



**HAL**  
open science

# **L' hypertension pulmonaire du nouveau-né en réanimation néonatale : une étude épidémiologique au centre hospitalier de Rouen**

Cloé Guilbert

## ► **To cite this version:**

Cloé Guilbert. L' hypertension pulmonaire du nouveau-né en réanimation néonatale : une étude épidémiologique au centre hospitalier de Rouen. Médecine humaine et pathologie. 2023. <dumas-04394400>

**HAL Id: dumas-04394400**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04394400v1>**

Submitted on 15 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

ANNEE 2023

N°

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'État)

**Par**

**Cloé GUILBERT**

**Née le 24 Février 1995 au Havre**

Présentée et soutenue publiquement le 13 Octobre 2023

**L'HYPERTENSION PULMONAIRE DU NOUVEAU-NE EN  
REANIMATION NEONATALE : UNE ETUDE  
EPIDEMIOLOGIQUE AU CENTRE HOSPITALIER DE ROUEN**

**PRESIDENT DU JURY :** Monsieur le Professeur Stéphane MARRET

**DIRECTRICE DE THESE :** Madame le Docteur Lucile TZAROUKIAN

**MEMBRES DU JURY :** Monsieur le Professeur Fabrice BAUER

Monsieur le Docteur Thibault PLOUCHART

Madame le Docteur Farah EL-YOUSSEF

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2022 - 2023**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**  
**Professeur Agnès LIARD**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Digestive
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Florian <b>CLATOT</b>	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie

Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CHB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mme Julie <b>GUEUDRY</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier <b>GULLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Florian <b>GUISIER</b>	HCN	Pneumologie
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne

Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Sébastien	CB	Radiothérapie
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HCN	Rhumatologie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mme Elodie <b>ALESSANDRI-GRADT</b>	HCN	Virologie
Mr Kévin <b>ALEXANDRE</b>	HCN	Maladies Infectieuses et Tropicales
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Damien <b>COSTA</b>	HCN	Parasitologie
Mr Pierre <b>DECAZES</b>	CB	Médecine Nucléaire
Mr Maxime <b>FONTANILLES</b>	GHH	Oncologie Médicale
M. Vianney <b>GILARD</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Sébastien <b>MIRANDA</b>	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
M. Abdellah <b>TEBANI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Noémie <b>MARIE</b>	UFR	Communication
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais
Mme Cécile <b>POTTIER-LE GUELLEC</b>	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta <b>AL ZALLOUHA</b>	Toxicologie
Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	Chimie Organique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b> (MCU-PH)	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Sandrine <b>DAHYOT</b>	Bactériologie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla <b>EL GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mr Chervin <b>HASSEL</b>	Virologie
Mme Maryline <b>LECOINTRE</b>	Physiologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie

Mme Marine <b>MALLETER</b>	Biologie Cellulaire
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy <b>RAZAKANDRAINIBÉ</b>	Parasitologie
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique

### PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie officinale
M. Damien <b>SALAUZE</b>	Pharmacie industrielle

### PAU-PH

M. Mikaël <b>DAOUPHARS</b>	Pharmacie
M. Pierre <b>BOHN</b>	Radiopharmacie

### PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

### ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric <b>BARAT</b>	Pharmacie
M. Guillaume <b>FEUGRAY</b>	Biochimie Générale
M. Henri <b>GONDÉ</b>	Pharmacie
M. Paul <b>BILLOIR</b>	Hématologie
M. Romain <b>LEGUILLON</b>	Pharmacie
M. Thomas <b>DUFLOT</b>	Pharmacologie
Mme Alice <b>MOISAN</b>	Virologie

### ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Chaïma <b>EZZINE</b>	Pharmacologie
M. Abdelmounaim <b>MOUHJIR</b>	Informatique Bio-informatique
M. Olivier <b>PERRUCHON</b>	Pharmacognosie
M. Maxime <b>GRAND</b>	Bactériologie

<b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (PU-MG) UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Lucille **PELLERIN** UFR Médecine Générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Julien **BOUDIER** UFR Médecine Générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mme Ségolène **GUILLEMETTE** UFR Médecine Générale

Mr Frédéric **RENOU** UFR Médecine Générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar) Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med) Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med) Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mr Jonathan **BRETON** (med) Nutrition

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med) Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** (med) Neurosciences (Néovasc)

M. Sylvain **FRAINEAU** (med) Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (med) Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mme Rachel **LETELLIER** (med) Physiologie

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med) Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric **PASQUET** Sciences du langage, orthophonie

Mme Anne-Sophie **PEZZINO** Orthophonie

Mme Christine **RONDANINO** (med) Physiologie de la reproduction

Mr Youssan Var **TAN** Immunologie

Mme Isabelle **TOURNIER** (med) Biochimie (UMR 1079)

### **DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

# REMERCIEMENTS

---

**A Monsieur le Professeur MARRET**, c'est un honneur pour moi de vous avoir en tant que Président du Jury de ma thèse. Vous m'avez accompagnée du début à la fin de mon internat. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect et de mes sincères remerciements.

**A Monsieur le Professeur BAUER**, je suis honorée que vous soyez dans ce jury. Merci pour votre disponibilité et pour avoir accepté de juger ce travail.

**A Thibault PLOUCHART**, merci d'avoir été le meilleur chef de clinique possible, merci pour ta bienveillance constante, pour ce que tu m'as appris et pour me faire l'honneur d'être mon jury de thèse aujourd'hui.

**A Farah EL-YOUSSEF**, merci d'avoir pris de ton temps pour participer à ce jury et pour l'intérêt que tu portes à ce travail.

**A Lucile TZAROUKIAN**, merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour tes conseils, ta bienveillance, ta patience et ta disponibilité, que ce soit en stage ou au cours de ce travail. J'ai hâte de travailler de nouveau avec toi pendant les 6 prochains mois.

\*

**A mes parents**, merci d'avoir fait de moi celle que je suis aujourd'hui. Papa, merci pour les rock'n'roll, les chansons à tue-tête, les traditions familiales et les chihuahuas.

Maman, merci de toujours avoir été présente pour moi, encore plus pendant ces années difficiles, ton soutien a été le plus important de tous. Je ne saurais dire combien je suis reconnaissante pour tous ce que tu as fait pour moi et pour nous.

**A mon frère et ma sœur**, Léa, merci d'être le meilleur graton du monde et de supporter mes câlins, Romain, malgré tout tu as toujours été un modèle, merci de nous avoir donné une Tatie en or. Je vous aime.

**A Stéphane**, merci de nous avoir accueilli comme si nous étions ta famille, merci de toujours être présent quand j'en ai besoin.

**A mon Papy chéri**, merci de faire de Bormes un point de ralliement pour nous tous, tu es notre pilier, merci pour tout l'amour et le soutien que vous nous avez donné avec Mamie, sans vous je n'aurais surement pas réussi cette première année.

**A ma Mamou adorée**, merci de m'avoir transmis, avec Papou, cette envie d'aider les autres, ce goût des bonnes choses et de la fête, les moments avec vous sont inestimables.

\*

**A Boris**, merci pour les 7 années d'amitié et surtout pour ces 2 dernières d'amour inconditionnel. Je continue de m'étonner chaque jour de cette chance de t'avoir, tout est plus facile à tes côtés, merci de toujours me soutenir, merci d'être toi. Vivement la suite.

\*

**A Lucie**, je remercie ce 2 septembre 2014 où tu t'es assise à côté de moi, on ne s'est plus quitté depuis. Nos différences font notre force, merci pour tout ce que tu m'as apporté.

**A Charlotte**, merci pour cette amitié si précieuse, de m'avoir toujours soutenue dans mes décisions mêmes les plus folles. Tu sais tout de moi et je serai toujours là pour toi.

**A Marion et Jules**, papa et maman, merci à vous deux de prendre soin de moi depuis 10 ans, je ne compte plus les dimanches après-midi passés sur votre canapé avec Sebastian. Merci Marion d'être une amie si fidèle et de m'aider à garder les pieds sur terre.

**A Marie-Hélène**, mon amie depuis presque toujours, sans toi je n'en serais jamais arrivée là. Merci pour les journées à la BU, les petits plats de Jean-Luc, les mois de révision, les idioties depuis 25 ans, merci pour tout.

**A Fanny**, ma coloc, 2 ans de rigolade, parfois de chamailleries, mais toujours de l'amour et on sera toujours là l'une pour l'autre, c'est finalement ça, une sœur de cœur.

**A Victorine et Éléonore**, les deux dernières Machupichettes, à toutes ces aventures vécues ensemble, vous nous manquez, vivement les prochaines !

**A Juliette et Domitille**, l'internat nous a rapproché et j'ai une chance incroyable d'avoir deux personnes comme vous dans ma vie aujourd'hui, j'espère pour longtemps.

**A Marie, Elodie, Juliette et Camilia**, vous avez rendu ce premier semestre havrais inoubliable et on a poursuivi le reste de l'internat sur cette même lancée, merci à vous.

**A Grégoire**, merci de faire rayonner cette bonne humeur partout où tu es, merci d'avoir embelli mon année de D4 et celles qui ont suivies.

**A Toto, Simon, Rami, Apo** et à tous les dragons, quelle belle équipe on a formé. J'ai passé des moments incroyables avec vous.

**A Claire et Clarisse**, mes femmes, merci d'être si solaires et d'égayer chaque instant passé avec vous.

**A toutes les belles personnes** que j'ai rencontrées pendant l'internat, Nico, Louis, Hasan, Alex, Laura, Ela, Guillaume, Raphaël, Claire, Alma, Julie, Popo merci pour les soirées endiablées ; Max et Momo merci pour les week-ends de folie.

**A tous les cointernes** avec qui j'ai parcouru ce chemin : Coco, Lamia et Timothée, vous avez rendu ce stage plus doux ; Anthony et Adrien, ce semestre de défilés de mode et de courses à pied était mémorable ; Marinette, Clairette, Boubou et Hélène, on ne pouvait rêver meilleure équipe, toujours une pour faire des conneries !

\*

**A tous les chefs** qui m'ont aidée à devenir grande, Catherine, Dana et l'équipe d'Elbeuf ; Damien et l'équipe du Havre ; Sophie, Aurélie, Thibault, Lucile et l'équipe de néonate ; JB et toute l'équipe de réa d'Elbeuf, merci pour votre enseignement et votre patience.

\*

# TABLE DES MATIERES

---

<b>ABREVIATIONS .....</b>	<b>18</b>
<b>I INTRODUCTION.....</b>	<b>20</b>
I.1 Généralités et définitions .....	20
I.2 Épidémiologie.....	21
I.3 Étiologies .....	22
I.4 Physiopathologie de l'HTP du nouveau-né .....	24
I.4.1 Circulation fœtale et adaptation à la vie extra-utérine .....	24
I.4.2 Mécanismes de l'hypertension pulmonaire.....	24
I.4.2.1 Voie du NO et du GMPc.....	25
I.4.2.2 Voie de la PGI2 et de l'AMPc .....	26
I.4.2.3 Voie de l'endothéline 1 .....	27
I.4.3 Évolution de l'hypertension pulmonaire.....	28
I.5 Diagnostic de l'HTP du nouveau-né .....	29
I.5.1 Clinique.....	29
I.5.2 Paraclinique.....	29
I.5.2.1 La radiographie thoracique .....	29
I.5.2.2 Cathétérisme cardiaque .....	29
I.5.2.3 L'échocardiographie transthoracique .....	30
I.6 Prise en charge .....	31
I.6.1 Principes généraux de la prise en charge.....	31
I.6.2 Principaux traitements spécifiques .....	32
I.6.2.1 Voie du NO et du GMPc.....	33
I.6.2.2 Voie de la PGI2 et de l'AMPc .....	35
I.6.2.3 Voie de l'endothéline 1 .....	36
<b>II MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>37</b>
II.1 Objectif de l'étude.....	37
II.2 Caractéristiques générales de l'étude.....	37
II.3 Critères d'inclusion et d'exclusion .....	37
II.4 Méthodes de recueil .....	38
II.5 Données recueillies .....	38
II.6 Analyses statistiques .....	38

<b>III</b>	<b>RESULTATS.....</b>	<b>39</b>
III.1	Analyse descriptive de la population .....	39
III.1.1	Données démographiques et périnatales .....	39
III.1.2	Étiologies de l’HTP et les comorbidités associées.....	41
III.1.3	L’évaluation échocardiographique.....	42
III.1.4	Prise en charge .....	43
III.1.5	Devenir des patients.....	44
III.2	Analyse univariée selon le décès.....	46
III.3	Analyse multivariée .....	47
<b>IV</b>	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>48</b>
<b>V</b>	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>56</b>
<b>VI</b>	<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>58</b>
<b>VII</b>	<b>Liste des figures .....</b>	<b>58</b>
<b>VIII</b>	<b>REFERENCES.....</b>	<b>59</b>
<b>IX</b>	<b>ANNEXES .....</b>	<b>67</b>
	<b>RESUME .....</b>	<b>68</b>

## ABREVIATIONS

---

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ARE : Antagoniste des récepteurs de l'endothéline

BiPAP : Bilevel positive airway pressure

CA : Canal artériel

CEC : Circulation extracorporelle

CPAP : Continuous positive airway pressure

DBP : Dysplasie broncho-pulmonaire

ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation

ET-1 : Endothéline 1

ETT : Échographie trans-thoracique

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

FR : Fraction de raccourcissement

GMPc : Guanosine monophosphate cyclique

GTP : Guanosine triphosphate

HPPN : Hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

HTP : Hypertension pulmonaire

IVC : intraveineux continu

MMH : Maladie des membranes hyalines

NO : Monoxyde d'azote

NOi : Monoxyde d'azote inhalé

NOS : NO synthase

OHF. : Oscillations à hautes fréquences

PaO<sub>2</sub> : Pression partielle artérielle en oxygène

PAPm : Pression artérielle pulmonaire moyenne

PAPO : Pression artérielle pulmonaire d'occlusion

PAPs : Pression artérielle pulmonaire systolique

PDE : Phosphodiesterase

PGG<sub>2</sub> : Prostaglandines G<sub>2</sub>

PGH<sub>2</sub> : Prostaglandines H<sub>2</sub>

PGI2 : Prostaglandine I2  
POD : Pression oreillette droite  
Popp : Pression d'opposition  
Qp : Débit sanguin pulmonaire  
Qs : Débit sanguin systémique  
RVP : Résistances vasculaires pulmonaires  
SA : Semaine d'aménorrhée  
sGC : Guanosine triphosphate soluble  
T21 : Trisomie 21  
TAPSE : Tricuspid annular plane systolic excursion  
TXA2 : Thromboxane 2  
VD : Ventricule droit  
VG : Ventricule gauche  
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

# I INTRODUCTION

---

L'hypertension pulmonaire (HTP), correspondant à une augmentation des pressions artérielles pulmonaires, est une maladie sévère, multifactorielle, touchant les adultes et les enfants et dont les causes diffèrent selon l'âge. L'HTP a une présentation clinique qui peut varier selon l'étiologie et est diagnostiquée par échocardiographie ou cathétérisme cardiaque. La morbi-mortalité, toutes causes confondues, peut être importante en l'absence de prise en charge.

La particularité de l'HTP du nouveau-né est, qu'à la naissance, lors de l'adaptation à la vie extra-utérine, les pressions pulmonaires restent élevées, puis se normalisent progressivement dans les quelques heures à quelques jours qui suivent la naissance, rendant sa définition plus difficile.

Récemment, de grands progrès concernant la compréhension de la physiopathologie et le développement de nouveaux traitements ont été réalisés. La littérature est vaste concernant les caractéristiques épidémiologiques de l'HTP de l'enfant et de l'adulte, cependant, il existe peu d'études sur l'HTP néonatale. Nous avons donc souhaité recueillir des données épidémiologiques de l'HTP des nouveau-nés hospitalisés dans l'unité de réanimation pédiatrique et néonatale du CHU de Rouen sur les 10 dernières années.

## I.1 Généralités et définitions

L'hypertension pulmonaire a été définie en 1973 lors du premier symposium mondial de l'OMS comme une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure ou égale à 25 mmHg mesurée au cathétérisme cardiaque droit (1).

La définition a été mise à jour par le 6<sup>ème</sup> symposium mondial à Nice en 2018 telle qu'une PAPm supérieure ou égale à 20 mmHg. Elle inclut également un indice de résistance vasculaire pulmonaire (RVPI) supérieur ou égal à 3 unités Wood/m<sup>2</sup> (2). Bien que cette définition soit la même que chez l'adulte, il existe des différences, notamment concernant la présentation clinique et les étiologies.

