

Aspects pratiques de la pathologie circulatoire nouveau-né et enfant

● Situations périnatales

- l'hypotension
- L'hypertension
- SDC et SDR (syndrome de détresse Circulatoire, Respiratoire)
- SDC et SDR et SDN (syndrome de détresse Circulatoire, Respiratoire , Neurologique)
- L'autorégulation des flux: cerveau, méésentère, reins, rétine
- « cardiopathies » et HTAP (hypertension artérielle pulmonaire)

● Situations pédiatriques

- l'hypotension
- L'hypertension
- La dysfonction myocardique
- SDC et SDR (syndrome de détresse Circulatoire, Respiratoire)
- SDC et SDR et SDN (syndrome de détresse Circulatoire, Respiratoire , Neurologique)
- La sous et la sur -charge pondérale: analyse de L'effort

La tension artérielle en période néonatale

- La TA est directement corrélée à la FC et au débit cardiaque (200-250 cc/kg ou 3.5l/m²/min)
- La volhémie est directement corrélée au taux d'hémoglobine
- La difficulté est la définition de la valeur normale de la tension artérielle
- Utilisation de courbes ou moyen mnémotechnique
 - TAS torr = AG + 15 (DS: 15 %)
 - TAM torr = 0.9 AG + 6 (DS: 6 %)

Exemples de calcul de la tension artérielle:

L'IC à 97 = $M \pm 1.96DS = P3-P97$

L'IC à 99 = $M \pm 2 DS = P1 - P 99$

- Nné de 30 semaines:
 - TAS = 45 (IC à 97: 30 – 60)
 - TAM = 33 (IC à 97: 29-37)

Situations périnatales

L'hypertension artérielle périnatale

- Elle est plutôt rare : 2-3 % admissions
- Sa résolution peut prendre des mois (en moyenne: 8 semaines)
- Situations explicatives:
 - **attention à la iatrogénèse et aux situations fœtales**
 - **attention de bien confirmer la validité de la mesure**
 - « rénale »: pré-rénale 4/5 des cas
 - Vasculaire: veine rénale, artère ombilicale, aorte
 - Pathologie endocrinienne endogène et exogène
 - Au décours d'une DBP ou BPD
 - Au décours d'une fermeture de la paroi abdominale
 - Situation neurologique
 - Situation de douleur

Traitement pharmacologique de l'HTA néonatale

- **Per os :**

- **captopril** : 0.017 – 0.5 mg/kg/j en 3 doses
- hydralazine: 0.75 – 7.5 mg/kg en 3 doses
- Propranolol: 1-8 mg/kg/j en 3 doses
- Labetolol: 4-40 mg/kg/j en 3 doses

- **Iv :**

- **Nicardipine**: 0.5 → 3 microg/kg/min
- Hydralazine: 0.15-0.6 mg/kg/dose
- Nitroprusside: 0.5-10 microg/kg/min

Situations périnatales

L'hypotension artérielle périnatale

- Elle fait souvent partie de la détresse circulatoire
- La détresse respiratoire reste la première entité pathologique en médecine néonatale
- L'historique de la physiopathologie des lésions de l'encéphale est illustrative:
 - celles concernant les hémorragies
 - Celles concernant l'atteinte périventriculaire
 - Celles concernant l'hypoxie

L'insuffisance ou la décompensation cardiaque: un raisonnement physiopathologique

= **Débit cardiaque insuffisant et donc tissulaire « borderline » ou insuffisant** = insuffisance ou limites d'apport en O₂ et d'élimination des déchets (pCO₂, acides)

- **Masse circulante insuffisante de manière absolue**: anémie importante, hémorragie.
- **Masse circulante en retour insuffisante (« preload »)**: thrombose, RVPA, 3° secteur
- **Masse circulante en éjection insuffisante (« afterload »)**: myocarde peu efficace (raison hypoxique, métabolique, toxique) , obstacle à l'éjection, conduction ou rythme peu efficace, shunt artério-veineux (anévrysme intracérébral)

