaire

On a observé un mouvement paradoxal du septum interventriculaire chez 87% des patients présentant une HTP.

4. L'index d'excentricité du ventricule gauche

A été réalisé en coupe para-sternale petit axe, au niveau médio-ventriculaire, étant représenté par le rapport entre le diamètre parallèle avec le septum interventriculaire et le diamètre perpendiculaire sur le septum interventriculaire.

La valeur moyenne de l'indice d'excentricité diastolique (IEVG) a été de $1,33 \pm 0,23$.

L'indice est significativement corrélé avec les pressions systolique ($r=0,5240$, $p<0,0001$) et moyenne de l'artère pulmonaire ($r=0,5683$, $p<0,0001$).

III.3. 3. La fonction systolique du ventricule droit

1. L'excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide (TAPSE)

Le TAPSE a été mesuré en coupe apicale 4 cavités, en mode TM. La valeur moyenne du TAPSE à l'inclusion a été de $13,98 \pm 2,6$ mm, avec des limites situées entre 9 et 22 mm. On note une amélioration statistiquement significative du TAPSE lors de la dernière évaluation à $14,75 \pm 3,5$ mm (10 - 25).

Le TAPSE chez les patients atteints de cardiopathies congénitales a été significativement plus grand que les valeurs enregistrées chez les autres patients. Le TAPSE a présenté des variations significatives entre les classes du risque (F 6,265, $p<0,001$). Les valeurs les plus élevées se sont enregistrées chez les patients avec faible risque ($14,28 \pm 2,88$ mm) (**figure 61**). Les patients à risque élevé ont présenté les valeurs les plus réduites ($12,5 \pm 1,91$ mm) et celles-ci ont été significativement différentes par rapport aux autres classes de risque.

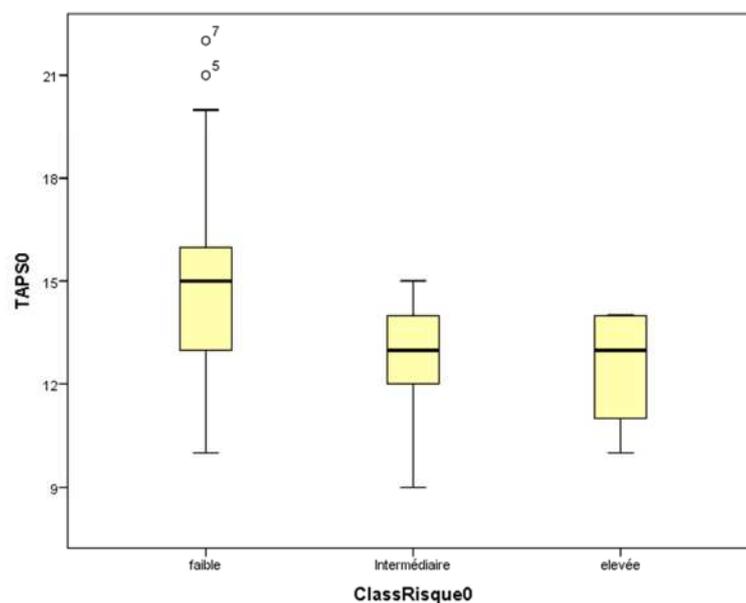


Figure 61 : Répartition des valeurs de TAPSE des patients selon la classe de risque à l'inclusion (n= 60).

2. Index de performance myocardique (Tei)

L'indice Tei a été calculé d'une façon classique (Doppler pulsé), en tant que différence entre le temps d'ouverture et de fermeture de la valve tricuspide (mesuré en coupe apicale 4 cavités) et le temps d'éjection pulmonaire (mesuré en coupe parasternale, petit axe).

La valeur moyenne de l'indice de Tei à l'inclusion a été de 0.41 ± 0.47 , avec des limites situées entre 0.26 et 4. On note une amélioration statistiquement significative ($p < 0,001$) de l'indice de Tei lors de la dernière évaluation à 0.32 ± 0.05 (0.24 - 0.44).

3. Le pic de l'onde S

Réalisé en mode Doppler tissulaire pulsé à l'anneau tricuspide pour explorer également la contraction longitudinale du VD. On a obtenu des valeurs moyennes de l'onde S au niveau de l'anneau tricuspide de 8.28 ± 1.96 cm/s, avec des valeurs extrêmes entre 6 et 15 cm/s.

On observe une amélioration statistiquement significative du pic de l'onde S à 8.76 ± 2.1 (6 - 15) par rapport à l'inclusion ($p = 0.001$).

III.3. 4. La fonction systolique du ventricule gauche

La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) a été déterminée par la méthode de Simpson biplan. La valeur moyenne de la FEVG à l'inclusion a été de $60.1 \pm 12.6\%$. Du point de vue de la variation entre les classes étiologiques, les classes de risque, on ne note pas de différence significative entre les classes étant donné qu'il n'existe pas de patients appartenant au groupe étiologique 2.

III.3. 5. La présence du liquide péricardique

On a constaté la présence du liquide péricardique chez 17 patients, ce qui représente 28,3 % de l'ensemble de l'échantillon (**tableau 22**). Un seul patient des 4 patients appartenant à la classe de risque élevé ne présenté pas un épanchement péricardique à l'inclusion. Le liquide péricardique a été trouvé chez 3 patients de classe de risque élevé, tandis que pour la classe de risque intermédiaire le liquide péricardique a été présent chez 13 patients.

Tableau 22. Fréquence de l'épanchement péricardique chez les patients atteints d'HTP en fonction de la Classe de risque à l'inclusion

		Classe de risque à l'inclusion (n=60)			
		faible	Intermédiaire	élevée	Total
Epanchement	Non	32 (53,3%)	10 (16,6%)	1 (1,6%)	43 (71,7%)
	Oui	1 (1,6%)	13 (21,6%)	3 (5%)	17 (28,3%)
	Total	33 (55%)	23 (38,3%)	4 (6,6%)	60 (100%)

La dernière évaluation ne retrouve que 7 cas (11.7 %) d'épanchement péricardique soit une diminution nettement significative par rapport à l'inclusion (p=0.006).

Échographie abdomino-pelvienne

Elle a été réalisée chez 32 patients dans notre série (**tableau 23**).

Elle a été anormale chez 18 patients : hépatomégalie 11 fois, splénomégalie avec signes d'hypertension portale une fois. Les autres cas de splénomégalie ont été retrouvés chez : un cas d'HIV, deux cas de MPS, un cas d'anémie hémolytique chronique, un cas d'achondrodysplasie. L'ascite a été retrouvée chez 6 patients, souvent en rapport avec une défaillance cardiaque droite.

Tableau 23: Résultats de l'échographie abdomino-pelvienne chez les patients atteints d'HTP.

Résultats de l'échographie abdomino-pelvienne	Nombre de malades n (%)
Normale	14 (43,75 %)
Hépatomégalie	11 (34,4 %)
Splénomégalie	6 (12,5 %)
Ascite	4 (12,5 %)
Foie hyperéchogène	2 (18,75 %)
Hydrocèle	2 (18,75 %)
Hypertension portale	1 (3,12 %)
Hernie inguinale	1 (3,12 %)
Hernie ombilicale	1 (3,12 %)
Ectopie testiculaire	1 (3,12 %)

IV. TRAITEMENT

IV. 1. Mesures générales

L'oxygénothérapie de long cours n'a été indiquée que chez une seule patiente âgée de 3 ans et demi, classe NYHA 4 sous trithérapie (Sildénafil, Bosentan et Iloprost) assurée à domicile au départ avec des obus d'oxygène, puis un extracteur. Nous n'avons aucun patient dans notre étude qui est sous anticoagulation au long cours.

La vaccination antigrippale a été assurée chaque année (mois d'octobre) pour tous les patients. Le vaccin antipneumococcique n'a été assuré que chez 33 patients (55%).

Un programme d'éducation thérapeutique dédié à l'HTP de l'enfant a été mis en place au profil de l'enfant et de sa famille, traités ou naïfs de tout traitement, dans le but de les informer sur la maladie, de ses conséquences et des recours disponibles.

Ce programme avait pour but aussi d'améliorer et de maintenir les compétences des patients et leurs parents, et de leur permettre d'acquérir de nouveaux comportements. Le programme a été suivi régulièrement (3 rencontres annuelles dans le service) par 43 patients (71%) des patients.

IV. 2. Traitements spécifiques

Alors que notre étude est non interventionnelle, nous avons observé qu'une forte proportion de nos patients recevait des traitements spécifiques.

Une bithérapie avec un traitement spécifique de l'HTP était moins fréquente lors de la dernière évaluation qu'à l'inclusion. A l'inverse, le nombre de monothérapie avait resté le même (**tableau 24**). Une seule patiente été sous trithérapie lors de la dernière évaluation.

Dans notre étude, une seule patiente est sous iloprost (VENTAVIS) en inhalation.

Il s'agit d'une petite fille de 5 ans au moment de l'introduction du traitement, présentant une HTAP associée à une cardiopathie congénitale (CIV apicale très large) ayant bénéficiée d'une première cure chirurgicale à l'âge de 11 mois (fermeture de la CIV par patch en Dacron), puis reprise une année après pour déhiscence du patch et hyperdébit pulmonaire. Elle a donc bénéficiée d'une refermeture du patch. L'évolution fut défavorable, vu qu'elle a gardé une HTAP sévère (PAPs = 90 mmHg) confirmée par un cathétérisme cardiaque. Un traitement combiné (Bosentan et sildenafil) n'a pas

amélioré la situation clinique (dyspnée au repos, NYHA 4, NTproBNP 15200 pg/ml, classe de risque élevée) d'où l'association de l'iloprost à raison de 4 inhalations par jour.

Les cures d'Iloprost ont été initiées en milieu hospitalier avec une équipe de soignant (faite initialement en présence d'une équipe de soignants formés et adressés par le laboratoire Bayer, fabricant du traitement). La patiente utilise un nébuliseur spécial, à raison de 4 inhalations par jour avec prise préalable de la tension artérielle par un appareil d'auto-mesure avec brassard pédiatrique (risque d'hypotension artérielle, l'inhalation est contre indiqué si la tension artérielle systémique systolique est inférieure à 80 mmHg).

Le Sildénafil était le médicament le plus prescrit à l'inclusion et lors de la dernière évaluation alors que le Bosentan était le traitement le plus fréquemment ajouté entre l'inclusion et la dernière évaluation (**tableau 24**).

La bithérapie est initiée après échec d'une monothérapie ou d'emblée dans les formes sévères.

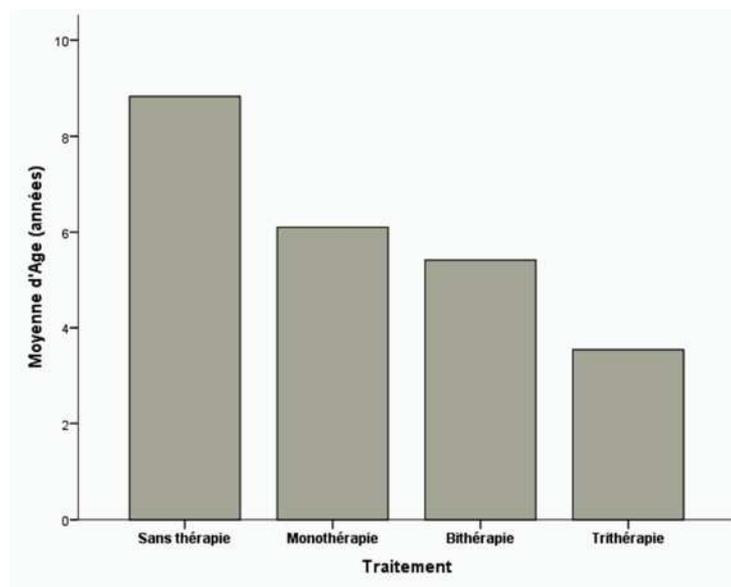
De plus, durant les premiers mois de suivi, certains patients ont reçu un nombre croissant d'associations thérapeutiques, ce qui peut avoir contribué à la relative stabilité de la symptomatologie clinique (la classe fonctionnelle de 60 % des patients a été stabilisée).

Tableau 24. Modifications thérapeutiques chez les patients atteints d'HTP entre l'inclusion et la dernière évaluation.

Paramètres	A l'inclusion	Dernière évaluation
Pas de traitement spécifique de l'HTP	13 (23 %)	15 (27 %)
Monothérapie (Sildénafil ou Bosentan)	26 (46 %)	26 (46 %)
Bithérapie (Sildénafil + Bosentan)	17 (30 %)	14 (23 %)
Bosentan	15 (27 %)	20 (35 %)
Sidénafil	25 (45 %)	24 (43 %)
Iloprost	0 (0 %)	1 (2 %)
Diurétiques	35 (62 %)	29 (52 %)

IV. 3. Traitement en fonction de l'âge

On constate qu'il existe une relation inversement proportionnelle entre le nombre des associations médicamenteuses spécifiques et la moyenne d'âge des patients inclus dans l'étude (**figure 62**).



	Sans thérapie	Mono thérapie	Bi thérapie	Tri thérapie	Total
Moy d'âge (années)	8.8	6.1	5.4	3.5	6.6
Nombre de patients	15	26	14	1	56*
≈ %	27 %	46 %	25 %	2 %	100 %

Figure 62 : Classement des patients en fonction de la mise en place d'un traitement et corrélation avec la moyenne d'âge de ces patients lors de la dernière évaluation. (* 4 décès).

IV. 4. Traitement en fonction de la classe fonctionnelle NYHA

On observe que la moitié des patients (12 cas) de classe NYHA 1 ne reçoivent aucun traitement spécifique, et que la majorité des patients (15/24 cas) de classe fonctionnelle NYHA 2 étaient sous monothérapie (**figure 63**). Les patients sous bithérapie appartiennent à la classe NYHA 2 et 3. Une seule patiente classe NYHA 4 était sous trithérapie lors de la dernière évaluation.

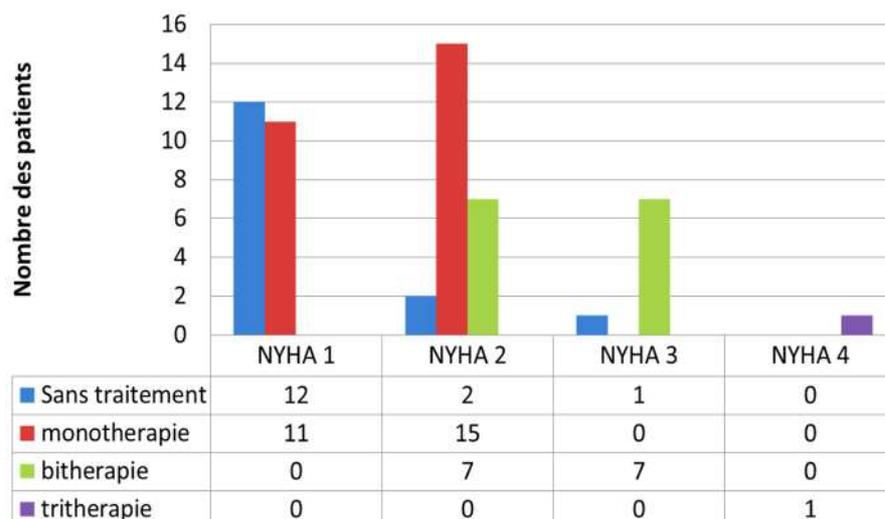


Figure 63 : Répartition des patients en fonction de la classe NYHA et selon la mise en place ou non du traitement spécifique (lors de la dernière évaluation).

V. EVOLUTION ET SUIVI DES PATIENTS (jusqu'au 16 avril 2017)

V. 1. Durée de suivi des patients

Les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 14,5 mois, soit 437 jours avec des extrêmes (34 à 693) jours. Aucun malade n'a été perdu de vue.

V. 2. Consultations - hospitalisations

Les malades ont été examinés régulièrement en hôpital de jour, en moyenne 4 fois par an (**tableau 25**).

Tableau 25 : Consultations et hospitalisations par patient la deuxième année de l'étude.

Consultations et hospitalisations	Moyenne	Extrêmes
Consultations téléphoniques	3	0 - 9
Nombre de consultations d'urgence	1	0 - 3
Nombre d'hospitalisations de jour	4	1 - 6
Nombre d'hospitalisations complètes	1	0 - 2
Nombre de jours d'hospitalisations complètes	9	5 - 16

Durant la première année de l'étude (du 15 avril 2015 au 16 avril 2016), dix malades (16 %) ont été hospitalisés pour décompensation cardiaque souvent suite à une infection intercurrente. Le traitement été un support inotrope, avec consolidation du traitement de l'insuffisance cardiaque. Deux patients ont nécessité un court séjour en réanimation pédiatrique.

La cyanose extrême été le motif d'hospitalisations chez neuf patients. Il s'agit de patients présentant soit une insuffisance respiratoire chronique, soit une cardiopathie congénitale au stade de SE associée à une polyglobulie importante (hématocrite > 65%) imposant des saignées.

Trois patients pour épanchement péricardique avec des signes de compression ayant nécessité une ponction péricardique, quatre patients pour une ascite de grande abondance ayant nécessité eux aussi des ponctions et un renforcement du traitement diurétique par du spironolactone (Aldactone).

Dix patients ont présenté des troubles du rythme révélés par des malaises au repos ou à l'effort (**tableau 26**).

Le nombre moyen hospitalisation complète par patient est passé de trois la première année à un la deuxième année (**tableau 25**).

Tableau 26: Motifs d'hospitalisations durant les deux années de l'étude.

Motifs d'hospitalisations	Nombre de malades (%)
Décompensation cardiaque	15 (25%)
Infections	11 (18.3%)
Trouble du rythme	10 (16.6%)
Cyanose extrême	9 (15%)
Anomalies de la crasse sanguine (polyglobulie)	8 (13%)
Ascite	4 (6.6%)
Epanchement péricardique	3 (5%)
Choc septique	3 (5%)
Insuffisance rénale aigue	2 (3.3%)
Insuffisance hépatique	2 (3.3%)
Hémoptysie	1 (1.6%)
hémorragie digestive, Hypertension portale	1 (1.6%)
Déshydratation	1 (1.6%)

V.3. Scolarité et qualité de vie

A l'inclusion, sur 31 patients de plus de 6 ans, 22 (71 %) suivaient une scolarité normale avec des difficultés d'apprentissage chez 4 d'entre eux.

Deux enfants trisomiques (6%) ne sont pas scolarisés : une adolescente de 13 ans habitant la ville de Mascara présentant une HTAP sur SE, et un garçon de Témouchent âgé de 9 ans, présentant aussi un SE avec hypothyroïdie.

Sept enfants (23 %) étaient scolarisés dans un établissement spécialisé pour enfant trisomique (type non précisé pour 4 enfants n'habitant pas la ville d'Oran). Pour les trois enfants habitant la wilaya d'Oran, un garçon de 7 ans été scolarisé dans une école spéciale à Arzew gérée par l'Association nationale pour l'insertion des enfants trisomiques (ANIT). Les deux autres ont été dans l'école primaire des trisomiques (Ecole Belahmar, sise au quartier St Pierre), gérée par l'association culturelle des enfants trisomiques d'Oran, «les amis de Tinhinane», qui est composée de trois classes (première et troisième année, en plus d'une classe de préscolaire, plus une classe de formation professionnelle). Les élèves sont encadrés par trois enseignantes, trois éducatrices, un orthophoniste et un professeur de dessin.

Ces pourcentages n'étaient pas différents lors de la dernière évaluation.

Nous n'avons pas pu utiliser de questionnaire pour la qualité de vie pour plusieurs raisons: Les questionnaires existant en pédiatrie sont ceux utilisés pour l'évaluation des enfants asthmatiques (questionnaire CHQ-PF50) et donc ne sont pas spécifiques de l'HTP. Ils sont validés que chez les enfants âgés de plus de 5 ans, et ne sont pas disponibles en version arabe.

VI. LA MORTALITE ET LA SURVIE

VI.1. Survie globale

La survie a été estimée depuis l'inclusion des patients dans l'étude jusqu'à la fin de leur suivi ou au décès, selon la méthode de Kaplan-Meier (Intervalle de confiance 95 %). L'estimation de la survie selon la méthode de Kaplan-Meier à 1 et 2 ans était de 95 % et 93.3 % (**figure 65**), respectivement.

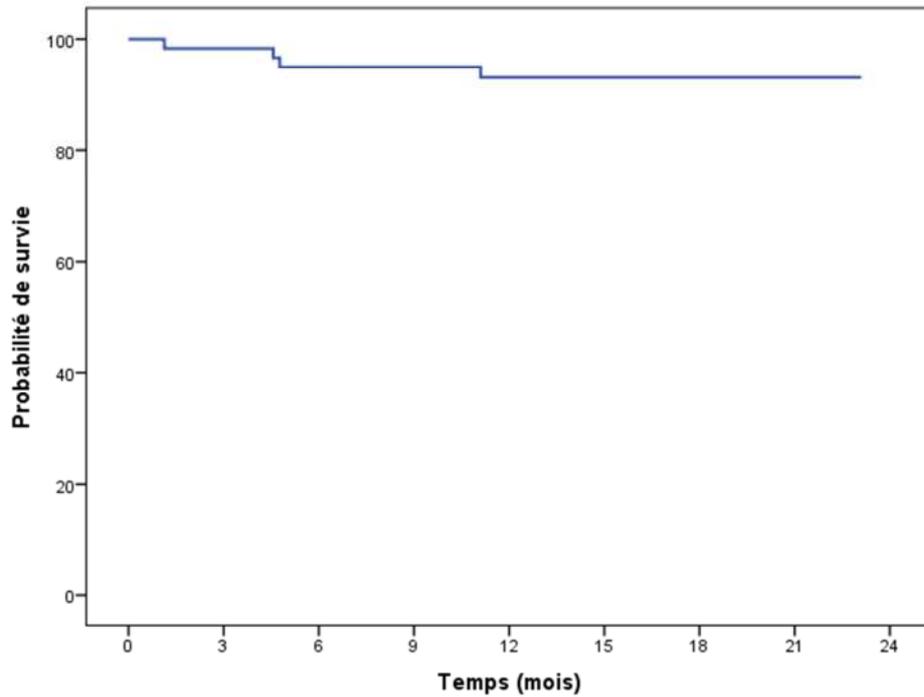


Figure 64 : Estimation de la survie globale (méthode de Kaplan-Meier).

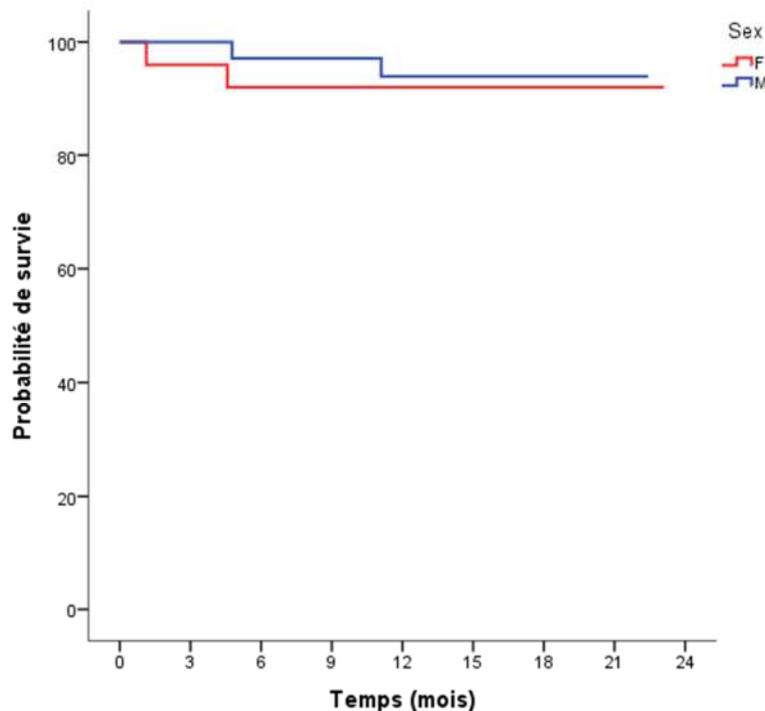
Nous avons enregistré 4 décès (**tableau 27**). Un patient été âgé de 3 ans à l'inclusion, de sexe masculin, classé WHO/NYHA III, atteint d'une HTAP idiopathique initialement sous Sildénafil puis en bithérapie (Sildénafil + Bosentan). La mort est survenue 5 mois après l'inclusion dans un tableau brutal d'état de mal syncopal. Une patiente atteinte d'une anémie hémolytique chronique idiopathique décédée à l'âge de 2 ans soit un mois après son inclusion au niveau de service de réanimation pédiatrique dans un tableau d'infection nosocomiale. Le 3^e patient été âgé de 2 ans atteint d'une pneumopathie interstitielle diffuse décédé aussi dans un tableau d'insuffisance respiratoire aigüe. La dernière patiente atteinte d'une infection HIV avec tuberculose décédée après un an de l'inclusion à l'âge de 13 ans dans un tableau de septicémie.

Tableau 27 : Age et causes de décès des patients.

Patients	Sexe	Age de décès	Année de décès	Etiologie/Causes de décès
1	Garçon	3 ans 5 mois	2015	HTAP idiopathique : Trouble du rythme (état de mal syncopal).
2	Fille	2 ans	2015	Anémie hémolytique chronique : infection nosocomiale (choc septique)
3	Garçon	2 ans	2016	PID : tableau d'insuffisance respiratoire aigüe
4	Fille	13 ans	2017	HIV avec tuberculose : tableau de septicémie

VI.2. Survie selon le sexe des patients

Parmi les 4 patients décédés, 2 ont été de sexe masculin et 2 de sexe féminin, ce qui signifie un taux des décès de 5.7% pour le sexe masculin et de 8% pour le sexe féminin (**figure 65**). Les tests statistiques indiquent qu'il n'y a pas d'association significative entre le sexe des patients et le décès (χ^2 0,098, r 0,014, p 0,754, 95%CI).

**Figure 65.** Estimation de la survie en fonction du sexe des patients.

VI.3. Survie selon l'âge des patients

L'âge des patients décédés a été de 3.6 ans, tandis que pour les patients qui ont survécu il a été de 6,6 ans. ($p = 0.2$). La réalisation du test ANOVA montre que les valeurs de l'âge des patients atteints d'HTP décédés ne diffèrent pas significativement des valeurs de l'âge des patients survivants ($F 1,63$, $p 0,2$, $95\%CI$). De même, on n'a pas constaté une corrélation significative entre l'âge des patients et la durée de la survie ($r 0,08$, $p 0,705$).