Les différentes causes d'HTP sont réparties selon leurs mécanismes physiopathologiques en cinq groupes, également mis à jour lors du 6<sup>ème</sup> symposium mondial. L'hypertension

artérielle pulmonaire (groupe 1 de la classification de Nice) est définie par une PAPm supérieure ou égale à 20 mmHg et une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) inférieure ou égale à 15 mmHg avec un débit cardiaque normal ou diminué. La PAPO reflète la pression dans l'oreillette gauche et est obtenue par cathétérisme cardiaque droit. (2) Les groupes et étiologies seront détaillés ci-dessous.

## **I.2 Épidémiologie**

Plusieurs études nationales et internationales ont permis d'affiner l'épidémiologie de l'HTP en pédiatrie, cependant il existe peu de données sur l'épidémiologie néonatale.

L'incidence estimée de l'hypertension pulmonaire, toutes causes confondues, a été rapportée à 4,03 cas par million d'enfants par an en Espagne (3), et jusqu' 63,7 cas par million d'enfants par an aux Pays-Bas (4), avec une prévalence de 20 à 40 cas par million. L'incidence de l'hypertension pulmonaire du nouveau-né varie entre 1,8 et 4,6 cas pour mille naissances vivantes. (5,6)

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), correspondant au groupe 1, a une incidence estimée entre 2,5 et 8,1 cas par million d'enfants par an et une prévalence entre 14 et 32 cas par million (7). Dans ce groupe, l'HTAP liée aux cardiopathies congénitales et l'HTAP idiopathiques sont les plus fréquentes avec respectivement une incidence de 1,87 – 2,2 et 0,5 – 0,9 cas par million d'enfants par an et une prévalence de 10 – 15 et 2 – 6 cas par million. La proportion d'HTAP liée aux cardiopathies congénitales varie selon les études entre 24 et 72%, de même pour l'HTAP idiopathique qui représente entre 23 et 60% des HTP du groupe 1. Environ 6% des HTAP sont liées aux maladies du tissu conjonctif, associées au VIH ou liées à une hypertension portale (4).

Concernant les autres catégories d'HTP, le groupe 2 représente environ 5%, le groupe 3, 8 à 13% et les groupes 4 et 5 moins de 1% (4,8,9). Seule une étude française réalisée à l'hôpital Necker estime une proportion plus élevée d'HTP du groupe 5 à 7,5% (10).

Le ratio garçon/fille était de 1:1 dans le registre espagnol et de 1,1:1 dans une étude française (3,9). Ces résultats différaient du registre TOPP (11) qui recensait 59% de filles et de l'étude de Moledina et al au Royaume-Uni (12), qui ne concernait que l'HTAP idiopathique, avec 63% de filles (3,11).

La plupart des études étant menées sur une population pédiatrique, on retrouve un âge moyen au diagnostic à 4,3 ans en Espagne et en France, avec un âge médian à 7 ans dans le registre TOPP. La majorité des enfants avait moins de 2 ans au diagnostic (3,10,11).

En pédiatrie, l'hypertension pulmonaire est une pathologie sévère avec un taux de mortalité annuel à 7,6% et une survie médiane inférieure à 1 an en l'absence de traitement (12). Concernant le pronostic, le taux de survie à 1 an du diagnostic a été estimé à 80-89%, à 3 ans à 74-84% et à 5 ans à 75% dans les études espagnoles et britanniques (3,12). On note un taux de survie plus important en cas d'HTAP et une meilleure survie médiane pour les HTAP associées aux cardiopathies congénitales (11,7 ans) que pour les HTAP idiopathiques (2,7 ans) (4).

Concernant l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né, des facteurs de risques anténataux et périnataux ont été identifiés tels qu'une obésité maternelle, un diabète antérieur ou gestationnel, une hypertension artérielle préexistante ou une pré-éclampsie, un asthme ou un tabagisme actif chez la mère, une prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, une naissance par césarienne, une souffrance fœtale, une macrosomie ou un petit poids pour l'âge gestationnel (6,13–15).

### **I.3 Étiologies**

Les différentes étiologies de l'hypertension pulmonaire sont séparées en cinq groupes suivant leurs mécanismes physiopathologiques (Annexe 1). Ces groupes sont les mêmes que chez l'adulte, mais certaines causes sont spécifiques à l'enfant (2). Cependant, notre étude s'intéresse à l'HTP néonatale et ne concerne donc qu'une partie des causes ci-dessous.

Le groupe 1 concernant les hypertensions artérielles pulmonaires est le plus fréquent. Parmi celles-ci, l'HTAP idiopathique est définie comme une HTAP sans cause identifiable qui entraîne un remodelage vasculaire pulmonaire. L'HTAP héréditaire implique de multiples mutations génétiques dont la mutation du récepteur de la protéine morphogénique osseuse de type 2 (BMPR2) ou la mutation du gène TBX4.

L'HTAP peut être causée par des médicaments et toxines ou être associée à différentes maladies comme les maladies du tissu conjonctif, le VIH, l'hypertension portale, la schistosomiase ; ou associée à une atteinte significative capillaire ou veineuse (maladie pulmonaire veino-occlusive et hémangiomatose capillaire pulmonaire). D'autres causes fréquentes de l'HTAP sont les cardiopathies congénitales. Dans ce premier groupe, on distingue l'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN) qui entraîne un shunt droit – gauche à travers le canal artériel ou le foramen ovale perméable. Elle peut être liée à divers phénomènes comme une inhalation méconiale, une infection néonatale bactérienne précoce, un syndrome de détresse respiratoire, une hypoplasie pulmonaire. Enfin, une dernière catégorie a été décrite dans la classification de 2018 comme étant un sous-ensemble de patients répondeurs à long terme aux inhibiteurs calciques oraux.

L'HTP du groupe 2 est la seule à être post-capillaire, c'est-à-dire liée à une augmentation de la pression dans l'oreillette gauche (PAPO > 15 mmHg), transmise ensuite aux veines, capillaires et artères pulmonaires. Les causes en sont les cardiopathies gauches, qu'elles soient à fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) conservée ou non, dues à des valvulopathies ou à des coronaropathies.

Le groupe 3 concerne également des étiologies courantes, liées à une atteinte du parenchyme pulmonaire et/ou une hypoxie. Cette catégorie regroupe des maladies pulmonaires obstructives ou restrictives, les causes d'hypoxies chroniques comme le syndrome d'apnée du sommeil ou l'hypoxie hypobare, les causes d'hypoxie aiguë et les pathologies du développement pulmonaire (hypoplasie pulmonaire, hernie diaphragmatique congénitale, dysplasie alvéolo-capillaire, dysplasie broncho-pulmonaire).

Des étiologies moins fréquentes forment le groupe 4, l'HTP due à une obstruction artérielle pulmonaire, notamment l'HTP thromboembolique chronique.

Enfin, le groupe 5 correspond aux étiologies inconnues ou aux mécanismes multifactoriels.

## **I.4 Physiopathologie de l'HTP du nouveau-né**

### **I.4.1 Circulation fœtale et adaptation à la vie extra-utérine**

La circulation pulmonaire fœtale est un système à hautes pressions caractérisé par des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) élevées et un débit sanguin faible (16). L'augmentation des RVP est liée à une absence d'interface gaz/liquide, une PaO<sub>2</sub> fœtale basse (20-22 mmHg) et une production accrue de médiateurs vasoconstrictifs. Ces résistances vasculaires dévient le débit du ventricule droit (VD) vers l'aorte via le canal artériel, laissant seulement 10% du débit cardiaque vers la circulation pulmonaire (17). Les échanges gazeux sont alors assurés par le placenta.

L'adaptation à la vie extra-utérine correspond au passage d'une circulation pulmonaire à hautes pressions vers un système à basses pressions. En effet, à la naissance, le clampage du cordon supprime la circulation placentaire augmentant ainsi la pression artérielle systémique (18), et les résistances vasculaires pulmonaires chutent rapidement grâce à plusieurs mécanismes. L'augmentation de la PaO<sub>2</sub>, d'environ 25 à 90 mmHg dans les premières minutes de vie, entraîne la production prédominante de médiateurs vasodilatateurs (19). D'autre part, la majoration des forces de cisaillement par distension mécanique pulmonaire et par l'augmentation du débit pulmonaire est également un puissant stimulus pour la synthèse de médiateurs vasodilatateurs (20,21). Ainsi a lieu une inversion des shunts fœtaux et le débit pulmonaire est multiplié par dix.

L'hypertension pulmonaire néonatale résulte de la défaillance d'un de ces mécanismes adaptatifs avec la persistance de RVP élevées et de shunts droit – gauche par le canal artériel ou le foramen ovale, entraînant une hypoxémie sévère.

### **I.4.2 Mécanismes de l'hypertension pulmonaire**

La pression artérielle pulmonaire moyenne résulte du produit du débit pulmonaire (Q<sub>p</sub>) par les résistances vasculaires pulmonaires, auquel on ajoute la pression d'opposition (P<sub>opp</sub>) qui correspond à la somme de la pression dans l'oreillette gauche et la pression alvéolaire. Ainsi, PAP<sub>m</sub> = (Q<sub>p</sub> x RVP) + P<sub>opp</sub> (16).

L'hypertension pulmonaire peut donc provenir d'une augmentation des RVP par diminution du diamètre artériel ou du volume du lit vasculaire ; d'une augmentation du débit pulmonaire par hyperdébit lié à un shunt gauche – droit ; d'une augmentation de la pression d'opposition dans le cas d'HTP post-capillaire avec pathologie du cœur gauche (22).

Bien que les étiologies soient variées, les mécanismes pathologiques restent les mêmes avec une dysfonction endothéliale entraînant une vasoconstriction, un remodelage vasculaire puis des thromboses in situ (16,23). L'altération de la fonction endothéliale conduit à un déséquilibre entre la production de médiateurs vasoconstricteurs, mitogènes et proagrégants et de médiateurs vasodilatateurs, antiprolifératifs et antiagrégants (24).

Il existe 3 grandes voies de signalisation qui sont atteintes dans l'HTP, dont la compréhension, bien qu'incomplète, a permis le développement des thérapies ciblées :

- Voie du monoxyde d'azote (NO) et de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc).
- Voie de la prostaglandine I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) et de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc).
- Voie de l'endothéline 1 (ET-1).

#### *1.4.2.1 Voie du NO et du GMPc*

Le NO endogène est produit par la cellule endothéliale à partir de la L-arginine via la NO synthase (NOS) (25). Il stimule la guanylate cyclase soluble (sGC) dans les cellules musculaires lisses qui transforme la guanosine triphosphate (GTP) en guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Cette dernière active des protéines kinases G qui diminuent les concentrations de calcium intracellulaire provoquant une relaxation des cellules musculaires lisses vasculaires. De plus, le NO inhibe la prolifération de ces cellules musculaires lisses ainsi que l'agrégation plaquettaire et la thrombose (23,25).

Dans l'HTP, il existe une diminution de l'expression et de la fonction de la NOS endothéliale, entraînant une moindre production de NO et de GMPc (26).

Par ailleurs, la phosphodiesterase 5 joue un rôle important dans cette voie de signalisation. Les phosphodiesterases (PDE) sont des enzymes qui dégradent les nucléotides cycliques, GMPc et AMPc. La PDE5 est spécifique de la GMPc qu'elle dégrade en guanosine monophosphate (GMP) diminuant ainsi le taux de GMPc dans la cellule musculaire lisse (26).

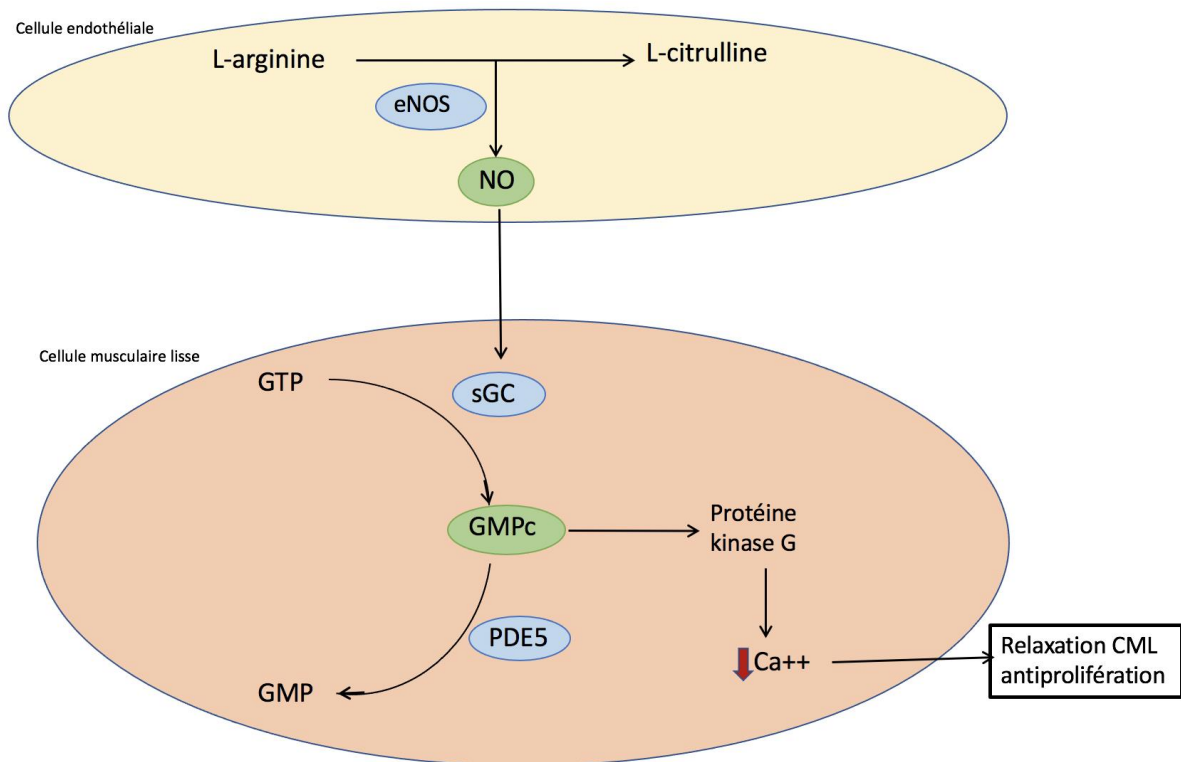


Figure n°1 : voie de signalisation du NO/GMPc.

#### 1.4.2.2 Voie de la PGI<sub>2</sub> et de l'AMPc

La phospholipase A libère l'acide arachidonique des phospholipides membranaires qui est ensuite métabolisé par les isoenzymes COX-1 et COX-2 en prostaglandines G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) et H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>). La PGH<sub>2</sub> est convertie soit en thromboxane 2 (TXA<sub>2</sub>) dans les plaquettes, soit en PGI<sub>2</sub> dans les cellules endothéliales. Cette dernière active un récepteur de surface cellulaire I-prostanoïde (IP) qui stimule l'adénylcyclase entraînant une augmentation du taux d'AMPc intracellulaire et l'activation de la protéine kinase A, qui diminue le taux de calcium intracellulaire. Cette cascade conduit à une relaxation des muscles lisses et une vasodilatation. De plus, la PGI<sub>2</sub> inhibe l'agrégation plaquettaire et la prolifération des cellules musculaires lisses et produits des effets anti-inflammatoires et anti-thrombotiques. Par ailleurs, l'AMPc est dégradée par la PDE3. Celle-ci est inhibée par le GMPc (21,23).

Dans l'HTP, la conversion de PGH<sub>2</sub> se fait préférentiellement vers la TXA<sub>2</sub> qui conduit à une agrégation plaquettaire, une vasoconstriction et une prolifération cellulaire (22).

