

# Physiopathologie et traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire du nouveau-né

## Pathophysiology and treatment of neonatal pulmonary hypertension

**Borgi. A** <sup>(1,2)</sup>, **Menif. K** <sup>(1,2)</sup>, **Ben Jaballah. N** <sup>(1,2)</sup>

<sup>1</sup> Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, 1007 Tunis Tunisie ;

<sup>2</sup> Hôpital d'Enfants Béchir, Hamza, Tunis, Service de réanimation pédiatrique polyvalente

**Résumé :** L'hypertension artérielle pulmonaire du nouveau-né est un syndrome caractérisé par des résistances vasculaires pulmonaires élevées avec un shunt extra-pulmonaire droite- gauche à travers le canal artériel et/ou le foramen ovale. Des avancées énormes ont été faites pour élucider la physiopathologie biochimique de ce syndrome.

**But :** Mise au point sur les progrès physiopathologiques et thérapeutiques

Méthodologie : Revue de la littérature sur PubMed

**Résultats :** L'incidence de ce syndrome est 2/1000 naissances. Le monoxyde d'azote inhalé a amélioré le pronostic et a diminué le recours à l'oxygénation extracorporelle. Cependant, un tiers des nouveau-nés avec hypertension artérielle pulmonaire sont des non répondeurs à ce traitement. Les avancées concernant les déficits fonctionnelles de la cellule endothéliale et les mécanismes d'adaptation à la vie extra utérine ont permis d'introduire de nouvelles molécules pharmaceutiques dans la prise en charge.

**Conclusion :** Le rétablissement d'une circulation cardio-pulmonaire normale chez le nouveau-né présentant une hypertension artérielle pulmonaire nécessite une connaissance de base de la physiopathologie de la circulation fœtale, transitionnelle et post natale avec maîtrise de l'outil échographie cardiaque.

**Mots clés :** Hypertension artérielle pulmonaire, nouveau-né, physiopathologie, traitement

**Keywords:** pulmonary hypertension, infants, pathophysiology, treatment

**INTRODUCTION-DEFINITION :** L'hypertension artérielle pulmonaire du nouveau-né (HTAPN) est un syndrome caractérisé par l'absence de baisse des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) avec un shunt extra-pulmonaire droite- gauche à travers le canal artériel (CA) et/ou le foramen ovale (FO). Il s'agit d'un échec de transition de la circulation fœtale à la circulation post natale. Les résistances vasculaires systémiques sont souvent basses ou normales. Ce syndrome est plus fréquemment observé chez le nouveau-né (NN) à terme ou proche du terme et il est habituellement associé à une pathologie néonatale. Son incidence est de 2/1000 naissances (1,2). Cette incidence sous estime la fréquence réelle de ce syndrome car souvent associé à un shunt intra-pulmonaire. Le monoxyde d'azote inhalé (NOi), introduit en 1992 dans l'arsenal thérapeutique de la réanimation néonatale (3), a permis d'améliorer le pronostic et de diminuer le recours à l'oxygénation extracorporelle (ECMO). La mortalité dans ce syndrome demeure cependant élevée, de l'ordre de 10% (4). D'autres médicaments ont été récemment testés, suite aux avancées réalisées pour élucider les mystères physiopathologiques de l'adaptation à la vie extra-utérine.

### **METHODOLOGIE:**

Nous avons effectué une recherche dans la littérature médicale et scientifique sur PubMed concernant les progrès des vingt dernières, sur le syndrome d'HTAPN, en utilisant différentes combinaisons des mots clés suivants : pulmonary hypertension in newborn, pathophysiology, advances, therapeutics, hemodynamic support. Les

Auteur correspondant :

**Dr Aida Borgi**

E-mail : aidabdoc@yahoo.fr

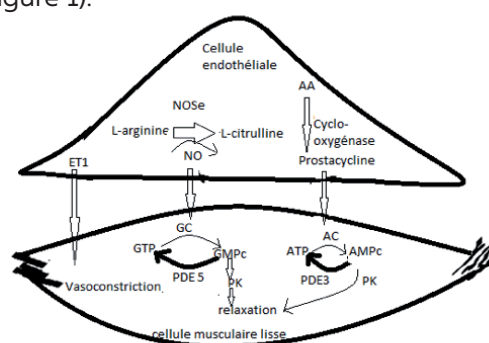
Les études de séries de malades, les essais thérapeutiques randomisés en double aveugle, les revues de la littérature, les études d'observation isolée et de recherche fondamentale, ont été retenus