VI.4. Survie selon la classe fonctionnelle NYHA

L'analyse de la survie en fonction de la classe fonctionnelle OMS (**figure 66**) confirme qu'il existe une association significative ($\chi^2 84,47$, $r 0,936$, $p < 0,05$, $95\%CI$), en objectivant une fréquence élevée des décès pour la classe IV (50%), l'absence de décès dans le groupe des patients de la classe I et II, et la fréquence réduite des décès parmi les patients de la classe III.

La courbe de survie de Kaplan-Meier par rapport à la classe fonctionnelle démontre une différence nette de la survie pour les patients de la classe IV OMS.

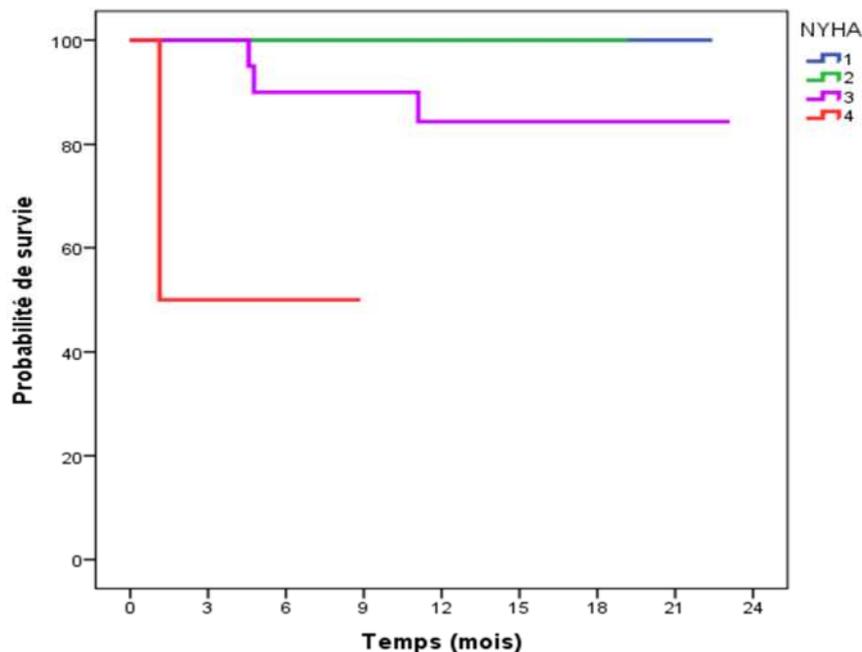


Figure 66 : Estimation de la survie en fonction de la classe fonctionnelle NYHA des patients.

VI.5. Survie selon de la classe de risque

L'analyse de la survie en fonction de la classe de risque (**figure 67**) confirme qu'il existe une association significative (χ^2 64,34, r 0,782, $p < 0,05$, 95%CI), en objectivant une fréquence plus élevée des décès pour la classe de risque élevé (25%), l'absence de décès dans le groupe des patients de risque faible, et la fréquence réduite des décès parmi les patients de risque intermédiaire.

La courbe de survie de Kaplan-Meier par rapport à la classe de risque démontre une différence nette de la survie pour les patients de la classe IV OMS.

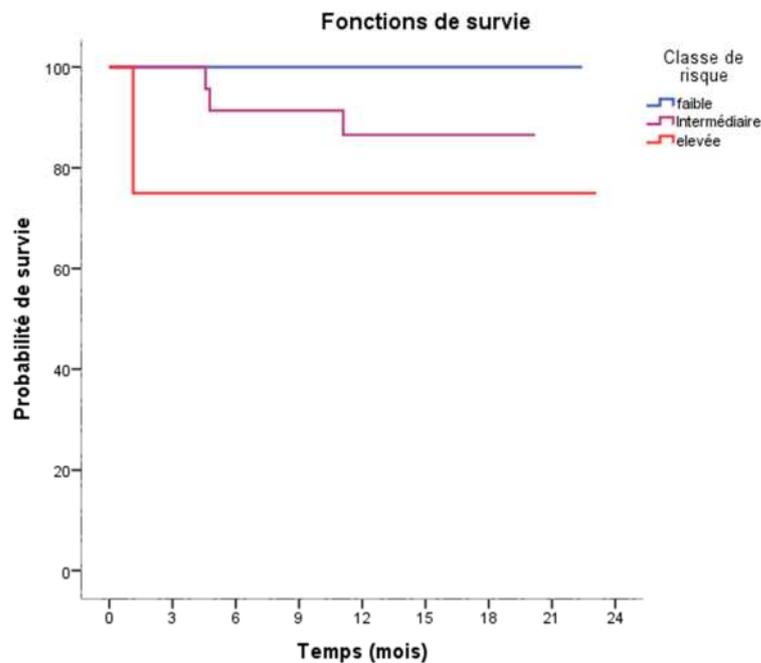


Figure 67. Estimation de la survie en fonction de la classe du risque des patients.

VI.5. Survie Vs Echocardiographie

Corrélations entre la survie et les paramètres échocardiographiques

1. La pression systolique dans l'artère pulmonaire PAPs

Afin d'évaluer l'influence de la PAPs sur le taux de survie, on a établi une valeur "cut off" de la PAPs en fonction des quartiles de la variable (la médiane).

Une PAPs de 84 mmHg représente une valeur “cut off”. La **figure 68** présente la courbe de survie de Kaplan Meier en fonction de la valeur cut off trouvée dans notre étude, avec une différence statistiquement significative ($p = 0,01$).

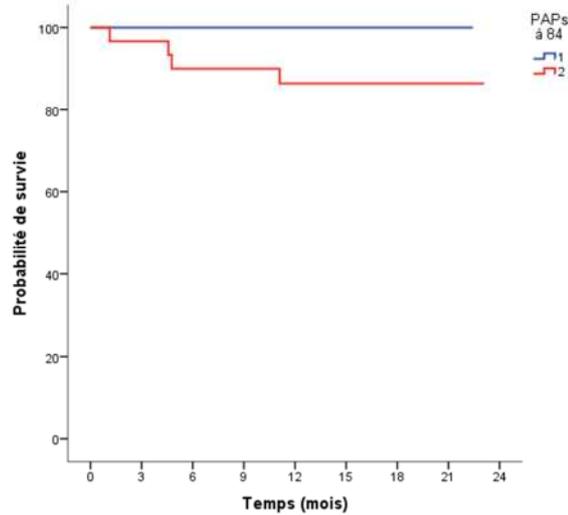


Figure 68 : Estimation de la survie en fonction de la valeur cut off de la PAPs à l'échocardiographie.

2. La pression moyenne dans l'artère pulmonaire PAPm

En fonction des quartiles de la variable (la médiane), on a établi une valeur “cut off” de la PAPm. Une PAPm de 56 mmHg représente une valeur “cut off”. La **figure 69** présente la courbe de survie de Kaplan Meier en fonction de la valeur cut off trouvée dans notre étude, avec une différence statistiquement significative ($p 0,01$).

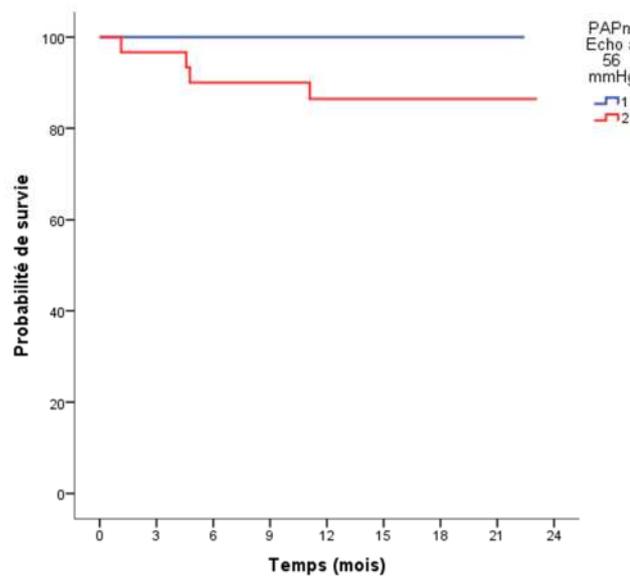


Figure 69. Estimation de la survie en fonction de la valeur cut off de la PAPm à l'échocardiographie.

Rapport-Gratuit.com

DISCUSSION

DISCUSSION

Cette étude apporte un éclairage sur la situation de l'HTP en Algérie et s'inscrit dans une stratégie d'amélioration du diagnostic et de la prise en charge des patients.

La mise en place d'une unité de cardiologie pédiatrique avec les moyens d'exploration cardiaque nécessaires (échocardiographie et salle de cathétérisme cardiaque), le développement du réseau HTP dans l'Ouest Algérien, le développement d'un centre de référence qui coordonne la formation des professionnels et la prise en charge des patients dans l'unité de cardiologie pédiatrique de l'EHS "Boukhroufa Abdelkader" d'Oran en sont la retombée concrète.

Ainsi, la formation du médecin référent, la motivation de l'équipe soignante, l'appropriation de référentiels de soins et la création d'un véritable partenariat entre notre unité et le centre de référence de l'HTAP de Lille ont abouti indiscutablement à une amélioration de la prise en charge des malades de la région de l'Ouest Algérien.

La création future du registre de l'HTP en Algérie devrait permettre de mieux connaître l'épidémiologie de la maladie et de fournir aux autorités administratives les données essentielles pour adapter la politique sanitaire dans le domaine.

Notre étude prospective évalue les caractéristiques et le devenir de l'HTP pédiatrique dans une population infantile algérienne de la région Ouest du pays, traitée selon les mêmes principes qui sont appliqués aux adultes ⁽²¹⁰⁾.

A notre connaissance, c'est la première étude du genre en Algérie car jusqu'à présent il n'existe aucune étude nationale sur l'HTP pédiatrique, et peu d'études internationales ont décrit l'évolution de cette pathologie gravissime chez l'enfant et elles ont été limitées à de petites cohortes, réalisées avant l'avènement des traitements spécifiques de l'HTP ^(6, 211).

Ce travail a été initié pour décrire l'HTP pédiatrique dans notre pays dans le contexte de l'époque actuelle, en tenant compte de l'existence de plusieurs traitements spécifiques.

1. NOMBRE DE PATIENTS

Nous avons enregistré à la fin de l'étude 60 cas pédiatriques, 30 la première année de l'étude et 30 lors de la deuxième année. Cette régularité dans le recrutement est liée :

- à la facilité d'accès à l'échocardiographie au niveau de notre unité;
- au développement du réseau HTP dans l'Ouest Algérien ;
- à la participation active des pédiatres de la région ;
- à la formation et à l'information des partenaires du réseau ;
- et au regroupement des soins ainsi que à l'organisation du suivi dans l'unité.

Prévalence, incidence

La prévalence de l'HTP pédiatrique (à l'exclusion de l'HTAP persistante du nouveau-né) dans la wilaya d'Oran, a été estimée en 2016 à au moins 35,2 cas par million d'enfants. L'incidence de l'HTP (à l'exclusion de l'HTAP persistante du nouveau-né) chez l'enfant dans la wilaya d'Oran, a été estimée à au moins 2,2 cas/100.000 enfants en 2015 et à 1,4 cas/100.000 enfants en 2016.

Nous n'avons pas pu calculer d'incidence ni de prévalence sur tout l'ouest Algérien par manque de données actualisées de l'ONS sur le reste des villes voisines de la wilaya d'Oran.

L'HTP reste une maladie rare, avec une prévalence estimée de 15 à 50 cas / millions d'adultes ^(33,34) et 2 à 16 cas / millions d'enfants ^(13,42,43).

La fréquence de cette maladie dans notre étude est assez comparable avec d'autres registres pédiatriques : dans le registre français, la prévalence globale de l'HTP chez les enfants est estimée à 3,7 cas/million ⁽¹³⁾. Dans le registre néerlandais par exemple, les taux d'incidence annuels de l'HTP pédiatrique étaient de 63,7 cas par million d'enfants ⁽⁴²⁾.

Même si les structures sanitaires (CHU, EHU, HMRUO et EPH) qui ont participé à l'étude constituent la majorité des centres dans l'Ouest algérien, ils ne représentent probablement pas la totalité des structures pouvant accueillir des patients atteints d'HTP pédiatrique.

Cette prévalence est probablement sous-estimée du fait de la faible spécificité des signes cliniques dominés par la dyspnée d'effort. Cependant, malgré les progrès récents de l'échocardiographie doppler qui ont grandement facilité le dépistage de la maladie, l'accès à cet examen est encore difficile notamment pour les enfants vivants loin des grandes villes et dont les niveaux socio-économiques sont médiocre. Ces chiffres doivent donc être considérés comme une sous-estimation de la véritable prévalence.

2. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION

Notre étude montre que l'HTP pédiatrique affecte des enfants de tout âge, de toute origine ethnique et de toute zone géographique.

Age

Notre étude a inclus une population pédiatrique hétérogène, avec plusieurs tranches d'âges. Vingt-six patients (43.3 %) appartenaient à la classe d'âge des moins de 5 ans dont la majorité (n=15) avait moins de 2 ans. Cette tranche d'âge est représenté surtout pas les enfants présentant une cardiopathie congénitale à shunt gauche droit non opéré à temps (> 12 mois de vie) et dont l'HTAP est devenu supra-systémique et surtout irréversible (syndrome d'Eisenmenger) ⁽⁷⁵⁾.

Sexe

Si la maladie est plus fréquente chez la femme à l'âge adulte, dans la population pédiatrique elle touche aussi bien les garçons que les filles. Dans notre étude, le sexe masculin représente 58 % cas. Ceci est comparable avec les données des différents registres pédiatriques ^(13,41-43).

Origine géographique

Les deux tiers de nos patients viennent en dehors de la wilaya d'Oran. Ils demeurent dans 11 villes de l'Ouest Algérien, voisines d'Oran.

Le réseau porte ses fruits puisque tous les pédiatres, quel que soit leur statut (universitaire, santé publique ou libéral) et quel que soit leur lieu d'exercice (EHS, CHU, EPH, cabinet libéral) participent au dépistage et à l'orientation des malades vers notre centre. Les associations telles que « Lala » à Oran et « cœur malade » à Mascara contribuent au recrutement en orientant les malades de la région lorsque les parents font appel à elles pour aide via internet.

Consanguinité

Une consanguinité est retrouvée dans 53.3 % des cas (32 patients) dont 35% sont du premier degré (cousins germains). Elle est surtout retrouvée dans les cas d'HTAP associée à des cardiopathies congénitales (27 cas sur 32, soit dans 84% des cas).

La consanguinité des cousins germains reste significativement associée à un risque accru de cardiopathies congénitales, dans toutes les études rapportées chez les Arabes, y compris dans Émirats arabes unis ⁽²¹²⁾, Koweït ⁽²¹³⁾, Oman ⁽²¹⁴⁾, Iraq ⁽²¹⁵⁾, Jordanie ⁽²¹⁶⁾, Egypte ⁽²¹⁷⁾, Liban ⁽²¹⁸⁾, Tunisie ⁽²¹⁹⁾, les Arabes à Jérusalem ⁽²²⁰⁾, et l'Arabie Saoudite ⁽²²¹⁾. Les nouveau-nés de parents consanguins présentaient un risque plus élevé d'avoir un CC diagnostiquée à la naissance par rapport à ceux né de parents non apparentés au Liban ⁽²²²⁾, Arabie Saoudite ⁽²²¹⁾, l'Egypte ⁽²²³⁾, et les Arabes en Israël ⁽²²⁴⁾.

Trisomie 21 (T21)

Dans notre étude nous avons enregistré une fréquence élevée du syndrome de Down dans 38% des cas (23 patients sur 60) confirmée chez tous les cas par une étude génétique, associée dans tous les cas à une cardiopathie congénitale dont la plus fréquente est le canal auriculo-ventriculaire (CAV) complet retrouvé chez 11 trisomiques sur 23. C'est d'ailleurs, la cardiopathie congénitale la plus fréquente chez les trisomiques ⁽⁷⁵⁾. La recherche d'une cardiopathie congénitale doit être donc systématique à la naissance chez cette population à risque et une cure chirurgicale précoce (6 mois/6 kg) avant l'évolution fatale vers une fixation de l'HTAP vers 9 – 12 mois de vie ⁽²²⁷⁾.

La fréquence de la T21 est très élevée dans notre série (**tableau 28**), comparativement à d'autres cohortes internationales ^(181,228).

Tableau 28: Comparaison entre la fréquence du syndrome de Down au cours des HTP pédiatrique de quelques cohortes pédiatriques internationales et notre étude.

	Cohorte New York (228) 2010	Cohorte Denver (181) 2012	Cohorte Pays-Bas (229) 2010	Notre Etude 2018
Nombre des patients	135	93	47	60
Trisomie 21 n (%)	12 (9%)	18 (19%)	5 (11%)	23 (38%)

La fréquence de la T21 est classiquement de 1/800 naissances. En fait ce chiffre n'est plus d'actualité dans les pays où le dépistage et le diagnostic prénatal ont été mis en place faisant diminuer le nombre de naissances de bébé porteur de T21 : il est plutôt entre 1/1500 et 1/2000 naissances en France. De grandes variations sont observées d'une région à l'autre et selon les pratiques religieuses et le niveau socio-économique (230).

Il faut rappeler que le risque de T21 est le même dans toutes les populations, sans différence ethnique, mais, selon la population, l'accès au prénatal est variable.

On estime qu'en France actuellement, s'il n'y avait pas de diagnostic prénatal, la fréquence serait plutôt de 1/500 naissances, du fait de l'âge plus tardif des grossesses qu'auparavant. En effet, le seul facteur de risque reconnu de T21 est l'âge maternel : environ 1/1000 naissances à 30 ans, il est de 1/100 à 40 ans, pour les T21 libres.

On estime qu'il naît 1 à 2 bébés trisomiques 21 chaque jour en France. Ceci ne devrait pas changer dans les 10 ans qui viennent, puisqu'il est peu probable que le taux de dépistage prénatal augmente significativement. Ce taux dépend aussi du choix qu'à le couple de réaliser ou non le dépistage, et de recourir ou non à l'interruption médicale de grossesse (IMG). En France, lorsqu'une T21 est diagnostiquée in utero ou suspectée, la grande majorité des couples vont jusqu'à l'IMG (environ 90-97%).

Dans d'autres pays, anglo-saxons ou nordiques en particulier, une plus grande proportion de couples décide de poursuivre la grossesse (60 – 80 % d'IMG) (231).

Le syndrome de Down est fortement associé à l'HTP. Or, cette dernière peut être aussi en rapport avec d'autres étiologies que les cardiopathies congénitales.

Près de la moitié des enfants atteints de T21 souffrent d'une obstruction des voies aériennes supérieures, et une faible proportion d'une hypoplasie pulmonaire, ou d'une maladie pulmonaire parenchymateuse qui peuvent être en cause d'une HTP de groupe 3 (232).

3. ETIOLOGIES

La publication récente de registres nationaux, de séries pédiatriques avec des nombres de patients plus conséquents ou de registre post marketing a donné une meilleure idée des types d'HTP rencontrés en âge pédiatrique (11, 40).

Lorsqu'on évalue ces diverses publications, on peut constater que les patients pédiatriques présentent des formes d'HTP relativement similaires à celles des adultes mais les pourcentages des diverses formes rencontrées semblent différents. En effet, les formes les plus fréquentes appartiennent au groupe 1 (les HTAP) et sont avant tout les formes idiopathiques, héritables et les formes associées aux CC. Elles représentent souvent plus de 80 % des formes rapportées.

Dans notre étude, les patients étaient atteints le plus fréquemment d'une HTP de classe étiologique 1 (85 %) selon la classification de l'ESC 2015. Les cardiopathies congénitales représentent l'étiologie la plus fréquente de l'HTP pédiatrique (73%). Ceci est similaire comparativement avec d'autres registres pédiatriques (**tableau 29**).

Tableau 29: Comparaison entre les étiologies de quelques registres pédiatriques internationaux et les étiologies de notre étude.

	Registre Suisse (233) 2008	Registre Pays-Bas (229) 2011	Registre TOPP (40) 2012	Paris Necker (34) 2013	Notre Etude 2018
Nombre des patients	23	577	362	272	60
HTAPi	34.8%	6%	57%	21%	6 %
CC	52.2%	11%	31%	53%	73 %
Groupe 3	13%	44%	12%	13%	4 %

La cardiopathie congénitale avec un shunt gauche-droit est la pourvoyeuse principale de l'HTAP chez l'enfant (75).

Cependant, la fréquence reste relativement élevée dans notre étude (**tableau 29**). Ceci est dû au retard encore enregistré dans notre pays dans la prise en charge chirurgicale à temps et l'évolution rapide de ces cardiopathies congénitales vers le SE. Nous n'avons enregistré aucun cas d'HTAP héritable. Sachant, qu'on ne cherche pas en Algérie, les gènes identifiés par manque de laboratoire de Génétique de référence. Il serait intéressant de faire une étude génétique chez les trois cas vivants présentant une HTAP idiopathique.

Enfants versus adultes

L'HTAP pédiatrique a un profil distinct de l'HTAP chez l'adulte (34).

Dans la mesure où aucune étude pédiatrique n'a été réalisée en Algérie, il était intéressant de comparer notre série avec les autres séries Algériennes adultes qui constituent des centres de références pour la prise en charge des patients atteints d'HTP (**tableau 30**). Une seule publication Algérienne a été retrouvée dans la littérature sur l'HTAP associée à la sclérodermie (226). Les données figurant dans le tableau 30 ont pour source le rapport sur les états des lieux de l'HTP en Algérie, présenté par Pr D. Hakem lors du dernier congrès de la SAHP.

Dr Methia et al (226), de l'équipe de Cardiologie A2, CHU Mustapha Alger, a rapportée une série de 104 patients (entre 2010 et 2016), répartis comme suit : groupe 1 (23 cas d'HTAP idiopathique, 32 cas de SE, 10 cas de Connectivite, 2 cas d'HTP Porto-pulmonaire et 4 cas de MVO), groupe 4 (27 cas d'HTP post-embolique chroniques dont 8 opérés par endartériectomie) et 6 patients du groupe 5.

Les patients du groupe 2 ne sont pas répertoriés. Dix-sept décès sont enregistrés dans cette série et 33 patients traités.

On peut constater que les patients pédiatriques présentent des formes d'HTP relativement similaires à celles des adultes mais les pourcentages des diverses formes rencontrées semblent différents. En effet, les formes les plus fréquentes chez l'enfant appartiennent au groupe 1 (les HTAP) dans 85% des cas et sont avant tout les formes associées aux CC (73%) puis les formes idiopathiques (6%). Contrairement aux adultes où les HTAP associée au CC ne représentent que 18 à 30% des cas seulement.

Tableau 30: Comparaison entre les données des registres d'hospitalisation des services hospitalo-universitaires prenant en charge les patients HTP adulte et les données de notre étude.

	Methia N et al.	Pr Zidouni N, Pr Khelouane	Dr Gueza N, Pr Lellou S	Pr Hakem D, Pr A Berrah	Notre étude Dr Bekkar MM
Service de référence	Cardiologie A2, CHU Mustapha	Pneumologie, CHU Beni-Messous	Pneumologie, EHU ORAN	Médecine interne, CHU Bab-El-Oued	Pédiatrie, EHS Canastel
Période de l'étude	2010-2016	2011-2017	2014-2017	2009-2017	2015-2018
Nombre total des cas	104	55	27	89	60
Groupe 1	89 (85%)	6 (10%)	20 (74%)	41 (46%)	51 (85%)
HTAPi	23 (22%)		3 (11%)		4 (6%)
Connectivite	10 (10%)		11 (40%)		/
CC	32 (30%)		5 (18,5%)		44 (73%)
Portale	2 (2%)		/		1 (1.6 %)
MVO	4 (4%)		1		/
HIV	/		/		2 (3%)
Groupe 2	Non répertorié	/	/	6 (7%)	Non répertorié
Groupe 3	/	47 (85%)	/	4 (4.5%)	3 (5%)
Groupe 4	27 (26%)	2 (3%)	4 (15%)	17 (19%)	0
Groupe 5	6 (6%)	/	3 (11%)	21 (23%)	6 (10%)
Nombre de patients traités	33 (31%)	11 (20%)	27 (100%)	33 (37%)	47 (78%)
Décès	17	21	6	7	4
Perdu de vue	4	23	3	5	0

On note aussi, qu'aucun cas d'HTAP associé à l'HIV n'a été rapporté dans les séries Algériennes, alors que nous rapportons deux cas d'HIV.

Dans notre étude, on ne trouve pas d'association avec les connectivites contrairement aux séries d'adulte, cela est dû probablement au faite que l'HTAP est une complication tardive. En effet, une étude récente en 2015, montre que les maladies de système et notamment la sclérodemie juvénile se voit rarement avant l'adolescence (58).

La classe la moins représentée dans notre série est la classe étiologique 3 avec 3 patients atteints de pathologies respiratoires chroniques.

Chez l'enfant, l'HTAP idiopathique, familiale, et l'HTAP associée au CC comprennent donc la majorité des cas. Il y a peu d'associations entre l'HTAP et l'hypertension portale ou les collagénoses chez l'enfant comparativement aux adultes. Ceci reflète une différence avec les causes sous-jacentes d'HTAP chez l'adulte comme par exemple celles résultant de la prise d'anorexigène ou encore associées à l'hypertension portale (31).

Les étiologies de l'HTP dans le registre africain de l'HTP

Malgré l'attention mondiale croissante portée à l'HTP, son épidémiologie reste mal décrite en Afrique. Une revue systématique et une méta-analyse de la prévalence, de l'incidence et des étiologies de l'HTP en Afrique a été réalisée en 2017 (225). Vingt-cinq études africaines ont été retenues (**figure 70**). La prévalence de l'HTP variait largement entre les différentes populations. Il existe quelques particularités africaines.

Les causes de l'HTP diffèrent entre les pays industrialisés et les pays en développement. Les maladies infectieuses, y compris la schistosomiase, le VIH et le rhumatisme articulaire aigu, sont des causes fréquentes d'HTP, de même que les hémoglobinopathies et les cardiopathies congénitales non opérées. La haute altitude et l'exposition aux polluants atmosphériques domestiques contribuent également à une part importante des cas d'HTP (35).