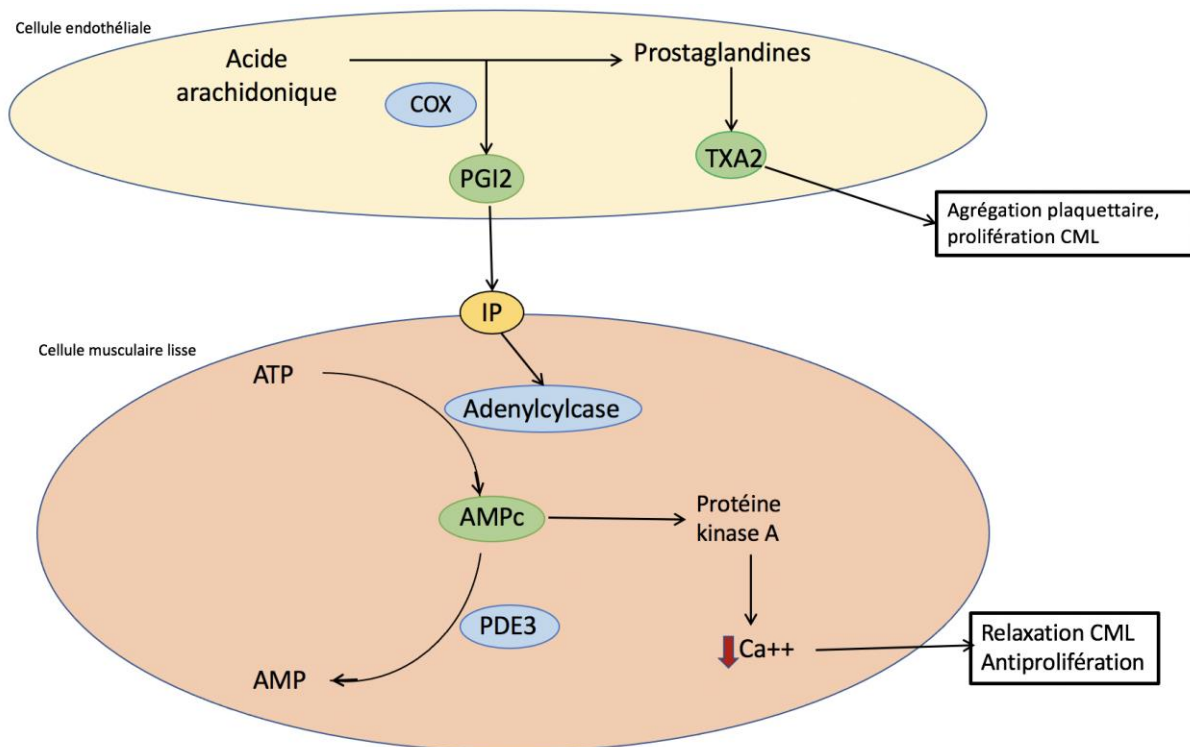


Figure n°2 : voie de signalisation de la PGI2/AMPC.

#### 1.4.2.3 Voie de l'endothéline 1

L'HTP est associée à une activation du système de l'endothéline-1 (ET-1) qui est un puissant vasoconstricteur endogène. L'ET-1 est synthétisée par la cellule endothéliale vasculaire via des enzymes de conversion, et agit sur les récepteurs ETA et ETB. L'ETA, située sur les cellules musculaires lisses, favorise la vasoconstriction et la prolifération cellulaire par augmentation du calcium intracellulaire. L'ETB est présent sur les cellules musculaires lisses, où il produit les mêmes effets que l'ETA, mais aussi sur les cellules endothéliales, où il favorise la vasodilatation et diminue le remodelage vasculaire par libération du NO et de PGI2. Par ailleurs, il exerce un rétrocontrôle négatif sur la synthèse de ET-1 et augmente sa clairance. Un blocage sélectif de ETB entraîne donc une vasoconstriction (27).

Dans l'HTP, les taux plasmatiques d'ET1 et l'expression d'ET1 dans les cellules endothéliales vasculaires sont augmentés (28,29).

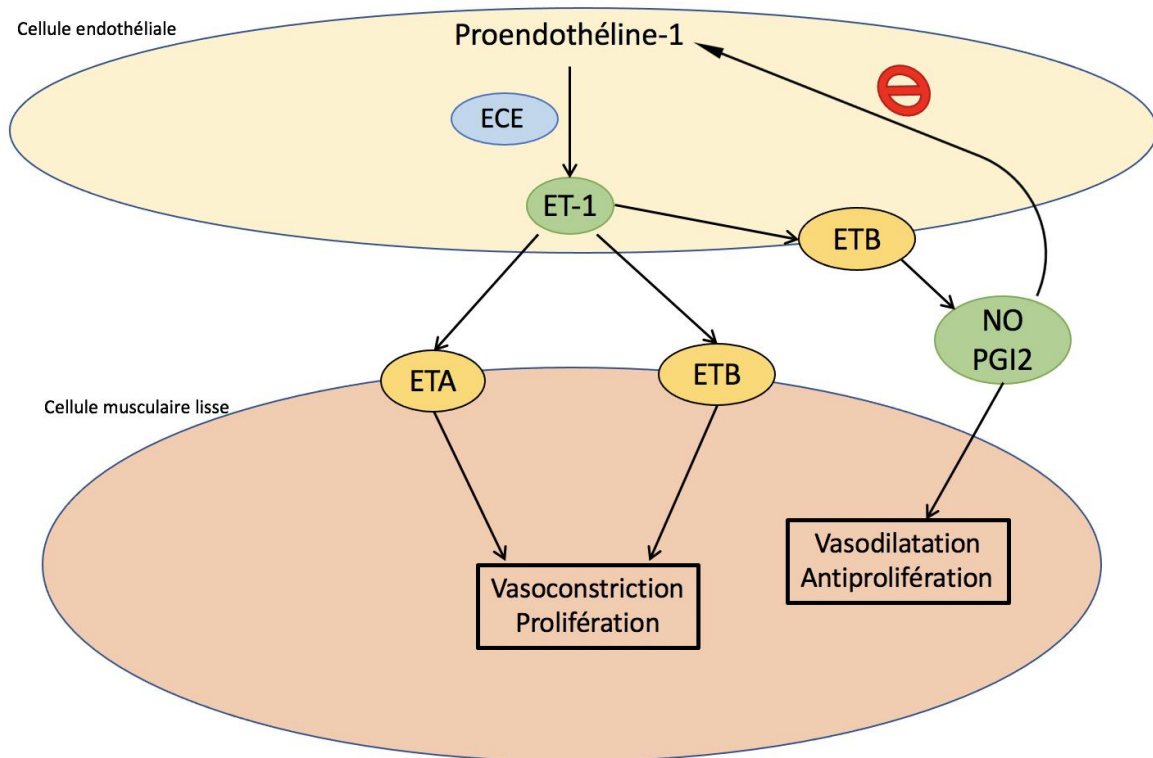


Figure n°3 : voie de signalisation de l'endothéline 1.

### 1.4.3 Évolution de l'hypertension pulmonaire

Les conséquences d'une HTP sont une hypertrophie du ventricule droit lorsqu'elle est chronique ou une dilatation de celui-ci lorsqu'elle est aiguë par augmentation du volume d'éjection télédiastolique et de la post-charge. Cette dilatation entraîne une majoration de la consommation d'oxygène du myocarde, une diminution du débit sanguin coronarien et du volume d'éjection ventriculaire droit puis une dysfonction systolique et diastolique (16).

Bien que le ventricule gauche (VG) ne soit pas directement affecté, la dilatation du ventricule droit (VD) et le déplacement du septum interventriculaire au dépend du VG diminue son remplissage, le volume d'éjection et donc le débit cardiaque systémique (22).

Par ailleurs, la persistance d'un shunt droit – gauche induit une hypoxémie réfractaire mais peut diminuer le travail du cœur droit et améliorer le débit dans la circulation systémique.

## **I.5 Diagnostic de l'HTP du nouveau-né**

### **I.5.1 Clinique**

En pédiatrie, la présentation clinique de l'HTP peut être variée et dépendre de l'étiologie sous-jacente.

Chez le nouveau-né, elle se présente par une labilité de la saturation artérielle en oxygène et de l'oxygène-dépendance ou une cyanose qui peuvent apparaître secondairement avec des signes plus ou moins marqués de détresse respiratoire (30). On peut observer une différentielle de saturation en oxygène en sus-ductal et en sous-ductal de plus de 10% témoignant de la présence d'un shunt droit – gauche par le canal artériel (31).

L'auscultation révèle parfois un éclat du deuxième bruit cardiaque et un souffle d'insuffisance tricuspide ou pulmonaire (32).

### **I.5.2 Paraclinique**

#### *I.5.2.1 La radiographie thoracique*

La radiographie peut être utile pour différencier une maladie pulmonaire parenchymateuse primitive d'une étiologie non pulmonaire. De plus, une hypoxémie exagérée par rapport à la gravité de l'atteinte pulmonaire radiographique fera évoquer une HTP néonatale idiopathique (32).

#### *I.5.2.2 Cathétérisme cardiaque*

Le cathétérisme cardiaque invasif est la méthode de référence pour confirmer le diagnostic de l'hypertension pulmonaire, permettant la mesure de la pression artérielle pulmonaire et des résistances vasculaires (33,34). Il permet de définir la nature de l'HTP, de stratifier le risque et de réaliser un test de vaso-réactivité aiguë, fournissant des données sur la prise en charge, le pronostic et l'efficacité des stratégies thérapeutiques (34,35).

Cependant, c'est une méthode invasive nécessitant une anesthésie générale ou une sédation vigile et comportant des risques de complications, notamment chez l'enfant instable ou chez le nouveau-né (33). Pour cette raison, le cathétérisme cardiaque n'est pas réalisé chez le nouveau-né. Le diagnostic repose alors sur des données échographiques.

Plusieurs études ont montré une bonne corrélation des données recueillies par échocardiographie pour le diagnostic de l'HTP avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 72% (36).

### *1.5.2.3 L'échocardiographie transthoracique*

L'échographie transthoracique (ETT) reste donc l'outil de diagnostic le plus utilisé. Elle est non invasive, accessible et peu coûteuse. Cependant, les mesures manquent de fiabilité et de reproductibilité d'un opérateur à un autre.

En mode 2D, elle élimine une éventuelle cardiopathie anatomique (32). On peut observer une dilatation ou une hypertrophie du ventricule droit ainsi que la géométrie septale permettant d'évaluer la pression systolique du VD. Lorsque le septum interventriculaire est bombant ou paradoxal, il est témoin d'une pression supra-systémique dans le VD (37).

En mode doppler, plusieurs indices permettent d'étudier les pressions pulmonaires. La vitesse maximale du flux d'une insuffisance tricuspide estime les pressions pulmonaires systoliques par la formule simplifiée de Bernoulli où la PAPs =  $(4 \times V_{\max}^2) + \text{POD}$ . La pression de l'oreillette droite (POD) est estimée par le diamètre de la veine cave inférieure et la présence d'un collapsus inspiratoire (38). De la même manière, une insuffisance pulmonaire permet une estimation de la PAPm. Elle peut également être calculée à partir de la PAPs par la formule  $0,61 \times \text{PAPs} + 2 \text{ mmHg}$  (39).

Le temps d'accélération du flux dans les artères pulmonaires est quant à lui inversement corrélé à la PAPm (33,40).

L'aspect du flux doppler à travers le canal artériel indique le caractère supra-systémique des PAP lorsqu'il est droit – gauche ou isosytémique s'il est bidirectionnel. La présence d'un shunt droit – gauche exclusif est prédicteur indépendant de décès (41,42).

La fonction du ventricule droit est évaluée par la mesure de l'excursion systolique du plan annulaire tricuspide (TAPSE). Une diminution du TAPSE a une spécificité élevée pour une dysfonction du VD (43) et était retrouvée chez les nouveau-nés atteints d'HPPN décédés ou ayant nécessité une oxygénation par membrane extracorporelle ECMO (42).

La fonction systolique du ventricule gauche est estimée par la fraction de raccourcissement (FR) et la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). Les nourrissons

atteints d'HTP dont la taille et la fonction du VG sont diminuées présentent un risque de mortalité accru et sont plus susceptibles d'avoir besoin de thérapies avancées (44).

## **I.6 Prise en charge**

Il existe peu d'essais cliniques randomisés pour évaluer les traitements de l'HTP dans la population pédiatrique, la plupart des données sont extrapolées d'études chez l'adulte ou de séries de cas d'utilisation hors autorisation de mise sur le marché.

### **I.6.1 Principes généraux de la prise en charge**

Le premier axe de prise en charge de l'hypertension pulmonaire consiste en la limitation des facteurs pouvant majorer les résistances vasculaires pulmonaires tels que l'hypoxémie, l'hypercapnie, l'acidose (21).

Une optimisation de la ventilation doit viser un recrutement pulmonaire et une ventilation alvéolaire adéquate afin d'éviter les shunts intra-pulmonaires (45). On pourra ainsi utiliser du surfactant exogène ou une ventilation par oscillations à hautes fréquences (OHF) (21).

L'hypoxie alvéolaire augmente les résistances vasculaires pulmonaires, on utilise donc des concentrations élevées d'oxygène pour corriger l'hypoxémie et inverser la vasoconstriction pulmonaire. Cependant, l'hyperoxie aiguë augmente le stress oxydatif et la production de radicaux libres dans les cellules endothéliales et musculaires lisses, induisant une vasoconstriction (46). Ainsi, une  $PaO_2 > 100$  mmHg n'entraînant pas de vasodilatation pulmonaire supplémentaire (47,48), il est recommandé de viser une  $PaO_2$  préductale entre 50 et 80 mmHg et une saturation préductale entre 90 et 97% pour assurer la demande en oxygène des tissus et éviter la vasoconstriction pulmonaire hypoxique (49).

Afin de maintenir un débit cardiaque et une pression artérielle systémique satisfaisants, une stabilisation hémodynamique par des vasopresseurs ou inotropes positifs est nécessaire ainsi qu'un contrôle de la volémie visant à normaliser la précharge cardiaque et améliorer le volume d'éjection systolique (45).

Par ailleurs, l'acidose augmente les résistances vasculaires pulmonaires et diminue les effets des drogues inotropes positives et vasoactives. Elle doit être évitée et une normalisation

du pH doit être recherchée. En revanche, l'obtention d'une alcalose par répétition de doses de bicarbonate de sodium ou hyperventilation n'est pas recommandée (50).

D'autres facteurs d'aggravation doivent être contrôlés, notamment la douleur et le stress qui, par une stimulation sympathique, augmente les RVP et la consommation d'oxygène. Une sédation-analgésie satisfaisante doit donc être mise en place ainsi qu'un isolement neuro-sensoriel (50).

### 1.6.2 Principaux traitements spécifiques

Les 4 principales classes de traitements spécifiques de l'hypertension pulmonaire ciblent des molécules dans les trois voies physiopathologiques citées précédemment : le NO inhalé, les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5, les analogues de la prostaglandine I2 et les antagonistes des récepteurs de l'endothéline.

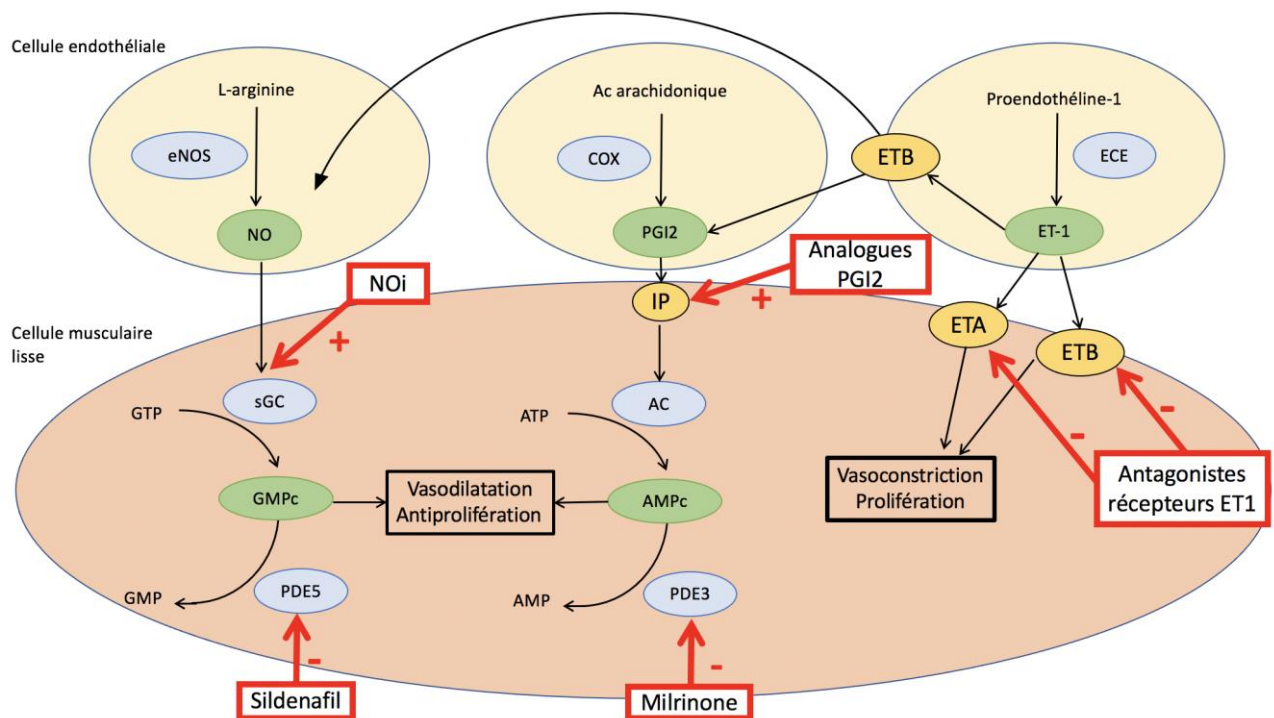


Figure n°4 : les principales voies de signalisations et les traitements spécifiques associés.