## PHYSIOPATHOLOGIE :

### 1-Circulation fœtale :

Dans la vie intra-utérine, l'organe responsable des échanges gazeux est le placenta. Le sang oxygéné rejoint la circulation systémique à travers deux shunts physiologiques qui sont le CA et le FO. En raison des RVP très élevées chez le fœtus, les poumons ne reçoivent que 8-10% du débit cardiaque biventriculaire (5). Les mécanismes de cette élévation des résistances du lit vasculaire pulmonaire fœtal sont multiples. Le premier facteur est mécanique : la compaction des poumons in utero s'accompagne d'une élévation des pressions extravasculaires empêchant la vasodilatation (6). Le deuxième est chimique : la pression partielle artérielle en oxygène (PaO<sub>2</sub>) normalement basse chez le fœtus, entraîne une vasoconstriction du lit vasculaire pulmonaire alors qu'elle dilate la circulation systémique (7). Enfin, l'élévation des RVP résulte d'une prédominance des facteurs vasoconstricteurs par rapport aux facteurs vasodilatateurs. Les principaux médiateurs de la vasoconstriction, sécrétés par la cellule endothéliale, sont l'endothéline 1 (ET1), la thromboxane et les prostaglandines (PGF<sub>2</sub>). Ces agents entraînent une prolifération et une contraction de la musculature lisse des artères et artérioles pulmonaires. La concentration plasmatique d'ET-1 est corrélée aux RVP (8,9). La liaison de l'ET1 à son récepteur ETA au niveau de la cellule musculaire, active une protéine G couplée à la phospholipase C entraînant une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium responsable de la contraction du muscle lisse par contre sa liaison à son récepteur ETB au niveau endothéliale, entraîne une vasodilatation. Le principal médiateur de la relaxation du tonus vasculaire, est le monoxyde d'azote (NO). Il est produit sous l'action d'une enzyme appelée NO synthase endothéliale (NOSe), qui métabolise la L-arginine en L-citrulline (10). Le NO stimule la forme soluble de l'enzyme guanylate cyclase, en diffusant dans la cellule musculaire vasculaire lisse, et induit la conversion de la guanosine triphosphate en guanosine monophosphate cyclique (GMPc), second messenger du NO. La production du GMPc intracellulaire entraîne une activation des canaux potassiques et une diminution du flux calcique par inactivation des canaux calciques à l'origine de la relaxation du muscle lisse sous l'action de la protéine kinase G (11,12). Ce GMPc est dégradé sous l'action d'une enzyme appelée phosphodiesterase 5. Cette dernière est synthé-

sée abondamment dans le tissu pulmonaire fœtal et constitue une clé cruciale dans la régulation du tonus vasculaire (13). La voie des prostaglandines intervient également dans la vasodilatation du lit vasculaire pulmonaire par activation de l'adénylate cyclase qui transforme l'adénosine triphosphate en adénosine monophosphate cyclique (AMPc) à l'origine d'une diminution du flux calcique par inactivation des canaux calciques (14). L'AMPc est dégradé sous l'action de la phosphodiesterase type 3 (figure 1).



**Figure 1 :** Interactions biochimiques entre la cellule endothéliale et la cellule musculaire lisse.

NO : monoxyde d'azote ; NOSe : NO synthase endothéliale ; GTP : guanosine triphosphate ; GTPc : guanosine triphosphate cyclase ; PK : pyruvate kinase ; ATP : adénosine triphosphate ; ATPc : adénosine triphosphate cyclase ; ET1 : endothéline 1 ; PDE5 : phosphodiesterase 5 ; PDE3 : phosphodiesterase 3 ; AC : adénylate cyclase ; GC : guanylate cyclase ; AA : acide arachidonique

### 2- Adaptation à la vie extra-utérine :

A la naissance, les RVP baissent très rapidement et le débit sanguin pulmonaire est multiplié par 8 à 10 devenant égal au débit systémique. Cette élévation du débit pulmonaire entraîne une inversion du flux sanguin au niveau du FO et du CA, responsable de leur fermeture d'abord fonctionnelle, les premières heures de vie puis anatomique. Là encore, le mécanisme de la baisse des RVP est double : d'une part, la distension mécanique des poumons entraînant une augmentation des forces de cisaillement, une baisse de la compression extrinsèque des vaisseaux pulmonaires entourés d'alvéoles aérées, et d'autre part, l'élévation de la PaO<sub>2</sub>, déclenchant une cascade d'événements biochimiques faisant intervenir les médiateurs de la vasodilatation, principalement le NO et les prostacylines (15). La production endothéliale du NO est maximale juste avant la naissance puis c'est l'élévation de la tension en oxygène à la naissance qui joue un rôle déterminant dans l'activation de la NOSe et la synthèse du NO (16). Cet agent vasodilatateur serait indispensable à l'adaptation normale de la circulation pulmonaire. Cette propriété est spécifique aux artères pulmonaires car la production de NO par les artères méésentériques n'est pas stimulée par l'oxygène.

D'autres médiateurs sont impliqués dans ce phénomène d'adaptation pulmonaire à la naissance. Ce sont les prostacyclines dérivées de l'acide arachidonique sous l'action de l'enzyme cyclo-oxygénase et les peptides d'origine cardiaque aux propriétés vasodilatatrices (le peptide natriurétique atriale, le peptide natriurétique type B (BNP), le peptide natriurétique type C). Reynolds et al (17) ont démontré dans une étude prospective, qu'un taux de BNP supérieur à 550 pg/ml chez les NN, était corrélé à la présence d'une HTAPN avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 100%. A plus long terme, c'est l'augmentation du nombre d'artères intra-acinaires parallèlement à la multiplication des alvéoles qui intervient dans cette baisse soutenue des RVP.