Ainsi, on note une prévalence de 10,6% chez 937 cas infectés par le VIH, et 12,9% chez 3750 patients atteints de cardiopathies rhumatismales. Des prévalences plus élevées comparativement avec les prévalences européennes (60).

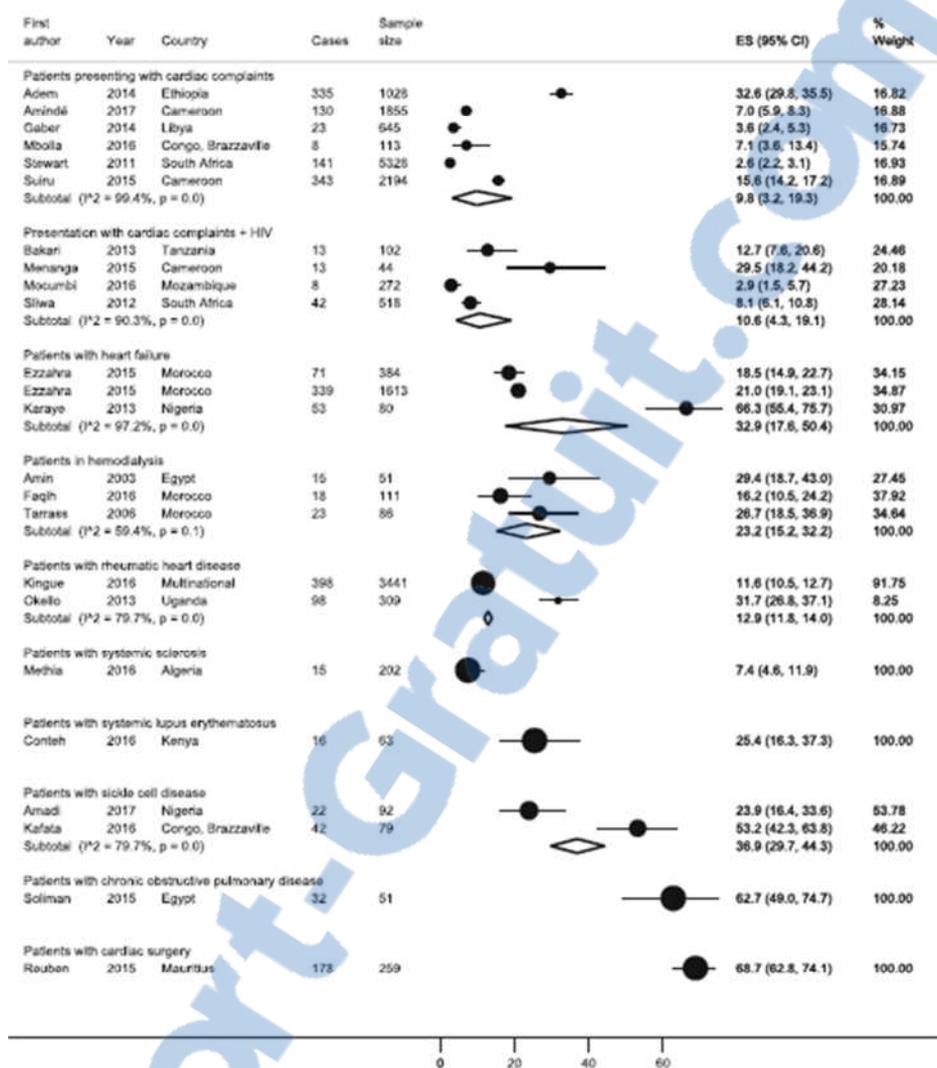


Figure 70: Méta-analyse des résultats de la prévalence de l'HTP en Afrique.

En retrouve aussi l'HTP chez les patients du groupe 2 : 32,9% (2077 patients) atteints d'insuffisance cardiaque; 23,2% (248 patients) sous hémodialyse; 36,9% (79 patients) atteints de drépanocytose; 62,7% (51 patients) atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique; 25,4% (63 patients) atteints de lupus érythémateux disséminé; 68,7% (259 patients) après chirurgie cardiaque; et chez 7,4% (202 patients) atteints de sclérodémie systémique. Aucune étude n'a rapportée l'incidence de l'HTP.

4. PRESENTATION CLINIQUE ET DEPISTAGE

4.1. Délais du diagnostic

Il est particulièrement essentiel dans cette maladie au pronostic défavorable d'établir un diagnostic rapidement. Il s'avère malheureusement que très souvent le diagnostic est retardé et que les patients pédiatriques présentant une HTP sont référés extrêmement tard aux spécialistes. Dans notre étude, les patients avaient un âge moyen de $3,2 \pm 3,5$ ans lors de la l'apparition des premiers symptômes et de $6,4 \pm 4,6$ ans lors du diagnostic. Dans le registre français, été un peu plus court, puisque les enfants avaient un âge moyen de $4,4 \pm 4,5$ ans lors de la l'apparition des premiers symptômes et de $5,1 \pm 4,8$ ans lors du diagnostic ⁽¹³⁾. Dans le registre suisse, les enfants avaient un âge moyen de 3 ans lors de la l'apparition des premiers symptômes et de $5,1 \pm 4,8$ ans lors du diagnostic ⁽¹³⁾.

Il est donc fondamental, afin de pratiquer un diagnostic précoce:

1. de penser à cette maladie
2. en présence d'une dyspnée inexplicée au repos ou à l'exercice, de faire un électrocardiogramme et/ou une échocardiographie, afin de dépister une HTP.

4.2. Signes cliniques

Les symptômes chez les nourrissons sont souvent une diminution de l'appétit, un retard de croissance, léthargie, tachypnée, tachycardie et irritabilité. Chez certains enfants présentant un foramen ovale ou une communication inter-auriculaire, on pourra noter une cyanose, due au shunt droit-gauche.

Chez les enfants plus grands comme déjà mentionné, la dyspnée à l'effort est un signe précoce. Il faut alors évoquer ce diagnostic, car il n'est pas exceptionnel de voir arriver des enfants avec une HTP sévère diagnostiqués comme «asthmatiques» pendant plusieurs années.

Un autre signe clinique particulier de l'enfant est la syncope, soit pendant l'exercice, soit immédiatement après l'exercice. De nouveau, il n'est pas inhabituel de voir des enfants traités pour des convulsions ou une épilepsie, alors qu'il s'agissait d'une HTP.

4.3. Approche diagnostic

Une approche diagnostique méthodique et complète est importante en raison des nombreuses étiologies associées à l'HTP. Malgré cela, les registres récents ont montré que la plupart des enfants ne subissent pas une évaluation complète (234-236).

Dans notre étude, le diagnostic de l'HTP a été confirmé par un cathétérisme cardiaque droit que chez 44 des 60 patients (73 %). Les 44 cathétérismes réalisés ont été faites chez les patients présentant une HTAP associée à une cardiopathie congénitale. Aucun patient n'a bénéficié d'un test au NO inhalé (indisponible en Algérie). Pour les 16 patients restants, le diagnostic d'HTP a été confirmé par une échocardiographie-Doppler. Dans le registre français (13), le diagnostic de l'HTAP a été confirmé par un cathétérisme cardiaque droit dans 86 % des cas (43 des 50 patients) et le test de vaso-réactivité n'a pas été systématique. Quatre patients seulement sur 35 (11 %) étaient répondeurs au NO inhalé.

4.4. Classe fonctionnelle NYHA

Bien que la classe fonctionnelle (NYHA/OMS) ne soit pas conçue spécifiquement pour les nourrissons et les enfants, il existe une excellente corrélation avec le TM6 et les paramètres hémodynamiques (12, 13, 42, 43,181).

A l'inclusion, la majorité des patients de notre étude était en classe fonctionnelle NYHA II ou III (75 %). Bien que la classe fonctionnelle NYHA soit difficile à évaluer chez le jeune enfant cela suggère un diagnostic plus précoce que pour les adultes (31).

Ces patients avaient une PAP élevée. Ils n'avaient pas de signes d'insuffisance cardiaque droite ce qui est une différence fréquemment observée entre l'adulte et l'enfant dans l'HTP. Les enfants semblent tolérer mieux l'augmentation de la post-charge du VD que les adultes pour un même degré de sévérité de la maladie (6,37).

On note que la majorité des patients de classe fonctionnelle NYHA 2 étaient sous monothérapie (15/24 cas). Les patients sous bithérapie appartiennent à la classe NYHA 2 et 3. Une seule patiente classe NYHA 4 était sous trithérapie lors de la dernière évaluation. La moitié des patients (12 cas) de classe NYHA 1 ne reçoivent aucun traitement spécifique.

Comme chez les adultes, les classes fonctionnelles OMS/NYHA III/IV (181,43, 228,229) sont reconnus comme étant associés avec un risque plus élevé de décès. En effet, l'analyse de la survie en fonction de la classe fonctionnelle OMS/NYHA confirme qu'il existe une association significative (χ^2 84,47, r 0,936, $p < 0,05$, 95%CI), en objectivant une fréquence élevée des décès pour la classe IV (50%), une fréquence réduite des décès parmi les patients de la classe III et l'absence du décès dans le groupe des patients de la classe I et II. La courbe de survie de Kaplan-Meier par rapport à la classe fonctionnelle démontre une différence nette de la survie pour les patients de la classe IV OMS. Le pronostic vital des patients dans la classe fonctionnelle IV est donc très réservé.

4.5. TM6

La distance au test de marche de 6 min réalisée pour les enfants de plus de 7 ans s'est améliorée significativement de 340.7 ± 122 m à l'inclusion (n= 31) à 448.2 ± 140 m à la dernière évaluation (n = 31, $p = 0.0001$).

Dans des études pédiatriques récentes, le TM6 n'était pas un prédicteur de la survie, ni lorsqu'il est exprimé en valeur absolue en mètres, ni ajustée aux valeurs de références exprimées en z-score ou en pourcentage de la valeur prédite (12, 13, 42, 43,181).

5. DONNEES PARACLINIQUES

5.1. Bilan biologique

Le dosage du NT-proBNP n'a été effectué que chez 34 des patients (56%) à l'inclusion. Ceci est dû aux pénuries itératives des réactives au laboratoire ainsi que son cout.

Dans notre étude, Le taux du NT-proBNP s'est amélioré significativement à la dernière évaluation (n = 34, $p < 0.0001$).

Plusieurs études pédiatriques le considéré comme un critère d'évaluation pronostique de l'HTP (237-239). Par ailleurs, il n'a pas de place pour le diagnostic positif ni étiologique (167).

5.2. Echocardiographie

5.2.1 DIAGNOSTIC POSITIF

Le cathétérisme cardiaque droit est la méthode de référence pour le diagnostic positif car il mesure directement la PAP dans l'artère pulmonaire. Cependant, l'accessibilité à l'examen n'est pas toujours facile dans notre pays, puis cet examen invasif chez le petit enfant n'est pas sans risque même entre les mains d'un expert. Les injections de produits de contraste sont dangereuses pouvant être responsables de crises d'HTAP très mal tolérées. Chez l'enfant, le cathétérisme nécessite une sédation ou une anesthésie générale. Il doit être réalisé dans des centres spécialisés en cardiologie pédiatrie avec des opérateurs entraînés. Cette méthode invasive et coûteuse impose de bien évaluer les bénéfices avant de la réaliser. De plus la sédation ou l'anesthésie générale modifient les conditions physiologiques et peuvent perturber les résultats rendant leur interprétation délicate. L'échocardiographie Doppler constitue donc une bonne alternative car elle est sûre et non-invasive.

Dans notre étude, on a enregistré des fortes corrélations significatives ($p < 0,01$) pour la PAPs estimée par échocardiographie avec les autres paramètres hémodynamiques par cathétérisme cardiaque (PAPs, PAPm).

On objective aussi des corrélations statistiquement très significatives entre la PAPm mesurée par échocardiographie et les autres paramètres hémodynamiques analysés (PAPs, PAPm).

Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans l'étude de Janda et al. ⁽²⁴⁰⁾ qui a montré une bonne corrélation entre l'estimation de la PAPs par l'échocardiographie et la mesure des PAPs dans l'artère pulmonaire par un cathétérisme cardiaque droit.

5.2.2 DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

L'échocardiographie est l'élément clé du dépistage. Elle tient aussi une place importante dans l'orientation étiologique. Ainsi, l'échocardiographiste éliminera dans un premier temps une cardiopathie gauche avec élévation des pressions de remplissage ventriculaire gauche, ainsi qu'un shunt gauche-droit passé inaperçu.

L'échocardiographie permet d'analyser les structures cardiaques à la recherche d'une malformation (atteinte des septa inter-ventriculaires ou auriculaires, anomalie des gros vaisseaux, anomalie des veines pulmonaires) ⁽¹⁵¹⁾.

5.2.3. DIAGNOSTIC DE GRAVITE

L'échocardiographie permet une évaluation de la tolérance de l'HTP par l'analyse de l'adaptation du VD (dilatation, contraction), même si l'analyse en échocardiographie des fonctions ventriculaires droites a ses limites. L'étude volumétrique et fonctionnelle du VD est difficile. Des indices échocardiographiques de mauvais pronostic, ainsi que des altérations de la fonction ventriculaire gauche ont été rapportés chez l'adulte (175, 176), mais pas chez l'enfant. Il peut s'agir de critères comme la dilatation de l'OD ou d'un épanchement péricardique. L'index de Tei appliqué au VD est un indice Doppler quantitatif présentant un intérêt pronostique dans l'HTP de l'adulte (158).

Pressions pulmonaires

Classiquement, la PAPs, déterminée par échocardiographie, n'est pas un facteur pronostique (175). Tout de même, certaines études réalisées chez l'adulte indiquent le fait que, la valeur de la PAPs déterminée par échocardiographie est associée à la survie et à l'apparition des complications (241, 242, 243).

Dans notre étude on a identifié la valeur de 84 mmHg de la PAPs comme une valeur "cut off" en fonction des quartiles de la variable (la médiane). La corrélation est statistiquement significative avec la hausse de la mortalité et la durée de la survie ($p = 0,01$). De même, on a établi une valeur "cut off" de la PAPm (cut off à 56 mmHg). La corrélation est aussi statistiquement significative avec la hausse de la mortalité et la durée de la survie ($p = 0,01$).

Etude de la fonction du VD

L'étude de la fonction du VD a occupé une place privilégiée dans notre thèse de doctorat. On a utilisé tant les méthodes échocardiographiques conventionnelles, que des méthodes plus innovatrices, tel le Doppler tissulaire pulsé au niveau de l'anneau tricuspide et l'analyse de la déformation régionale par le Doppler tissulaire de la paroi latérale du VD. On a analysé le degré de dilatation des cavités droites (le diamètre télédiastolique, la surface télédiastolique et télésystolique du VD et la surface de l'OD). La fonction systolique du VD a été appréciée par la détermination du TAPSE, de la fraction d'éjection du VD, du temps d'éjection pulmonaire, de l'indice de performance myocardique; dans le cadre de l'analyse de Doppler tissulaire on a

déterminé la vitesse de l'onde S, la vitesse et l'accélération de la contraction isovolumique, le temps de contraction isovolumique.

L'intérêt du Doppler tissulaire (DTI) n'est pas bien établi en pratique courante dans l'HTP chez l'enfant. Cependant de futures applications cliniques par cette méthode pourraient se développer, en particulier avec l'appréciation du déplacement par étude Doppler de l'anneau tricuspide (244).

Dans notre étude, le TAPSE a présenté des variations significatives entre les classes du risque (F 6,265, $p < 0,001$). Les valeurs les plus élevées se sont enregistrées chez les patients avec faible risque ($14,28 \pm 2.88$ mm). Les patients à risque élevé ont présenté les valeurs les plus réduites ($12,5 \pm 1.91$ mm) et celles-ci ont été significativement différentes par rapport aux autres classes de risque.

5.2.4. SUIVI SOUS TRAITEMENT

On a accordé une attention particulière, dans le cadre de notre étude, à la détermination de la place de l'échocardiographie dans le suivi des patients.

Plusieurs études se sont intéressées à l'évolution des paramètres échocardiographiques après mise en route d'un traitement spécifique de l'HTP chez l'adulte (245,246). Ainsi, après 16 semaines de traitement par Bosentan (Tracleer®), il existe une modification significative des paramètres échocardiographiques avec une augmentation de l'index cardiaque, du remplissage et de la taille du VG et une diminution de l'index d'excentricité, du degré de dilatation du VD, et une amélioration de l'index de performance myocardique (247).

Lors de la dernière évaluation de notre étude chez l'enfant, nous avons obtenus quelques divergences dans l'évolution des paramètres échocardiographiques après mise en route d'un traitement spécifique en comparaison avec les études sus-citées. On note une modification significative des paramètres échocardiographiques avec une augmentation de l'index cardiaque, de l'onde E tricuspide au doppler tissulaire et une diminution de la surface de l'OD, de la taille de l'AP, des PAPs et PAPm, du rapport VD/VG, de la fréquence des épanchements péricardiques et une amélioration de l'index de performance myocardique.

Par ailleurs, contrairement à l'adulte, on ne trouve pas de modification significative de l'index cardiaque, du remplissage et de la taille du VG, de l'index d'excentricité et du degré de dilatation du VD.

Ceci est probablement dû au fait qu'on a exclu de notre étude les patients du groupe 2 regroupant les HTP secondaire à une dysfonction ventriculaire gauche.

5.3. Cathétérisme cardiaque

Le cathétérisme cardiaque droit a été réalisé que chez 44 (73 %). Ils ont été faits chez tous les patients présentant une HTAP associée à une cardiopathie congénitale.

Dans notre étude, aucun enfant n'a bénéficié d'un test de vaso-réactivité due à l'indisponibilité du NO inhalé en Algérie. Il s'agit d'un test très intéressant en pédiatrie.

Les enfants du registre français avaient plus tendance à répondre au test de vasoréactivité que les adultes inclus dans le registre français (11 % contre 5.8 %) (34). Cependant, il y a une grande variabilité dans la littérature chez les patients pédiatriques avec jusqu'à 40 % de répondeurs au test vasoréactivité (26). La plupart de ces patients, qu'ils soient adultes ou enfants, perdent leur vasoréactivité initiale après quelques années et nécessitent un traitement spécifique de l'HTAP avant qu'ils ne s'aggravent cliniquement (52).

6. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La prise en charge thérapeutique de nos patients a connu des progrès considérables depuis l'année 2015 grâce à plusieurs facteurs :

- La centralisation des soins dans l'unité de cardiologie pédiatrique de l'EHS "Boukhroufa Abdelkader" d'Oran pour les patients demeurant dans la région de l'Ouest Algérien ;
- L'acquisition de connaissances théoriques et pratiques actualisées grâce aux stages de formation chez le Professeur Godart et à la participation annuelle aux journées scientifiques;
- La disponibilité de certains traitements spécifiques (bosentan, sildénafil, iloprost).
- La formation des médecins et des infirmières des services hospitalo-universitaires engagés dans la prise en charge des malades atteints d'HTP.

Le domaine de l'HTP a connu ces dernières années des progrès majeurs non seulement dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques menant à la maladie vasculaire pulmonaire, mais aussi dans le domaine thérapeutique, avec la mise au point de nouveaux médicaments (248).

Mesures générales

Aucun enfant dans notre série n'était sous traitement anticoagulants. En principe, les anticoagulants oraux (anti-vitamine K) font également partie du traitement médical de base, mais ceci n'est pas aussi bien défini que chez l'adulte, probablement en raison de la difficulté d'équilibrer l'INR chez les petits enfants, ainsi que du manque de travaux ayant clairement établi l'efficacité de cette approche en pédiatrie.

On administrera l'oxygénothérapie, en cas d'hypoxie nocturne particulièrement, et un traitement diurétique s'il y a clairement une rétention liquidienne, en cas d'insuffisance cardiaque droite.

Traitement spécifique

Il n'existe pas de recommandations approuvées pour la pédiatrie et les approches thérapeutiques sont dérivées de l'algorithme édicté chez l'adulte (27, 28).

Il n'y a pas de recommandations claires concernant les posologies pédiatriques et en pratique courante, on utilise donc très souvent une adaptation du traitement de l'adulte en l'absence de travaux évaluant les posologies pédiatriques.

Il faut également souligner jusqu'à ce jour, il n'existe aucune directives réglementaires dans notre pays tant pour l'indication que pour le remboursement de ces thérapies où il est possible de se référer.

NO inhalé

Le NO inhalé est un vaso-dilatateur pulmonaire sélectif dont l'utilité dans l'évaluation des RVP lors du cathétérisme cardiaque est bien démontrée. Il est uniquement approuvé comme traitement de l'HTP persistante du nouveau-né.

Par ailleurs, nous déplorons l'indisponibilité de ce gaz jusqu'à ce jour en Algérie.

L'utilisation du NO comme traitement ambulatoire prolongé et continu de l'HTAP est envisageable, mais actuellement se heurte à quelques problèmes, essentiellement liés à la fabrication d'un dispositif permettant de délivrer ce gaz à domicile.

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline et plus particulièrement le bosentan (Tracleer® : antagoniste des récepteurs A et B), est un médicament intéressant chez l'enfant grâce à l'administration par voie orale.

Les résultats chez l'enfant ont démontré l'efficacité du médicament. Plusieurs séries rétrospectives et prospectives ont confirmé ces résultats (37, 171).

Dans notre série, le Bosentan était le traitement le plus fréquemment ajouté entre l'inclusion et la dernière évaluation, souvent en deuxième intention. La bithérapie est initiée après échec d'une monothérapie ou d'emblée dans les formes sévères.

Une formulation pédiatrique est disponible (comprimés à 32 mg dispersible au lieu de 62,5 mg et 125 mg utilisé chez l'adulte). Par contre, elle n'est pas encore commercialisée en Algérie. Les comprimés existent en Algérie avec le dosage de 62,5 mg et 125 mg.

Ce traitement nécessite une surveillance mensuelle des transaminases en raison de sa potentielle toxicité hépatique, qui est rencontrée dans environ 5 à 10 % des patients, qui semble en fait plus faible chez l'enfant (2,8 %) (249). nous n'avons constaté aucune atteinte hépatique significative justifiant l'arrêt ou la réduction des doses dans notre série.

D'autres antagonistes, ambrisentan et sitaxentan, spécifiques des récepteurs A sont en cours d'évaluation chez l'enfant.

Sildénafil

Le sildénafil est un inhibiteur spécifique de la phosphodiesterase type 5. Il y a actuellement un certain nombre de séries qui ont été publiées, démontrant son efficacité dans le traitement de l'HTAP pédiatrique (68, 79). Il a été approuvé par l'agence européenne des médicaments (EMA) en 2011 (10 mg, 3 fois par jour pour un poids <20 kg et 20 mg, 3 fois par jour pour un poids > 20 kg).

Dans notre étude, le Sildénafil était le médicament le plus prescrit à l'inclusion et lors de la dernière évaluation. A la fin de l'étude, 43 % des patients (24 cas) utilisé le sildénafil soit en mono- ou bithérapie, un seul patient en trithérapie.

Le médicament est prescrit souvent en première intention chez les patients du groupe 1, en classe fonctionnelle II et III selon la classification de l'OMS/NYHA, car il est disponible dans les pharmacies (Viactal®, fabriqué par le laboratoire national Sidal, sous forme de comprimés sécables de 50 mg), mais il n'est pas remboursable et il n'existe pas de présentation pédiatrique (REVATIO® 20 mg, comprimé pelliculé ou suspension buvable).

Prostacycline

Epoprosténol intraveineux

Nous n'avons pas de patient sous Epoprosténol (Flolan®) intraveineux.

Bien que ce traitement soit efficace et probablement le plus efficace, il n'est pas disponible en Algérie, puis il est quand même grevé d'un certain nombre de problèmes qui sont essentiellement liés aux effets secondaires du médicament lui-même : éruptions cutanées, céphalées, diarrhées et arthralgies.

D'autres effets secondaires sont plutôt liés à la nécessité d'un cathéter central à demeure pour les besoins de l'infusion continue du médicament ; il faut alors faire face à des infections, des thromboses et parfois à des dysfonctionnements de la pompe entraînant un risque de rebond d'HTAP. Par ailleurs comme décrit dans l'étude de Yung et collaborateurs, 50 % des patients présentent un échec de ce traitement à 5 ans (52).

Dans la même famille de médicaments, trois autres substances ont été étudiées chez l'adulte. Il s'agit de l'iloprost (Ventavis® : analogue de la prostacycline) en inhalation, du béraprost (Prostacycline orale) et du Trépostinil en infusion continue sous-cutanée.

Il y a pour l'instant peu de données chez l'enfant mais des études non contrôlées suggèrent une certaine efficacité identique en pédiatrie. Le béraprost n'est actuellement utilisé que dans les pays asiatiques. Il faut de nouveau souligner qu'il n'existe actuellement pas de recommandations claires en ce qui concerne les doses à administrer aux enfants.

Dans notre étude, L'iloprost (VENTAVIS) a été introduit chez une seule patiente âgée de 5 ans, de classe fonctionnelle NYHA 4, classe de risque élevé, ne répondant pas à un traitement combiné (Sildénafil et Bosentan).

La trithérapie a permis d'améliorer la patiente cliniquement en changeant de classe fonctionnelle NYHA 3 avec régression du NTproBNP à 3400 pg/ml, au bout de 4 mois de traitement.

L'évolution de l'approche thérapeutique est extrêmement rapide et en raison de leurs diverses voies d'activation, les prostacyclines, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline et le sildénafil ont déjà été utilisés dans des approches combinées qui pourraient s'avérer plus efficaces. Les données chez l'enfant sont encore très rares.

D'autres approches thérapeutiques sont actuellement en cours chez l'adulte, il s'agit du vasointestinal peptide (VIP), de l'imatinib, de stimulateurs de la guanylate cyclase, d'inhibiteurs de la sérotonine et la liste n'est pas exhaustive.

Dans notre série, nous avons observé qu'une forte proportion de nos patients recevait des traitements spécifiques. Une bithérapie avec un traitement spécifique de l'HTP était moins fréquente lors de la dernière évaluation qu'à l'inclusion. A l'inverse, le nombre de monothérapie avait resté le même (**tableau 24**). Une seule patiente été sous trithérapie lors de la dernière évaluation.

Mais cette forte proportion de patients sous traitements spécifiques, n'est pas trop élevée par rapport à d'autres cohortes européennes ou américaines. Le taux des patients ne recevant aucun traitement spécifique dans notre étude est de 27% des cas, alors que dans d'autres séries, il est entre 2 et 11% seulement (**tableau 31**).