### *1.6.2.1 Voie du NO et du GMPc*

#### Le monoxyde d'azote inhalé :

Un des premiers traitements spécifiques est l'administration de NO inhalé (NOi) sous forme de gaz mélangé à de l'air ou de l'oxygène. Il simule l'action du NO endogène dans la voie du NO-GMPc. Il provoque une vasodilatation sélective dans les zones les mieux ventilées, permettant une augmentation du rapport ventilation/perfusion (51). Le NOi a une demi-vie courte (15-30 s) et a peu d'effets systémiques. En effet, après avoir traversé le lit capillaire pulmonaire, il est métabolisé par l'hémoglobine conduisant à la formation de nitrate et de méthémoglobine (51).

Le NOi a été établi comme traitement efficace pour les nourrissons à terme ou proches du terme souffrant d'une insuffisance respiratoire hypoxique dans plusieurs essais et son utilisation réduit le nombre de décès et le besoin d'ECMO (52–55). Il améliore l'oxygénation et diminue la durée de ventilation (56,57). Cependant, chez les nouveau-nés avec une hernie diaphragmatique, il n'a pas été montré de bénéfice sur le recours à l'ECMO ou sur le décès (53,55).

Le NOi est généralement débuté à des doses entre 5 et 20 parties par million (ppm). Des doses plus élevées n'améliorent pas l'oxygénation et augmentent le risque de méthémoglobinémie. Il doit être diminué de manière progressive car il existe un risque de rebond à l'arrêt (58).

#### Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 :

Une deuxième classe de traitements agissant sur la même voie que le NOi sont les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (PDE5) notamment le sildénafil ou le tadalafil. Les inhibiteurs de la PDE5 augmentent le taux de GMPc dans la cellule musculaire lisse et réduisent sélectivement la résistance vasculaire pulmonaire par vasodilatation (25).

Comme souvent, le sildénafil a d'abord été approuvé chez l'adulte puis chez l'enfant dans plusieurs étiologies. Il améliore l'oxygénation dans l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né et dans les cardiopathies congénitales (59,60). Il diminue le temps de ventilation mécanique et d'hospitalisation en soins intensifs en post-opératoire d'une

cardiopathie congénitale (61). Il atténue également l'hypertension pulmonaire de rebond après l'arrêt du NOi (62).

Les posologies sont adaptées chez l'enfant du fait d'un volume de distribution plus important que chez l'adulte (jusqu'à 4 fois plus élevé chez le nouveau-né) et de concentrations maximales plus élevées (63,64). Pour les enfants de plus de 20 kg, la dose per os recommandée est de 20 mg trois fois par jour, entre 8 et 20 kg, elle est de 10 mg trois fois par jour, et pour les enfants de moins de 8 kg la dose varie de 0,5 à 2 mg/kg toutes les 8h (65).

Le tadalafil est un autre inhibiteur de la PDE5 avec une demi-vie plus longue. Il est moins utilisé que le sildenafil en pédiatrie mais a montré une amélioration de la PAPm et des résistances vasculaires pulmonaires (43).

#### Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 3 :

Le milrinone est un inhibiteur de la phosphodiesterase 3, une enzyme qui dégrade l'AMPc en AMP dans les cellules musculaires lisses et les cardiomyocytes. Ainsi, le milrinone augmente le taux d'AMPc intracellulaire entraînant une vasodilatation pulmonaire (31). C'est également un agent vasodilatateur systémique avec des propriétés myocardiques inotropes positives et lusitropiques (66).

Il existe peu d'essais contrôlés sur le milrinone dans l'HTP néonatale. Dans les études animales, il améliore la fonction ventriculaire droite, vasodilate les vaisseaux pulmonaires, réduit les RVP et augmente le débit sanguin pulmonaire (67)(68). Il a été montré qu'il diminue le risque de syndrome de bas débit cardiaque après une chirurgie cardiaque congénitale (69).

Le milrinone intraveineux améliore l'oxygénation sans compromettre la pression artérielle systémique chez les nouveau-nés à terme ou proches du terme atteints d'HPPN résistante au NOi (70). En association avec le NOi, il agit en synergie et produit une relaxation supplémentaire des cellules musculaires lisses vasculaires (71). Une étude a également montré que le milrinone est supérieur au sildenafil pour améliorer l'oxygénation sans abaisser la pression artérielle systémique. Cependant dans cette même étude il n'améliore pas la mortalité (72).

### *1.6.2.2 Voie de la PGI2 et de l'AMPc*

Les analogues des prostacyclines appartiennent au groupe des prostanoïdes, ils simulent la PGI2 endogène, augmentant ainsi l'AMPc intracellulaire.

Le premier analogue des prostacyclines est l'époprosténol, d'action rapide et de demi-vie brève, il est administré par voie intraveineuse continue (IVC). Chez les nouveau-nés atteints d'HPPN réfractaire au NOi liée à une inhalation méconiale ou une étiologie infectieuse, l'époprosténol IVC diminue l'index d'oxygénation et le recours à l'ECMO. Cependant ces résultats n'ont pas été retrouvés en cas d'hypoplasie pulmonaire ou de hernie diaphragmatique congénitale. Les principaux risques sont l'existence d'une vasodilatation systémique avec hypotension artérielle et bradycardie (73). L'époprosténol peut être administré par voie inhalée, par nébulisation de la forme intraveineuse, qui a prouvé une diminution de la FiO2 et une amélioration des paramètres échographiques (normalisation du septum et inversion shunt DG) (74) sans effet indésirable significatif, notamment sans impacter la pression artérielle systémique (75). Il reste peu utilisé du fait de difficultés techniques d'administration (76). La posologie initiale est de 2 ng/kg/min et peut être augmentée jusqu'à 10 à 40 ng/kg/min (77).

L'iloprost est un autre analogue synthétique de la PGI2 de demi-vie courte. La forme inhalée abaisse les résistances vasculaires pulmonaires sans affecter la pression artérielle systémique. Il a été étudié en post-opératoire de cardiopathie congénitale mais également chez les nouveau-nés prématurés avec une HTP (78). Il peut être utilisé en monothérapie ou en bithérapie avec un antagoniste du récepteur de l'endothéline ou un inhibiteur de la PDE5 (79). La forme intraveineuse a montré une efficacité dans l'HPPN grave mais avec des risques d'hypotension systémique (80).

Un troisième analogue de la PGI2, le treprostinil, peut être utilisé sous forme intraveineuse, per os ou sous-cutanée, avec une demi-vie plus longue. Il a été efficace dans une petite cohorte de nourrissons (81) et en relai de l'époprosténol au long court (82). Il reste peu utilisé en néonatalogie.

### *1.6.2.3 Voie de l'endothéline 1*

La voie de l'endothéline 1 est ciblée par les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE), dont le principal utilisé chez l'enfant est le bosentan. C'est un ARE non sélectif inhibant la liaison de l'ET-1 aux récepteurs ETA et ETB. Le bosentan permet de diminuer la durée de ventilation mécanique et d'améliorer l'indice d'oxygénation et les PAP en cas d'absence de traitement par NOi (83). En revanche, ces résultats n'étaient pas retrouvés en cas de traitement préalable pas NOi (84). Il augmente également la capacité d'exercice et améliore l'hémodynamique (85). Les posologies recommandées sont de 2 mg/kg deux fois par jour chez les enfants de 3 mois à 12 ans (86).

L'ambrisentan, un ARE sélectif des récepteurs ETA est peu utilisé en pédiatrie.

## **II MATERIELS ET METHODES**

---

### **II.1 Objectif de l'étude**

Ce travail de thèse avait pour objectif principal d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, la prise en charge et le devenir des patients hospitalisés pour une hypertension pulmonaire en période néonatale dans l'unité de réanimation médicale pédiatrique et néonatale du Centre Hospitalo-Universitaire de Rouen sur une période de 10 ans entre le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et 31 décembre 2022.

Dans un second temps, nous avons comparé les caractéristiques entre les patients décédés et les patients survivants de notre cohorte, afin de dégager d'éventuels facteurs de gravité.

### **II.2 Caractéristiques générales de l'étude**

Il s'agissait d'une étude observationnelle, descriptive et mono-centrique avec un recueil de données rétrospectif réalisé à partir des dossiers médicaux des nouveau-nés de terme supérieur ou égal à 34 semaines d'aménorrhée pris en charge pour une hypertension artérielle pulmonaire néonatale dans l'unité de réanimation médical pédiatrique et néonatale du CHU de Rouen, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et le 31 décembre 2022.

### **II.3 Critères d'inclusion et d'exclusion**

Ont été inclus tous les nouveau-nés de moins de 1 mois à l'admission, hospitalisés en réanimation médicale pédiatrique et néonatale, pris en charge pour une hypertension artérielle pulmonaire néonatale entre le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et le 31 décembre 2022.

Ont été exclus les nouveau-nés prématurés à moins de 34 semaines d'aménorrhée et les patients hospitalisés pour hypertension artérielle pulmonaire dans l'unité de néonatalogie sans passage en réanimation. Le choix de l'exclusion des prématurés de moins de 34 SA était lié à des différences physiopathologiques entre l'HTP du prématuré et du nouveau-né à terme et proche du terme. La plupart des études utilisaient ce seuil de 34 SA pour définir « proche du terme », c'est donc celui-ci qui a été retenu ici.

## II.4 Méthodes de recueil

Les dossiers ont été sélectionnés de manière exhaustive grâce aux codages « hypertension artérielle pulmonaire avec NO » et « hypertension artérielle pulmonaire sans NO » recherchés sur la base de données du logiciel CDP2® du CHU de Rouen.

Les données cliniques concernant les patients ont été recueillies à partir des dossiers médicaux papiers, des dossiers informatiques issus du logiciel ICCA® ainsi que des comptes rendus d'hospitalisation et comptes rendus d'échocardiographie issus du logiciel informatique CDP2® du CHU de Rouen.

Toutes les données ont été anonymisées et colligées dans une base de données Microsoft Excel®.

## II.5 Données recueillies

Pour chaque patient, nous avons recueilli des données anamnestiques (maternelles, anténatales et périnatales), cliniques, paracliniques, échographiques, thérapeutiques, étiologiques et des données sur le devenir des patients.

## II.6 Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Microsoft Word® et Excel® 2019, ainsi qu'avec le logiciel SAS version 8.1.

Une première analyse descriptive de la population a été réalisée. Les résultats sont exprimés en moyennes ou en médianes pour les variables quantitatives, et en nombres avec leurs pourcentages correspondant pour les variables qualitatives.

Afin de pouvoir étudier les associations et corrélations, nous avons ensuite effectué une analyse univariée selon l'évolution (décès ou survie) par un modèle de régression logistique. Enfin une analyse multivariée des variables significatives a été réalisée.

Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme significative pour tous les résultats pour un risque alpha inférieur à 5%.

### III RESULTATS

---

Du 1<sup>er</sup> janvier 2013 au 31 décembre 2022, 213 patients de moins de 1 mois ont été pris en charge pour une hypertension pulmonaire dans le service de Réanimation médicale pédiatrique et néonatale et le service de Néonatalogie du CHU de Rouen.

Parmi ces 213 patients, 123 nouveau-nés ont été exclus : 97 d'entre eux (45,5%) étaient des prématurés de moins de 34 SA ; 15 avaient été hospitalisés uniquement en néonatalogie (7%) ; 8 n'avaient finalement pas d'HTAP (3,7%) ; 1 patient était en soins palliatifs dans un contexte malformatif (0,4%) et 2 patients avaient présenté une HTAP dans un hôpital périphérique avant d'être transféré au CHU de Rouen pour une autre cause (0,9%).

Ainsi, 90 nouveau-nés ont été inclus dans l'étude (42,2%).

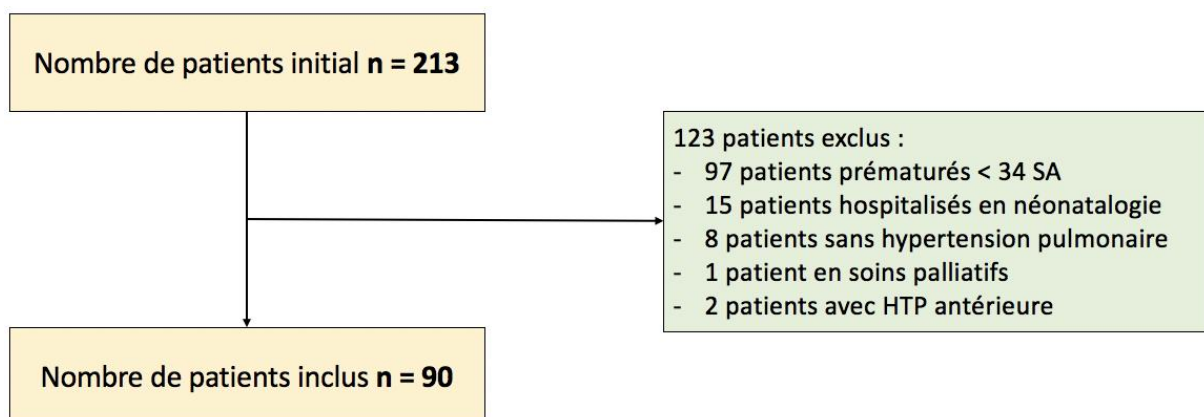


Figure n°5 : diagramme de flux.

#### III.1 Analyse descriptive de la population

##### III.1.1 Données démographiques et périnatales

Le ratio garçon/fille est de 1:0,8. Le poids de naissance moyen était de 3312,5 g et nous retrouvons 12 % de nouveau-nés hypotrophes avec un poids de naissance inférieur au dixième percentile.

Concernant l'accouchement, 50,6% avaient lieu par voie basse et 49,4% par césarienne. 93,8% des patients naissaient en présentation céphalique. On note 17,8 % de ruptures

prolongées des membranes (> 12h) et 16,7 % des nouveau-nés étaient nés prématurément, entre 34 SA et 36 SA et 6 jours.

L'adaptation à la vie extra-utérine était évaluée par le score d'APGAR. Il était inférieur à 5 à 1 minute de vie chez 58,1% des patients et inférieur à 5 à 5 minutes de vie chez 43,3%. Le pH au cordon à la naissance médian était de 7,21.

En ce qui concerne les caractéristiques maternelles, l'âge médian était de 30 ans et 40% des femmes étaient primipares, 13% avaient un diabète gestationnel ou préexistant et 4% une hypertension artérielle ou un pré-éclampsie. Il existait un tabagisme actif chez 5,6% des mères.

Caractéristiques	Population générale n = 90
<b>Sexe, n (%)</b>	
Féminin	40 (44,4)
Masculin	50 (55,6)
<b>Poids de naissance en grammes</b>	
Poids moyen (min – max)	3312,5 (2702,5 – 3620)
< 10 <sup>e</sup> percentile, n (%)	11 (12,2)
<b>Terme de naissance en SA, médiane (IQ)</b>	39 (37 – 40)
Terme > 37 SA, n (%)	75 (83,3)
Terme < 37 SA, n (%)	15 (16,7)
<b>Grossesse gémellaire, n (%)</b>	2 (2,2)
<b>Rupture prématurée des membranes, n (%)</b>	7 (7,8)
<b>Rupture des membranes &gt; 12h, n (%)</b>	16 (17,8)
<b>Accouchement, n (%)</b> <sup>n=89</sup>	
Voie basse	45 (50,6)
Césarienne	44 (49,4)
Présentation céphalique <sup>n=81</sup>	76 (93,8)
<b>APGAR, n (%)</b> <sup>n=86</sup>	
< 3 à 1 minute	50 (58,1)
< 5 à 5 minutes	39 (43,3)
<b>pH médian à la naissance (IQ)</b>	7,21 (7,03 – 7,29)
<b>Caractéristiques maternelles</b>	
Âge maternel, médiane (IQ) <sup>n=68</sup>	30 (25,75 – 33,25)
Primiparité, n (%) <sup>n=83</sup>	36 (40,0)
Diabète, n (%) <sup>n=85</sup>	13 (14,4)
HTA ou pré-éclampsie, n (%) <sup>n=85</sup>	4 (4,4)
Tabagisme actif, n (%) <sup>n=84</sup>	5 (5,6)

Tableau n°1 : caractéristiques générales de la population.

### III.1.2 Étiologies de l'HTP et les comorbidités associées

Parmi les principales causes d'HTP identifiées, on retrouvait 28,9% des nouveau-nés qui présentaient une anoxie néonatale. L'encéphalopathie anoxique était de grade I dans 38,5% des cas, et de grade III dans 34,6% des cas, 50% ont été traitée par hypothermie active.

La hernie diaphragmatique concernait 26,7% des patients, 79,1% des hernies étaient opérées, dont 79% l'étaient avant J2 de vie.

On notait 18,9% de patients atteints d'une cardiopathie congéniale, dont 35,3% ont été opérées.