### **3- Mauvaise adaptation de la circulation pulmonaire à la naissance :**

La faillite d'un ou de plusieurs mécanismes d'adaptation à la vie extra-utérine entraîne une HTAPN, autrefois improprement appelée persistance ou retour de la circulation fœtale. Une dysfonction endothéliale est toujours présente quelque soit l'étiologie. Cette dernière entraîne des perturbations de la voie du NO: une diminution de la synthèse du NO, un découplage de NOS, conduisant à la synthèse d'ions peroxydes puissamment vasoconstricteurs et une augmentation de l'activité de phosphodiestérase de type 5 avec une dégradation accélérée de GMPc et une augmentation de la production de l'ET1 vasoconstrictrice. La sévérité de l'HTAPN dépend notamment de l'étiologie. En effet, celle à début anténatale s'accompagne d'un remodelage des vaisseaux pulmonaires (épaississement de la musculature lisse des artérioles pulmonaires intra-acinaires) et d'une diminution de la synthèse de facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) (18).

### **FACTEURS DE RISQUES ANTE ET PERINATAUX:**

Parmi les facteurs de risques de l'HTAPN, on retrouve des facteurs bien connus comme le sexe masculin, la post maturité, le liquide méconial, l'acidose, l'asphyxie, la naissance par césarienne, les stimuli nociceptifs, des facteurs maternels tels que la rupture prolongée des membranes, la chorioamniotite, le portage vaginal du streptocoque B, et la prise maternelle d'anti inflammatoires non stéroïdiens (19, 20,21). L'association de la prise maternelle d'anti-inflammatoire non stéroïdiens en fin de grossesse à l'HTAPN est un sujet de controverse (22). D'autres facteurs ont été associés à l'HTAPN comme, la polyglobulie, l'hypoglycémie et l'hypocalcémie (23) et plus récemment, l'obésité, le diabète, le tabagisme ou la prise d'antidépresseurs chez la mère et l'épigénétique (13).

### **ETIOLOGIES :**

L'HTAPN est dans 90% des cas, secondaire à une pathologie néonatale. Il peut s'agir soit d'une pathologie malformative comme la hernie diaphragmatique, l'hypoplasie pulmonaire, et la dysplasie alvéolo-capillaire (24,25) soit d'un retard de croissance intra utérin soit d'une pathologie périnatale aigue comme le sepsis, l'asphyxie, l'inhalation méconiale, la maladie des membranes hyalines ou la tachypnée transitoire du NN. Récemment, Bayers et al (26) ont décrit une association significative de l'HTAPN à des variantes génétiques du récepteur de type 1 de l'hormone cRH (corticotropin-releasing hormone) et de la protéine de liaison cRh-binding protein. Dans 10% des cas, il s'agit d'une HTAPN primitive.

### **DIAGNOSTIC D'UNE HTAPN :**

#### **1-Clinique :**

L'élément clinique déterminant pour suspecter le diagnostic d'HTAPN est l'hypoxie réfractaire à l'oxygène. Les cardiopathies cyanogènes type transposition des gros vaisseaux ou retour veineux pulmonaire anormal total bloqué sont les principaux diagnostics différentiels à éliminer dans cette situation (27). Chez le NN présentant une HTAPN, il y a une différence de saturation artérielle en oxygène entre l'étage sus ductal (membre supérieur droit) et l'étage sous ductal (membres inférieures)  $\geq$  à 5-10%. Cette différentielle de saturation est suggestive d'un shunt extra-pulmonaire à l'étage ductal mais n'est pas spécifique. Elle peut être observée dans les malformations cardiaques où le débit systémique est ducto-dépendant. Par ailleurs, la saturation en oxygène du NN présentant une HTAPN est labile. Cette labilité est constatée à la moindre stimulation du NN (examen clinique ou geste invasif) qui répond par une désaturation profonde. L'auscultation cardiaque peut mettre en évidence un souffle systolique témoin de la fuite tricuspide. Toutefois, la pauvreté de l'examen clinique montre que la clinique seule, ne permet pas de confirmer le diagnostic.

#### **2-Radiographie du thorax :**

La radiographie du thorax est le premier examen complémentaire à faire devant une hypoxémie. Elle permet de rechercher un pneumothorax, un épanchement pleural, une hernie diaphragmatique, une atteinte parenchymateuse. La présence de poumons clairs ou de pathologie parenchymateuse disproportionnée par rapport au degré d'hypoxie permet de suspecter la nature extra-pulmonaire du shunt.

#### **3-Echographie cardiaque :**

L'échographie cardiaque reste l'examen clé du dia-

gnostic. Elle est indispensable pour éliminer une cardiopathie cyanogène, notamment un retour veineux pulmonaire anormal total bloqué, diagnostic différentiel difficile. Par ailleurs, elle permet de juger de la fonction cardiaque et d'affirmer le mécanisme de l'hypoxie par un shunt droite-gauche ductal extra pulmonaire et/ou atrial secondaire à une élévation des pressions pulmonaires. Le doppler pulsé et le doppler couleur permettent de visualiser les shunts et leur direction à l'étage auriculaire et ductal et d'avoir ainsi une représentation de la circulation transitionnelle du NN présentant une hypoxémie réfractaire, et de distinguer les hypoxémies avec shunt extra pulmonaire visualisé des hypoxémies sans shunt extra pulmonaire droite-gauche. En cas de shunt extra pulmonaire visualisé, l'échographie cardiaque permet de quantifier la perfusion pulmonaire, d'évaluer les pressions pulmonaires et d'orienter la stratégie thérapeutique.