En dehors des approches médicamenteuses, il existe des approches chirurgicales ou par cathétérisme interventionnel. Le but étant de soulager le VD défaillant, l'atrioseptostomie par voie percutanée est la première qui a été décrite et permet, au détriment d'une cyanose de décompresser partiellement le VD en diastole. Un travail pédiatrique a confirmé son efficacité déjà démontrée chez l'adulte (207).

Une autre approche est de pratiquer un shunt dit de Pott's (anastomose chirurgicale entre AP gauche et l'aorte descendante) qui permet de décompresser le VD en systole (206). Les premiers résultats sont encourageants mais il faut se souvenir que ces deux approches nécessitent une grande expertise et sont réservées à des centres de référence. Ces techniques ne sont pas réalisées en Algérie.

Tableau 31: Comparaison entre les stratégies thérapeutiques de quelques cohortes pédiatriques internationales et de notre étude.

Stratégie thérapeutique	Cohorte New York 2010	Cohorte Denver 2010	Cohorte Pays-Bas 2010	Notre Etude 2018
Nombre de patients	135	92	45	60
Pas de traitement spécifique	3 (2%)	5 (5%)	5 (11%)	15 (27 %)
Monothérapie :	44 (33%)	34 (37%)	18 (40%)	26 (46 %)
- Avec Epoprosténol IV/SC	31 (23%)	32 (35%)	13 (29%)	0 (0)
- Sans Epoprosténol IV/SC	13 (10%)	2 (2%)	5 (11%)	26 (46 %)
Bi-thérapie :	48 (36)	28 (30)	16 (36)	14 (23 %)
- Avec Epoprosténol IV/SC	28 (21)	13 (14)	10 (22)	0 (0)
- Sans Epoprosténol IV/SC	20 (15)	15 (16)	6 (13)	14 (23 %)
Tri-thérapie :	29 (21)	15 (16)	3 (7)	1 (2 %)
- Avec Epoprosténol IV/SC	10 (7)	3 (3)	1 (2)	0 (0)
- Sans Epoprosténol IV/SC	19 (14)	12 (13)	2 (4)	1 (2 %)

7. SUIVI - COMPLICATIONS - EVOLUTION

Notre expérience dans la prise en charge et le suivi des enfants atteints de d'HTP est très récente et modeste, la durée moyenne de suivi des malades est de 14,5 mois. Aucun malade n'a été perdu de vue.

L'analyse globale des résultats montre qu'en 2015, en moyenne un patient est vu une fois par an en consultation d'urgence. Il est reçu 4 fois en hôpital du jour pour y subir des examens complémentaires. Il est hospitalisé une fois par an. La durée moyenne de l'hospitalisation est relativement élevée (9 jours).

Le rythme de consultation doit être au minimum trimestriel. Nous trouvons des difficultés à assurer ce rythme, les parents ratent leur rendez-vous lorsque leur enfant va bien. Il s'agit surtout des enfants de classe fonctionnelle NYHA 1 asymptomatique ne recevant pas de traitement spécifique.

Nous avons donc mis en place depuis 2015 d'autres moyens de communication (téléphone, Internet, viber), nous recevons des bilans des malades et nous envoyons les ordonnances en cas de besoin. L'infirmière coordinatrice est chargée de cette tâche en collaboration avec le médecin référent.

La consultation est pluridisciplinaire, avec une évaluation clinique par le médecin référent, un ECG, une échocardiographie. Les autres bilans biologiques sont faits 3 à 4

fois par an. Le patient passe chez la diététicienne et/ou chez la psychologue au moins une fois par an. Il assiste aussi au moins 2 fois par an aux ateliers de l'éducation thérapeutique.

Evolution

Avec le développement de l'époprosténol intraveineux à la fin des années 80 et la plus récente mise sur le marché du bosentan, du sildenafil et de l'iloprost, le traitement de l'HTAP pédiatrique a considérablement évolué ces dernières années (37,52,197, 250).

Nous avons observé qu'une forte proportion de patients recevait des traitements spécifiques malgré l'absence d'essais contrôlés validant leur utilisation chez l'enfant. De plus, durant les deux années de suivi, les patients ont reçu un nombre croissant d'associations thérapeutiques, ce qui peut avoir contribué à la relative stabilité de la symptomatologie clinique (la classe fonctionnelle de 73 % des patients a été stabilisée voire en amélioration), du test de marche de 6 min et de la qualité de vie. Compte-tenu du pronostic dramatique de cette maladie, il est encourageant que les enfants soient stables ou s'améliorent, même au prix d'une médication accrue.

8. QUALITE DE VIE

Bien que l'évaluation de la qualité de vie chez l'enfant soit moins précise que chez l'adulte, le questionnaire parental CHQ-PF50 est considéré comme un instrument fiable pour les enfants de plus de 5 ans (251).

Cependant, nous n'avons pas pu utiliser ce questionnaire pour plusieurs raisons: Ils sont validés que chez les enfants âgés de plus de 5 ans, alors que 43.3 % de nos patients appartenaient à la classe d'âge des moins de 5 ans, puis le questionnaire n'est pas disponible en version arabe et la validité du questionnaire après traduction n'est pas assurée.

Le score de CHQ-PF50 dans une population de patients indique que les enfants avec les HTP pédiatriques ont eu une qualité de vie globalement mauvaise comparativement aux enfants sains (252) et aux enfants asthmatiques (253), même si la cohésion familiale est préservée comme c'est le cas pour beaucoup de maladies chroniques (254).

Néanmoins, la qualité de vie a été maintenue durant l'étude. La majorité (71 %) de cette population suivait une scolarité normale entre l'inclusion et la dernière évaluation.

Chez les enfants trisomiques, la déficience intellectuelle est le plus souvent légère, permettant dans au moins la moitié des cas l'acquisition de la lecture et une certaine autonomie en milieu ordinaire. Dans notre série, 7 enfants trisomiques sur 9, âgé de plus de 6 ans sont scolarisés. Il n'y a actuellement pas de traitement de cette anomalie chromosomique et de ses conséquences cognitives, mais la prise en charge précoce et durant toute la vie par un accompagnement multidisciplinaire médical, éducatif et rééducatif, avec une attitude éducative amenant les personnes à l'autodétermination, permet d'améliorer leurs compétences et, pour une grande part d'entre elles, de parvenir à un certain degré d'autonomie en milieu ordinaire. Les autres, en raison d'une moins bonne autonomie ou d'un choix de vie familial ou personnel, vivront dans un milieu plus protégé. L'espérance de vie est actuellement supérieure à 55 ans, limitée par le développement d'une démence de type Alzheimer dans 30 à 40% des cas (255).

9. SURVIE

Récemment, de nouvelles données de survie concernant l'HTP pédiatrique sous traitements spécifiques ciblés ont été rapportées dans différentes cohortes de patients. Ceux-ci comprennent des cohortes européennes (France, Royaume-Uni et Pays-Bas) et des cohortes des États-Unis d'Amérique (12, 37, 181, 228, 229).

Dans toutes ces études, la survie semblait être améliorée par rapport aux cohortes historiques.

Durant les deux années de l'étude, quatre enfants sont décédés.

La survie dans notre étude, 95 % à 1 an et 93.3 % à 2 ans, se compare favorablement avec la survie médiane de 24 mois rapportée par le registre français en 2010 de 86 % à 1 an et 82 % à 2 ans (13), et avec la survie médiane de 10 mois rapportée par le National Institutes Health Registry en 1991 (3) ou avec l'estimation de survie de 37 % à 1 an, et 12 % à 2,5 ans observée dans une étude canadienne avant l'émergence des traitements spécifiques de l'HTAP (211).

Des survies aussi élevées que 88 % à 2 ans avec le bosentan (37), et 88 % à 3 ans avec l'époprosténol (52) ont été rapportées dans l'HTAP idiopathique chez l'enfant.

La courbe de survie de notre étude est très similaire à celle publiée récemment par Haworth et al. sur le registre anglais (86 % et 80 % à 1 an et 3 ans, respectivement) pour les enfants avec HTAP idiopathique traités avec epoprosténol, sildenafil et/ou bosentan (12).

Une étude multicentrique récente, utilisant des critères d'inclusion communes, 275 enfants atteints d'HTP ont été inclus dans 3 grands centres de référence (2 centres américains : New York et Denver et un grand centre européen : Pays-Bas) entre 2000 et 2010, comparant ainsi les taux de survies des enfants sans transplantation. L'étude retrouve donc des résultats similaires avec notre étude (**figure 71**) : le taux de survie globale pour les 3 centres pour tous les cas HTP inclus à 1, 3, 5 et 7 ans étaient de 96%, 89%, 81% et 79%, respectivement (256).

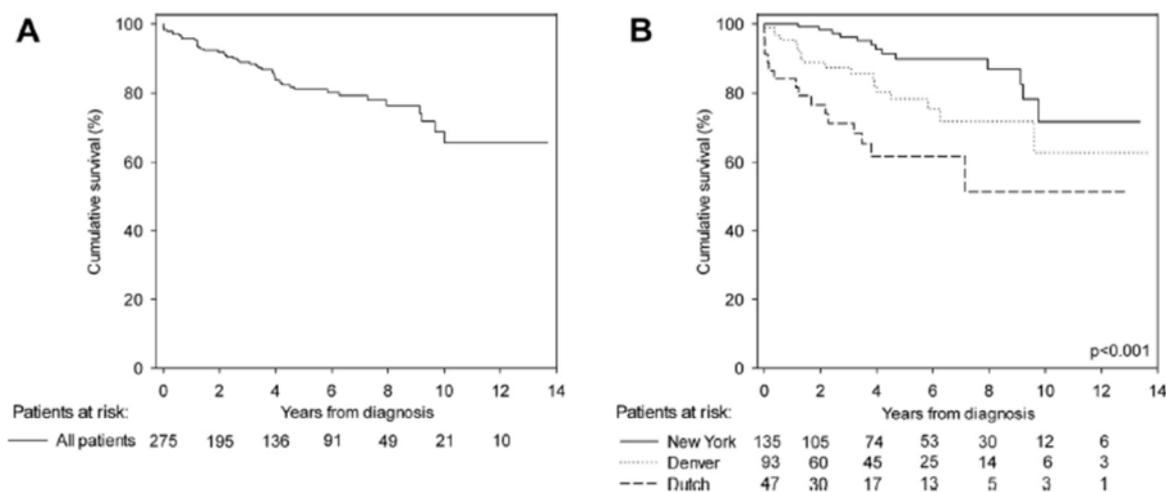


Figure 71 : Survie de tous les patients HTP pédiatriques inclus et stratifiée par cohorte. Courbes de Kaplan-Meier montrant la survie sans transplantation (**A**) pour tous les patients HTP pédiatriques inclus (**B**) Pour tous les patients stratifiés par cohorte.

Selon nos résultats, le concept de débiter un traitement spécifique de l'HTP puis de l'optimiser par une association médicamenteuse en cas d'aggravation et/ou de réponse insuffisante à une monothérapie est bénéfique, comme cela est démontré dans les essais thérapeutiques chez les adultes et dans des études pédiatriques récentes (12).

Une évaluation plus précise du traitement de l'HTP pédiatrique est donc nécessaire, afin de donner la possibilité aux pédiatres spécialisés de prescrire les traitements spécifiques en se basant sur des études pédiatriques.

Survie des cardiopathies congénitales

Nous n'avons perdu aucun enfant présentant une HTAP associée à une cardiopathie congénitale. Le pronostic du SE est meilleur que les autres étiologies de l'HTAP de l'enfant notamment avec l'HTAP idiopathique.

Dans une étude récente, portant sur 192 patients présentant une HTAP associée à une cardiopathie congénitale, 78% ont été traités par des médicaments spécifiques à l'HTAP avec une excellente survie tardive de 85% à 10 ans et 77% à 20 ans, comparativement à un groupe témoin de 278 patients avec HTAP idiopathique avec une survie de 46% à 10 ans et 38% à 15 ans (257).

LIMITES DE L'ETUDE

- Cette étude est limitée par son statut « observationnel », associant des enfants ayant une maladie déjà évolutive avec ceux nouvellement diagnostiqués.
- Une deuxième limite est le manque de cathétérismes cardiaques droits pour 16 patients lors du diagnostic.
- le questionnaire CHQ-PF50 a pu être utilisé pour l'évaluation de la qualité de vie. De même le test de marche de 6 minutes n'est réalisable que chez l'enfant de plus de 7 ans.
- La structure non-homogène de l'échantillon du point de vue de la classe étiologique, avec un grand pourcentage des patients du groupe 1 (HTAP).
- Le nombre réduit de patients avec HTAPi, justifié par la rareté de l'affection
- L'étude génétique des mutations (gène BMP2 et autres) n'est pas encore réalisée en Algérie.
- L'impossibilité de tester la vasoréactivité pulmonaire par du NO inhalé.
- La durée relativement limitée de l'étude (2 ans), qui n'a pas toujours permis une analyse valide de la survie.
- L'absence des méthodes alternatives d'étude de la fonction du VD (par exemple, IRM cardiaque) qui aurait permis une analyse comparative des résultats obtenus par échocardiographie.
- L'impossibilité de réaliser une étude échocardiographique 3D du VD.
- La difficulté de tester les marqueurs biochimiques (NTproBNP).

PERSPECTIVES

- La plupart des études réalisées sur l'évolution des patients avec HTP ont eu une durée maximale de suivi de 5 ans. On se propose de continuer à surveiller l'évolution des patients inclus dans l'étude jusqu'à un intervalle total de 10 ans, afin de connaître l'évolution à long terme de la maladie. La poursuite de l'étude, prospective et multicentrique, autour du réseau national de l'HTP permettra de préciser les résultats retrouvés dans notre étude.
- La réalisation d'un programme de screening des patients à risque d'installation de l'HTP (patients avec des maladies pulmonaires chroniques, maladies du système et du tissu conjonctif, maladie rénale chronique qui nécessitant une dialyse) pour un dépistage précoce de la maladie en collaborant avec des médecins pneumologues, cardiologues, pédiatres, internistes, rhumatologues, néphrologues.
- L'utilisation de méthodes échocardiographiques plus récentes, comme, par exemple, l'échocardiographie 3D et l'analyse de la déformation myocardique par speckle tracking.
- Une utilisation plus vaste des techniques de Doppler tissulaire, qui permettent aussi une analyse de la valeur pronostique de ces données

RECOMMANDATIONS

ETAT DES LIEUX EN ALGERIE

La première équipe pionnière dans la prise en charge des patients atteints d'HTP est celle de Pr R. Amrane, Chef de Service de Pneumologie, Hôpital Dr Mohammad-Lamine Debaghine, CHU Bab-El-Oued, Alger. Il s'agit d'un service de référence mais non labellisé, qui suit les patients HTP depuis 2007. Le Premier patient traité remonte à l'année 2009.

Actuellement, le nombre de patients traités en Algérie avoisine les 150 patients.

Aujourd'hui une certaine autonomie se précise. Plusieurs équipes dans les CHU prennent en charges les patients HTP: les Services de Cardiologie du CHU Mustapha et du CHU Béni-Messous, Service de Médecine Interne, CHU Bab-El-Oued, Service de Pneumologie EHU Oran, Service de Chirurgie Cardiaque : Bir Mourad Rais.

Deux équipes pédiatriques seulement s'intéressent à l'HTP chez l'enfant, et sont représentées par le Centre médico-chirurgicale infantile (CMCI) de Bou-Ismaïl Tipaza, qui dispose d'une consultation HTAP et notre Unité de Cardiologie Pédiatrique, qui est désormais au niveau du Service de Pédiatrie A, Marfan, CHU d'Oran.

Actuellement, on traite sur place, les compétences étant réunies et les médicaments spécifiques disponibles. En attendant la reconnaissance et la désignation du centre de référence et des centres de compétences par le ministère de la santé, la création des unités HTAP et de l'élaboration du registre national qui est en cours.

Parcours du patient

Le recrutement des patients se fait par les médecins informés par les formations médicales continues, les congrès, les médias, les sites internet...etc.

Ils réfèrent leurs malades au centre de référence, Service de Pneumologie, CHU Bab-El-Oued ou les centres de compétences des différents CHU (cardiologie, pneumologie, pédiatrie...), pour un avis ponctuel, une expertise, un lit d'hospitalisation, un

complément de bilan (échocardiographie ou cathétérisme cardiaque droit) ou plus rarement pour une prise en charge totale (traitement spécifique).

Initialement, même dans l'informel, le diagnostic et la prise en charge sont bien établis.

Cependant, la traçabilité est moindre car les compétences sont locales, d'où l'intérêt d'un registre national de l'HTP.

Chaque spécialité à ses patients, ses spécificités et chacun s'entre-aide :

Echocardiographie, cathétérisme cardiaque droit, EFR, Angio-TDM, bilan immunologique, tests génétiques...

Le cathétérisme cardiaque est un préalable au traitement spécifique chez l'adulte.

Chez l'enfant, il n'est réalisé que dans un seul centre CMCI de Bou-Ismaïl et uniquement chez les enfants porteurs de malformations cardiaques congénitales.

Le test de réactivité au NO n'est pas systématique et il est peu utilisé en pratique dans les groupes où ils gardent un intérêt. Le NO est non disponible en Algérie.

Chez l'adulte, la DLCO (étude de la diffusion libre de l'oxyde de Carbone) n'est disponible qu'au niveau du service de Pneumologie, CHU Béni-Messous et l'hôpital militaire HCA.

Traitement

Les médicaments spécifiques disponibles en Algérie sont les suivants :

- Analogues de la prostacycline : Iloprost (VENTAVIS) par voie inhalée
- Inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline : (Bosentan, Macitentan)
- Inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5 : (Sildénafil VIACTAL, Tadalafil)

Ces médicaments sont utilisés en monothérapie ou en traitement séquentiel. Ils peuvent être utilisés en bithérapie après échec d'une monothérapie ou d'emblée dans les formes sévères.

L'hospitalisation est entièrement gratuite pour les patients.

La prise en charge est totale pour deux classes thérapeutiques: Analogues de la prostacycline (Iloprost : par voie inhalée) et les antagonistes des récepteurs de l'endothéline. Or, les Inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5 (PDE5), tel que le Sildénafil (VIACTAL), produit localement par le Laboratoire Sidal, ne sont pas encore remboursés en prescription ambulatoire.

Aucun patient ne reçoit de traitement par prostanoides IV ou SC, car non disponibles dans notre pays mais possibilités de traitement par Iloprost inhalé (environ 50 patients traités en Algérie).

Ces traitements sont délivrés aux patients selon les recommandations de l'ESC 2015. On ne dispose pas de recommandations locales ni de référentiel national pour le traitement de l'HTP en Algérie. La tendance future, est que le patient traité doit être ré-adressé à son médecin traitant spécialiste pour le suivi et la dispensation du traitement spécifique (arrêté ministériel 007).

RECOMMANDATIONS

De nombreuses actions sont envisageables pour améliorer la situation de l'HTP en Algérie :

- La formation médicale doit être poursuivie. L'idée que la maladie est exceptionnelle, voire inexistante doit être combattue. Les médecins et les étudiants en médecine doivent connaître les signes d'appel de la maladie et les circonstances où le dépistage par une échocardiographie doit être demandé.

- L'étude des mutations du gène BMPR2 n'est pas encore réalisée en Algérie. Par ailleurs, des laboratoires de biologie moléculaire se développent dans les principales villes du pays. Il nous semble primordial de les intéresser à cette pathologie et les intégrer au réseau. Certains laboratoires universitaires travaillent déjà sur des sujets en lien avec l'HTAP : Laboratoire de recherche Génétique : « NO et HTAP » (Université M'Hamed Bougara de Boumerdès UMBB, Alger) ; « cytokines, Génétique et HTAP » : (Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene USTHB - Faculté des Sciences Biologiques).

- Il est important de créer les organisations et les associations de malades en faveur de la lutte contre l'HTP. A ce titre une nouvelle association vient de voir le jour. Il s'agit de l'association « HTAP Algérie », une association Algérienne à caractère nationale, fondée en 2017, et qui vient d'avoir son agrément en juin 2018.

Elle a pour objectifs, l'aide aux patients souffrants d'HTP, le soutien aux familles et aux proches de ces patients puis l'aide à l'amélioration des conditions de la vie quotidienne avec cette maladie.

-
- Elle propose de représenter les patients souffrants d'HTAP.
 - Elle prend part et aide à la recherche médicale et scientifique sur cette maladie et ses thérapies.
 - Elle informe sur les origines de la maladie, les différentes thérapies, sa prise en charge.
 - Elle se propose de faire le lien entre les patients, les médecins, les autorités publiques, politiques de santé, les laboratoires pharmaceutiques, les prestataires de service, les associations et toute autre partie prenante à l'HTAP.

Ce genre d'associations, contribueront efficacement à la diffusion de l'information (organisation de colloques, séminaires et congrès, édition de documents, interventions dans les médias). Un site Internet est fortement recommandé, avant tout pour répondre aux questions que se posent les professionnels de santé, les patients et leurs parents.

Sociétés scientifiques

Une Société algérienne de l'hypertension pulmonaire (SAHP) existe depuis décembre 2014, présidée par Pr Amrane Rabah, pneumologue, et pionnier de la prise en charge de cette affection.

Registre de l'HTP

A l'avenir, des données provenant d'un registre national pourront fournir des informations importantes sur l'évolution d'une maladie rare due à des étiologies différentes, mais également sur des traitements différents.

Centre de référence et de compétences

Certains patients ont parcouru plus de 1000 kilomètres pour rejoindre notre centre. Il apparaît donc indispensable de développer des centres de référence de l'HTP bien répartis dans le territoire (au moins un centre par région) pour assurer au malade et à ses proches une prise en charge globale et cohérente, en lien avec les professionnels de santé de proximité, ce qui implique la mise en place et l'animation d'un véritable réseau de soins autour de l'HTP.

Le centre de référence a pour mission à travers toute l'Algérie, d'améliorer l'accès au diagnostic, d'élaborer un guide sur le traitement de l'HTAP mais a aussi comme mission d'identifier des correspondants ville-hôpital pour permettre le suivi au-delà du centre de compétences.



Les centres de compétences assurent un maillage territorial avec des structures adaptées à la prise en charge des pathologies avec des professionnels de santé experts dans l'HTP. Ces derniers ont pour vocation d'assurer la prise en charge et le suivi des patients à proximité de leur domicile et de participer à l'ensemble des missions des centres de référence.

Le centre de compétence a pour rôle :

- Réaliser le diagnostic initial
- Réaliser la prescription initiale de traitements spécifiques de l'HTP,
- Assurer le suivi des patients à 3 ou 4 mois après l'instauration du traitement et ensuite au minimum 1 fois par an,
- Etre l'interlocuteur des médecins traitants hospitaliers ou libéraux et l'association de malade.

C'est à ce titre que le centre de compétences alimente un registre propre qui est le reflet de la pathologie au niveau régional, en termes d'épidémiologie, de prise en charge thérapeutique et du suivi du patient. Ce registre, permet d'alimenter ensuite le registre national de l'HTP qui recense tous les cas d'HTP détectés sous le territoire Algériens.

CONCLUSION

CONCLUSION

L'HTP de l'enfant est une affection sévère. Chez l'enfant, les HTAP associées aux cardiopathies congénitales et l'HTAP idiopathiques, représentent la majorité des cas.

Son pronostic dépend de l'étiologie, excellent le plus souvent dans le cadre des cardiopathies congénitales si l'intervention est précoce, péjoratif dans les formes d'HTAP idiopathiques. Il est essentiel d'évoquer le diagnostic dès les premiers signes.

Chez l'enfant, toute pathologie susceptible d'entraîner ou d'être associée à une HTAP impose un avis cardio-pédiatrique avec la réalisation systématique d'une échocardiographie qui permet de dépister une HTP.

Le traitement de l'HTP de l'enfant ne peut être dissocié du diagnostic étiologique, de l'évaluation des caractéristiques physiopathologiques et de l'évaluation de la tolérance fonctionnelle de la maladie. Le traitement a subi de nombreux changements ces dernières années. La meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques a permis l'introduction de nouvelles thérapies ayant changé le pronostic extrêmement sombre de cette maladie. Cependant, aucun traitement curatif n'est disponible à ce jour. Des associations thérapeutiques avec des mécanismes d'actions différents sont encourageantes et pourraient améliorer la survie. Des études spécifiquement pédiatriques ont été effectuées ou sont en cours. Elles devraient permettre d'améliorer encore le pronostic.

Les informations tirées des grands registres internationaux ⁽¹¹⁾ et les résultats des essais thérapeutiques en cours fournissent des informations très précieuses pour optimiser le traitement des HTAP de l'enfant. Cependant, les informations sont encore rares et il faut souvent s'éloigner du prêt-à-porter pour faire du sur-mesure dans la pratique quotidienne. Ce sur-mesure ne doit pas s'apparenter à de l'improvisation hasardeuse mais respecter les règles de bonnes pratiques.

Ce travail fournit une vision globale de la prise en charge actuelle de l'HTP pédiatrique en Algérie. Il plaide pour l'utilisation chez l'enfant de médicaments spécifiques de l'HTP comme c'est déjà le cas chez l'adulte. Enfin, il identifie un sous-groupe de patients avec HTAP associée aux cardiopathies congénitales, dont la physiopathologie et le profil évolutif impose une prise en charge précoce et bien codifiée.