L'HTP pouvait être d'origine multifactorielle chez certains enfants, notamment dans le cadre de syndromes polymalformatifs. Nous retrouvons une association entre inhalation méconiale et anoxie périnatale pour 10% des enfants.

Étiologies	Population générale n = 90
<b>Cardiopathie congénitale, n (%)</b>	17 (18,9)
Dont opérée, n (%) <sup>n=17</sup>	6 (35,3)
<b>Hernie diaphragmatique, n (%)</b>	24 (26,7)
Dont opérée, n (%) <sup>n=24</sup>	19 (79,1)
<b>Hypoplasie pulmonaire, n (%)</b>	7 (7,8)
<b>Trouble de résorption, n (%)</b>	8 (8,9)
<b>Maladie des membranes hyalines, n (%)</b>	5 (5,6)
<b>Dysplasie broncho-pulmonaire, n (%)</b>	1 (1,1)
<b>Dysplasie alvéolo-capillaire, n (%)</b>	1 (1,1)
<b>Maladie du surfactant, n (%)</b>	0 (0)
<b>Pneumothorax, n (%)</b>	11 (12,2)
Dont drainé <sup>n=11</sup>	10 (90,9)
<b>Hémorragie pulmonaire, n (%)</b>	2 (2,2)
<b>Infection bactérienne précoce, n (%)</b>	4 (4,4)
<b>Infection secondaire, n (%)</b>	34 (37,8)
<b>Anoxie néonatale, n (%)</b>	26 (28,9)
Grade I <sup>n=26</sup>	10 (38,5)
Grade II <sup>n=26</sup>	7 (28,0)
Grade III <sup>n=26</sup>	9 (34,6)
Hypothermie active <sup>n=26</sup>	13 (50)
<b>Inhalation méconiale, n (%)</b>	15 (16,7)
<b>Syndrome polymalformatif, dont trisomie 21, n (%)</b>	13 (14,4)

Tableau n°2 : étiologies dans la population générale.

### III.1.3 L'évaluation échocardiographique

L'évaluation échocardiographique a été réalisée par un cardio-pédiatre dans 71,6% des cas. L'HTP était évaluée comme supra-systémique chez 64% des patients. On observait un shunt droit – gauche chez 48,3% et un septum paradoxal dans 59,7% des cas. Les PAPs étaient estimées sur un flux d'insuffisance tricuspidiennne, avec une vitesse maximale médiane de 3,65 m/s et un gradient médian de 57,7 mmHg.

Concernant le ventricule droit, il était dilaté chez plus de la moitié des patients et hypertrophié dans 11,9% des cas. La fonction ventriculaire droite a été évaluée chez 9 patients par un TAPSE avec une médiane de 8,7 mm.

Quant au ventricule gauche, on retrouvait une dysfonction avec une FEVG inférieure à 50% ou une fraction de raccourcissement (FR) inférieure à 30% chez 13,6 % des patients. Dans 78,8% des cas, il n'y avait pas de retentissement sur le ventricule gauche.

Il manquait toutes les informations échographiques chez un patient.

Caractéristiques échographiques	Population totale n = 89
<b>ETT réalisée par cardiologue, n (%)</b> <sup>n=88</sup>	63 (71,6)
<b>HTP infra-systémique, n (%)</b>	5 (5,8)
<b>HTP iso-systémique, n (%)</b>	27 (30,1)
<b>HTP supra-systémique, n (%)</b>	57 (64,0)
<b>Shunt canal artériel, n (%)</b> <sup>n=89</sup>	
Droit – gauche	43 (48,3)
Bidirectionnel	29 (32,6)
Gauche – Droit	13 (14,6)
Aucun	4 (4,4)
<b>Septum paradoxal, n (%)</b> <sup>n=72</sup>	43 (59,7)
<b>Estimation PAP, médiane (IQ)</b>	
Vmax IT (m/s) <sup>n=35</sup>	3,65 (2,98 – 4,12)
PAPs (mmHg) <sup>n=60</sup>	57,7 (45 – 75,75)
<b>Ventricule droit</b>	
Dilaté, n (%) <sup>n=68</sup>	39 (57,4)
Hypertrophié, n (%) <sup>n=67</sup>	8 (11,9)
TAPSE (mm), médiane (IQ) <sup>n=9</sup>	8,7 (6,0 – 11,0)
<b>Ventricule gauche</b>	
Normal, n (%) <sup>n=66</sup>	52 (78,8)
FEVG (%), médiane (IQ) <sup>n=37</sup>	67 (55 – 74)
FR (%), médiane (IQ) <sup>n=61</sup>	39 (34,0 – 47,6)
FEVG < 50% ou FR < 30%, n (%) <sup>n=66</sup>	9 (13,6)

Tableau n°3 : données échocardiographiques dans la population générale.

### III.1.4 Prise en charge

Quatre-vingt-quatre pourcents des patients ont bénéficié d'une ventilation invasive par intubation nasotrachéale. 53,3 % des patients ont bénéficié d'une ventilation par oscillations à hautes fréquences. La durée moyenne d'intubation était de 9,45 jours.

Les patients non intubés ont bénéficié d'une ventilation non invasive en pression positive continue (CPAP) ou à 2 niveaux de pression (BiPAP), sauf 3 patients qui ont reçu une oxygénothérapie simple ou à haut débit.

Un traitement par curare a été nécessaire chez 17,8 % des patients.

Concernant les traitements spécifiques de l'hypertension pulmonaire, 85,6 % des patients ont été traités par du monoxyde d'azote inhalé. Les 13 patients n'ayant pas reçu de NOi n'ont reçu aucun autre traitement spécifique de l'HTP, ni support hémodynamique, sauf un patient hospitalisé pour maladie des membranes hyalines (MMH) dans un contexte de prématurité à 34 SA qui a été traité par dopamine. Parmi les patients qui n'ont pas bénéficié de NOi, 46% (n=6) étaient intubés. 26,7% des patients ont reçu un autre vasodilatateur pulmonaire que le NOi et 13,3 % ont reçu 2 molécules ou plus autre que le NOi. Le sildénafil a été administré dans 27,8% des cas avec une durée médiane de 24,5 jours. Parmi les analogues de la prostacycline, 21,1% des patients ont été traités par époprosténol et 6,7% par iloprost avec une durée moyenne respective de 3,8 jours et 7,3 jours. Enfin, le bosentan a été administré à 3 patients (3,3 %). L'iloprost et bosentan ont été prescrits à partir de l'année 2020.

Des amines ont été administrées chez 52,2% des patients et 12,2 % en ont reçus deux ou plus. Parmi les patients traités par amines, 93,6% l'ont été par noradrénaline, avec une dose maximale moyenne de 1,06 µg/kg/min, 17% par adrénaline avec une dose maximale moyenne de 0,53 µg/kg/min, 6,4% par dobutamine avec une dose maximale moyenne de 10 µg/kg/min et 8,5% par dopamine avec une dose maximale moyenne de 12,5 µg/kg/min respectivement. Le milrinone a été administré à 7 patients (7,8 %) et était systématiquement associé à au moins une amine.

Onze nouveau-nés ont nécessité la mise en place d'un soutien hémodynamique par circulation extracorporelle (ECMO veino-artérielle). Parmi eux, tous avaient reçus au moins

une amine et un traitement spécifique de l’HTP en plus du NOi, tous étaient intubés dont 10 ventilés en OHF (90,9%).

Prise en charge	Population totale n = 90
<b>Ventilation, n (%)</b>	
Intubation	76 (84,4)
OHF	48 (53,3)
VNI	6 (6,7)
CPAP	31 (34,4)
LNHD	31 (34,4)
<b>Surfactant, n (%)</b>	8 (8,9)
<b>Traitements spécifiques anti-HTP, n (%)</b>	
NO inhalé, n(%)	77 (85,6)
Monothérapie autre que NOi	24 (26,7)
Bithérapie ou plus autre que NOi	12 (13,3)
Sildénafil	25 (27,8)
Iloprost	6 (6,7)
Époprosténol	19 (21,1)
Bosentan	3 (3,3)
<b>Milrinone, n (%)</b>	7 (7,8)
<b>Amines, n (%)</b>	47 (52,2)
≥ 2 amines	11 (12,2)
Adrénaline, n (%) <sup>n=47</sup>	8 (17,0)
Noradrénaline, n (%) <sup>n=47</sup>	44 (93,6)
Dobutamine, n (%) <sup>n=47</sup>	3 (6,4)
Dopamine, n (%) <sup>n=47</sup>	4 (8,5)
<b>Levosimendan, n (%)</b>	4 (4,4)
<b>Curares, n (%)</b>	16 (17,8)
<b>ECMO, n (%)</b>	11 (12,2)

Tableau n°4 : prise en charge dans la population générale.

### III.1.5 Devenir des patients

Dans notre cohorte, 20 patients sont décédés (22,2%), à un âge médian de 7 jours. 60% d’entre eux sont décédés après une décision collégiale de limitation des thérapeutiques actives et 40 % sur un échappement thérapeutique.

Cinq patients porteurs d’une cardiopathie sont décédés (29%), quatre d’entre eux avaient plusieurs anomalies entrant dans le cadre de syndromes polymalformatifs. 33,3% des patients atteints de hernie diaphragmatique sont décédés. L’anoxo-ischémie a conduit au décès dans 19,2% des cas. Neuf patients pris en charge pour une infection sont décédés, mais sept d’entre eux présentaient une autre cause d’HTP. Parmi les 11 patients ayant bénéficié d’une circulation extracorporelle, 6 sont décédés.

Étiologies	Décès, n (%)
Cardiopathie (n=17)	5 (29)
Hernie diaphragmatique (n=24)	8 (33,3)
Hypoplasie pulmonaire (n=7)	3 (42,8)
Anoxo-ischémie (n=26)	5 (19,2)
Inhalation méconiale (n=15)	1 (6,6)
Trouble de résorption (n=8)	0 (0)
Maladie des membranes hyalines (n=5)	0 (0)
Dysplasie broncho-pulmonaire (n=1)	0 (0)
Dysplasie alvéolo-capillaire (n=1)	1 (100)
Infection (n=38)	9 (23,6)

Tableau n°5 : nombre de patients décédés en fonction des étiologies.

Chez les patients survivants, la durée d'hospitalisation médiane était de 7 jours en réanimation et de 20 jours au total. La durée médiane de sevrage ventilatoire était de 8 jours. 14,3 % d'entre eux sont sortis du service de réanimation avec un traitement spécifique de l'HTP et 11,6 % bénéficiaient encore d'une oxygénothérapie.

Concernant le développement psychomoteur de ces enfants, 90,6 % ont acquis une tenue assise avant 9 mois et 85,2 % ont marché avant 18 mois. On note 21,2 % de patients avec un retard du développement psychomoteur à l'âge de 2 ans. Cependant, ces données n'ont pu être récupérées que chez 33 patients vivants soit 47%.

Devenir	Population totale n =90
<b>Patients décédés, n (%)</b>	<b>20 (22,2)</b>
Age médian en jours (IQ) <sup>n=20</sup>	7 (4 – 17,5)
Décès sur limitation des thérapeutiques, n (%) <sup>n=20</sup>	12 (60)
Décès sur échappement thérapeutique, n (%) <sup>n=20</sup>	8 (40)
<b>Patients vivants, n (%)</b>	<b>70 (77,8)</b>
Durée d'hospitalisation en réanimation, médiane (IQ)	7 (3 – 14)
Durée d'hospitalisation, médiane (IQ)	20 (12 – 31,75)
Sevrage ventilatoire (jour), médiane (IQ) <sup>n=62</sup>	8 (4 – 18,75)
Sortie sans oxygène, n (%) <sup>n=69</sup>	61 (88,4)
Sortie sous traitement anti-HTP, n (%)	10 (14,3)
<b>Développement psychomoteur, n (%) <sup>n=33</sup></b>	
Tenue assise avant 9 mois <sup>n=32</sup>	29 (90,6)
Marche avant 18 mois <sup>n=27</sup>	23 (85,2)
Retard du développement à 2 ans <sup>n=33</sup>	7 (21,2)

Tableau n°6 : données sur le devenir des patients.

### III.2 Analyse univariée selon le décès

La comparaison du groupe de patients décédés avec le groupe de patients survivants retrouve cinq variables significatives : la ventilation en OHF, le traitement par époprosténol, par deux traitements spécifiques de l’HTP en plus du NOi, par de deux amines ou plus et par ECMO. Le reste des résultats n’était pas significatif (Tableaux n°6 et 7).

En effet, les patients ventilés en OHF ont 4,75 fois plus de risque de décéder que les patients ventilés de manière conventionnelle ou non invasive. Il y avait plus de patients traités par époprosténol, bithérapie anti-HTP et deux amines ou plus dans le groupe décédé, avec des Odds Ratios de 5,45, 6,99 et 5,57 respectivement. Enfin, les patients ayant nécessité un support hémodynamique par CEC ont 5,57 fois plus de chance de décéder que les autres.

Variable	Groupe décédés n = 20	Groupe vivants n = 70	p-value
<b>Percentile poids de naissance médian (IQ)</b>	34,5 (16,25-63,5)	55 (30,75 – 88)	
0 – 9 <sup>è</sup> , n (%)	4 (20,0)	6 (8,6)	0,1008
10 – 89 <sup>è</sup> , n (%)	14 (70,0)	48 (68,6)	
≥ 90 <sup>è</sup> , n (%)	2 (10,0)	16 (22,9)	0,1290
<b>Terme naissance (SA)</b>			
< 37 SA, n (%)	3 (15,0)	12 (17,1)	0,7131
≥ 37 SA, n (%)	17 (85,0)	58 (82,9)	
<b>pH à la naissance</b>			
< 7,00	3 (18,8)	14 (23,3)	0,6265
[7,00 ; 7,19]	3 (18,8)	16 (26,7)	0,8334
≥ 7,20	10 (62,5)	30 (50)	
<b>Caractéristiques maternelles</b>			
Primiparité, n (%) <sup>n=83</sup>	7 (38,9)	29 (44,6)	
Diabète, n (%) <sup>n=85</sup>	1 (5,6)	12 (17,9)	0,2237
HTA ou PE, n (%) <sup>n=85</sup>	0 (0)	4 (6,0)	
Tabagisme, n (%) <sup>n=84</sup>	1 (5,6)	4 (6,1)	
<b>Etiologies, n (%)</b>			
Cardiopathie congénitale	5 (25,0)	12 (17,1)	0,2108
Hernie diaphragmatique	8 (40,0)	16 (22,9)	0,1317
Hypoplasie pulmonaire	3 (15,0)	4 (5,7)	0,1874
Dysplasie alvéolo-capillaire	1 (5,0)	0 (0)	0,3697
Pneumothorax	3 (15,0)	8 (11,4)	0,668
Anoxie néonatale	5 (25,0)	21 (30,0)	0,6640
Inhalation méconiale	1 (5,0)	14 (20,0)	0,1448

Tableau n°7 : comparaison des données néonatales et des étiologiques entre le groupe décédés et le groupe vivants.

Variable de prise en charge	Groupe décédés n = 20	Groupe vivants n = 70	p-value	OR (IC 95%)
<b>Ventilation :</b>				
IOT, n (%)	19 (95,0)	57 (81,4)	0,1710	
<b>OHF, n (%)</b>	16 (80,0)	32 (45,7)	<b>0,0104</b>	<b>4,75 [1,44 ; 15,64]</b>
VNI, n (%)	1 (5,0)	5 (7,1)		
CPAP, n (%)	2 (10,0)	29 (41,4)		
LNHD, n (%)	3 (15,0)	28 (40)		
<b>Traitements :</b>				
NO inhalé, n (%)	18 (90,0)	59 (84,3)	0,5251	
Sildenafil, n (%)	6 (30,0)	24 (34,3)	0,8014	
Iloprost, n (%)	2 (10,0)	4 (5,7)	0,5034	
<b>Époprostenol, n (%)</b>	10 (50,0)	9 (13,0)	<b>0,0031</b>	<b>5,45 [1,77 ; 16,81]</b>
Bosentan, n (%)	0 (0)	3 (4,3)		
<b>Bithérapie ou plus, n (%)</b>	7 (35,0)	5 (7,1)	<b>0,0032</b>	<b>6,99 [1,92 ; 25,50]</b>
Milrinone, n (%)	3 (15,0)	4 (5,7)	0,1874	
Amines, n (%)	14 (70,0)	14 (70)	0,0768	
<b>≥ 2 amines, n (%)</b>	6 (30,0)	5 (7,1)	<b>0,0108</b>	<b>5,57 [1,49 ; 20,85]</b>
Adrénaline, n (%)	3 (15,0)	5 (7,1)		
Noradrénaline, n (%)	14 (70,0)	30 (42,9)		
Dobutamine, n (%)	2 (10,0)	1 (1,4)		
Dopamine, n (%)	1 (5,0)	3 (4,3)		
Curares, n (%)	7 (35,0)	9 (12,9)		
Levosimendan, n (%)	1 (5,0)	3 (4,3)		
<b>ECMO, n (%)</b>	6 (30,0)	5 (7,1)	<b>0,0108</b>	<b>5,57 [1,49 ; 20,85]</b>

Tableau n°8 : comparaison de la prise en charge entre le groupe décédés et le groupe vivants.