En présence d'une fuite tricuspide, La vitesse maximale ( $V_{max}$ ) de cette fuite permet de calculer la différence de pression qui règne entre le ventricule droit et l'oreillette droite en systole. En additionnant à cette valeur, celle de la pression veineuse centrale (POD) qui est de l'ordre de 10mmhg, on obtient la pression systolique du ventricule droit, qui est la même que la pression systolique pulmonaire (PAPs), s'il n'y pas de sténose pulmonaire ou de communication interventriculaire.

#### **PAPs = $4(V_{max})^2 + POD$**

En absence de fuite tricuspide, un septum interventriculaire plat ou paradoxal témoigne d'une hyperpression au niveau du ventricule droit.

En présence de fuite pulmonaire, on peut calculer également la PAP moyenne et diastolique.

#### **PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :**

Les mystères de l'adaptation à la vie extra-utérine et les mécanismes biochimiques de l'HTAPN ont été en partie élucidés. Ce qui a permis d'améliorer le pronostic, de diminuer le temps d'exposition à une ventilation agressive avec une fraction inspirée en  $O_2$  ( $FiO_2$ ) à 100 % et de diminuer le recours à l'ECMO. L'objectif principal reste le rétablissement d'une adaptation cardio-pulmonaire normale chez ces NN. Pour ceci, la prise en charge de ces patients doit obéir à des principes bien établis et guidée par des objectifs thérapeutiques.

#### **1-Principes thérapeutiques :**

La prise en charge thérapeutique repose sur les principes suivants:

- Maintenir une normothermie, une normoglycémie et une normocalcémie.
- Eviter les stimuli nociceptifs en limitant les prélèvements sanguins, le nombre d'aspiration trachéale, les nuisances sonores et l'exposition à la lu-

mière. L'administration de soluté de perfusion avec un apport calorique adéquat et de médicaments est faite via un cathétérisme veineux central. Les prélèvements sanguins sont faits idéalement via un cathétérisme artériel qui permet entre autres de monitorer la pression artérielle sanglante.

- Recourir à une sédation adéquate par un morphinique tel que le fentanyl/R associé ou non à une benzodiazépine telle que le midazolam pour réaliser une analgésie parfaite en s'appuyant sur une échelle d'évaluation de la douleur chez le NN. Les curares sont à éviter car ont été associés à une mortalité plus importante (28)

- Lutter contre l'acidose en visant un pH sanguin au delà de 7.25

- Corriger l'hypoxie avec un objectif de saturation en oxygène à 90% à l'étage pré-ductale

#### **2-Moyens thérapeutiques :**

##### **LA VENTILATION :**

L'amélioration du rapport ventilation/perfusion par une expansion pulmonaire optimale est nécessaire pour une bonne oxygénation ainsi que pour une meilleure diffusion du  $NO_i$  (29). Cet objectif doit être atteint avec les constantes de ventilation les moins agressives pour éviter l'hyperinflation qui représente un facteur aggravant de l'HTAP par l'étirement du lit vasculaire qu'elle induit. Le monitoring du volume courant administré est impératif afin d'ajuster le niveau de la pression d'insufflation. En pratique, en cas d'atteinte alvéolaire, il est rare de dépasser une pression d'insufflation de 28 cmH<sub>2</sub>O et une pression expiratoire positive de 6 cmH<sub>2</sub>O. L'hypercapnie permissive en tolérant une pression partielle en dioxyde de carbone ( $P_{CO_2}$ ) entre 45-60 mmHg tant que le pH plasmatique est au dessus de 7,25 fait partie des recommandations pour éviter le barotraumatisme (30).

Il est vrai que l'oxygène est un vasodilatateur du lit pulmonaire cependant, l'hyperoxie peut être nocive par le biais de la formation de radicaux libres, tel que le peroxyde d'oxygène, qui outre leurs propriétés cytotoxiques, ces radicaux libres peuvent induire une vasoconstriction en se combinant au NO pour former le peroxyde nitrite. Pour cela, une saturation en  $O_2$  à 90% en pré-ductale doit faire partie des objectifs thérapeutiques (31). Dans certains cas, il est difficile de déterminer la part du shunt intra pulmonaire de celle du shunt extra pulmonaire. L'outil échographie cardiaque permet souvent de trancher. Si le shunt est à prédominance gauche-droite au niveau du CA et du FO, l'hypoxie est due à un shunt intra pulmonaire et il faut améliorer le recrutement alvéolaire. Des études randomisées suggèrent une meilleure réponse au  $NO_i$  chez les NN sous ventilation à haute fréquence, particuliè-

rement dans le syndrome d'inhalation méconiale, le syndrome de détresse respiratoire aiguë et la hernie diaphragmatique (32,33). En cas de pathologie du surfactant, l'administration de ce dernier améliore l'index d'oxygénation (IO) et diminue le recours à l'ECMO en cas d'HTAP associée (34). L'hyperventilation avec alcalinisation, n'est plus d'actualité car l'alcalose induit un déplacement de la courbe de dissociation de l'hémoglobine vers la gauche compromettant ainsi la diffusion de l'oxygène dans les tissus. Par ailleurs, une Pco<sub>2</sub> inférieure à 25-30 mmHg a été fortement associée à la présence de leucomalacie périventriculaire chez les NN à terme et proche du terme (35).