L'espoir de développement futur de réseaux imbriqués des centres de référence et de compétences d'HTP permettent de trouver sur l'ensemble du territoire national, une expertise dans la prise en charge de l'HTP de l'enfant.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Beghetti M. Pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 (Suppl. 4) : 13S49-59.
2. Shafazand S, Goldstein MK, Doyle RL, et al. Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004;126:1452-9.
3. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9.
4. Thilenius OG, Nadas AS, Jockin H. Primary pulmonary vascular obstruction in children. *Pediatrics* 1965;36:75-87.
5. Rich S, Danzker DR, Ayres SM et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23.
6. Sandoval J, Bauerle O, Gomez A, et al. Primary pulmonary hypertension in children: clinical characterization and survival. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:466-74.
7. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:13S-24S.
8. Galie N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J*. 2010;31:2080---6.
9. Tulloh R. Etiology, diagnosis, and pharmacologic treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Pediatr drugs* 2009;2:115-28.
10. Haworth SG. Pulmonary hypertension in the young. *Heart*. 2002; 88(6):658-64.
11. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet*. 2012 Feb 11; 379(9815): 537-546.
12. Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001-2006. *Heart* 2009;95:312-7.
13. Fraisse A, Jais X, Schleich JM, et al. Characteristics and prospective 2-year follow up of children with pulmonary arterial hypertension in France. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103:66-74.
14. Romberg E von. *Dtsch Arch Klin Med* 1891; 48: 197-206
15. Eisenmenger V. *Z Klin Med* 1897; 32: 1-28

16. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Br Med J* 1958; 2: 755–762
17. Cournand A, Riley RL, Breed ES et al. Measurement of cardiac output in man using the technique of catheterization of the right auricle or ventricle. *J Clin Invest* 1945; 24: 106–116
18. Wood P. Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. *Br Heart J* 1958; 20: 557–570
19. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888–894
20. Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–2537
21. Greiser E, Gahl K. [Causality demonstration of primary vascular pulmonary hypertension induced by aminorex fumarate]. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1972; 78: 1073–1076
22. Bass O, Gurtner HP. [Evolution of primary vascular pulmonary hypertension following ingestion of aminorex fumarate (Menocil). Preliminary communication]. *Schweiz MedWochenschr* 1973; 103: 1794
23. Kramer MS, Lane DA. Aminorex, dexfenfluramine, and primary pulmonary hypertension. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 361–364
24. Rothman RB, Ayestas MA, Dersch CM et al. Aminorex, fenfluramine, and chlorphentermine are serotonin transporter substrates. Implications for primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1999; 100: 869–875
25. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 609–616
26. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. (1999) Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 99:1197–208
27. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37: 67-119.
28. Task Force Members. 2015 eSC/eRS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (eSC) and the European Respiratory Society (eRS) endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AePC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2015 Aug 29

29. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62 Suppl.:D42---50.
30. Beghetti M. Pulmonary arterial hypertension in children: new therapeutic approaches. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 26 (2007) 570–575.
31. Barst RJ, Ertel SI, Beghetti M, et al. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. *Eur Respir J* 2011;37:665–77
32. Montani D, Savale L, Natali D, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2010;31:1898---907.
33. Peacock A, Murphy NF, McMurray JJV et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30:104-9.
34. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-30.
35. Gidwani S, Nair A. The burden of pulmonary hypertension in resource limited settings. *Glob Heart* 2014; 9(3): 297–310.
36. Mocumbi AO, Thienemann F, Sliwa K. A global perspective on the epidemiology of pulmonary hypertension. *Can J Cardiol* 2015; 31(4): 375–381.
37. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 697-704.
38. Van Loon RL, Roofthoof MT, van Osch-Gevers M, et al. Clinical characterization of pediatric pulmonary hypertension: complex presentation and diagnosis. *J Pediatr* 2009;155:176-82.e1.
39. Beghetti M, Hoeper mm, Kiely DG, et al. Safety experience with bosentan in 146 children 2-11 years old with pulmonary arterial hypertension: results from the European Postmarketing Surveillance program. *Pediatr Res* 2008;64:200-4.
40. Beghetti M, Schulze-Neick I, Berger RM, TOPP Investigators et al. Haemodynamic characterisation and heart catheterisation complications in children with pulmonary hypertension: Insights from the Global TOPP Registry (tracking outcomes and practice in paediatric pulmonary hypertension). *Int J Cardiol*. 2016 Jan 15;203:325-30.
41. Ivy DD, Steven H. Abman S H, Barst RJ et al. Pediatric Pulmonary Hypertension. *JACC* Vol. 62, No. 25, Suppl D, 2013 December 24, 2013:D117–26.
42. B. Van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation*. 2011 Oct 18;124(16):1755-64.
43. Moledina S, Hislop A.A, Foster H et al. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study *Heart*, 96 (2010), pp. 1401-1406.

44. Galie N., Manes A., Palazzini M., Negro L., Marinelli A., Gambetti S., et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome *Drugs* 2008 ; 68 : 1049-1066.
45. Duffels M.G., Engelfriet P.M., Berger R.M, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry *Int J Cardiol* 2007 ; 120 : 198-204.
46. Lévy M., Celermajer D., Szezepanski I., Boudjemline Y., Bonnet D. Distribution of causes of pulmonary hypertensions in a tertiary pediatric hospital *Eur Respir J* 2013 ; 41 : 236-239.
47. Beghetti M, et al. TOPP: the first international registry in pediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008; 32:169S-170S.
48. Hatano.S, Strasser T. Primary pulmonary hypertension. Report on a WHO meeting, October 15-17, 1973, Geneva : World Health Organization. 1975.
49. Rich SE. Primary pulmonary hypertension : executive summary from the world symposium-primary pulmonary hypertension. Available online at <http://www.who.int/ncd/pph.html>. 1998.
50. Montani D, Günther S, Dorfmüller P et al. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013, 8:97.
51. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: S43-54.
52. Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, et al. Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2004;110:660-5.
53. Girerd B, Montani D, Humbert M. Genetics and PAH: from physiopathology to clinical phenotypes. *Rev Mal Respir. Actualités* 2011, 3, S30-S35.
54. Bush A, Busst CM, Haworth SG. Correlations of lung morphology, pulmonary vascular resistance, and outcome in children with congenital heart disease. *Br Heart J* 1988 ; 59 : 480-5.
55. Granton JT, Rabinovitch M. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease. *Cardiol Clin* 2002;20: 441-457.
56. Schulze-Neick I, Beghetti M. Classifying pulmonary hypertension in the setting of the congenitally malformed heart-cleaning up a dog's dinner. *Cardiol Young* 2008; 18: 22-5.
57. Van Albada ME, Berger RM. Pulmonary arterial hypertension in congenital cardiac disease-the need for refinement of the Evian-Venice classification. *Cardiol Young* 2008; 18:10-7.
58. Adrovic A, Oztunc F, Barut K et al. The frequency of pulmonary hypertension in patients with juvenile scleroderma. *Bosn J Basic Med Sci.* 2015 Aug 22;15(4):30-5.

59. Kuwana M, Watanabe H, Matsuoka N, Sugiyama N. Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: meta-analysis of clinical trials. *BMJ Open*. 2013 Aug 1;3(8).
60. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN et al. HIV-Related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. *Chest*. 2000 Oct;118(4):1133-41.
61. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet*. 2004 May 1;363(9419):1461-8.
62. Lapa M, Dias B, Jardim C et al. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation*. 2009 Mar 24;119(11):1518-23
63. Montani D, Dorfmüller P, Maitre S et al. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Presse Med*. 2010 Jan;39(1):134-43.
64. Luchese S, Manica JL, Zielinsky P. Intrauterine ductus arteriosus constriction: analysis of a historic cohort of 20 cases. *Arc Bras Cardio* 2003;81:399-410.
65. Byers HM, Dagle JM, Klein JM et al. Variations in CRHR1 are associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Res*. 2012 Feb;71(2):162-7.
66. Vachiéry JL, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl)
67. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb 25;63(7):746.
68. Mourani PM, Sontag MK, Ivy DD, et al. Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *J Pediatr* 2008;154:379-84.
69. Del Cerro MJ, Abman S, Diaz G et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ*. 2011;1(2):286-298.
70. Fadel E, Mercier O, Mussot S, et al. Surgical treatment of pulmonary arterial hypertension. *Rev Mal Respir*. 2011 Feb;28(2):139-51.
71. Levick JR. An introduction to cardiovascular physiology. 5th ed. London: Hodder Arnold. 2010.
72. MacIver DH, Adeniran I, MacIver IR. Physiological mechanisms of pulmonary hypertension. *Am Heart J*. 2016 Oct;180:1-11.
73. Farber HW, Loscalzo J. Mechanism of disease pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1655-65.
74. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D22-33.

75. M. Lévy. Syndrome d'Eisenmenger. EMC - Cardiologie 2014;9(2):1-7 [Article 11-940-F-30].
76. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jan 17;69(2):236-243.
77. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43:109–142.
78. Duong-Quy S, Rivière S, Bei Y, Duong-Ngo C et al. Pulmonary hypertension: from molecular pathophysiology to haemodynamic abnormalities. *Rev Mal Respir.* 2012 Oct;29(8):956-70.
79. Stiebellehner L, Petkov V, Vonbank K et al. Long-term treatment with oral sildenafil in addition to continuous IV Epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2003;123: 1293–1295.
80. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214–221.
81. Campbell WB, Harder DR. Prologue: EDHF-what is it? *Am J Physiol* 2001;280:H2413–H2416.
82. Levy M, Souil E, Sabry S, et al. Maturation changes of endothelial vasoactive factors and pulmonary vascular tone at birth. *Eur Respir J* 2000;15:158–165.
83. Perros F, Dorfmüller P, Souza R et al. Dendritic cell recruitment in lesions of human and experimental pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2007 Mar;29(3):462-8.
84. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411–415.
85. Dao P, Montani D, Duong-Quy S et al. Cellular signalling pathways and pathophysiology of pulmonary arterial hypertension. *Rev Mal Respir.* 2006 Feb;23 (1 Suppl):3S75-83.
86. Seo B, Oemar BS, Siebenmann R. Both ETA and ETB receptors mediate contraction to endothelin-1 in human blood vessels. *Circulation.* 1994 Mar;89(3):1203-8.
87. Rubens C, Ewert R, Halank M. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest.* 2001 Nov;120(5):1562-9.
88. Davie N, Haleen SJ, Upton PD et al. ET(A) and ET(B) receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Feb 1;165(3):398-405.
89. Tutar HE, Imamoglu A, Atalay S, et al. Plasma endothelin-1 levels in patients with left-to-right shunt with or without hypertension. *Int J Cardiol* 1999;70:57–62.

90. Kuang HY, Wu YH, Yi QJ, Tian J, et al. The efficiency of endothelin receptor antagonist bosentan for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Mar;97(10).
91. Pozeg ZI, Michelakis ED, McMurtry MS et al. In vivo gene transfer of the O₂-sensitive potassium channel Kv1.5 reduces pulmonary hypertension and restores hypoxic pulmonary vasoconstriction in chronically hypoxic rats. *Circulation*. 2003 Apr 22;107(15):2037-44.
92. Eddahibi S, Adnot S. The serotonin pathway in pulmonary hypertension. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2006 Jun;99(6):621-5.
93. Davies RJ, Morrell NW. Molecular mechanisms of pulmonary arterial hypertension: role of mutations in the bone morphogenetic protein type II receptor. *Chest* 2008; 134: 1271-7.
94. Goumans MJ, Liu Z, ten Dijke P. TGF-beta signaling in vascular biology and dysfunction. *Cell Res* 2009; 19: 116-27.
95. Dinh Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland C et al. Impairment of pulmonary endothelium-dependent relaxation in patients with Eisenmenger's syndrome. *Br J Pharmacol* 1990;99:9-10.
96. Lévy M, Maurey C, Celermajer DS et al.. Impaired apoptosis of pulmonary endothelial cells is associated with intimal proliferation and irreversibility of pulmonary hypertension in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 803-10.
97. Schober A. Chemokines in vascular dysfunction and remodeling *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008 ; 28 : 1950-1959
98. Beghetti M., Galiè N. Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 53 : 733-740
99. Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 2372-2379
100. Stevens T., Gillespie M.N. The hyperproliferative endothelial cell phenotype in idiopathic pulmonary arterial hypertension *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007 ; 293 : L546-L547
101. Dimopoulos K., Giannakoulas G., Wort S.J., Gatzoulis M.A. Pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease: distinct differences from other causes of pulmonary arterial hypertension and management implications *Curr Opin Cardiol* 2008 ; 23 : 545-554
102. Somerville J. How to manage the Eisenmenger syndrome *Int J Cardiol* 1998 ; 63 : 1-8

103. Cool CD, Kennedy D, Voelkel NF, et al. Pathogenesis and evolution of plexiform lesions in pulmonary hypertension associated with scleroderma and human immunodeficiency virus infection. *Hum Pathol.* 1997;28:434-42
104. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Primary pulmonary hypertension : a pathological study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. *Circulation.* 1970;42:1163-84. 58.
105. Bjornsson J, Edwards WD. Primary pulmonary hypertension: a histopathological study of 80 cases. *Mayo Clin Proc.* 1985;60:16-25. 59.
106. Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:25S-32S.
107. Grosjean J, Kiriakidis S, Reilly K et al. Vascular endothelial growth factor signalling in endothelial cell survival: a role for NFkappaB. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 340: 984-94.
108. Sakao S, Taraseviciene-Stewart L, Wood K et al.. Apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells stimulates vascular smooth muscle cell growth. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 291: L362-8.
109. Sakao S, Taraseviciene-Stewart L, Cool CD et al. VEGF-R blockade causes endothelial cell apoptosis, expansion of surviving CD34+ precursor cells and transdifferentiation to smooth muscle-like and neuronal-like cells. *FASEB J* 2007; 21: 3640-52.
110. Smadja DM, Gaussem P, Mauge L et al. Circulating endothelial cells: a new candidate biomarker of irreversible pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. *Circulation* 2009; 119: 374-81.
111. Loyd J, Butler MG, Foround TM, Conneally PM, Philips JA, Newman JH. Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:93-7.
112. Humbert M, Trembath RC. Genetics of pulmonary hypertension: from bench to bedside. *Eur Respir J* 2002;20:741-9
113. Nichols WC, Koller DL, Slovis B, Foroud T, Terry VH, Arnold ND, et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-32. *Nat Genet* 1997;15:277-80.
114. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000;67:737-44.

115. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, Morgan NV, Humbert M, Elliott GC, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-beta family. *J Med Genet* 2000;37:741-5.
116. Humbert M, Soubrier F, Simonneau G. A gene for primary pulmonary artery hypertension. *Rev Mal Respir* 2001; 18: 473-8.
117. Massague J, Chen YG. Controlling TGF-b signaling. *Genes Dev* 2000;14:627-44.
118. The International PPH Consortium, Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Heterozygous germline mutations in a TGFB receptor, BMPR2, are the cause of familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000;26:81-4.
119. Shovlin CL, Letarte M. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax* 1999;54:714-29.
120. Guttmacher AE, Marchuk DA, White Jr. RI. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 1995;333:918-24.
121. Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Lane KB, Morgan NV, Wheeler L, et al. BMPR2 haplo insufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet* 2001;68:92-102.
122. Atkinson C, Stewart S, Upton PD, Machado R, Thomson JR, Trembath RC, et al. Primary pulmonary hypertension is associated with reduced pulmonary vascular expression of type II bone morphogenetic protein receptor. *Circulation* 2002;105:1672-8.
123. Rudarakanchana N, Flanagan JA, Chen H, Upton PD, Machado R, Patel D, et al. Functional analysis of bone morphogenetic protein type II receptor mutations underlying primary pulmonary hypertension. *Hum Mol Genet* 2002;11:1517-25.
124. Morrell NW, Yang X, Upton PD, Jourdan KB, Morgan N, Sheares KK, et al. Altered growth responses of pulmonary artery smooth muscle cells from patients with primary pulmonary hypertension to transforming growth factor-beta1 and bone morphogenetic proteins. *Circulation* 2001;104:790-5
125. Humbert M, Nunes H, Sitbon O, Parent F, Hervé P, Simonneau G. Risk factors for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2001;22:459-75
126. Humbert M, Deng Z, Simonneau G, et al. Bone morphogenetic protein receptor 2 germline mutations in pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine derivatives. *Eur Respir J* 2002;20: 518-23

127. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001;108: 1141-50.
128. Yeager ME, Halley GR, Golpon HA, et al. Microsatellite instability of endothelial cell growth and apoptosis genes within plexiform lesions in primary pulmonary hypertension. *Circ Res* 2001;88: E2-E11.
129. Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, et al. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1998;101:927-34.
130. Girerd B, Montani D, Coulet F, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in patients carrying an ACVRL1 (ALK1) mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:851—61.
131. Harrison RE, Flanagan JA, Sankelo M, et al. Molecular and functional analysis identifies ALK-1 as the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2003;40:865—71.
132. Trembath RC, Thomson J, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001;345:325-34.
133. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:351—61.
134. Montani D, Girerd B, Jaïs X, Levy M, et al. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2017 Vol 5, Issue 2, 125-134.
135. Grunig E, Janssen B, Mereles D, et al. Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension gene. *Circulation* 2000;102: 1145-50.
136. Montani D, Yaïci A., Jaïs X., Sztrymf B., Cabrol S., Hamid A., Parent F., Sitbon O., Darteville P., Simonneau G., Humbert M. Hypertension artérielle pulmonaire. *EMC, Pneumologie*, 6-024-A-90, 2006.
137. Lai Y-C, Potoka KC, Champion HC, et al. Pulmonary Arterial Hypertension: The Clinical Syndrome. *Circ Res.* 2014;115:115-130.
138. Natali D, Simonneau G, Humbert M et al. Exploration d'une hypertension pulmonaire. *Revue de pneumologie clinique*, 2008 :64 : 151-161.
139. Blaysat G. Pulmonary arterial hypertension in children. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements* 2, 2010, 126-131

140. Beghetti M, Fasnacht M. Hypertension artérielle pulmonaire de l'enfant : dépistage et traitement. *Paediatrica* 2004 ; 15 : 14-6.
141. Sanchez O, Revel MP, Couchon S et al. Imagerie de l'hypertension artérielle pulmonaire. *Rev Mal Respir*, 2007 ; 24 : 155- 69.
142. Montani D et al. Hypertension artérielle pulmonaire. *Rev Mal Respir* 2005 ; 22 : 651-66.
143. Tongers J , Schwerdtfeger B , Klein G et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J*, 2007; 153 : 127-132.
144. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:750–6.
145. Skjaerpe T, Hatle L. Noninvasive estimation of systolic pressure in the right ventricle in patients with tricuspid regurgitation. *Eur Heart J* 1986; 7:704–10.
146. Lanzarini L, Fontana A, Lucca E et al. Noninvasive estimation of both systolic and diastolic pulmonary artery pressure from Doppler analysis of tricuspid regurgitant velocity spectrum in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2002;144:1087–94.
147. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB,et al. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1021–7.
148. Caso P, Galderisi M, Cicala S, et al. Association between myocardial right ventricular relaxation time and pulmonary arterial pressure in chronic obstructive lung disease: analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:970–7.
149. Dambrauskaite V, Delcroix M, Claus P, et al. The evaluation of pulmonary hypertension using right ventricular myocardial isovolumic relaxation time. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18: 1113–20.
150. Capomolla S, Febo O, Caporotondi A, et al. Non-invasive estimation of right atrial pressure by combined Doppler echocardiographic measurements of the inferior vena cava in patients with congestive heart failure. *Ital Heart J* 2000;1:684–90.
151. Selton-Suty C, Popovica B., Freysza L, et al. Interest of echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension. *Ann Cardiol Angeiol* 56 (2007) S112–S122

152. Miller D, Farah MG, Liner A, et al. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:443-7.
153. Urheim S, Cauduro S, Frantz R, et al. Relation of tissue displacement and strain to invasively determined right ventricular stroke volume. *Am J Cardiol* 2005;96:1173-8.
154. Jennessaux C, Metz D, Maes D, et al. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1998;91:231-8 [Acoustic quantification of right ventricular dimensions and systolic function].
155. Forni G, Pozzoli M, Cannizzaro G, et al. Assessment of right ventricular function in patients with congestive heart failure by echocardiographic automated boundary detection. *Am J Cardiol* 1996;78:1317-21.
156. Ghio S, Recusani F, Klersy C, et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;85:837-42.
157. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:838-47.
158. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, et al. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998;81:1157-61.
159. Anconina J, Danchin N, Selton-Suty C, et al. Noninvasive estimation of right ventricular dP/dt in patients with tricuspid valve regurgitation. *Am J Cardiol* 1993;71:1495-7.
160. Selton-Suty C, Mock L, Piquemal R, et al. Doppler tissue imaging of the myocardium and right ventricle. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002;95:933-7
161. Dorosz P. Guide pratique. Constantes et repères médicaux. 5e Ed. Ed. Maloine Paris 2009.
162. Muralidhar K. Central venous pressure and pulmonary capillary wedge pressure monitoring. *Indian J. Anaesth.* 2002; 46(4): 298-303.
163. Chaouat A , Canuet M , Kraemer JP et al. Explorations fonctionnelles dans l'hypertension artérielle pulmonaire. *Rev Mal Respir*, 2005 ; 22 : 991-7
164. Kuehne T , Yilmaz S , Steendijk P et al. Magnetic resonance imaging analysis of right ventricular pressure-volume loops : in vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension. *Circulation*, 2004 ; 110 : 2 010-6.

165. Pektas A, Olgunturk R, Cevik A, et al. Magnetic resonance imaging in pediatric pulmonary hypertension. *Tex Heart Inst J*. 2015 Jun 1;42(3):209-15
166. Kim WR1, Krowka MJ, Plevak DJ, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2000 Jul;6(4):453-8.
167. L. Schwachtgen, M. Herrmann, T. Georg et al. Reference values of NT-proBNP serum concentrations in the umbilical cord blood and in healthy neonates and children *Z Kardiol*, 94 (2005), pp. 399-404
168. Sitbon O, Humbert M, Nunes H et al. Longterm intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension : prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 40 : 780-788.
169. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1): 111-7.
170. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(5 Pt 1): 1384-7.
171. Maiya S, Hislop AA, FlynnY, et al. Response to bosentan in children with pulmonary hypertension. *Heart* 2006;92:664-70.
172. Geiger R, Strasak A, Treml B, et al. Six-minute walk test in children and adolescent. *J Pediatr* 2007;50:395.
173. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000 ; 161 : 487-492.
174. Grison A, Maschietto N, Reffo E et al. Three-dimensional echocardiographic evaluation of right ventricular volume and function in pediatric patients: validation of the technique. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:921-9.
175. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214-9.
176. Rajagopalan N. Identifying left ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *Congest Heart Fail*. 2009;15:218-21.v

177. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*, 2006 ; 129 : 1 313-1 321.
178. Hansmann G. Pulmonary Hypertension in Infants, Children, and Young Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2017 May 23;69(20):2551-2569.
179. M.J. Ploegstra, W.M. Zijlstra, J.M. Douwes et al. Prognostic factors in pediatric pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, 184 (2015), pp. 198-207
180. M.J. Ploegstra, D.D. Ivy, J.G. Wheeler, et al. Growth in children with pulmonary arterial hypertension: a longitudinal retrospective multiregistry study *Lancet Respir Med*, 4 (2016), pp. 281-290
181. R.J. Barst, M.D. McGoon, C.G. Elliott et al. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management *Circulation*, 125 (2012), pp. 113-122
182. Galiè N, Rubin Lj, Hoeper M, et al (2008) Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 371:2093–1005.
183. Berger RM. (2009) Pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 29:1–47.
184. Palma G, Giodarno R, Russolillo V, et al (2011) Sildenafil therapy for pulmonary hypertension before and after pediatric congenital heart surgery. *Tex Heart Inst J* 38:238–42
185. Nemoto S, Sasaki T, Ozawa H, et al (2010) Oral sildenafil for persistent pulmonary hypertension early ater congenital cardiac surgery in children. *Eur J Cardiothorac Surg* 38:71–7
186. Fraisse A, Butrous G, Taylor MB, et al (2011) Intravenous sildenafil for postoperative pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. *Intensie Care Med* 37:502–9
187. Widlitz A, Barst RJ (2003) Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J* 21:155–76
188. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al (2005) Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 111:3105–11

189. Tissot C, Ivy DD, Beghetti M. Medical therapy for pediatric pulmonary arterial hypertension. *J Pediatr* 2010;157:528-32.
190. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:372-82
191. Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol* 2009. 68:948-55
192. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012. 125:324-34
193. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, et al. PACES Study Group (2008) Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 149:521-30
194. Takatsuki S, Calderbank M, Ivy DD (2012) Initial experience with tadalafil in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Cardiol* 33:683-8
195. McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, et al (2009) End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54(1 Suppl):S97-10722.
196. Dickinson MG, Schölvinc EH, Boonstra A, et al (2009) Low complication rates with totally implantable access port use in epoprostenol treatment of pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 28:273-923.
197. Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, et al (2008) Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 51:161-924.
198. Levy M, Celermajer DS, Bourges-Petit E, et al (2011) Add-on therapy with subcutaneous treprostinil for refractory pediatric pulmonary hypertension. *J Pediatr* 158:584-8
199. Macrae DJ, Field D, Mercier JC, Moller J, Stiris T, Biban P, et al. Inhaled nitric oxide therapy in neonates and children: reaching a European consensus. *Intensive Care Med* 2004;30:372-80. (16 BIS)
200. Takatsuki S1, Rosenzweig EB, Zuckerman W et al. Clinical safety, pharmacokinetics, and efficacy of ambrisentan therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(1):27-34.



201. Aypar E, Alehan D, Karagöz T, et al. Clinical efficacy and safety of switch from bosentan to macitentan in children and young adults with pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Young*. 2018
202. Boehler M, Bruderer S, Ulč I, Dingemanse J. Biocomparison Study of Adult and Paediatric Dose Strengths of the Prostacyclin Receptor Agonist Selexipag. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2018 Feb;43(1):115-120
203. Geerdink LM, Bertram H, Hansmann G. First-in-child use of the oral selective prostacyclin IP receptor agonist selexipag in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2017 Apr-Jun;7(2):551-554.
204. Spreemann T, Bertram H, Happel CM et al. First-in-child use of the oral soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2018
205. Dewachter L, Dewachter C, Naeije R. New therapies for pulmonary arterial hypertension : An update on current bench to bedside translation. *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19:469-88.
206. Blanc J, Vouhe P, Bonnet D. Potts shunt in patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2004;350: 623.
207. Micheletti A, Hislop AA, Lammers A, et al (2006) Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Heart* 92:969–72
208. Baruteau AE, Serraf A, Lévy M, et al (2012) Potts' shunt in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: long-term results. *Ann Thorac Surg* 94:817–24
209. Démographie algérienne 2015, bulletin numéro 740, Office National des Statistiques.; Available from: <http://www.ons.dz/>.
210. Rosenzweig EB, Barst RJ. Idiopathic pulmonary arterial hypertension in children. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:372-80.
211. Houde C, Bohn DJ, Freedom RM, et al. Profile of paediatric patients with pulmonary hypertension judged by responsiveness to vasodilators. *Br Heart J* 1993;70:461-8.
212. Al Hosani H, Salah M, Abu-Zeid H, et al: The National Congenital Anomalies Register in the United Arab Emirates. *East Mediterr Health J* 2005, 11:690-699.
213. Madi SA, Al-Naggar RL, Al-Awadi SA, et al: Profile of major congenital malformations in neonates in Al-Jahra region of Kuwait. *East Mediterr Health J* 2005, 11:700-706.