### III.3 Analyse multivariée

Les variables significatives en analyse univariée ont été intégrées dans le modèle de régression logistique multivarié. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence.

Facteurs prédictifs du décès	p-value
<b>OHF (n=90)</b>	0,1128
<b>Epoprostenol (n=89)</b>	0,3529
<b>≥ 2 molécules anti-HTP en plus du NOi (n=90)</b>	0,6025
<b>≥ 2 amines (n=90)</b>	0,9794
<b>ECMO (n=90)</b>	0,2646

Tableau n°9 : analyse multivariée pour la survie.

## IV DISCUSSION

---

Cette étude rétrospective et mono-centrique visait à préciser l'épidémiologie de l'hypertension pulmonaire du nouveau-né, au sein de l'unité de réanimation pédiatrique et néonatale au CHU de Rouen. En effet, il existe peu de données épidémiologiques sur cette pathologie rare et sévère. Une meilleure compréhension de celle-ci est essentielle pour optimiser la prise en charge dans notre service.

Tout d'abord, nous avons pu mettre en évidence certaines caractéristiques anté et périnatales chez les patients hospitalisés pour HTP. Dans notre population on retrouvait un peu moins de la moitié de filles (44,4%), 12,2% d'enfants hypotrophes et 16,7% de nouveau-nés prématurés avant 37 SA. Ces résultats sont concordants avec ceux de la littérature (6,87). Steurer et al décrivaient un terme inférieur à 37 SA (15,7% des patients) ou une hypotrophie (13,3%) comme des facteurs de risque de développer une HTP (88). Des études ont montré une association entre l'HTP et un diabète gestationnel ou préexistant, une hypertension artérielle ou pré-éclampsie, une obésité et un âge avancé (supérieur à 34 ans) chez la mère (6,14). Dans notre étude, nous retrouvions des résultats similaires sur les données maternelles avec 40% de femmes primipares, 14,4% de patients diabétiques, 4,4% hypertendues et 5,6% de tabagisme actifs. Cependant nous n'avons pas pu recueillir les poids maternels et avons observé un âge maternel médian de 30 ans.

Nos résultats différaient également lorsque l'on s'intéressait au mode d'accouchement. En effet, nous ne retrouvions pas de différence entre les naissances par voie basse et par césarienne alors que les données de la littérature montraient une proportion légèrement plus importante d'accouchements par césarienne (6,87,89). Des études ont montré que l'accouchement par césarienne était un facteur de risque d'HTP néonatale et de trouble de résorption (14,90). Des différences de pratiques et habitudes de services concernant l'indication de la césarienne pourraient expliquer l'écart entre nos chiffres et ceux de la littérature.

Concernant les étiologies, la principale cause d'hypertension pulmonaire dans notre population est l'anoxo-ischémie néonatale (28,9%). Les données de la littérature sont variables, certains auteurs retrouvaient moins de 10% d'anoxies périnatales dans leur cohorte

(87,88). L'inhalation méconiale ne représente que 16,7% de notre cohorte, contre 20 – 30% des patients dans d'autres études épidémiologiques (5,87,88). Ceci pourrait s'expliquer par l'association fréquente entre ces deux pathologies et un tableau neurologique souvent prédominant qui pourrait avoir fait omettre l'inhalation.

La deuxième cause la plus fréquente de notre cohorte est la hernie diaphragmatique congénitale qui concerne plus d'un quart de nos patients. Cette fois encore notre résultat diffère de la littérature avec 6 à 16% de nouveau-nés atteints (88,91). Il existe ici un biais de sélection lié au caractère mono-centrique de notre étude puisque toutes les hernies diaphragmatiques naissent en centre expert, comme le CHU de Rouen.

Dans la plupart des études, l'étiologie prédominante est l'infection et le sepsis (entre 30 et 50%) (88,91). Ici, 42,2% des patients ont souffert d'une infection néonatale bactérienne précoce ou secondaire. Cependant, parmi ces patients infectés, seuls trois n'avaient pas d'autre pathologie associée pouvant expliquer l'HTP initiale, il est donc difficile d'incriminer toutes ces infections, notamment celles apparues après l'HTP. En revanche, un sepsis secondaire peut aggraver une HTP préexistante voire prolonger la durée d'hospitalisation ou de ventilation.

Bien que nous ayons tenté de nous affranchir des causes d'HTP secondaires à la prématurité, en excluant les nouveau-nés de terme inférieur à 34 SA, nous retrouvons tout de même six patients ayant présenté une maladie des membranes hyalines ou une dysplasie broncho-pulmonaire (DBP), sans autre pathologie pouvant expliquer l'HTP.

Concernant les données échographiques, on note ici qu'un seul patient n'a pas bénéficié d'une échocardiographie trans-thoracique. Des études ont montré que seuls 72 à 80% des HTP avaient été diagnostiquées par ETT. Dans les autres cas, les gaz du sang, indices d'oxygénation, besoins en FiO<sub>2</sub> et différentiels de saturation étaient utilisés pour le diagnostic (89,91). Ce résultat était lié à l'absence d'accessibilité à l'échographie dans certains centres. A l'inverse, dans l'unité de réanimation pédiatrique et néonatale de Rouen, un échographe est disponible en permanence. Cependant, un grand nombre de données étaient manquantes dans notre recueil, en lien avec les biais inhérents à ce type d'étude et de recueil rétrospectif. Lorsque les échographies étaient réalisées par les médecins réanimateurs ou les néonatalogues (dans environ un tiers des cas), il manquait régulièrement des données sur la fonction ventriculaire ou l'estimation des PAPs et il n'existait parfois pas de compte rendu complet. Une possibilité

expliquant ce constat serait une formation échocardiographique insuffisante des praticiens non cardiologues. Une mise à jour et une formation pratique réalisée dans le service pourrait permettre de pallier cela et d'obtenir des données plus fiables et constantes. De plus, un rapport type colligeant les mesures et constatations pourrait être mis en place afin de n'omettre aucune donnée permettant l'évaluation de l'HTP et un meilleur suivi de celle-ci.

La prise en charge des nouveau-nés a consisté dans la grande majorité des cas à une ventilation invasive et pour la moitié des patients une ventilation en OHF. Dans les études de Steurer et al (6,88), seulement 68% des patients étaient ventilés en pression positive (invasive ou non). Ces études regroupaient un plus grand nombre de patients et de manière multicentrique ce qui permettait de s'affranchir de certains biais. Comme dit précédemment, notre recueil concerne des HTP plus sévères car hospitalisées en réanimation avec donc un taux plus important d'intubation que dans des études multicentriques menée dans des services conventionnels. Cependant, le taux de patients ventilés en OHF correspond à la moyenne de la littérature entre 41 et 65% (5,87,91).

Une étude des pratiques menée en Inde a décrit une utilisation de NO inhalé dans seulement 25% des cas, contre 85% dans notre population. Cette étude était multicentrique et pouvait donc concerner une population plus hétérogène en termes de gravité. De plus, le NOi n'était pas disponible dans tous les centres (91).

Dans notre population, 40% des patients ont reçu un traitement vasodilatateur pulmonaire en plus du NOi, principalement du sildénafil. Sept patients (7,8%) ont été traité par milrinone. Dans la littérature, le sildénafil est également le vasodilatateur le plus utilisé, suivi par le milrinone. Concernant les traitements par amines, ils sont utilisés chez environ 85% des patients dans plusieurs études contre seulement 52,2% dans notre recueil. Cependant, dans la littérature comme dans notre travail, il est parfois difficile de connaître l'indication principale du milrinone, entre vasodilatateur pulmonaire et inotrope positif (5,91–93).

Dans notre cohorte, aucun patient n'a bénéficié d'un traitement par treprostinil. Cet analogue des prostacyclines a d'abord montré son efficacité chez les adultes et en relai de l'époprosténol (94). Il existe peu de littérature sur son utilisation sous-cutanée chez le nouveau-né. Cependant, Lawrence et al (95) et Carpentier et al (96) ont montré une efficacité

chez des nouveau-nés atteints de hernie diaphragmatique avec une hypertension pulmonaire résistante au NOi et au sildénafil. Le treprostinil avait amélioré l'oxygénation ainsi que les données échocardiographiques et diminué le taux de BNP sans provoquer d'hypotension. Il semblait être une alternative bien tolérée et efficace à l'époprosténol intraveineux. On retrouve des résultats similaires chez des nouveau-nés prématurés avec des pathologies pulmonaires chroniques (81) ou des troubles de résorption avec sepsis réfractaires aux autres traitements (97). De plus, l'administration sous-cutanée permet de s'affranchir des complications liées à une voie d'abord intraveineuse centrale, notamment infectieuses qui peuvent décompenser et aggraver une hypertension pulmonaire. Il peut néanmoins exister une douleur au site d'infusion et les pompes spécifiques ne sont pas toujours accessibles (96). Le treprostinil semble donc être une alternative envisageable en cas d'HTP réfractaire, après échec de plusieurs lignes de traitements, notamment en relai de l'époprosténol intraveineux et dans les hernies diaphragmatiques. Il reste utilisé dans peu de centres pédiatriques en France et des études complémentaires semblent nécessaires.

Le levosimendan est un sensibilisant au calcium avec des propriétés inotropes positives, lusitropes positive et de vasodilatation. Il se lie à la troponine cardiaque C, donnant ainsi la tropomyosine, et augmente la sensibilité des myofilaments contractiles au calcium intracellulaire dans les cellules du muscle cardiaque, améliorant la contractilité du myocarde. Il provoque également une vasodilatation systémique, pulmonaire et coronaire par ouverture de canaux potassiques ATP-dépendants des cellules musculaires lisses, sans augmenter la consommation en oxygène du myocarde (98,99).

Le levosimendan est utilisé chez l'adulte lors de décompensations cardiaques aiguës. Il existe peu d'études en pédiatrie, la plupart portent sur des populations avec des cardiopathies ou en post-opératoire de chirurgie cardiaque où il a prouvé un bénéfice (100,101). Une étude rétrospective chez des nouveau-nés atteints de hernie diaphragmatique a trouvé une amélioration de l'HTP et de la fonction cardiaque droite et gauche (102). On retrouve aussi une amélioration de l'HTP dans une cohorte de prématurés ainsi qu'une stabilisation de la PAM et une diminution du taux de lactate artériel (103). Un « case report » suggère également que le levosimendan pourrait être utilisé chez le nouveau-né avec un débit cardiaque faible et des PAP élevées (104).

Dans notre étude, 4 patients ont reçu du levosimendan. Trois d'entre eux avaient une hernie diaphragmatique. Tous bénéficiaient d'un soutien hémodynamique par noradrénaline et milrinone, et recevaient 2 molécules spécifiques de l'HTP en plus du NOi. Trois de ces patients ont nécessité une circulation extracorporelle et un seul est décédé. De futures études prospectives randomisées sont nécessaires pour préciser l'indication du levosimendan dans l'HTP du nouveau-né, mais ses propriétés en font un traitement prometteur pour l'hypertension pulmonaire avec une dysfonction myocardique.

Le traitement de dernier recours en cas d'HTP réfractaire aux traitements médicaux est l'oxygénation par membrane extracorporelle. Dans notre cohorte, 11 patients ont nécessité la mise en place de ce traitement dont plus de la moitié est décédée. L'étiologie retrouvée principalement est la hernie diaphragmatique (6 patients). Le registre ELSO avait également retrouvé la hernie diaphragmatique congénitale ainsi que l'inhalation méconiale comme indications les plus courantes d'ECMO chez les nouveau-nés aux États-Unis (105).

A la morbidité liée à l'hypertension pulmonaire s'ajoute celle liée aux complications propres à la circulation extracorporelle : les hémorragies, notamment intracrâniennes, les thromboses, les accidents vasculaires cérébraux, la défaillance rénale, le risque infectieux entre autres (106). Il existe également des complications à long terme qui peuvent être communes avec celles de l'HTP comme la perte auditive, les troubles du neurodéveloppement ou l'insuffisance pulmonaire chronique.

La survie globale en cas d'ECMO est de 67 à 76% et est plus faible en cas de hernie diaphragmatique (24% à 53%) (107). De plus, les patients traités par assistance circulatoire extracorporelle pendant plus de 14 jours avaient une survie plus faible. Les patients avec une HTP nécessitant la mise en place d'une ECMO ont un taux de mortalité et de complication plus élevé que sans (108).

Cependant, le CHU de Rouen n'est pas un centre d'ECMO pédiatrique, et une décision de traitement par circulation extracorporelle impose l'intervention d'une unité mobile d'assistance circulatoire et un transfert du patient vers un centre expert, avec les risques et complications éventuels liés au transport.

La mortalité liée à l'hypertension pulmonaire néonatale varie entre 7 et 16% dans la littérature alors qu'elle s'élève à 22,2% dans notre étude (53,55,87,88). Les principales causes

retrouvées sont la hernie diaphragmatique (40%), l'anoxie néonatale (25%) et les cardiopathies congénitales (25%). Aucun patient avec un trouble de résorption, une MMH ou une DBP n'est décédé. De nouveau, le biais effet-centre peut expliquer cette différence du taux de mortalité puisque nos patients hospitalisés en réanimation sont plus sévères avec une mortalité plus importante.

Par ailleurs, la comparaison entre les nouveau-nés survivants et ceux décédés a permis de mettre en évidence certains facteurs de risques de mortalité : la ventilation par OHF, le soutien hémodynamique par deux amines ou plus, l'utilisation de deux vasodilatateurs pulmonaires ou plus autre que le NOi, le traitement par époprosténol et l'assistance circulatoire extracorporelle. Cependant, aucun de ces facteurs n'était significatif en analyse multivariée.

Des facteurs de risques ont été décrits dans la littérature comme un faible poids de naissance et la prématurité inférieure à 34 SA (5). Dans notre cohorte, nous retrouvons effectivement une proportion plus importante de petits poids de naissance (20% dans le groupe décédé contre 8,6% dans le groupe vivant) de manière non significative. En revanche, il n'existait pas de différence pour la prématurité mais notre étude avait exclu les termes inférieurs à 34 SA. Concernant les étiologies, on retrouve plus de hernies diaphragmatiques dans le groupe décédé (40% contre 22,9%) mais aussi de cardiopathies congénitales (25% contre 17,1%) de manière non significative. A l'inverse, l'inhalation méconiale ne concerne que 5% des patients décédés contre 20% des patients vivants. Ceci fait écho à la littérature décrivant la hernie diaphragmatique comme facteur de risque avec une mortalité à un an plus importante et plus faible en cas d'inhalation méconiale (5,6). Nakwan et al remarquait également le sildénafil, le milrinone et un traitement par inotrope comme facteur de risque (5). Notre étude retrouve plus de traitement par milrinone dans le groupe décédé (15% contre 7,1) mais il n'existait pas de différence pour le sildénafil. La présence de deux amines ou plus et deux traitements spécifiques de l'HTP ou plus était associée à une mortalité plus importante. Cependant ce résultat peut être lié à un biais de sélection puisque les patients plus graves nécessiteront des traitements plus agressifs et décèderont plus. Il en est de même pour la prise en charge par circulation extracorporelle.

Concernant le devenir des patients, il existe peu d'études récentes s'intéressant au neurodéveloppement des nouveau-nés avec une hypertension pulmonaire. Il est décrit un risque élevé de perte auditive neurosensorielle (109) et un taux de handicap neurodéveloppemental sévère de 11 à 12% (110,111). Dans notre étude, nous n'avons pu recueillir des données sur le développement que chez 33 patients (sur les 70 vivants) du fait d'un suivi réalisé parfois en ville ou dans un autre centre. Les données sur l'audition n'ont pas été recueillies. Nous retrouvons un retard du développement psychomoteur à 2 ans chez 21,2% des patients avec 14,8% de retard de l'acquisition de la marche et 7,1% de troubles du langage ou troubles attentionnels. Une étude prospective évaluant plus finement et de manière systématique ces nouveau-nés permettraient un recueil plus précis des retards du neurodéveloppement.

Notre étude comporte plusieurs limites, dont certaines évoquées précédemment. En effet, il s'agissait d'une étude rétrospective avec les biais inhérents à ce type d'étude et un faible niveau de preuve scientifique. Il existe des biais de sélection du fait du recueil monocentrique qui induit un effet-centre. De plus, malgré l'utilisation d'un codage pour l'extraction des dossiers dans la base de données du CHU, il est possible que ce recueil ne soit pas exhaustif. En outre, l'effectif de notre cohorte était relativement faible, en lien principalement avec la rareté de cette pathologie mais également avec l'exclusion d'un nombre important de patients, nés prématurément avant 34 SA pour la plupart.