### **SUPPORT HÉMODYNAMIQUE :**

Les pressions artérielles pulmonaires très élevées constituent un obstacle à l'éjection du ventricule droit. Cette augmentation de la post charge peut entraîner une défaillance de ce dernier induisant un shunt droite-gauche à travers le FO aggravant ainsi l'hypoxie. La défaillance du ventricule droit est d'autant plus marquée quand le CA est fermé ou restrictif. Les deux ventricules sont interdépendants du fait de leurs structures anatomiques en commun c'est-à-dire le septum interventriculaire et le péricarde inextensible. Ainsi, dans l'HTAP sévère, on peut également observer une défaillance du ventricule gauche, une hypoperfusion des coronaires, une baisse du débit cardiaque et une baisse des pressions artérielles systémiques avec défaut de transport d'oxygène aux tissus. Ces conséquences hémodynamiques aggravent l'hypoxie et doivent être dépistées à l'examen clinique par la recherche d'une tachycardie, d'un temps de recoloration allongé, des extrémités froides, des pouls fémoraux mal perçus, d'une oligurie, d'une pression artérielle basse mais l'échographie cardiaque est le moyen non invasif de référence pour comprendre le mécanisme du choc et guider le traitement. En cas d'hypovolémie, il faut remplir par 1 ou 2 bolus de 10ml/kg de sérum physiologique. Le recours aux drogues vasoactives et inotropes peut être nécessaire (dopamine, dobutamine, adrénaline). Le choix des drogues se fera en fonction du mécanisme du choc (cardiogénique, obstructif ou vasoplégique) et reste un sujet de débat (36). Le mécanisme du choc dans l'HTAPN est rarement cardiogénique tant que le CA est ouvert. La dysfonction ventriculaire droite est patente quand le CA est fermé ou restrictif entraînant un shunt droite-gauche par le FO. Dans ce cas, l'usage d'inotropes est indiqué. La dobutamine peut être utilisée en premier à la dose de 5-10 mcg /kg/min ou l'adrénaline 0.05-0.3 mcg /kg/min. Le remplissage excessif est à éviter car augmenterait la pression au niveau de l'oreillette droite et le débit du shunt à travers le

FO, aggravant ainsi l'hypoxie. En cas de vasoplégie, la dopamine (10 mcg /kg/min) reste le médicament de référence. Ces drogues ne doivent pas être utilisées à des doses très élevées car elles ont toutes des propriétés vasoconstrictrices sur le lit pulmonaire. Tourneaux P et al (37) ont montré que l'utilisation de la norepinéphrine pour ses vertus vasodilatatrices du lit pulmonaire a amélioré les paramètres d'oxygénation et de circulation dans une série de 18 cas d'HTAPN. Ceci n'a pas été rapporté par d'autres auteurs. Une situation rare, mais à connaître du fait de la simplicité de son traitement : l'incompétence ventriculaire gauche est responsable d'un shunt gauche-droite au niveau du FO, et droite-gauche au niveau du CA. Très souvent, le traitement inotrope par dobutamine corrige cette situation. Le NO, est dans ce cas un traitement de seconde intention.

### **LES VASODILATEURS DU LIT PULMONAIRE :**

#### *α- Le monoxyde d'azote inhalé :*

L'introduction du NO<sub>i</sub> dans l'arsenal thérapeutique de l'HTAPN, a marqué un tournant, dans l'histoire de cette pathologie. Il est disponible dans des obus de NO mélangé à l'azote à 225 ou 450 ppm. Il est administré sur la ligne inspiratoire du circuit de ventilation, après le réchauffeur-humidificateur de façon à réduire le temps de contact entre le NO, l'oxygène et l'eau, contenus dans les gaz inspiratoires (38). C'est le vasodilatateur idéal car son effet est limité au lit vasculaire. Son action directe par diffusion dans la cellule musculaire lisse fait qu'il soit efficace même quand il y a une dysfonction endothéliale (39). Plusieurs études ont confirmé que le NO<sub>i</sub> augmente de façon significative l'IO sans effets délétères à court terme (40). L'efficacité est meilleure avec un recrutement alvéolaire optimal. Son utilisation chez le nouveau-né prématuré est un sujet de controverse. Il serait efficace chez les prématurés présentant une maladie des membranes hyaline et qui ne s'améliorent pas de façon spectaculaire avec le surfactant mais son effet à long terme n'a pas été démontré. L'HTAP est un facteur de risque bien connu de la dysplasie bronchopulmonaire (41). Concernant l'administration du NO<sub>i</sub>, la dose initiale recommandée est de 20ppm chez le NN à terme (42) et 10 ppm chez le prématuré (43). Son efficacité peut être observée dès les 30 premières minutes. Au bout de 6h, la dose de NO<sub>i</sub> est titré toutes 4 à 6heures jusqu'à 5 ppm puis de 1 ppm toutes les 4 heures. La durée totale du traitement est de 48 à 96 heures. En cas d'effet rebond à l'arrêt ou à la diminution de la dose de NO<sub>i</sub>, il faut revenir au palier précédant. La surveillance comprend, outre les paramètres d'oxygénation (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, IO), les effets toxiques à savoir la méthémoglobinémie et la toxi-

cité par le dioxyde d'azote.