214. Sawardekar KP: Profile of major congenital malformations at Nizwa Hospital, Oman: 10-year review. *J Paediatr Child Health* 2005, 41:323-330.
215. Mahdi A: Consanguinity and its effect on major congenital malformations. *Iraqi Med J* 1992:170-176.
216. Obeidat BR, Khader YS, Amarin ZO, et al: Consanguinity and Adverse Pregnancy Outcomes: The North of Jordan Experience. *Matern Child Health J* 2008.
217. Temtamy SA, Abdel Meguid N, Mazen et al: A genetic epidemiological study of malformations at birth in Egypt. *East Mediterr Health J* 1998, 4:252-259
218. Bittar Z: Major congenital malformations presenting in the first 24 hours of life in 3865 consecutive births in south of Beirut. Incidence and pattern. *J Med Liban* 1998, 46:256-260.
219. Khrouf N, Spang R, Podgorna T, et al: Malformations in 10,000 consecutive births in Tunis. *Acta Paediatr Scand* 1986, 75:534-539.
220. Bromiker R, Glam-Baruch M, Gofin R, Hammerman C, Amitai Y: Association of parental consanguinity with congenital malformations among Arab newborns in Jerusalem. *Clin Genet* 2004, 66:63-66.
221. El Mouzan MI, Al Salloum AA, Al Herbish AS, et al: Consanguinity and major genetic disorders in Saudi children: a community-based cross-sectional study. *Ann Saudi Med* 2008, 28:169-173.
222. Yunis K, Mumtaz G, Bitar F, et al.: Consanguineous marriage and congenital heart defects: a case-control study in the neonatal period. *Am J Med Genet A* 2006, 140:1524-1530.
223. Bassili A, Mokhtar SA, Dabous NI, et al: Congenital heart disease among school children in Alexandria, Egypt: an overview on prevalence and relative frequencies. *J Trop Pediatr* 2000, 46:357-362.
224. Gev D, Roguin N, Freundlich E: Consanguinity and congenital heart disease in the rural Arab population in northern Israel. *Hum Hered* 1986, 36:213-217.
225. Bigna JJ, Noubiap JJ, Nansseu JR et al. Prevalence and etiologies of pulmonary hypertension in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2017 Dec 8;17(1):183.
226. Methia N, Latreche S, Ait Mokhtar et al. Assessment for Pulmonary Artery Hypertension Using Clinical and Echocardiographic Criteria in Patients With Systemic Sclerosis. *Am J Med Sci*. 2016 Oct;352(4):343-347.

227. Bhatia S, Verma IC, Shrivastava S. Congenital heart disease in Down syndrome: An echocardiographic study. *Indian Pediatr.* 1992;29:1113-6.
228. Ivy DD, Rosenzweig EB, Lemarie JC, et al. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings. *Am J Cardiol* 2010;106:1332-8.
229. Van Loon RL, Roofthoof MT, Delhaas T, et al. Outcome of pediatric patients with pulmonary arterial hypertension in the era of new medical therapies. *Am J Cardiol* 2010;106:117-24.
230. Sheets KB, Crissman BG, Feist CD, et al. Practice guidelines for communicating a prenatal or postnatal diagnosis of Down syndrome: Recommendations of the national society of genetic counselors. *J Genet Couns.* 2011;20:432-41.
231. Skotko BG, Capone GT, Kishnani PS. Postnatal diagnosis of down syndrome: Synthesis of the evidence on how best to deliver the news. *Pediatrics.* 2009;124:e751.
232. King P, Tulloh R. Management of pulmonary hypertension and Down syndrome. *Int J Clin Pract Suppl.* 2011 Dec;(174):8-13.
233. Fasnacht MS, Tolsa JF, Beghetti M et al. The Swiss registry for pulmonary arterial hypertension: the paediatric experience. *Swiss Med Wkly.* 2007 Sep 8;137(35-36):510-3.
234. Haworth SG. The management of pulmonary hypertension in children. *Arch Dis Child* 2008;93:620-5.
235. Rosenzweig EB, Feinstein JA, Humpl T, Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension in children: diagnostic work up and challenges. *Prog Pediatr Cardiol* 2009;27:7-11.
236. Beghetti M, Berger RM, Schulze-Neick I, et al. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur Respir J* 2013;42:689-700.
237. Bernus A, Wagner BD, Accurso F, Doran A, Kaess H, Ivy DD. Brain natriuretic peptide levels in managing pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009;135:745-51.
238. Lammers AE, Hislop AA, Haworth SG. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in children with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2009;135:21-6.
239. Van Albada ME, Loot FG, Fokkema R, Roofthoof MT, Berger RM. Biological serum markers in the management of pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Res* 2008;63:321-7.

240. Janda S, Shahidi N, Gin K, Swiston J. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Heart* 2011; 97(8): 612–622. 8.
241. Le Tourneau T, Richardson M, Juthier F et al. Echocardiography predictors and prognostic value of pulmonary artery systolic pressure in chronic organic mitral regurgitation. *Heart* 2010; 96 (16): 1311-7.
242. Kainuma S, Taniguchi K, Toda K et al. Pulmonary hypertension predicts adverse cardiac events after restrictive mitral annuloplasty for severe functional mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142 (4): 783-92.
243. Ghoreishi M, Evans CF, Defilippi CR et al. Pulmonary hypertension adversely affects short- and long- term survival after mitral valve operation for mitral regurgitation: implications for timing of surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142 (6): 1439- 52.
244. Arce OX, Knudson OA, Ellison MC, et al. Longitudinal motion of the atrioventricular annuli in children: reference values, growth related changes, and effects of right ventricular volume and pressure overload. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:906-16.
245. Seyfarth HJ, Pankau H, Hammerschmidt S, et al. Bosentan improves exercise tolerance and Tei index in patients with pulmonary hypertension and prostanoid therapy. *Chest* 2005;128:709–13.
246. Nath J, Demarco T, Hourigan L, et al. Correlation between right ventricular indices and clinical improvement in epoprostenol treated pulmonary hypertension patients. *Echocardiography* 2005;22: 374–9.
247. Galie N, Hinderliter AL, Torbicki A, et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1380–6.
248. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1425-36.
249. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, et al. Results of European postmarketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:338-44.
250. Humpl T, Reyes JT, Holtby H, et al. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension : twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation* 2005;111:3274-80.
251. Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, et al. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

- and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:S1-9.
252. Landgraf JM, Abetz L, Ware JE. *The CHQ User's Manual*. Second Printing ed. Boston, MA : HealthAct, 1999:322.
253. Asmussen L, Olson LM, Grant EN, et al. Use of the child health questionnaire in a sample of moderate and low-income inner-city children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1215-21.
254. Alonso EM, Neighbors K, Mattson C, et al. Functional outcomes of pediatric liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:155-60.
255. Agarwal Gupta N, Kabra M. Diagnosis and management of Down syndrome. *Indian J Pediatr*. 2014 Jun;81(6):560-7.
256. Zijlstra WMH, Douwes JM, Rosenzweig EB et al. Survival differences in pediatric pulmonary arterial hypertension: clues to a better understanding of outcome and optimal treatment strategies. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2159-69
257. Manes A, Palazzini M, Leci E et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J*. 2014 Mar;35(11):716-24.

ANNEXES

**ANNEXE 1 : CLASSIFICATION PEDIATRIQUE DE L'HTP,
PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011 (détaillée)**

Table 2: Detailed Classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease
<p>1. Prenatal or developmental pulmonary hypertensive vascular disease</p> <p>1.1. Associated with maternal or placental abnormalities</p> <p>1.1.1 Pre-eclampsia</p> <p>1.1.2 Chorioamnionitis</p> <p>1.1.3 Maternal drug ingestion (Nonsteroidal anti inflammatory drugs)^[1,38-44]</p> <p>1.2. Associated with fetal pulmonary vascular maldevelopment</p> <p>1.2.1. Associated with Fetal Pulmonary Hypoplasia</p> <p>1.2.1 a. Idiopathic pulmonary hypoplasia</p> <p>1.2.1 b. Familial pulmonary hypoplasia</p> <p>1.2.1.c. Congenital diaphragmatic hernia</p> <p>1.2.1.d. Hepatopulmonary fusion</p> <p>1.2.1.e. Scimitar syndrome</p> <p>1.2.1.f. Associated with fetal pulmonary compression</p> <p style="padding-left: 20px;">oligohydramnios</p> <p style="padding-left: 20px;">omphalocele/gastroschisis</p> <p style="padding-left: 20px;">cystic adenomatosis</p> <p style="padding-left: 20px;">fetal tumours or masses</p> <p>1.2.1.g. Associated with fetal skeletal malformations</p> <p>1.2.2. Associated with Fetal Lung Growth Arrest/Maldevelopment</p> <p>1.2.2.a. Acinar dysplasia</p> <p>1.2.2.b. Congenital alveolar dysplasia</p> <p>1.2.2.c. Alveolar capillary dysplasia with/out misalignment of pulmonary veins</p> <p>1.2.2.d. Lymphangiectasia</p> <p>1.2.2.e. Pulmonary artery abnormalities</p> <p>1.2.2.f. Pulmonary venous abnormalities</p> <p>1.3. Associated with fetal cardiac maldevelopment</p> <p>1.3.1. Premature closure of foramen ovale or ductus arteriosus</p> <p>1.3.1.a. Idiopathic</p> <p>1.3.1.b. Drug induced</p> <p>1.3.2. Congenital heart defects associated/causing pulmonary vascular disease in the fetus</p> <p>1.3.2.a. Transposition of the great arteries (TGA) with intact ventricular septum</p> <p>1.3.2.b. Hypoplastic left heart syndrome with intact atrial septum</p> <p>1.3.2.c. Obstructed total anomalous pulmonary venous connection</p> <p>1.3.2.d. Common pulmonary vein atresia</p> <p>2. Perinatal pulmonary vascular maladaptation (persistent pulmonary hypertension of the neonate, PPHN)</p> <p>2.1. Idiopathic PPHN</p> <p>2.2. PPHN associated with or triggered by</p> <p>2.2.1. Sepsis</p> <p>2.2.2. Meconium Aspiration</p> <p>2.2.3. Congenital heart disease</p> <p>2.2.4. Congenital diaphragmatic hernia</p> <p>2.2.5. Trisomy^[1,3,18,21]</p> <p>2.2.6. Drugs and Toxins</p> <p style="padding-left: 20px;">Diazoxide</p> <p>3. Pediatric heart disease</p> <p>3.1 Systemic to pulmonary shunts</p> <p>3.1.1. PAH associated with systemic to pulmonary shunt with increased PVRI, no R-L shunt</p> <p>3.1.1.1. Operable</p> <p>3.1.1.2. Inoperable</p> <p>3.1.2 Classical Eisenmenger syndrome</p> <p>3.1.2.1. Eisenmenger-Simple lesion (ASD, VSD, PDA)</p> <p>3.1.2.2. Eisenmenger-Complex lesion (Truncus, TGA/VSD, single ventricle)</p> <p>3.1.3. Small defect with elevated pulmonary arterial pressure/PVRI out of proportion to the size of the defect</p> <p style="padding-left: 20px;">Coexistent with pulmonary hypoplasia</p> <p style="padding-left: 20px;">Coexistent with inherited or idiopathic pulmonary hypertensive vascular disease</p> <p>3.2 Post operative pulmonary arterial hypertension following</p> <p>3.2.1. Closure of shunt with</p> <p>3.2.1.1 persistent increase in PVRI>3 WU.m²</p> <p>3.2.1.2 recurrent increase in PVRI>3 WU.m²</p> <p>3.2.2. Arterial or atrial switch operation for TGA with intact ventricular septum</p> <p>3.2.3. Repair of left heart obstruction</p>

Table 2 continued	
3.2.4.	Repair of tetralogy of Fallot
3.2.5.	Repair of pulmonary atresia with VSD and MAPCA's
3.2.6.	Surgical aortopulmonary shunt
3.3.	Pulmonary vascular disease following staged palliation for single ventricle physiology
3.3.1.	After stage 1 (PA banding, modified Norwood, Hybrid procedure, aortopulmonary or ventricular pulmonary shunt, stenting PDA)
3.3.2.	After SVC to PA anastomosis (Glenn)
3.3.3.	After total cavopulmonary anastomosis (Fontan)
3.4.	Pediatric pulmonary hypertensive vascular disease associated with congenital abnormalities of the pulmonary arteries/veins
3.4.1.	PPHVD associated with congenital abnormalities of the pulmonary arteries
3.4.1.1.	Origin of a pulmonary artery from the aorta
3.4.1.2.	Unilateral isolation/ductal origin/"absence" of a pulmonary artery
3.4.2.	PPHVD associated with congenital abnormalities of the pulmonary veins
3.4.2.1.	Scimitar Complex
3.4.2.2.	Pulmonary vein stenosis
3.4.2.3.	Cantú syndrome ⁽¹⁾⁽²⁾
3.5.	Pulmonary venous hypertension
3.5.1.	Pulmonary venous hypertension due to congenital left heart inflow or outflow disease: aortic stenosis, aortic incompetence, mitral stenosis, mitral regurgitation, supramitral ring, pulmonary vein obstruction, cor triatriatum, endocardial fibroelastosis, left ventricular hypoplasia/Shone's complex, congenital cardiomyopathy, restrictive atrial septum in hypoplastic left heart syndrome
3.5.2.	Pulmonary venous hypertension due to acquired left heart disease. Left sided Valvar Heart Disease (rheumatic/postendocarditis/rheumatoid arthritis) Restrictive /Dilated /Hypertrophic Cardiomyopathy Constrictive pericardial disease
4.	Bronchopulmonary dysplasia
4.1.	with pulmonary vascular hypoplasia
4.2.	with pulmonary vein stenosis
4.3.	with left ventricular diastolic dysfunction
4.4.	with systemic to pulmonary shunts aortopulmonary collaterals atrial septal defect patent ductus arteriosus ventricular septal defect
4.5.	with significant hypercarbia and /or hypoxia
5.	Isolated pediatric pulmonary hypertensive vascular disease (PPHVD) or isolated pulmonary arterial hypertension (PAH)
5.1.	Idiopathic PPHVD/Idiopathic PAH
5.2.	Inherited PPHVD/PAH
5.2.1.	BMPR2
5.2.2.	Alk 1, endoglin
5.2.3.	Unidentified genetic cause
5.3.	Drugs and Toxins
5.3.1.	Definite association: Toxic oil
5.3.2.	Likely association Amphetamine
5.3.4.	Possible association Cocaine Methylphenidate Diazoxide Cyclosporin Phenylpropranolamine
5.4.	Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) and/or pulmonary capillary hemangiomatosis ⁽³⁾⁽⁴⁾
5.4.1.	Idiopathic PVOD
5.4.2.	Inherited PVOD
6.	Multifactorial pulmonary hypertensive vascular disease associated with multiple congenital malformations/syndromes
6.1.	Syndromes with congenital heart disease
6.2.	Syndromes without congenital heart disease Both 6.1 and 6.2 may include- VACTERL, CHARGE, Poland, Adams-Oliver Syndrome, Scimitar complex, Trisomy, Di George, Noonan, Von Recklinghausen disease, Dursun syndrome, Cantú syndrome
7.	Pediatric lung disease
7.1.	Cystic fibrosis

Table 2 continued

7.2. Interstitial lung diseases: surfactant protein deficiency etc.
7.3. Sleep disordered breathing
7.4. Chest wall and spinal deformities
7.5. Restrictive lung diseases
7.6. Chronic obstructive lung diseases
8. Pediatric thrombo-embolic disease causing pulmonary hypertensive vascular disease
8.1. Chronic thromboemboli from central venous catheters
8.2. Chronic thromboemboli from transvenous pacing wires
8.3. Ventriculo-atrial shunt for hydrocephalus
8.4. Sickle cell disease
8.5. Primary endocardial fibroelastosis
8.6. Anticardiolipin/antiphospholipid syndrome
8.7. Methylmalonic acidemia and homocystinuria
8.8. Due to malignancy: osteosarcoma, Wilms tumor
8.9. Post splenectomy
9. Hypobaric hypoxic exposure
9.1. High altitude pulmonary edema (HAPE)
9.2. Infantile subacute mountain sickness
9.3. Monge disease
9.4. Hypobaric hypoxic exposure associated with PPHN Congenital heart disease Isolated PPHVD or PAH
10. Pulmonary hypertensive vascular disease associated with other system disorders
10.1. Pediatric portal hypertension
10.1.1. Congenital extrahepatic portocaval/portosystemic shunt (e.g., Abernethy Syndrome, left atrial isomerism, trisomy ⁽²³⁾ , portal vein atresia or thrombosis)
10.1.2. Liver cirrhosis
10.2. Pediatric hematological disease
10.2.1. Hemolytic anemias: beta-Thalassemia, sickle cell disease
10.2.2. Post splenectomy
10.3. Pediatric oncological disease
10.3.1. Pediatric pulmonary arterial hypertension associated with malignancy
10.3.2. Pulmonary veno-occlusive disease after bone marrow transplantation and chemotherapy ⁽¹⁵⁶⁾
10.4. Pediatric metabolic/endocrine disease
10.4.1. Gaucher disease
10.4.2. Glycogen storage disease ^(1,111)
10.4.3. Non ketotic hyperglycinemia
10.4.4. Mitochondrial depletion syndrome
10.4.5. Mucopolysaccharidosis
10.4.6. Hypothyroidism/Hyperthyroidism
10.5. Pediatric autoimmune or autoinflammatory disease
10.5.1. POEMS
10.5.2. Mixed connective tissue disease
10.5.3. Scleroderma-limited and diffuse disease
10.5.4. Dermatomyositis
10.5.5. Systemic Lupus Erythematosus (SLE)
10.5.6. Antiphospholipid/anticardiolipin syndrome
10.5.7. Systemic-onset juvenile arthritis
10.5.8 Pulmonary veno-occlusive disease and SLE ⁽¹⁵⁶⁾
10.6. Pediatric infectious disease
10.6.1. Schistosomiasis
10.6.2. HIV infection
10.6.3. Pulmonary tuberculosis
10.7. Pediatric chronic renal failure
10.7.1 Pulmonary arterial hypertension predialysis and with hemodialysis or peritoneal dialysis
10.7.2 Pulmonary veno-occlusive disease after renal transplantation ⁽¹⁵⁶⁾

ANNEXE 2 : ÉCHOCARDIOGRAPHIE TRANS-THORACIQUE (ETT)

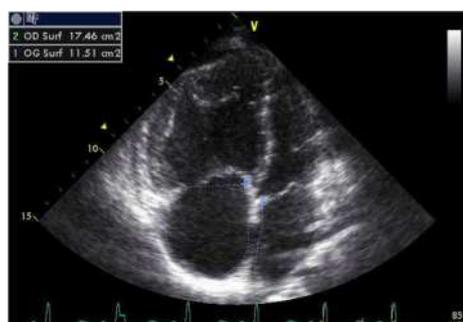
1. ANALYSE MORPHOLOGIQUE

- L'échocardiographie permet l'analyse morphologique complète du VD à la recherche d'une dilatation des cavités ou d'une modification des épaisseurs pariétales.
- La planimétrie des cavités droites se fait dans la vue apicale 4 et 2 cavités.
- La recherche d'une dilatation de l'anneau tricuspide doit se faire en vue sous-costale.
- L'épaisseur du VD est de l'ordre de 3-4 mm.
- Le tableau I résume les dimensions ventriculaires droites selon les incidences.

	Apicale-4 cavités	Parasternale petit-axe
Surface OD en télésystole	13,5 ± 2 cm ²	-
Surface VD en télédiastole	20 ± 4 cm ²	-
Diamètre VD/VG	< 0,6	-
Anneau tricuspide	2,2 ± 0,3 cm	-
Diamètre VD en télésystole	-	9-26 mm
Diamètre VD en télédiastole	-	24 mm
Tronc de l'AP	-	1,6 ± 0,3 cm

OD : oreillette droite, VD : ventricule droit, VG : ventricule gauche, AP : artère pulmonaire.

Tableau I : Dimensions ventriculaires droites selon les incidences.



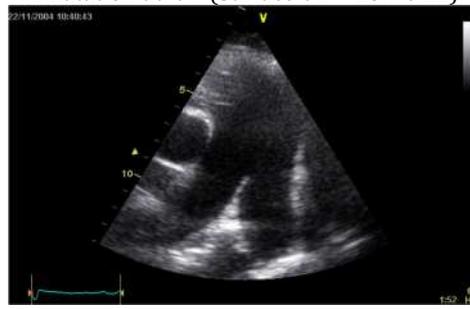
Dilatation de l'OD (surface OD = 17.46 cm²)



Rapport VD/VG = 2 (> 0.6)



Dilatation du VD (Surface VD = 25.7 cm²)



Dilatation du tronc AP

Analyse morphologique Rapport VD/VG > 0,6 = dilatation VD	
Analyse fonctionnelle	Dysfonction VD
Fraction de raccourcissement en surface du VD	< 46 ± 7 %
Contraction longitudinale	TAPSE < 18 mm
Déformation globale en 2D speckle tracking	Pic de S anneau < 11,5 cm/sec SG < -30 %
Evaluation des pressions pulmonaires	
Flux d'insuffisance tricuspide	Estimation PAPs
Flux d'insuffisance pulmonaire	Estimation PAPm et PAPd
Diamètres et compliance de la VCI	Estimation POD
VD : ventricule droit, VG : ventricule gauche, TAPSE : excursion systolique de l'anneau tricuspide, SG : Strain global, PAP : pression artérielle pulmonaire, VCI : veine cave inférieure, POD : pression auriculaire droite	

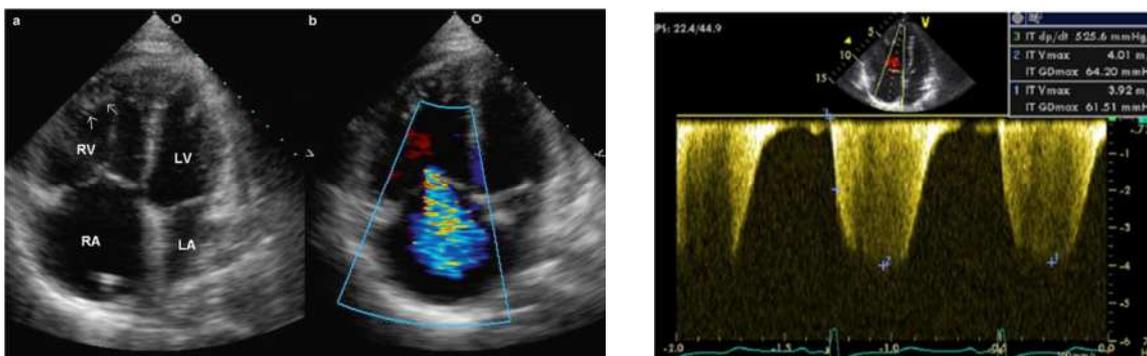
Tableau II : Analyse échographique de la fonction ventriculaire droite.

2. ANALYSE HÉMODYNAMIQUE

1. Évaluation de la PAP (144,145)

PAPs : Évaluation de la PAPs qui est équivalente à la pression systolique du VD (en l'absence d'une sténose pulmonaire) par la mesure de la vitesse maximale du flux de régurgitation tricuspide (V) selon l'équation simplifiée de Bernoulli : $PAPs = 4 V^2 + POD^*$ (*Pression OD estimée) (figure 2).

PAPd, PAPm : Le flux d'IT lorsqu'il est analysable permet d'estimer la PAPd (pic protodiastolique) et la PAPm (pic télédiastolique). La PAPs est alors calculée : $PAPs = 3 PAPm - 2 PAPd$ (figure 3).



Figures 2 : HTP sévère chez une fille de 12 ans:

(a) Vue apicale, 4 cavités objectivant une dilatation sévère de l'anneau tricuspide et des cavités droites, avec des trabécules proéminentes (flèches).

(b) L'image du flux d'IT en doppler couleur confirme la régurgitation tricuspide sévère. (c) le doppler continu sur le flux d'IT confirme une élévation sévère de la pression systolique VD (HTP) (151).

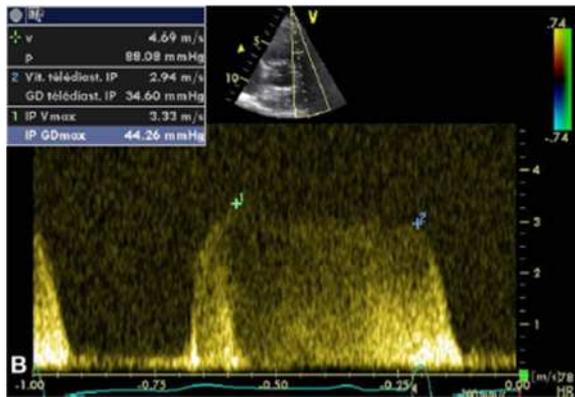


Figure 3. Étude des flux pulmonaires rétrograde d'IP (151)

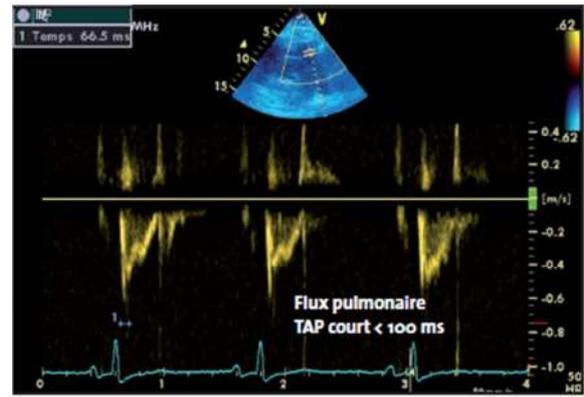


Figure 4 : évaluation des PAP par étude du flux éjectionnel pulmonaire.

Temps d'accélération pulmonaire (TAP) Le flux éjectionnel pulmonaire permet de mesurer le TAP. La morphologie du flux antérograde est particulière en cas d'élévation de la PAP, avec aspect de crochetage de la portion descendante du flux, allongement du temps de prééjection pulmonaire (intervalle entre le début de l'onde Q et le début du flux pulmonaire) au-delà de 90 ms, pic précoce avec raccourcissement du temps d'accélération pulmonaire (délai entre le début du flux et son pic de vélocité) en deçà de 100 ms (figure 4).