On retrouve aussi un biais de classement lié au recueil rétrospectif des données à partir de dossiers médicaux papiers et informatiques. En effet, dans certains dossiers, plusieurs informations étaient manquantes, notamment pour les échocardiographies ou le devenir des patients. Enfin, dans certains cas, la cause de l'HTP a été attribuée à une pathologie alors qu'elle pouvait être multifactorielle ou d'origine non évidente.

Par ailleurs, le recueil de données sur 10 ans peut avoir biaisé les résultats du fait de la modification des pratiques durant cette période. En effet, l'utilisation de nouvelles molécules, comme le milrinone et l'iloprost, a pu améliorer le pronostic sur les dernières années. Néanmoins, cela a permis d'obtenir un échantillon plus important et homogène de patients. De plus, l'exclusion des patients prématurés avant 34 SA a limité les facteurs de confusion avec les comorbidités de la grande prématurité.

Ce travail a étudié l'épidémiologie de l'HTP du nouveau-né, sujet peu traité dans la littérature. Il donne une base de données intéressante et des perspectives pour de futures études. Par la suite, un recueil multicentrique permettrait de s'affranchir de nombreux biais et de préciser l'épidémiologie en France. A terme, une meilleure connaissance des facteurs de risque de mortalité et la réalisation d'un protocole global de prise en charge unifierait les pratiques et offrirait une meilleure prise en charge.

## V CONCLUSION

---

L'hypertension pulmonaire du nouveau-né est une pathologie rare mais sévère, avec une mortalité élevée en l'absence de prise en charge. L'essor de nouveaux traitements a modifié le pronostic des patients, mais il existe peu de données concernant l'épidémiologie de cette population. Cette étude rétrospective descriptive réalisée au sein de l'unité de réanimation pédiatrique et néonatale du CHU de Rouen a permis de préciser les caractéristiques épidémiologiques et de prise en charge des nouveau-nés atteints d'hypertension pulmonaire.

Concernant les caractéristiques générales, nous retrouvons un ratio garçon/fille de 1:0,8, une majorité de nouveau-nés à terme et de grossesses simples et un nombre équivalent d'accouchements par voie basse ou par césarienne. Les caractéristiques maternelles montraient 40% de primiparité, 14% de mères diabétiques, 4,4% d'HTA ou pré-éclampsie et 5,6% de tabagisme actif pendant la grossesse.

Les principales causes d'HTP retrouvées étaient une hernie diaphragmatique, une anoxie néonatale, une cardiopathie congénitale et une infection bien que cette dernière soit plus probablement un facteur aggravant plutôt que la cause initiale.

L'évaluation échographique était principalement réalisée par un cardio-pédiatre. Elle retrouvait dans la majorité des cas une HTP supra-systémique avec un shunt droit – gauche par le canal artériel et un septum paradoxal. Chez près de 70% des enfants il y avait un retentissement sur ventricule droit avec une dilatation ou une hypertrophie. Cependant, l'évaluation de la fonction systolique du ventricule droit était peu réalisée. Le ventricule gauche était plus rarement impacté.

Concernant la prise en charge des patients hospitalisés en réanimation, la plupart ont nécessité une ventilation invasive et la moitié ont bénéficié d'une ventilation par oscillation à hautes fréquences. Une grande majorité des patients a été traitée par monoxyde d'azote inhalé et 40% ont reçu au moins un autre traitement spécifique de l'HTP, principalement du sildénafil. La moitié des nouveau-nés a nécessité un soutien hémodynamique par amines, le plus souvent par noradrénaline. La prise en charge par circulation extracorporelle a été nécessaire chez 12% des patients.

Dans notre étude, la mortalité s'élevait à 22,2% et les principales causes de décès étaient la hernie diaphragmatique, l'anoxie néonatale et la cardiopathie congénitale. Malgré un taux de mortalité élevé, la plupart des patients poursuivaient un développement psychomoteur sans séquelle.

Dans un second temps, nous avons réalisé une analyse comparative entre les patients décédés et vivants. Nous avons pu mettre en évidence plusieurs facteurs de risque de mortalité : le traitement par époprosténol, par deux amines ou plus, par deux traitements spécifiques de l'HTP ou plus, la ventilation en OHF et la nécessité d'une assistance circulatoire extracorporelle. Cependant, une étude prospective de plus grande envergure est nécessaire pour confirmer ces résultats.

Une meilleure connaissance des caractéristiques des patients hospitalisés en réanimation pour hypertension pulmonaire néonatale est indispensable afin d'optimiser la prise en charge. A la lumière de nos résultats, une surveillance accrue des patients atteints de hernie diaphragmatique, d'anoxie néonatale ou de cardiopathie congénitale est indiquée. Des études futures sont nécessaires pour préciser nos résultats ainsi que pour évaluer l'efficacité de traitements prometteurs dans cette population comme le levosimendan. Le suivi rapproché de ces nouveau-nés vulnérables semble indispensable pour dépister précocement d'éventuelles séquelles neurodéveloppementales et les prendre en charge le cas échéant.

## VI LISTE DES TABLEAUX

---

<i>Tableau n°1 : caractéristiques générales de la population.....</i>	<i>40</i>
<i>Tableau n°2 : étiologies dans la population générale.....</i>	<i>41</i>
<i>Tableau n°3 : données échocardiographiques dans la population générale.....</i>	<i>42</i>
<i>Tableau n°4 : prise en charge dans la population générale.....</i>	<i>44</i>
<i>Tableau n°5 : nombre de patients décédés en fonction des étiologies.....</i>	<i>45</i>
<i>Tableau n°6 : données sur le devenir des patients.....</i>	<i>45</i>
<i>Tableau n°7 : comparaison des données néonatales et des étiologies entre le groupe décédés et le groupe vivants.....</i>	<i>46</i>
<i>Tableau n°8 : comparaison de la prise en charge entre le groupe décédés et le groupe vivants.....</i>	<i>47</i>
<i>Tableau n°9 : analyse multivariée pour la survie.....</i>	<i>47</i>

## VII LISTE DES FIGURES

---

<i>Figure n°1 : voie de signalisation du NO/GMPc.....</i>	<i>26</i>
<i>Figure n°2 : voie de signalisation de la PGI2/AMPC.....</i>	<i>27</i>
<i>Figure n°3 : voie de signalisation de l'endothéline 1.....</i>	<i>28</i>
<i>Figure n°4 : les principales voies de signalisations et les traitements spécifiques associés.....</i>	<i>32</i>
<i>Figure n°5 : diagramme de flux.....</i>	<i>39</i>

## VIII REFERENCES

---

1. Hatano S, Strasser T, Organization WH. Primary pulmonary hypertension : report on a WHO meeting, Geneva, 15-17 October 1973 [Internet]. World Health Organization; 1975
2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 24 janv 2019;53(1):1801913.
3. Marín MJ del C, Rotés AS, Ogando AR, Soto AM, Jiménez MQ, Camacho JLG, et al. Assessing Pulmonary Hypertensive Vascular Disease in Childhood. Data from the Spanish Registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2014;190(12):1421-9.
4. Van Loon RLE, Roofthoof MTR, Hillege HL, ten Harkel ADJ, van Osch-Gevers M, Delhaas T, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension in the Netherlands. *Circulation*. 18 oct 2011;124(16):1755-64.
5. Nakwan N, Jain S, Kumar K, Hosono S, Hammoud M, Elsayed YY, et al. An Asian multicenter retrospective study on persistent pulmonary hypertension of the newborn: incidence, etiology, diagnosis, treatment and outcome. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 17 juin 2020;33(12):2032-7.
6. Steurer MA, Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Partridge JC, Rogers EE, Keller RL. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in Late Preterm and Term Infants in California. *Pediatrics*. 1 janv 2017;139(1):e20161165.
7. Li L, Jick S, Breitenstein S, Hernandez G, Michel A, Vizcaya D. Pulmonary arterial hypertension in the USA: an epidemiological study in a large insured pediatric population. *Pulm Circ*. 1 janv 2017;7(1):126-36.
8. Van Loon RLE, Roofthoof MTR, Van Osch-Gevers M, Delhaas T, Strengers JLM, Blom NA, et al. Clinical Characterization of Pediatric Pulmonary Hypertension: Complex Presentation and Diagnosis. *The Journal of Pediatrics*. août 2009;155(2):176-182.e1.
9. Fraisse A, Jais X, Schleich JM, Di Filippo S, Maragnès P, Beghetti M, et al. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. *Archives of Cardiovascular Diseases*. févr 2010;103(2):66-74.
10. Levy M, Celermajer D, Szezepanski I, Boudjemline Y, Bonnet D. Do tertiary paediatric hospitals deal with the same spectrum of paediatric pulmonary hypertension as multicentre registries? *European Respiratory Journal*. 1 janv 2013;41(1):236-9.
11. Berger RMF, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing ZC, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet*. 11 févr 2012;379(9815):537-46.
12. Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart*. 1 sept 2010;96(17):1401-6.
13. Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Sullivan KF, Cohen A, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy. *Pediatrics*. mai 1996;97(5):658-63.

14. Hernández-Díaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Risk Factors for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatrics*. 1 août 2007;120(2):e272-82.
15. Reece EA, Moya F, Yazigi R, Holford T, Duncan C, Ehrenkranz RA. Persistent pulmonary hypertension: assessment of perinatal risk factors. *Obstet Gynecol*. nov 1987;70(5):696-700.
16. Dumas de la Roque, E, Storme L, Mauriat P, Bonnet S. Hypertension pulmonaire de l'enfant et du nouveau-né en réanimation. Partie I : physiopathologie. *Archives de Pédiatrie*. janv 2011;18(1):68-75.
17. Belik J, Baron K, Light RB. Central hemodynamic and regional blood flow changes in the newborn with right ventricular hypertension. *Pediatr Res*. déc 1989;26(6):548-53.
18. Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: Mechanisms and treatment. *Seminars in Perinatology*. mars 2014;38(2):78-91.
19. Dawson JA, Kamlin COF, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, et al. Defining the Reference Range for Oxygen Saturation for Infants After Birth. *Pediatrics*. 1 juin 2010;125(6):e1340-7.
20. Ghanayem NS, Gordon JB. Modulation of pulmonary vasomotor tone in the fetus and neonate. *Respir Res*. 2001;2(3):139-44.
21. Gournay V, Romefort B, Seguela PE. Hypertension artérielle pulmonaire néonatale. Mise au point sur les thérapeutiques. *Archives de Pédiatrie*. juin 2008;15(5):695-7.
22. Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *European Respiratory Journal*. 1 janv 2003;21(1):155-76.
23. Lan NSH, Massam BD, Kulkarni SS, Lang CC. Pulmonary Arterial Hypertension: Pathophysiology and Treatment. *Diseases*. 16 mai 2018;6(2):38.
24. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. juin 2004;43(12):S13-24.
25. Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. août 2006;5(8):689-702.
26. Klinger JR, Abman SH, Gladwin MT. Nitric Oxide Deficiency and Endothelial Dysfunction in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 sept 2013;188(6):639-46.
27. Dupuis J. Endothelin-receptor antagonists in pulmonary hypertension. *The Lancet*. oct 2001;358(9288):1113-4.
28. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of Endothelin-1 in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*. 17 juin 1993;328(24):1732-9.
29. Benigni A, Remuzzi G. Endothelin antagonists. *The Lancet*. 9 janv 1999;353(9147):133-8.
30. Ostrea Jr EM, Villanueva-Uy ET, Natarajan G, Uy HG. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatr Drugs*. 2006;

31. Lakshminrusimha S, Konduri GG, Steinhorn RH. Considerations in the management of hypoxemic respiratory failure and persistent pulmonary hypertension in term and late preterm neonates. *J Perinatol*. mai 2016;36(S2):S12-9.
32. Mandell E, Kinsella JP, Abman SH. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatric Pulmonology*. mars 2021;56(3):661-9.
33. Cevik A, Kula S, Olgunturk R, Tunaoglu FS, Oguz AD, Saylan B, et al. Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension and Vascular Resistance by Measurements of the Pulmonary Arterial Flow Velocity Curve in the Absence of a Measurable Tricuspid Regurgitant Velocity in Childhood Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol*. mars 2013;34(3):646-55.
34. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J*. janv 2019;53(1):1801916.
35. del Cerro MJ, Moledina S, Haworth SG, Ivy D, Al Dabbagh M, Banjar H, et al. Cardiac catheterization in children with pulmonary hypertensive vascular disease: consensus statement from the Pulmonary Vascular Research Institute, Pediatric and Congenital Heart Disease Task Forces. *Pulm Circ*. mars 2016;6(1):118-25.
36. Janda S, Shahidi N, Gin K, Swiston J. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 15 avr 2011;97(8):612-22.
37. Dumas de la Roque E, Storme L, Mauriat P, Bonnet S. Hypertension pulmonaire de l'enfant et du nouveau-né en réanimation. Partie II : diagnostic et traitement. *Archives de Pédiatrie*. févr 2011;18(2):195-203.
38. Jone PN, Ivy DD. Echocardiography in Pediatric Pulmonary Hypertension. *Front Pediatr*. 12 nov 2014;2:124.
39. Koestenberger M, Friedberg MK, Nestaas E, Michel-Behnke I, Hansmann G. Transthoracic echocardiography in the evaluation of pediatric pulmonary hypertension and ventricular dysfunction. *Pulm Circ*. mars 2016;6(1):15-29.
40. Forfia PR, Vachiéry JL. Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension. *The American Journal of Cardiology*. sept 2012;110(6):S16-24.
41. Fraisse A, Geva T, Gaudart J, Wessel DL. Doppler echocardiographic predictors of outcome in newborns with persistent pulmonary hypertension. *Cardiol Young*. juin 2004;14(3):277-83.
42. Malowitz JR, Forsha DE, Smith PB, Cotten CM, Barker PC, Tatum GH. Right ventricular echocardiographic indices predict poor outcomes in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. nov 2015;16(11):1224-31.
43. Mukherjee D, Konduri GG. Pediatric Pulmonary Hypertension: Definitions, Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Compr Physiol*. 30 juin 2021;11(3):2135-90.
44. Peterson AL, Deatsman S, Frommelt MA, Mussatto K, Frommelt PC. Correlation of Echocardiographic Markers and Therapy in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatr Cardiol*. févr 2009;30(2):160-5.

45. Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D, Hansmann G. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. mai 2016;102(Suppl 2):ii49-56.
46. Steinhorn RH, Lakshminrusimha S. Oxygen and pulmonary vasodilation: The role of oxidative and nitrosative stress. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. avr 2020;25(2):101083.
47. Lakshminrusimha S, Swartz DD, Gugino SF, Ma CX, Wynn KA, Ryan RM, et al. Oxygen Concentration and Pulmonary Hemodynamics in Newborn Lambs With Pulmonary Hypertension. *Pediatr Res*. nov 2009;66(5):539-44.
48. Chandrasekharan P, Rawat M, Gugino SF, Koenigsknecht C, Helman J, Nair J, et al. Effect of Various Inspired Oxygen Concentrations on Pulmonary and Systemic Hemodynamics and Oxygenation during Resuscitation in a Transitioning Preterm Model. *Pediatr Res*. nov 2018;84(5):743-50.
49. Wedgwood S. Optimal oxygenation and role of free radicals in PPHN. *Free Radical Biology and Medicine*. 1 oct 2019;142:97-106.
50. Kaestner M, Schranz D, Warnecke G, Apitz C, Hansmann G, Miera O. Pulmonary hypertension in the intensive care unit. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. mai 2016;102(Suppl 2):ii57-66.
51. Barst RJ, Channick R, Ivy D, Goldstein B. Clinical perspectives with long-term pulsed inhaled nitric oxide for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2012;2(2):139-47.
52. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, Altit G. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev*. 5 janv 2017;2017(1):CD000399.
53. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA, et al. Low-Dose Nitric Oxide Therapy for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *N Engl J Med*. 17 févr 2000;342(7):469-74.
54. Field D, Elbourne D, Hardy P, Fenton AC, Ahluwalia J, Halliday HL, et al. Neonatal Ventilation with Inhaled Nitric Oxide vs. Ventilatory Support without Inhaled Nitric Oxide for Infants with Severe Respiratory Failure Born at or Near Term: The INNOVO Multicentre Randomised Controlled Trial. *Neonatology*. 2007;91(2):73-82.
55. Inhaled Nitric Oxide in Full-Term and Nearly Full-Term Infants with Hypoxic Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 27 févr 1997;336(9):597-604.
56. Sadiq HF, Mantych G, Benawra RS, Devaskar UP, Hocker JR. Inhaled Nitric Oxide in the Treatment of Moderate Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: A Randomized Controlled, Multicenter Trial. *J Perinatol*. 1 mars 2003;23(2):98-103.
57. Liu C qing, Ma L, Tang L mei, He X jian, Wei S fang, Wang S xia, et al. [A randomized controlled study on the efficacy of inhaled nitric oxide in treatment of neonates with meconium aspiration syndrome]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. mars 2008;46(3):224-8.

58. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, Dudell G, Damask M, Straube R, et al. Inhaled Nitric Oxide for the Early Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension of the Term Newborn: A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled, Dose-Response, Multicenter Study. *Pediatrics*. 1 mars 1998;101(3):325-34.
59. Steinhorn RH, Kinsella JP, Pierce C, Butrous G, Dilleen M, Oakes M, et al. Intravenous Sildenafil in the Treatment of Neonates with Persistent Pulmonary Hypertension. *The Journal of Pediatrics*. déc 2009;155(6):841-847.e1.
60. Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A. Oral Sildenafil in Infants With Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: A Pilot Randomized Blinded Study. *Pediatrics*. 1 avr 2006;117(4):1077-83.
61. Fraise A, Butrous G, Taylor MB, Oakes M, Dilleen M, Wessel DL. Intravenous sildenafil for postoperative pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. *Intensive Care Med*. mars 2011;37(3):502-9.
62. Humpl T, Reyes JT, Erickson S, Armano R, Holtby H, Adatia I. Sildenafil therapy for neonatal and childhood pulmonary hypertensive vascular disease. *Cardiol Young*. avr 2011;21(2):187-93.
63. Mukherjee A, Dombi T, Wittke B, Lalonde R. Population Pharmacokinetics of Sildenafil in Term Neonates: Evidence of Rapid Maturation of Metabolic Clearance in the Early Postnatal Period. *Clin Pharmacol Ther*. janv 2009;85(1):56-63.
64. Olguín HJ, Martínez HO, Pérez CF, Mendiola BR, Espinosa LR, Pacheco JLC, et al. Pharmacokinetics of sildenafil in children with pulmonary arterial hypertension. *World J Pediatr*. déc 2017;13(6):588-92.
65. revatio-h-c-638-ii-0028-epar-assessment-report-variation\_en.pdf Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revatio-h-c-638-ii-0028-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revatio-h-c-638-ii-0028-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
66. Bassler D, Choong K, McNamara P, Kirpalani H. Neonatal Persistent Pulmonary Hypertension Treated with Milrinone: Four Case Reports. *Neonatology*. 2006;89(1):1-5.
67. Matot I, Gozal Y. Pulmonary Responses to Selective Phosphodiesterase-5 and Phosphodiesterase-3 Inhibitors. *Chest*. févr 2004;125(2):644-51.
68. Rashid N, Morin FC, Swartz DD, Ryan RM, Wynn KA, Wang H, et al. Effects of Prostacyclin and Milrinone on Pulmonary Hemodynamics in Newborn Lambs With Persistent Pulmonary Hypertension Induced by Ductal Ligation. *Pediatr Res*. nov 2006;60(5):624-9.
69. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, Kulik TJ, Nelson DP, Chang AC, et al. Efficacy and Safety of Milrinone in Preventing Low Cardiac Output Syndrome in Infants and Children After Corrective Surgery for Congenital Heart Disease. *Circulation*. 25 févr 2003;107(7):996-1002.
70. McNamara PJ, Laique F, Muang-In S, Whyte HE. Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Journal of Critical Care*. juin 2006;21(2):217-22.
71. Deb B, Bradford K, Pearl RG. Additive effects of inhaled nitric oxide and intravenous milrinone in experimental pulmonary hypertension: *Critical Care Medicine*. mars 2000;28(3):795-9.

72. Imam SS, El-Farrash RA, Taha AS, Saleh GA. Milrinone Versus Sildenafil in Treatment of Neonatal Persistent Pulmonary Hypertension: A Randomized Control Trial. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. nov 2022;80(5):746.
73. Ahmad KA, Banales J, Henderson CL, Ramos SE, Brandt KM, Powers GC. Intravenous epoprostenol improves oxygenation index in patients with persistent pulmonary hypertension of the newborn refractory to nitric oxide. *J Perinatol*. sept 2018;38(9):1212-9.
74. Berger-Caron F, Piedboeuf B, Morissette G, Simonyan D, Chétaille P, Pellerin A, et al. Inhaled Epoprostenol for Pulmonary Hypertension Treatment in Neonates: A 12-Year Experience. *Amer J Perinatol*. sept 2019;36(11):1142-9.
75. Kelly LK, Porta NF m, Goodman DM, Carroll CL, Steinhorn RH. Inhaled prostacyclin for term infants with persistent pulmonary hypertension refractory to inhaled nitric oxide. *J Pediatr*. déc 2002;141(6):830-2.
76. Mulligan C, Beghetti M. Inhaled iloprost for the control of acute pulmonary hypertension in children: A systematic review. *Pediatric Critical Care Medicine*. juill 2012;13(4):472-80.
77. Beghetti M. Hypertension artérielle pulmonaire chez l'enfant: nouveautés dans la prise en charge. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. juin 2007;26(6):570-5.
78. Limsuwan A, Wanitkul S, Khosithset A, Attanavanich S, Samankatiwat P. Aerosolized iloprost for postoperative pulmonary hypertensive crisis in children with congenital heart disease. *International Journal of Cardiology*. oct 2008;129(3):333-8.
79. Alehan D, Yıldırım I, Şahin M, Özkutlu S, Özer S, Karagöz T. Long-term inhaled iloprost use in children with pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Young*. août 2012;22(4):396-403.
80. Janjindamai W, Thatrimontrichai A, Maneenil G, Chanvitan P, Dissaneevate S. Effectiveness and safety of intravenous iloprost for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Indian Pediatr*. oct 2013;50(10):934-8.
81. Ferdman DJ, Rosenzweig EB, Zuckerman WA, Krishnan U. Subcutaneous Treprostinil for Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Disease of Infancy. *Pediatrics*. 1 juill 2014;134(1):e274-8.
82. Ivy DD, Claussen L, Doran A. Transition of Stable Pediatric Patients With Pulmonary Arterial Hypertension from Intravenous Epoprostenol to Intravenous Treprostinil. *The American Journal of Cardiology*. mars 2007;99(5):696-8.
83. Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective study of bosentan for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Perinatol*. août 2012;32(8):608-13.
84. Steinhorn RH, Fineman J, Kusic-Pajic A, Cornelisse P, Gehin M, Nowbakht P, et al. Bosentan as Adjunctive Therapy for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Results of the Randomized Multicenter Placebo-Controlled Exploratory Trial. *The Journal of Pediatrics*. oct 2016;177:90-96.e3.
85. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary

- hypertension: a randomised placebocontrolled study. *The Lancet*. oct 2001;358(9288):1119-23.
86. Berger RMF, Gehin M, Beghetti M, Ivy D, Kusic-Pajic A, Cornelisse P, et al. A bosentan pharmacokinetic study to investigate dosing regimens in paediatric patients with pulmonary arterial hypertension: FUTURE-3. *Br J Clin Pharmacol*. août 2017;83(8):1734-44.
  87. Mat Bah MN, Tan RYH, Razak H, Sapian MH, Abdullah N, Alias EY. Survival and associated risk factors for mortality among infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn in Malaysia. *J Perinatol*. 2021;41(4):786-93.
  88. Steurer MA, Baer RJ, Oltman S, Ryckman KK, Feuer SK, Rogers E, et al. Morbidity of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in the First Year of Life. *The Journal of Pediatrics*. oct 2019;213:58-65.e4.
  89. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, et al. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in the Era Before Nitric Oxide: Practice Variation and Outcomes. *Pediatrics*. 1 janv 2000;105(1):14-20.
  90. Winovitch KC, Padilla L, Ghamsary M, Lagrew DC, Wing DA. Persistent pulmonary hypertension of the newborn following elective cesarean delivery at term. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. nov 2011;24(11):1398-402.
  91. Singh P, Deshpande S, Nagpal R, Garegrat R, Gupta S, Suryawanshi P. Management of neonatal pulmonary hypertension-a survey of neonatal intensive care units in India. *BMC Pediatr*. 31 mars 2023;23(1):149.
  92. Nakwan N, Chaiwiriawong P. An international survey on persistent pulmonary hypertension of the newborn: A need for an evidence-based management. *NPM*. 16 sept 2016;9(3):243-50.
  93. Shivananda S, Ahliwalia 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 New Zealand. *Amer J Perinatol*. 11 avr 2012;s-0032-1310523.
  94. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mars 2002;165(6):800-4.
  95. Lawrence KM, Hedrick HL, Monk HM, Herkert L, Waqar LN, Hanna BD, et al. Treprostinil Improves Persistent Pulmonary Hypertension Associated with Congenital Diaphragmatic Hernia. *The Journal of Pediatrics*. sept 2018;200:44-9.
  96. Carpentier E, Mur S, Aubry E, Pognon L, Rakza T, Flamein F, et al. Safety and tolerability of subcutaneous treprostinil in newborns with congenital diaphragmatic hernia and life-threatening pulmonary hypertension. *Journal of Pediatric Surgery*. sept 2017;52(9):1480-3.
  97. Park BY, Chung SH. Treprostinil for persistent pulmonary hypertension of the newborn, with early onset sepsis in preterm infant. *Medicine (Baltimore)*. 30 juin 2017;96(26):e7303.

98. Lilleberg J. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *European Heart Journal*. avr 1998;19(4):660-8.
99. Givertz MM, Andreou C, Conrad CH, Colucci WS. Direct Myocardial Effects of Levosimendan in Humans With Left Ventricular Dysfunction: Alteration of Force-Frequency and Relaxation-Frequency Relationships. *Circulation*. 13 mars 2007;115(10):1218-24.
100. Ricci Z, Garisto C, Favia I, Vitale V, Di Chiara L, Cogo PE. Levosimendan infusion in newborns after corrective surgery for congenital heart disease: randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. juill 2012;38(7):1198-204.
101. Angadi U, Westrope C, Chowdhry MF. Is levosimendan effective in paediatric heart failure and post-cardiac surgeries? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. oct 2013;17(4):710-4.
102. Schroeder L, Gries K, Ebach F, Mueller A, Kipfmüller F. Exploratory Assessment of Levosimendan in Infants With Congenital Diaphragmatic Hernia. *Pediatr Crit Care Med*. 1 juill 2021;22(7):e382-90.
103. Schroeder L, Holcher S, Leyens J, Geipel A, Strizek B, Dresbach T, et al. Evaluation of levosimendan as treatment option in a large case-series of preterm infants with cardiac dysfunction and pulmonary hypertension. *Eur J Pediatr*. 2023;182(7):3165-74.
104. De Carolis MP, Piastra M, Bersani I, Pardeo M, Stival E, Tempera A, et al. Levosimendan in Two Neonates with Ischemic Heart Failure and Pulmonary Hypertension. *Neonatology*. 2012;101(3):201-5.
105. Lazar DA, Cass DL, Olutoye OO, Welty SE, Fernandes CJ, Rycus PT, et al. The use of ECMO for persistent pulmonary hypertension of the newborn: A decade of experience. *Journal of Surgical Research*. oct 2012;177(2):263-7.
106. Fletcher K, Chapman R, Keene S. An overview of medical ECMO for neonates. *Seminars in Perinatology*. mars 2018;42(2):68-79.
107. Schaible T, Hermle D, Loersch F, Demirakca S, Reinshagen K, Varnholt V. A 20-year experience on neonatal extracorporeal membrane oxygenation in a referral center. *Intensive Care Med*. juill 2010;36(7):1229-34.
108. Nasr VG, Faraoni D, DiNardo JA, Thiagarajan RR. Adverse Outcomes in Neonates and Children with Pulmonary Artery Hypertension Supported with ECMO. *ASAIO Journal*. nov 2016;62(6):728-31.
109. Hendricks-Muñoz KD, Walton JP. Hearing loss in infants with persistent fetal circulation. *Pediatrics*. mai 1988;81(5):650-6.
110. Rosenberg AA, Hale KA, Abman S, Kinsel JP. follow-up of a cohort of newborn d with inhaled nitric oxide for persistent ypertension. 1997;13.
111. Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: Neurodevelopmental follow-up of The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). *The Journal of Pediatrics*. mai 2000;136(5):611-7.

## IX ANNEXES

---

### **1 PAH**

- 1.1 Idiopathic PAH
- 1.2 Heritable PAH
- 1.3 Drug- and toxin-induced PAH (table 3)
- 1.4 PAH associated with:
  - 1.4.1 Connective tissue disease
  - 1.4.2 HIV infection
  - 1.4.3 Portal hypertension
  - 1.4.4 Congenital heart disease
  - 1.4.5 Schistosomiasis
- 1.5 PAH long-term responders to calcium channel blockers (table 4)
- 1.6 PAH with overt features of venous/capillaries (PVOD/PCH) involvement (table 5)
- 1.7 Persistent PH of the newborn syndrome

### **2 PH due to left heart disease**

- 2.1 PH due to heart failure with preserved LVEF
- 2.2 PH due to heart failure with reduced LVEF
- 2.3 Valvular heart disease
- 2.4 Congenital/acquired cardiovascular conditions leading to post-capillary PH

### **3 PH due to lung diseases and/or hypoxia**

- 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

### **4 PH due to pulmonary artery obstructions (table 6)**

- 4.1 Chronic thromboembolic PH
- 4.2 Other pulmonary artery obstructions

### **5 PH with unclear and/or multifactorial mechanisms (table 7)**

- 5.1 Haematological disorders
- 5.2 Systemic and metabolic disorders
- 5.3 Others
- 5.4 Complex congenital heart disease

PAH: pulmonary arterial hypertension; PVOD: pulmonary veno-occlusive disease; PCH: pulmonary capillary haemangiomatosis; LVEF: left ventricular ejection fraction.

*Annexe n°1 : classification de l'hypertension pulmonaire issue du sixième symposium mondial de 2018 (Simonneau et al (2))*

## RESUME

---

### **Introduction :**

L'hypertension pulmonaire (HTP) est une pathologie rare, grave et dont les étiologies sont multiples. L'HTP du nouveau-né se différencie de celle de l'enfant du fait de l'adaptation à la vie extra-utérine qui modifie la circulation pulmonaire d'un système à hautes pressions vers un système à basses pressions. Cette étude avait pour objectif de préciser l'épidémiologie et la prise en charge de l'HTP du nouveau-né au CHU de Rouen.

### **Méthodes :**

Il s'agissait d'une étude observationnelle, descriptive et rétrospective sur les caractéristiques et la prise en charge des nouveau-nés hospitalisés pour hypertension pulmonaire dans l'unité de réanimation pédiatrique et néonatale du CHU de Rouen. Les patients inclus devaient avoir moins d'un mois à l'entrée dans le service et être nés après 34 SA. Les données ont été recueillies depuis les dossiers médicaux, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et le 31 décembre 2022. Une analyse descriptive et une analyse comparative ont été réalisées.

### **Résultats :**

Quatre-vingt-dix patients ont été inclus dans l'étude. La plupart étaient des nouveau-nés à terme (83,3%) et 12,2% étaient hypotrophes à la naissance. Les principales étiologies retrouvées étaient une hernie diaphragmatique (26,7%), une anoxie néonatale (28,9%) et une cardiopathie congénitale (18,9%). Une infection précoce ou secondaire était retrouvée chez 42,2% des patients, aggravant le plus souvent une HTP déjà présente. L'échocardiographie mettait en évidence une HTP supra systémique dans 64% des cas avec un retentissement sur le ventricule droit dans 69,3% des cas. La majorité des patients étaient intubés et ventilés en OHF. 85,6% des nouveau-nés étaient traités par NOi, 27,8% par sildénafil et 52,2% ont nécessité un soutien hémodynamique par amines. Une assistance circulatoire extracorporelle a été nécessaire chez 12,2% des patients. La mortalité dans notre cohorte s'élevait à 22,2%.

Par ailleurs, la comparaison entre les enfants survivants et décédés a mis en évidence des facteurs de risque de mortalité tels que la ventilation en OHF, le traitement par époprosténol, par au moins 2 traitements spécifiques de l'HTP autre que le NOi, par au moins 2 amines et par circulation extracorporelle.

### **Conclusion :**

Cette étude met en évidence des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des nouveau-nés atteints d'hypertension pulmonaire. Les étiologies principales sont la hernie diaphragmatique, l'anoxie néonatale et la cardiopathie congénitale. Une surveillance particulière des patients présentant ces affections est nécessaire.

**Mots clés :** Hypertension pulmonaire ; Hypertension artérielle pulmonaire ; Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né ; Épidémiologie ; Prise en charge.