Néanmoins, environ 30% des patients peuvent être non-répondeurs au NOi, notamment ceux avec une hernie diaphragmatique (44). Pour ces patients d'autres molécules vasodilatatrices pulmonaires ont été testés.

*b-Les inhibiteurs de la phosphodistérase :*

**-Le sildénafil** est un inhibiteur de la phosphodistérase de type 5 spécifique du GMPc. Son action permet d'augmenter la quantité de GMPc dans la cellule musculaire lisse et potentialise l'effet du NO. De plus, le GMPc inhibe la phosphodistérase type 3, spécifique de l'AMPC et augment indirectement la quantité de AMPC en intracellulaire, favorisant ainsi la voie des prostacyclines. L'utilisation récente de ce médicament dans l'HTAPN a montré qu'il augmente l'IO, améliore la survie et potentialise l'effet du NOi s'il y est associé (45, 46,47).

Les doses recommandées par voie orale sont de 1-3mg/kg toutes les 6h.

**-Le Milrinone** est un inhibiteur de la phosphodistérase de type 3. Il a un effet inotrope et vasodilatateur. Ainsi, il agit en améliorant le débit cardiaque en diminuant la post charge. Macnamara et al ont rapporté dans des petites séries une amélioration des paramètres d'oxygénation en moins de 24 heures sans effets délétères sur la pression artérielle systémique chez les non répondeurs au NOi (48,49) Aucune étude randomisée contrôlée n'a été faite à ce jour pour comparer milrinone versus placebo ou milrinone associé au NOi versus NOi seul (50).

*c- Les inhibiteurs de l'endothéline :*

Le chef de file est le bosentan. Son efficacité a été prouvée dans l'HTAP primitive de l'adulte et dans le syndrome d'Eisenmenger. Les données actuelles dans l' HTAPN se limitent à des cas rapportés (51).

*d-Les analogues de la prostacycline :*

Leurs effets hypotenseurs ont limité leur utilisation. En dehors de rare cas publiés dans la littérature, Janjindamai w et al (52), ont rapporté une série de 33 NN avec HTAPN sévère (IO à 53.6) recevant l'ilo-prost par voie intraveineuse comme traitement de sauvetage. La baisse de l'IO était statistiquement significative au bout de 2h et maintenu au delà. La mortalité dans cette série était 15.2%.

#### **ECMO:**

Cette technique garde sa place comme thérapeutique de recours ultime. Les candidats à l'ECMO sont les NN hypoxiques avec un IO supérieure à 40, non répondeurs aux NOi et à la ventilation assistée optimisée. Le taux de survie rapporté dans la littérature est de 80% (53).

## **PERSPECTIVES D'AVENIR**

Les perspectives d'avenir sont de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques spécifiques de l'étiologie et établir une meilleure stratégie préventive. L'administration de corticoïdes en anténatale a prouvé son efficacité chez l'animal comme mesure préventive de l'HTAP (54).

## **CONCLUSION :**

Le syndrome d'HTAPN est un spectre complexe de mécanismes physiopathologiques. Seul le NOi a fait ses preuves dans les essais cliniques randomisés. Les nouvelles molécules vasodilatatrices doivent être utilisées comme thérapeutique de sauvetage dans les pays aux ressources limitées.

---

#### **Abréviations :**

HTAPN : hypertension artérielle pulmonaire du nouveau-né, RVP : résistances vasculaires pulmonaires, CA : canal artériel, FO : foramen ovale, NN : nouveau-né, NO : monoxyde d'azote, NOi : monoxyde d'azote inhalé, NOSe : NO synthase endothéliale, ECMO : oxygénation extracorporelle, PaO2 : pression partielle artérielle en oxygène, Pco2 : pression partielle en dioxyde de carbone, ET1 : endothéline 1, GMPc : guanosine monophosphate cyclique, AMPC : monophosphate cyclique, FiO2 : fraction inspirée en O2, IO : index d'oxygénation, Vmax : vitesse maximale, PAPs : pression systolique pulmonaire