- TAP > 130 ms a une bonne valeur prédictive négative,
- TAP court (< 90 ms) évoque l'existence d'une HTP.

Résistances vasculaires pulmonaires (RVP) (147)

L'évaluation des RVP peut se faire par la formule d'Abbas :

$RVP = V_{max} IT \text{ (m/s)} / \text{intégrale temps vitesse sous pulmonaire (cm)}$.

Lorsque l'indice > 0,2 → RVP est élevé.

Estimation de la PAP par le doppler tissulaire

Le doppler tissulaire permet d'estimer la PAP par la mesure du temps de relaxation isovolumique régional au niveau de l'anneau tricuspide (délai entre la fin de l'onde S et le début de l'onde E) (figure 5).

On note un allongement progressif de cet intervalle de temps parallèlement à l'élévation des chiffres de pression (148,149). De quasi virtuel chez les sujets sains, il s'allonge chez les sujets avec HTP et est considéré comme pathologique au-delà de 70 ms.

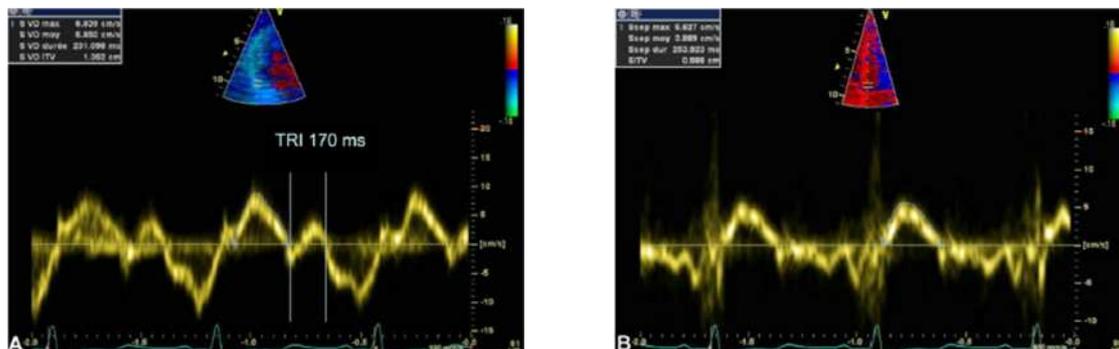


Figure 5. Étude doppler tissulaire du mouvement de l'anneau tricuspide dans sa portion externe (A) et septale (B). **A :** notez l'allongement du temps de relaxation isovolumique et la diminution de la vitesse maximale de l'onde S en deçà de 11 cm/s. **B :** diminution de l'ITV de l'onde S (151).

2. Estimation de la pression de l'OD

- Se fait à partir du diamètre de la VCI et de l'amplitude de ses variations respiratoires (150).

VCI	Variations respiratoires	Estimation de la POD
Petite < 15 mm	Vidange complète en inspiration	5 mmHg
Normale 15 – 25 mm	Vidange > 50 %	10 mmHg
Normale 15 – 25 mm	Vidange < 50 %	15 mmHg
Dilatée > 25 mm	Vidange < 50 %	20 mmHg
VCI et VSH dilatées (> 10 mm)	Pas de variation	> 20 mmHg

VCI : veine cave inférieure, VSH : veine sus hépatique, POD : pression auriculaire droite.

Tableau III : Estimation de la pression auriculaire droite à partir de la VCI.

- le doppler tissulaire permet lui aussi une approche de la POD, à partir du rapport de la vélocité de l'onde E du flux tricuspide antérograde sur la vélocité de l'onde protodiastolique Ea du déplacement de l'anneau tricuspide mesuré dans sa partie externe (151) (Figure 6).

- Un rapport E/Ea > 6 témoigne d'une élévation de la POD moyenne au-delà de 10 mmHg avec une sensibilité de 79 % et une spécificité de 73 % (151).

- On peut éventuellement utiliser la formule $POD = 1,7 \times E/Ea + 0,8$.

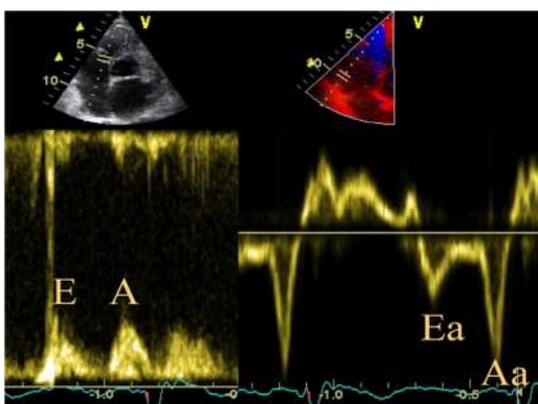


Figure 6 : Estimation de la POD par le rapport E/Ea ; E = 0,5 m/s, Ea = 0,11 m/s ; E/Ea = 4,5 témoignant donc d'une POD normale (151).

3. Estimation des résistances vasculaires pulmonaires

Les RVP sont calculées en hémodynamique par le produit du gradient de pression entre entrée et sortie du circuit pulmonaire sur le débit pulmonaire ($RVP = [PAPM - POG] / Qc$ (en UW).

Considérant que la vitesse maximale de la fuite tricuspide ($V_{max IT}$) est liée à la différence de pression, et que l'intégrale temps-vélocité (ITV pulm) du flux pulmonaire antérograde est liée au débit cardiaque, une excellente corrélation a été notée entre le rapport $V_{max IT}/ITV$ pulm et les RVP ($RVP = 10 (V_{max IT}/ITV \text{ pulm}) + 0,16$, $r = 0,93$).

Une valeur de ce rapport > 0,2 permet de déterminer une élévation des RVP au-delà de 2 UW avec une sensibilité de 77 % et une spécificité de 81 % (147) (Figure 7).

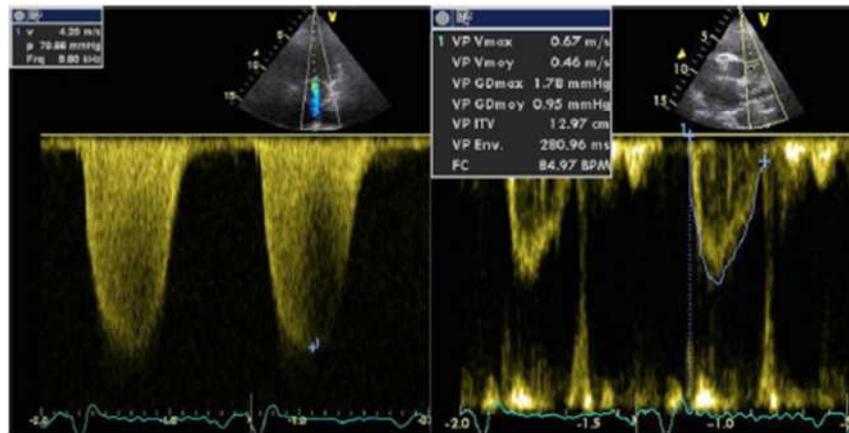


Figure 7. Estimation des RVP à partir du flux d'IT et du flux pulmonaire ;
 $V_{max} IT/ITV_{pulm} = 0,32$ témoignant d'une élévation des RVP à environ 3,4 UW (147).

4. Estimation de l'index cardiaque

- L'estimation de l'index cardiaque se fait à partir du flux sous aortique
- Sa diminution progressive chez un patient dont la PAP est à un niveau stable témoigne d'un mauvais pronostic (147).

3. APPRECIATION DE LA FONCTION VENTRICULAIRE DROITE

1. Fraction de raccourcissement en surface du VD (FRS)

- La FRS est calculée selon la formule $FRS = (Surface\ VDd - Surface\ VDs) / Surface\ VDd$.
- Sa valeur normale est $46 \pm 7\%$.
- L'estimation de la FE ventriculaire droite est difficilement réalisable en échographie 2D en raison d'une sous-estimation des volumes liée à la mauvaise visualisation de l'apex (Figure 8).

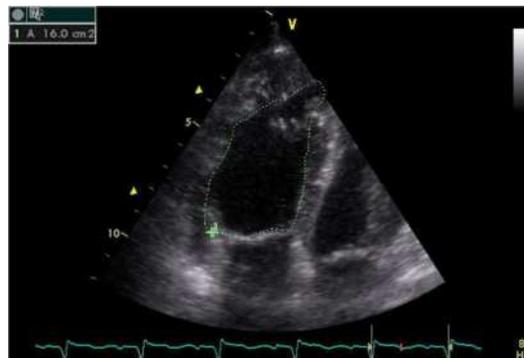


Figure 8. Estimation de la FRS du VD en coupe apicale, 4 cavités

2. L'excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide (TAPSE)

Le TAPSE est un paramètre de fonction longitudinale d'acquisition simple sur un tir TM au niveau de l'anneau tricuspide.

- TAPSE < 18 mm reflète une dysfonction modérée.
- TAPSE < 8,5 mm reflète une dysfonction sévère du VD (FEVD < 25 %).

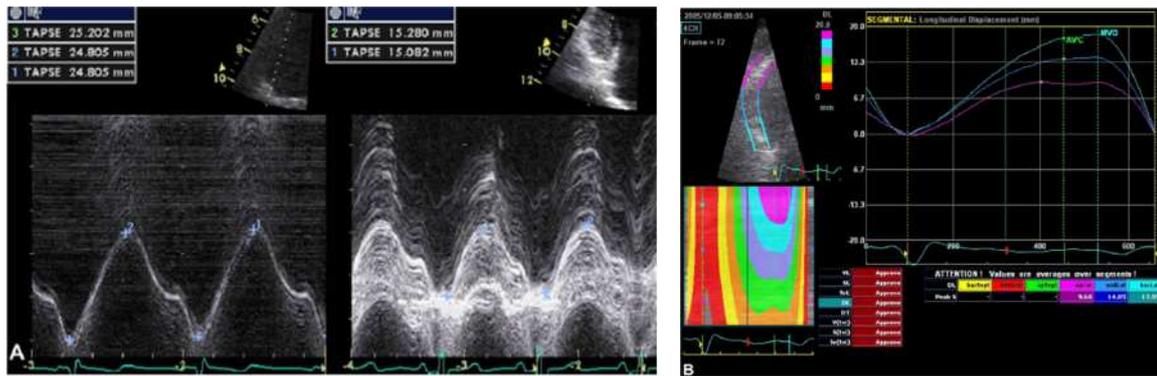


Figure 9. (A) Mesure du TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) en mode TM et (B) en mode tissue tracking (151).

A : TM de l'anneau tricuspide chez un sujet normal (à gauche) et chez un patient atteint d'HTAP (à droite). **B :** mesure de l'amplitude de déplacement en mode tissue tracking.

3. L'index de performance myocardique ou indice de Tei (normale < 0,3) :

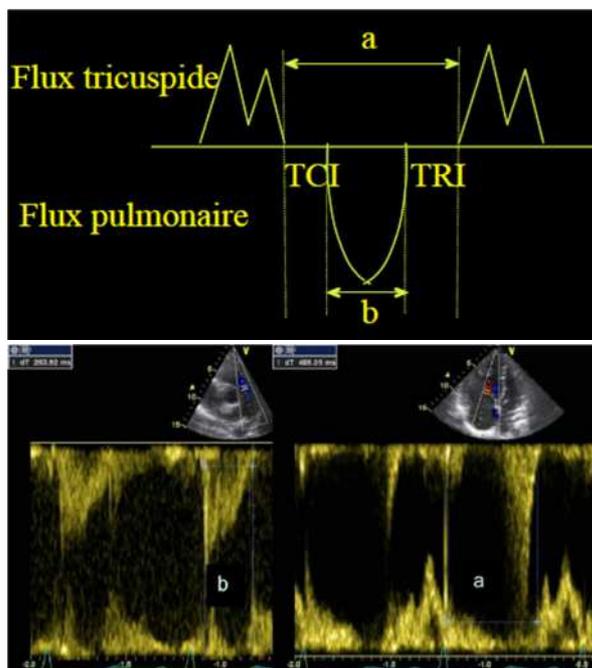
- Est corrélé à la fonction et au pronostic.

Il se calcule comme la somme des temps de contraction (TCI) et de relaxation isovolumiques (TRI) rapportée au temps d'éjection (Figures 10).

La valeur normale est plus basse au niveau du VD ($0,28 \pm 0,04$) qu'au niveau du VG.

Le TRI est quasi virtuel au niveau du VD, comme en témoigne la forme triangulaire de la courbe pression-volume où l'ouverture de la valve tricuspide se fait quasiment 60 ms avant la fin de l'éjection.

Le TRI et le TCI s'allongent en cas d'HTAP, avec diminution concomitante du temps d'éjection et de la durée du remplissage ventriculaire, l'indice de performance myocardique augmente pour atteindre des valeurs moyennes de l'ordre de 0,9 (157).



Figures 10. Index de performance myocardique calculé par la formule $(a-b)/b$, où **a** correspond à l'intervalle entre fin du flux tricuspide et début du flux suivant, et **b** correspond au temps d'éjection pulmonaire. L'index de performance myocardique est mesuré ici à 0,84. (157).

4. dp/dt :

Normal: > 400 mm Hg/s
Mesuré entre 0 et 2 m/S

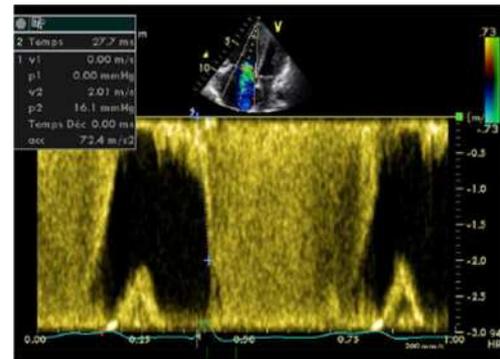
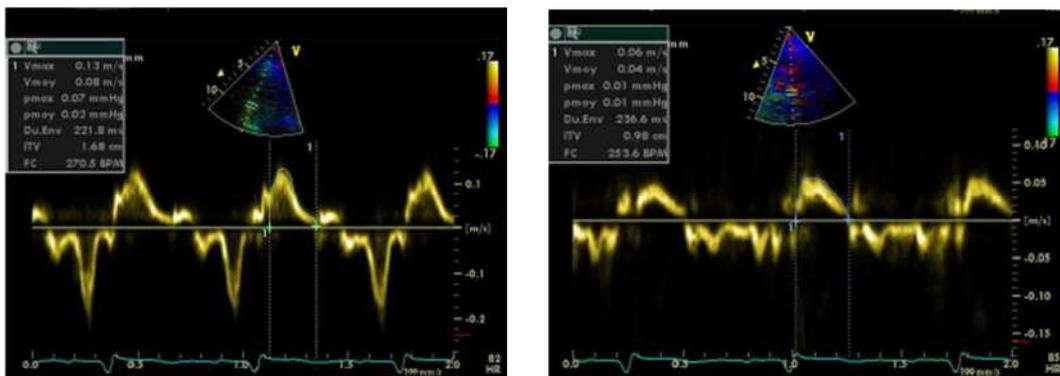


Figure 11. Calcul de la dp/dt en doppler continu sur l'IT (159).

5. Paramètres dérivés de l'étude des mouvements pariétaux :

5.1. Vitesse de l'onde S de l'anneau tricuspide en DTI :

- L'étude doppler tissulaire du mouvement systolique de l'anneau tricuspide semble bien refléter la fonction globale du VD.
- On peut mesurer soit sa vitesse maximale, soit son ITV que ce soit au niveau de la partie externe ou de la partie septale de l'anneau (151) (Figures 12).
- Si $V_{max} S < 11.5$ cm/s, est en faveur d'une FEVD < 45% (Se 90%, Sp 85%).
- On distingue 3 niveaux de vitesse (< 9, de 9 à 12, et > 12 cm/s) pour séparer 3 niveaux de FEVD (< 30, de 30 à 55, et > 55 %)
- **Valeurs normales:** $S = 15.2 \pm 3.0$ cm/s. Sep S ITV = 1.7 ± 0.2 cm (151).



Figures 12. Étude doppler tissulaire du mouvement de l'anneau tricuspide dans sa portion externe (A) et septale (B). **A** : diminution de la vitesse maximale de l'onde S en deçà de 11 cm/s. **B** : diminution de l'ITV de l'onde S. (151)

5.2. Déplacement myocardique en phase de contraction isovolumique :

La mesure de l'accélération de la petite onde myocardique positive enregistrée avant l'onde S pendant la phase de contraction isovolumique se fait très facilement à partir du mouvement de l'anneau tricuspide externe (Figure 13).

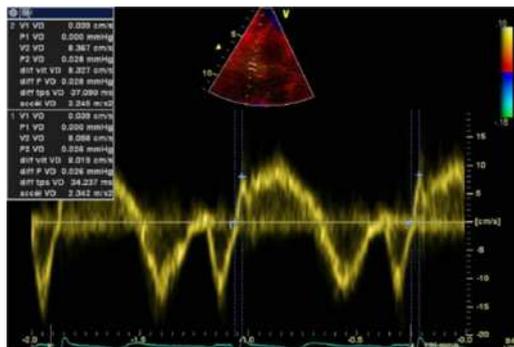


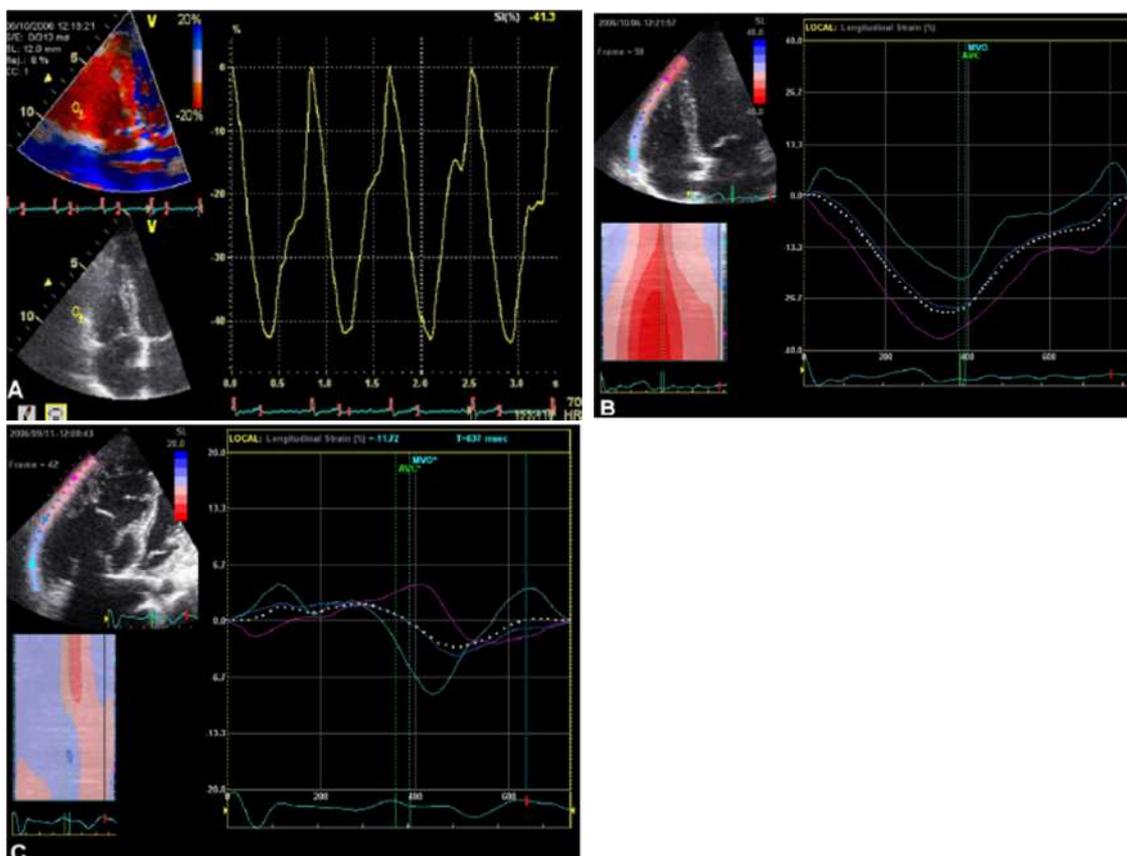
Figure 13. Mesure de la vitesse et de l'accélération du mouvement de l'anneau tricuspide en phase de contraction isovolumique.

5.3. Strain et strain rate :

La mesure de paramètres de déformation myocardique tels que le strain et le strain rate est réalisable au niveau du VD.

Elle peut se faire soit à partir des données dérivées du doppler tissulaire, soit à partir du 2D speckle imaging (Figures 14) (151).

- le strain longitudinal de la paroi libre du VD est abaissé chez les patients avec HTAP.
- le délai au pic de strain du VD est un marqueur intéressant à étudier, car bien corrélé à la fraction de raccourcissement en surface du VD ; il serait corrélé avec la gravité de l'HTAP.



Figures 14. Mesure du strain dans la paroi libre du VD à partir du DTI en mode 2D couleur (A) et à partir du 2D speckle imaging (B et C).

A : strain de la portion médiane de la paroi libre du VD mesuré chez un sujet normal. **B :** mesure du strain VD chez un sujet normal à partir du 2D speckle imaging. **C :** mesure du strain de la paroi libre du VD chez un sujet atteint d'HTAP : nette diminution de l'amplitude du strain et hétérogénéité des courbes (151).

ANNEXE 3 : CATHETERISME CARDIAQUE DROIT

Le cathétérisme cardiaque droit est l'examen clé.

Il permet de :

- Confirmer le diagnostic d'HTAP,
- Quantifier l'HTAP, de tester la réversibilité
- Apprécier le retentissement ventriculaire droit (27,28).



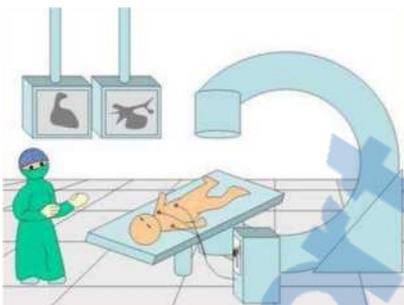
A. Méthode:

L'examen est réalisé en décubitus dorsal, sans prémédication (figure 1).

L'abord veineux se fera sous anesthésie locale le plus souvent par voie percutanée, rarement par dénudation.

Il se fait en général par la veine fémorale soit par la veine sous-clavière parfois par la veine jugulaire interne (figure 2 a, b).

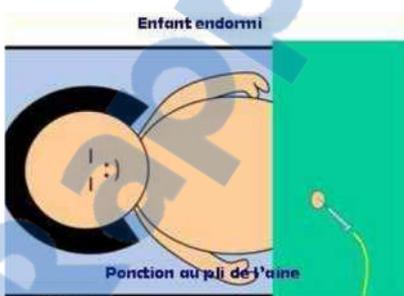
La montée de la sonde peut être facilitée par un amplificateur de brillance.



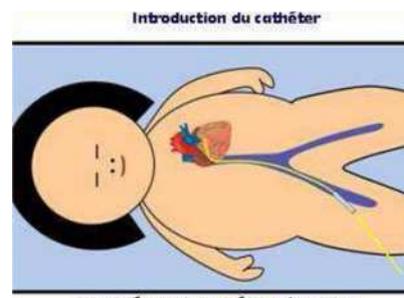
1. Positionnement du patient.



2. a. Voie d'abord vasculaire.



2. b. Voie d'abord vasculaire.



3. Montée de la sonde

Figures descriptives de la procédure du cathétérisme cardiaque droit chez l'enfant.

Le plus souvent le cathéter utilisé est de type **Swan Ganz**.

Il s'agit d'une sonde munie à son extrémité distale d'un ballonnet et d'une thermistance (figure 4). Cette **extrémité distale** est destinée à la mesure de la pression dans l'AP (PAP) et de la pression artérielle pulmonaire bloquée dite pression «capillaire pulmonaire» (PCP). Ainsi qu'au prélèvement de sang veineux mêlé.

L'**extrémité proximale** est destinée à la mesure de la pression dans l'OD (POD) et à l'injection du traceur thermique pour la détermination du débit cardiaque. La mesure des pressions se fait par rapport à une pression de référence, le plus souvent la pression barométrique (163).



Figure 4 :
Cathéter Swan Ganz.



Figure 5 : Exemple de cathéter utilisé pour la mesure de pression et de volume par conductance.

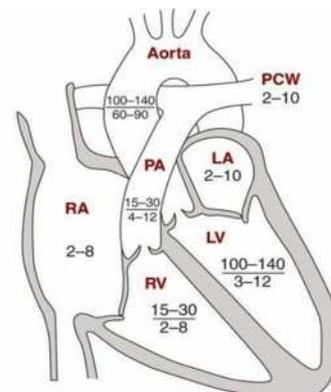
Cathéter Millar SPR-562. Le cathéter est inséré en général par une des veines fémorales, puis empreinte la VCI et traverse l'OD pour pénétrer dans le VD. L'opérateur positionne l'extrémité du cathéter à l'apex du VD. La mesure de pression se fait directement par un canal à l'intérieur du cathéter qui aboutit sur un de ses bords ou à son extrémité (dite en queue de cochon).

La mesure de volume utilise la mesure de conductance entre 2 électrodes consécutives, le long du cathéter.

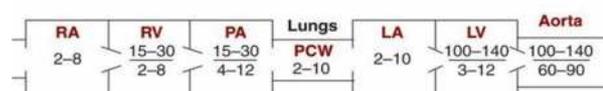
La mesure des gaz du sang veineux mêlé doit être systématiquement associée. On pourra également réaliser la mesure des gaz du sang artériel. Une solution est de laisser en place un cathéter artériel qui permettra également de mesurer la pression artérielle systémique.

La mesure du débit cardiaque peut se faire soit en application du principe de Fick, soit par thermodilution. La thermistance à l'extrémité distale de la sonde permet d'enregistrer les variations de température en fonction du temps. Par l'orifice proximal on injecte 5 à 10 ml de sérum à température ambiante. L'injection se fait dans l'OD et la thermistance est placée dans l'AP. On mesure ainsi le débit ventriculaire droit qui est en principe égal à celui du VG (162).

B. Paramètres hémodynamiques



Paramètres hémodynamiques prise par cathétérisme cardiaque droit au niveau des différentes structures cardiaques (163).



Paramètres	Valeurs normales moyenne (extrêmes) [1, 2]	HTAP (HTP pré-capillaire)
Pression auriculaire droite moyenne	≤ 5 mmHg	Si élevée (> 15 mmHg), facteur de mauvais pronostic
Pression artérielle pulmonaire (PAP) moyenne	≤ 20 mm Hg	> 25 mmHg au repos
Pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO)	10 (5-15) mmHg	≤ 15mmHg (> 15 mmHg en cas d'HTP post-capillaire)
Index cardiaque	3,5 ± 0,7 l/min/m ²	Si abaissé (< 2 l/min/m ²), facteur de mauvais pronostic

Diagnostic positif d'HTAP pré-capillaire si (28) :

- Pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) ≥ 25 mmHg au repos
- +
- Pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) ≤ 15 mmHg
- +
- Index cardiaque normal ou abaissé

Test de vasoréactivité :

Dans le cadre de l'HTAP, la recherche d'une réversibilité sous vasodilatateur est réalisée. Celle-ci se fait par l'intermédiaire du NO, vasodilatateur pulmonaire sélectif.

Test de vasoréactivité positif si : (28)

On admet une réversibilité lorsque les RVP chutent d'au moins 20% sous NO plus ou moins associées à une diminution de la PAPm.

Seuls 10 % des patients présentant une HTAPi ont une réponse positive au test de vasoréactivité.

C. Inconvénients du cathétérisme cardiaque droit (162)

Le cathétérisme, indispensable au diagnostic et au bilan thérapeutique, est une exploration qui peut être dangereuse chez les enfants.

Les principales complications potentielles du cathétérisme sont:

- Complications mécaniques: pneumothorax, ponction artérielle, embolie gazeuse.
- Infections: localisée ou systémique.
- Thrombophlébite: au point de ponction, des veines centrales ou de l'AP.
- Embolie pulmonaire.
- Infarctus pulmonaire.
- Troubles du rythme cardiaque: transitoires ou persistants, bloc de branche droit.
- Endocardites.
- Perforation ou rupture de l'AP.
- Lésion de la valve tricuspide.
- Saignement persistant après retrait du cathéter.
- Nœud au niveau du cathéter.
- Rupture du ballon.

En principe les complications sont rares et les incidents le plus souvent bénins, représentés par des malaises vagues ou des troubles du rythme transitoire.

ANNEXE 4 : NTproBNP

Tableau. Concentrations sériques de NT-proBNP chez les nouveau-nés sains, les nourrissons et les enfants (valeurs de référence) (167).

	Sexe	n	extremes (pg/ml)	moyenne (pg/ml)	DS (pg/ml)	Médiane (pg/ml)
SCO	Tout	62	281-2,595	818	546	668
Jour 0-1	Tout	8	273-13,224	6,072	4,930	4,558
Jour 2-3	Tout	40	621-8,122	2,972	1,808	2,492
Jour 4-8	Tout	11	243-4,130	1,731	1,236	1,321
Jour 9-365	Tout	26	48-739	215	169	157
an >1-10	Tout	55	5-675	107	110	77
an >10-13	F	16	5-157	50	35	43
	M	14	8-150	54	50	30
an >13-18	F	11	9-162	69	49	68
	M	15	5-161	42	50	23
an >18-57	F	17	11-145	77	43	72
	M	9	5-32	14	10	9

NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; SCO = sang de cordon ombilical.
F: féminin, M: masculin.

ANNEXE 5 : TEST DE MARCHE DE 6 MINUTES (TM6)

	Valeurs théoriques du test de marche de 6 minutes (170)	Limite inférieure de la normale
Garçon	$(7,57 \times \text{taille en cm}) - (5,02 \times \text{âge})$ $- (1,76 \times \text{poids en kg}) - 309 \text{ m}$	153 m
Fille	$(2,11 \times \text{taille en cm}) - (5,78 \times \text{âge})$ $- (2,29 \times \text{poids en kg}) + 667 \text{ m}$	139 m

- **Valeurs seuil de mauvais pronostic (28) :**

- < 300 mètres
- Désaturation en O₂ > 10 %

TEST DE MARCHE DE 6 MINUTES EN PRATIQUE (163,169)

Parcours :

- Plutôt à l'intérieur ou à l'extérieur si le temps le permet
- Terrain plat et droit
- Longueur du parcours : au moins 30 mètres (adultes), 15 – 20 mètres (enfants).

Équipement requis :

- Chronomètre
- Compteur de tours mécaniques
- Deux petits cônes pour marquer les points de retournement (si couloir > 20 mètres)
- Une chaise pouvant être facilement déplacée le long du parcours
- Feuilles de calcul
- Source d'oxygène
- Tensiomètre
- Téléphone
- Défibrillateur automatique électronique

Avant le test, enregistrement :

- Patient au repos, sur une chaise, pendant au moins 10 minutes
- Vérification des contre-indications au test (absolues : angor instable ou infarctus du myocarde dans le mois précédent ; relatives : rythme cardiaque au repos > 100 bpm, PAS > 180 mmHg, PAD > 100 mmHg)
- Enregistrement du score de Borg, de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, de la SaO₂
- Instructions standardisées au patient

Le test :

- Le patient effectue des allers et retours en marchant dans un couloir sans encouragement sur une durée de 6 minutes

Après le test, enregistrement

- de la distance parcourue en 6 minutes (comprenant les temps de pause éventuels)
- du score de Borg
- de la fréquence cardiaque
- de la SaO₂
- de la présence éventuelle d'une dyspnée, d'une douleur thoracique, d'étourdissements ou de douleurs dans les jambes.

ANNEXE 6 : ÉPREUVES FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES (EFR)

Tableau : les différentes perturbations des paramètres EFR enregistrés chez un patient HTAP (163).

Paramètres	HTAP
CVF	Légèrement abaissée
VEMS	Normal ou légèrement abaissé
VEMS/CVF	Normal
CPT	Légèrement abaissé
TLCO	Possiblement normale mais le plus souvent modérément abaissée
PaO ₂	Hypoxémie modérée à sévère
PaCO ₂	Normocapnie ou hypocapnie modérée
SpO ₂ nocturne	Abaissée
PAPm	Très nette augmentation
PAPO	Normale
Débit cardiaque	Modérément ou franchement abaissé
RVP	Franchement augmenté
VO ₂ max	Le plus souvent nettement abaissée

CPT = capacité pulmonaire totale ; CVF = capacité vitale forcée ; PAPm = pression artérielle pulmonaire moyenne ; PAPO = pression artérielle pulmonaire occluse ou pression capillaire pulmonaire ; SpO₂ = saturation en O₂ ; RVP = résistance vasculaire pulmonaire ; TLCO = capacité de diffusion du monoxyde de carbone ; VEMS = volume expiratoire maximal seconde ; VO₂ max = consommation maximale d'O₂.

**ANNEXE 7 : MÉDICAMENTS ANTI-HYPERTENSEURS PULMONAIRES
UTILISÉS CHEZ L'ENFANT.**

Tableau des principales caractéristiques des médicaments anti-hypertenseurs pulmonaires utilisés chez l'enfant

Médicaments	Posologie initiale (voie d'administration)	Principales contre-indications	Conduite du traitement	Principaux effets secondaires
Diltiazem (Tildiem®)	1 à 2 mg/kg/j (PO)	Insuffisance cardiaque droite	Augmentation progressive jusqu'à 6 mg/kg	Vomissements, céphalées, flush, hypotension, vertiges
Epoprosténol (Flolan®)	2 à 4 ng/kg/min (IV)	Insuffisance cardiaque congestive Maladie veino-occlusive	Augmentation de 1 à 3 ng/kg/min toutes les deux à quatre semaines. Pas d'arrêt brutal (rebond d'HTAP)	Douleurs de la mâchoire, diarrhées, nausées, vomissements, flush, vertiges, photosensibilité
Iloprost (Ilomedine®, Ventavis®)	0,5 à 2 ng/kg/min (IV)	Affections où le risque hémorragique peut être accru par Iloprost UGD évolutif, hypertension intracrânienne, traumatismes, troubles coronariens sévères, angor instable, antécédents d'IDM, IC, arythmies, hypersensibilité, grossesse, allaitement.	Perfusion IV 1 fois/j en 6 heures	- Flush facial, céphalées, érythème et douleur au point d'injection, paresthésie, somnolence, fièvre frissons, tachycardie, hypo- ou hypertension, arythmies. - Sensation de malaise, de chaleur et de faiblesse, nausées, vomissements, diarrhée, crampes abdominales, sueurs - Réactions d'allergie, arthralgie, dyspnée et asthme

Treprostnil (Remodulin®)	Débit de perfusion : 1,25 mg/kg/min	Hypersensibilité HTAP liée à une maladie veino-occlusive IC congestive IH sévère UGD en évolution, hémorragie intra-crânienne, traumatisme récent, anomalies valvulaires congénitales ou acquises, cardiopathie ischémique sévère ou angor instable, IDM récent, IC décompensée, arythmies sévères.	Le débit de perfusion sera augmenté sous surveillance médicale, par palier de 1,25 ng/kg/min. Si cette dose initiale est mal tolérée, le débit sera réduit à 0,625 ng/kg/min.	Diarrhées, céphalées, nausées, douleur de la mâchoire, rash, œdèmes des membres inférieurs, douleurs et réactions locales au point d'injection
Bosentan (Tracleer®)	10-20 kg : 31,25 mg par jour (PO) 20-40 kg : 62,5 mg/j (PO) > 40 kg : 125 mg/j (PO)	IH Grossesse Traitement par ciclosporine	Doublement de la posologie après un mois (2 doses par jour)	Céphalées, bouffées de chaleur, dysfonction hépatique (bilan mensuel), œdèmes des membres inférieurs, anémie
Sildénafil (Revatio®)	0,3 à 1,5 mg/kg par prise PO, 3 à 4 fois/j	Grossesse, dérivés nitrés	Maintien de la posologie initiale ou augmentation jusqu'à 1,5 mg/kg par dose	Flush, céphalée, hypotension, dyspepsie, troubles de la vision, érection prolongée
Monoxyde d'azote (NO)	2 à 20 ppm (inhalation)	Déficit en G6PD, mise en évidence d'un canal artériel « malin » gauche-droit du nouveau-né, hémoglobinopathies, syndrome hémorragique.	Adaptation à déterminer en fonction de l'état clinique du patient.	Méthémoglobinémie dose-dépendante majorée en cas de G6PD et chez les prématurés, augmentation du TS, risque de lésions locales de la muqueuse respiratoire

ANNEXE 8 : DOSSIER CLINIQUE DU PATIENT HTP

Partie 1 : IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

Date :

Numéro dossier :

Codification :

Nom :**Prénom :****Sexe :****Date et lieu de naissance :****Age :****Adresse :****Code postal :****Pays :****Nationalité :****Téléphone :****Date de consultation :****Si hospitalisation : Date d'entrée :****Date de sortie :**Couverture sociale : Non oui

Numéro Sécurité Sociale : Agence :

Tuteur légal : père mère les 2 parents autres (préciser :
)

Médecin et/ou Service orientant :

Autres correspondants médicaux :

Partie 2 : ANAMNESE

CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC :

Age de début des symptômes :

Age du diagnostic de l'HTAP :

Age de prise en charge dans l'unité de cardiologie pédiatrique :

ANTECEDANTS FAMILIAUX :

	Age	Profession	Origine géographique	Etat de santé
Père				
Mère				

Consanguinité: Non Oui : Degré : 1^{er} 2^e 3^e degré

Nombre d'enfants de la fratrie :

Rang du sujet dans la fratrie :

Décès dans la fratrie : Non Oui

Autre cas familial d'HTAP: Non Oui

Autres ATCD familiaux : _____

La gestation :

Suivi de Grossesse : Non Oui

Déroulement de Grossesse : Normale Pathologique

Diagnostic anténatal de pathologie fœtale: Non Oui , préciser :

Accouchement : Mode : voie basse Césarienne Apgar : _____

Terme : Prématurité A terme Post-mature

Poids de naissance: _____ g, Taille: _____ cm, Périmètre crânien : _____ cm.

Réanimation néonatale : Non Oui

Hospitalisation en période néonatale : Non Oui

Cyanose : Non Oui , Détresse respiratoire : Non Oui

ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES :

symptômes	Non	Oui	Age d'apparition des symptômes pour la première fois
Dyspnée au repos			
Dyspnée à l'effort			
Insuffisance cardiaque aigüe			
Difficulté alimentaire			
Broncho-pneumopathies			
Asthme			
Douleur thoracique			
Palpitation			
Syncope			
Sueurs profuses			
Toux chronique			
Œdèmes périphériques			
Retard de croissance/malnutrition			
Pâleur cutanéomuqueuse			
Asthénie			

Pathologies associées : Non Oui

Préciser :

-
-
-
-

Traitement en cours :

traitements	Non	Oui	Voie d'administration	posologie	depuis
Oxygène					
LASILIX					
ALDACTONE					
DIGOXINE					
Bosentan (Tracleer®)					
Sildénafil					
Aspirine					
Anticoagulant					
Fer					
Autres :					

Partie 3 : FICHE CLINIQUE D'ADMISSION

Date d'admission:

N° du dossier :

Nom, prénom du patient:

Etat général : _____, Température : _____

Poids : _____ (DS), Taille : _____ (DS), PC : _____ (DS). BMI (kg/m²) : _____

Coloration : cyanose // Non // Oui, Pâleur // Non // Oui

Dyspnée // Non // Oui : classe NYHA :

Fréquence respiratoire : _____ cycles/mn, fréquence cardiaque : _____ batt/mn,

Saturation en oxygène % sans O2 : _____ %, avec O2 : _____ Débit (l/min) : _____

Signes de lutte // Non // Oui, préciser :

Pouls périphériques et centraux :

TRC : // <3", // >3" TA :/.....

Auscultation pulmonaire :

Auscultation cardiaque :

Signes d'insuffisance cardiaque :

Déformation thoracique : // Non - // Oui

Hippocratisme digital : // Non - // Oui

Dysmorphie :

Examen ORL :

Statut neurologique :

Diurèse :

Le reste de l'examen somatique :

Résultat du test de la marche des 6 minutes (TM6) :

Distance parcourue en 6 minutes : _____, score de Borg :

fréquence cardiaque : _____, SaO2 :

Dyspnée //, douleur thoracique //, douleurs dans les jambes //



Partie 4 : EXAMENS PARA CLINIQUES:

BILAN BIOLOGIQUE :

Groupage, Rhésus :

NFS :

Hémostase :

Biochimie : Glycémie ____, Urée ____, Créatinine ____, Protides ____, Albumine ____,

Cholestérol ____, Triglycérides ____, TGO ____, TGP ____, Calcémie ____,

Phosphorémie ____, Bilirubine totale : ____, Fer sérique : ____, Ionogramme sanguin : ____

NT proBNP : _____,

Sérologie virale HIV : _____

RADIOLOGIE DU THORAX (face) :

POUMON :

Vascularisation pulmonaire : Normale //, Hypo-vascularisation //, Hyper-vascularisation / /.

Anomalies parenchymateuses :

PLEVRES : Libres //

épanschements //

CŒUR : I.C.T. :

A.M.G :

Autres :

ECG :

AQRS :

Troubles du rythme :

Troubles de conduction :

Hypertrophie : oreillettes :

ventricules :

Autres :

ECHOCARDIOGRAPHIE-DOPPLER :

Faite le :

Par Dr :

Résultat :

Conclusion :

CATHETERISME CARDIAQUE / ANGIOGRAPHIE:

-SATURATIONS :

-PRESSIONS :

-GRADIENTS :

-SHUNT :

-RESISTANCES :

-VAISSEAUX :

AO :

AP: APT: APG: APD:

AP/AO:

GRADIENTS :

-VALVES :

-AUTRES :

Conclusion :

AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Partie 5 : **SORTIE:**

Conduite à tenir :

Traitement de sortie :

Autres :

Conclusion:

ANNEXE 9 : CALENDRIER DES VISITES ET DES EVALUATIONS DE L'ETUDE

Mois	J0	M3	M6	M9	M12	M18	M24	M36
Visite	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
Inclusion	+							
Interrogatoire	+	+	+	+	+	+	+	+
Examen clinique	+	+	+	+	+	+	+	+
Radio du thorax	+				+		+	+
ECG	+		+		+		+	+
Bilan biologique NT proBNP	+		+		+	+	+	+
Bilan fonctionnel TM6	+		+		+		+	+
Protocole Échocardiographique	+		+		+	+	+	+
Cathétérisme cardiaque	+							

(J : jour, M : mois, V : visite)

ANNEXE 9 : PROTOCOLE Echocardiographie - HTP

Prise de Tension artérielle, mise en place de l'ECG.

1. Grand axe

Mode TM :

- Diamètre du VD en diastole,
- Diamètre du VG en diastole et en systole,
- Diamètre télé-diastolique du VD par rapport au VG.
- Etude de la cinétique septale (septum paradoxal)
- **FR** : Fraction de raccourcissement
- **FE** : Fraction d'éjection.

2. Petit Axe

- **Diamètre AP** 2 mesures
- **IP** 2 mesures (gradient PD et gradient TD)
- **IT** 2 mesures
- Une coupe bi-ventriculaire trans-mitrale.
- **Flux pulmonaire** 2 mesures (gradient max, gradient moy)

3. 4 Cavités

- Centrées sur le VD.
- Mesure de l'anneau tricuspide.
- **IT** 2 mesures (Vmax et durée)
- **Surface OD** en TS, 2 mesures
- **Surface OG** en TS, 2 Mesures
- **Flux mitral** en doppler pulsé 2 mesures (onde E, onde A, VD onde A)
- **DTI mitral** 2 mesures (onde E', onde A', onde S, durée onde S, durée onde S +TRIV + TCIV et index de TEI)
- **DTI tricuspide** 2 mesures (onde S, durée onde S, durée onde S +TRIV + TCIV et **index de TEI**)
- **TAPSE** 3 mesures

4. 5 cavités

- **TRIV** 2 tracés
- **Flux AO** 2 tracés

5. 4 cavités centrée sur la paroi inférieure VD

6. Epanchement péricardique.

RESUMES

RÉSUMÉ

Introduction. L'hypertension pulmonaire (HTP) chez l'enfant est une pathologie sévère. Les données décrivant l'HTP pédiatrique sont peu nombreuses. L'HTP, longtemps jugée exceptionnelle, est mal connue en Algérie où les moyens diagnostiques et l'offre de soin sont considérablement limités. Notre travail fait le point sur la situation dans l'Ouest Algérien et s'inscrit dans une stratégie d'amélioration du diagnostic et de la prise en charge.

Objectifs. L'objectif a été de décrire les caractéristiques cliniques et para-cliniques de l'HTP, la prise en charge, l'impact sur la qualité de vie et les conséquences de l'HTP de l'enfant en excluant les patients avec une HTAP persistante du nouveau-né.

Méthodes. Dans cette étude prospective non interventionnelle, des enfants atteints d'HTP ont été inclus et suivis prospectivement pendant 2 ans dans un centre pédiatrique à Oran. La classe fonctionnelle OMS/NYHA, la distance de marche de 6 minutes, la qualité de vie, les paramètres hémodynamiques et les échocardiographies réalisés ont été évalués.

Résultats. Soixante enfants d'âge moyen de $6,4 \pm 4,6$ ans demeurant dans 12 villes de l'Ouest Algérien ont été inclus d'avril 2015 à avril 2017. Le diagnostic est tardif (3 ans en moyenne). La prévalence de l'HTP a été estimée à 2,2 cas/100.000 enfants dans la wilaya d'Oran. Les patients avaient une HTP associée avec une cardiopathie congénitale (73%), HTP idiopathique (6%), associée à une HIV (3%) ou associée à une pneumopathie interstitielle diffuse (3%). Il est essentiel de reconnaître l'HTP, parfois sur des points d'appel trompeurs et d'apprécier sa gravité. L'échocardiographie est l'examen fondamental, qui permet le plus souvent d'estimer l'HTP, et d'apprécier son retentissement. Pendant le suivi, certains patients ont reçu un nombre croissant d'associations thérapeutiques spécifiques. La majorité des patients est restée stable en ce qui concerne l'état clinique, le test de marche de 6 minutes et la qualité de vie. La survie à 1 et 2 ans a été estimée à 95 % et 93.3 % respectivement (intervalle de confiance 95 %).

Conclusions. Chez l'enfant, dans la majorité des cas, l'HTP est secondaire à une cardiopathie congénitale ou idiopathique. Le pronostic dépend en grande partie de son étiologie. Les associations de traitements spécifiques de l'HTP peuvent avoir contribué à la stabilité de la maladie et à une meilleure survie. Les progrès de compréhension physiopathologique ouvrent de nouvelles voies thérapeutiques.

La meilleure connaissance de la maladie et de son épidémiologie ainsi que l'organisation des soins faciliteront le traitement, plus précoce, convaincront les tutelles et les industriels de la nécessité de mettre à disposition les médicaments indispensables à visée étiologiques et rapidement contribueront à l'amélioration du pronostic des patients.

Mots clés : Hypertension pulmonaire, pédiatrie, épidémiologie, cardiopathie congénitale.

Summary

Introduction. Pulmonary hypertension (PH) in children is a serious disease. There is few data describing pediatric PH. PH, long considered to be outstanding, is poorly known in Algeria where the diagnostic means and the supply of care are significantly limited. Our work item on the situation in the West Algerian and is part of a strategy to improve the diagnosis and support.

Objectives. The objective was to describe the clinical and para-clinical features and management of PH in children, as well as its effects on the quality of life and its consequences, excluding patients with persistent pulmonary hypertension of the newborn.

Methods. This prospective non interventional study included children with PH who were prospectively followed for two years in in a pediatric center in Oran. The WHO/NYHA functional classification, the 6-minute walk distance, the quality of life, the hemodynamics parameters and echocardiography performed were evaluated.

Results. Sixty children with a mean age of $6,4 \pm 4,6$ years in 12 cities in the West Algerian were included from april 2015 to april 2017. The diagnosis is late (3 years on average). The prevalence of PH was estimated at 2,2 cases per 100.000 children in the wilaya of Oran. The patients had the following types of PH: associated with congenital heart disease (73%), idiopathic (6%), associated with an HIV (3%) or associated with diffuse interstitial lung disease (3%). Although there may be misleading clinical signs, it is therefore imperative that PH is recognised and that its severity is assessed. Echocardiography is the essential examination which is most often used to assess PAH and its effects. During follow-up there was an increase in the number of drugs prescribed specifically for pulmonary arterial hypertension (44% patients versus 22% at inclusion). The clinical status, 6-minute walk test and quality of life of the majority of patients remained stable. The survival at one and at two years was estimated at 95% and 93,3 % respectively (95% confidence interval).

Conclusions. The majority of cases of PH in children are secondary to congenital heart disease or idiopathic. The prognosis depends largely on its aetiology. The use of specific treatments for PAH may contribute to the stability of the disease and to better survival. Progress in understanding the pathophysiology will open the way to new therapeutic choices. The best knowledge of the disease and epidemiology and care organization will facilitate treatment, early, will convince the guardianship and industry of the need to make available essential etiological medicinal products and quickly will contribute to the improvement of the prognosis of patients.

Keywords. Pulmonary hypertension, congenital heart disease, paediatrics, epidemiology.

ملخص

مقدمة:

ارتفاع ضغط الدم الرئوي (HTP) للأطفال هو مرض خطير. البيانات التي تصف هذا المرض عند الاطفال هي قليلة. منذ فترة طويلة يعتبر هذا المرض استثنائياً وغير معروف جيداً في الجزائر حيث تكون وسائل التشخيص والعناية محدودة لبا حد كبير. يقوم عملنا بتقييم الوضع في غرب لجزائرا وهو جزء من استراتيجية لتحسين لتشخيصا والرعاية.

أهداف:

كان الهدف هو وصف الميزات السريرية وشبه السريرية ، علاجو فرط ضغط الدم الرئوي عند الأطفال بالإضافة إلى تأثيره على جودة الحياة وعواقبها باستثناء المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الرئوي المستمر لدى الأطفال حديثي الولادة . المواد والوسائل الوظيفي لمنظمة الصحة وشملت هذه الدراسة غير التدخلية الأطفال الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم لرئوي الذين تم اتباعهم ونوعية الحياة ومعلومات قسطرة القلب وتخطيط مستقبلي لمدة عامين في مركز طب الأطفال في وهران. تم تقييم التصنيف القلب. صدى العالمية NYHA ومسافة السير فترة 6 دقائق

النتائج:

في المتوسط). شمل 60 طفلاً تتراوح أعمارهم بين 6.4 ± 4.6 سنة يعيشون في 12 مدينة في غرب الجزائر من أبريل 2015 إلى أبريل 2017. وقد تأخر التشخيص (3 سنوات) وقد تم تقدير انتشار HTP في ولاية وهران ب 2.2 حالة / 100,000 طفل. الرئوي (3٪). المرضى الذين لديهم HTP يرتبط بأمراض القلب الخلقية (73٪) ، HTP مجهول السبب (6٪) ، المرتبطة بفيروس نقص المناعة البشرية (3٪) أو المرتبطة بالالتهاب من الضروري التعرف على HTP في بعض الأحيان على العلامات السريرية الخادعة وتقدير شدته. تخطيط صدى القلب هو الفحص الأساسي والذي يسمح في معظم الأحيان لتقدير HTP، وتقدير تأثيره. خلال المتابعة ، تلقى بعض المرضى عددا متزايدا من مجموعات علاجية محددة. بقيت غالبية المرضى مستقرة فيما يتعلق بالحالة، السريرية 6 دقائق سيرا على الأقدام ونوعية الحياة. وقدر البقاء على قيد الحياة في 1 سنة و 2 سنة بنسبة 95٪ و 93.3٪ على التوالي . فاصل الثقة (95٪)

الاستنتاجات:

في معظم الحالات يرجع السبب إلى الإصابة بمرض القلب الخلقى أو مجهول السبب . يعتمد تطور المرض بشكل كبير على مسبباته. وقد يساهم جمع المعالجات الخاصة بـ HTP في استقرار المرض وتحسين بقائه. التقدم في فهم المرض لفيزيولوجيا يفتح طرق علاجية جديدة.

الكلمات المفتاحية: ارتفاع ضغط الدم الرئوي ، طب الأطفال ، علم الأوبئة ، أمراض القلب الخلقية