---

#### **RÉFÉRENCES :**

- [ 1 ] FARROW K, FLIMAN P, STEINHORN R. The diseases treated with ECMO: focus on PPHN. *Semin Perinatol*2005;29:8-14
- [ 2 ] WALSH-SUKYS M, TYSON J, WRIGHT L. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics* 2000;105:14-20
- [ 3 ] KINSELLA JP, NEISH SR, SHAFFER E, ABMAN SH. Low-dose inhalation nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet*1992;340(8823):819-20.
- [ 4 ] ROCHA G, BAPTISTA MJ, GUIMARÃES H. Persistent pulmonary hypertension of non cardiac cause in a neonatal intensive care unit. *Pulm Med* 2012;2012:818971
- [ 5 ] LEFFLER CW, HESSLER JR, GREEN RS. The onset of breathing at birth stimulates pulmonary vascular prostacyclin synthesis. *Pediatr Res*1984;18:938-42.
- [ 6 ] POLGLASE GR, WALLACE MJ, MORGAN DL, HOOPER SB. Increases in lung expansion alter pulmonary hemodynamics in fetal sheep. *JAppl Physiol*2006 ;101: 273-282
- [ 7 ] GAO Y, RAJ JU. Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. *Physiol Rev*2010;90(4):1291-335.
- [ 8 ] CORNFIELD DN, CHATFIELD BA, MCQUESTON

- JA, MCMURTRY IF, ABMAN SH. Effects of birth-related stimuli on L-arginine-dependent pulmonary vasodilation in ovine fetus. *Am J Physiol* 1992;262:H1474-81
- [ 9 ] IVY DD, KINSELLA JP, ABMAN SH. Physiologic characterization of endothelin A and B receptor activity in the ovine fetal pulmonary circulation. *J Clin Invest* 1994;93: 2141-8.
- [ 10 ] KLINGER JR. The nitric oxide/cGMP signaling pathway in pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2007;28:143-67.
- [ 11 ] SCHMIDT HH, SCHMIDT PM, STASCH JP. NO- and haem independent soluble guanylate cyclase activators. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 191:309-39
- [ 12 ] STASCH JP, HOBBS AJ. NO-independent, haem-dependent soluble guanylate cyclase stimulators. *Handb Exp Pharmacol* 2009;191:277---308
- [ 13 ] STORME L, AUBRY E, RAKZA T et al. Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: impact of the perinatal environment. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013 Mar;106(3):169-77
- [ 14 ] CABRAL JE, BELIK J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: recent advances in pathophysiology and treatment. *J Pediatr (Rio J)* 2013; 89(3):226-42.
- [ 15 ] SHAUL PW, CAMPBELL WB, FARRAR MA et al. Oxygen modulates prostacyclin synthesis in ovine fetal pulmonary arteries by an effect on cyclooxygenase. *J Clin Invest* 1992; 90((6)):2147-2155.
- [ 16 ] BELIK J, SHEHNAZ D, PAN J, GRASEMANN H. Developmental changes in arginase expression and activity in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008;294:L498---504.
- [ 17 ] REYNOLDS EW, ELLINGTON JG, VRANICAR M, BADA HS. Brain-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2004;114(5):1297-304
- [ 18 ] STENMARK KR, GERASIMOVSKAYA E, NEMENOFF RA, DAS M. Hypoxic activation of adventitial fibroblasts: role in vascular remodeling. *Chest* 2002;122:326S-34S
- [ 19 ] HERNÁNDEZ-DÍAZ S, VAN MARTER LJ, WERLER MM, LOUIK C, MITCHELL AA. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2007;120(2):e272-82.
- [ 20 ] ABDEL MOHSEN AH, AMIN AS. Risk factors and outcomes of persistent pulmonary hypertension of the newborn in neonatal intensive care unit of Al-minya university hospital in egypt. *J Clin Neonatol* 2013;2(2):78-82.
- [ 21 ] DELANEY C, CORNFIELD DN. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pulm Circ* 2012;2(1):15-20.
- [ 22 ] VAN MARTER LJ, HERNANDEZ-DIAZ S, WERLER MM, LOUIK C, MITCHELL AA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in late pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2013;131(1):79-87.
- [ 23 ] KONDURI GG, KIM UO. Advances in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Clin North Am* . 2009 ;56(3):579-600
- [ 24 ] PUTHIYACHIRAKKAL M, MHANNA MJ. Pathophysiology, Management, and Outcome of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: A Clinical Review. *Front Pediatr*. 2013;1:23.
- [ 25 ] SINGH SA, IBRAHIM T, CLARK DJ, TAYLOR RS, GEORGE DH. Persistent pulmonary hypertension of newborn due to congenital capillary alveolardysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40(4): 349-353.
- [ 26 ] BYERS HM, DAGLE JM, KLEIN J et al. Variations in CRHR1 are associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Res*. 2012;71(2):162-167
- [ 27 ] LAKSHMINRUSIMHA S, WYNNR J, YOUSSEFI M et al. Use of CT angiography in the diagnosis of total anomalous venous return. *J Perinatol*. 2009;29(6):458-461.
- [ 28 ] WALSH-SUKYS MC, TYSON JE, WRIGHT LL et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics*. 2000;105:14-20.
- [ 29 ] PABALAN MJ, NAYAK SP, RYAN RM, KUMAR VH, LAKSHMINRU- SIMHA S. Methemoglobin to cumulative nitric oxide ratio and response to inhaled nitric oxide in PPHN. *J Perinatol*. 2009;29(10):698-701.
- [ 30 ] DWORETZ AR, MOYA FR, SABO B, GLADSTONE I, GROSS I. Survival of infants with persistent pulmonary hypertension without extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatrics*. 1989;84(1): 1-6
- [ 31 ] NAIR J, LAKSHMINRUSIMHA S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Semin Perinatol*. 2014;38(2):78-91.
- [ 32 ] KINSELLA JP, ABMAN SH. High-frequency oscillatory ventilation augments the response to inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn: nitric Oxide Study Group. *Chest* 1998;114(1Suppl):100S.
- [ 33 ] KINSELLA JP, TRUOG WE, WALSH WF et al. Randomized, multi-center trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr*. 1997;131(1Pt1):55-62.
- [ 34 ] GADZINOWSKI J, KOWALSKA K, VIDYASAGAR D. Treatment of MAS with PPHN using combined therapy: SLL, bolus surfactant and iNO. *J Perinatol* 2008; 28(Suppl 3):S56-66.
- [ 35 ] OSTREA EM, VILLANUEVA ET, NATARAJAN G, UY HG. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: pathogenesis, etiology, and management. *Pediatr Drugs* 2006; 8(3):179-88.

- [ 36 ] EVANS N. Which inotrope for which baby ? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006;91:F213-20
- [ 37 ] TOURNEUX P, RAKZA T, BOUISSOU A, KRIM G, STORME L. Pulmonary circulatory effects of norepinephrine in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. J of pediatr 2008;153(3):345-9
- [ 38 ] KEIFFER.F, KASSIS M, COATANTIEC Y, MAGNY JF, VOYER M. Hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né et monoxyde d'azote : de la physiologie à la thérapeutique. J Pediatr Puer.1997 ; 10 : 195-199 [ 39 ] GOURNEY V, ROMEFORT B, SEQUELA PE. Hypertension artérielle pulmonaire néonatale. mise au point sur les thérapeutiques. Arch ped.2008 ;15 :695-697.
- [ 40 ] PELIOWSKI A. Inhaled nitric oxide use in newborns. Paediatr child health 2012;17:95-97
- [ 41 ] ARUL N, KONDURI GG. Inhaled nitric oxide for preterm neonates. Clin Perinatol. 2009; 36(1):43-61.
- [ 42 ] SHIVANANDA S, AHLIWAHLIA L, KLUCKOW M, LUC J, JANKOV R, MCNAMARA P. Variation in the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a survey of physicians in Canada, Australia, and NewZealand. Am J Perinatol 2012; 29(7):519-26.
- [ 43 ] FINER NN, BARRINGTON KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. Cochrane database sys rev.2006;(4): CD000399
- [ 44 ] KONDURI GG, SOLIMANO A, SOKOL GM et al. A randomized trial of early versus standard inhaled nitric oxide therapy in term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure. Pediatrics. 2004; 113((3 Pt 1)):559-564)
- [ 45 ] STEINHORN RH, KINSELLA JP, BUTROUS G, DILLEEN M, OAKES M, WESSEL DL. Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn. JPediatr.2009;155(6):841-847
- [ 46 ] BAQUEROH, SOLIZA, NEIRAF, VENEGASME, SOLAA. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. Pediatrics 2006;117(4):1077-1083. 96
- [ 47 ] VARGAS-ORIGELA, GOMEZ-RODRIGUEZ G, ALDANA-VALENZUELA C, VELA-HUERTA MM, ALARCON-SANTOS SB, AMADOR-LICONA N. The use of sildenafil in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Am JPerinatol. 2009;27(3):225-230
- [ 48 ] MCNAMARA PJ, LAIQUE F, MUANG-IN S,WHYTE HE. Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. J CritCare. 2006;21 (2):217-222.
- [ 49 ] MCNAMARA PJ, SHIVANANDA SP, SAHNI M, FREEMAN D, TADDIO A. Pharmacology of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn and suboptimal response to inhaled nitric oxide. Pediatr CritCareMed. 2013;14 (1):74-84
- [ 50 ] BASSLER D, KREUZER K, MC NAMARA P, KIRPALINI H. Milrinone for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Cochrane Database Syst Rev 2010 ;(11):CD007802
- [ 51 ] KODAMA Y, TAO K, ISHIDA F et al. Long survival of congenital alveolar capillary dysplasia patient with NO inhalation and epoprostenol: effect of sildenafil, beraprost and bosentan. Pediatr Int.2012;54(6):923-6.
- [ 52 ] JANJINDAMAI W, THATRIMONTRICHA A, MANEENIL G, CHANVITAN P, DISSANEEVATE S. Effectiveness and safety of intravenous iloprost for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. Indian Pediatr.2013;50(10):934-8.
- [ 53 ] LAZAR DA, CASS DL, OLUTOYE OO, WELTY SE, FERNANDESCJ, RYCUS PT et al. The use of ECMO for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a decade of experience. J Surg Res 2012;177(2):263-7.
- [ 54 ] KONDURI GG, BAKHUTASHVILI I, EIS A, AFOLAYAN A. Antenatal betamethasone improves postnatal transition in late preterm lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatr Res. 2013;73(5):621-9.