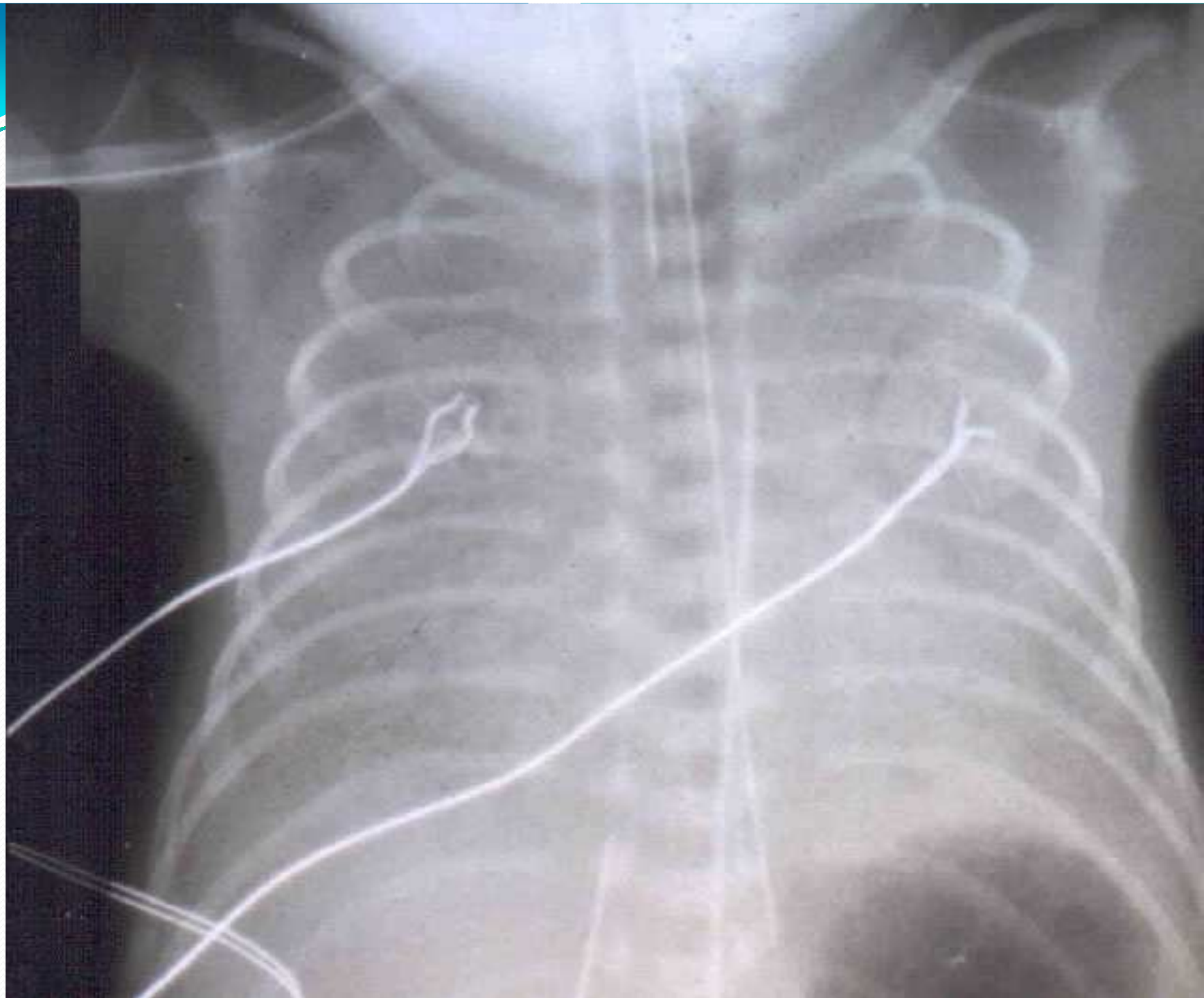
Situations périnatales

La détresse respiratoire et circulatoire

- La DR ou SDR est souvent associée à la DC ou SDC, qui peuvent être à l'origine de détresses neurologiques ou SDN.
- Les causes les plus fréquentes étant:
 - la MMH
 - la TTNN
 - la pneumonie d'inhalation amniotique ou méconiale
 - la pneumonie « infectieuse »
 - La hernie diaphragmatique
 - L'hypoplasie pulmonaire
 - Un canal artériel significatif

Maladie des membranes hyalines

- = SDR typique du prématuré, d'autant plus fréquente que la prématurité importante (80% à 28SA, 20% à 31-32SA), pas à terme sauf nné de mère diabétique
- Due à un déficit en surfactant
- « collapsus alvéolaire »



détresse respiratoire transitoire

- **retard de résorption du liquide alvéolaire ou TTNN**
- **Souvent né à terme, césarienne, diabète**
- **DR modérée, d'emblée maximale avec polypnée**
- **RX thorax : syndrome interstitiel**



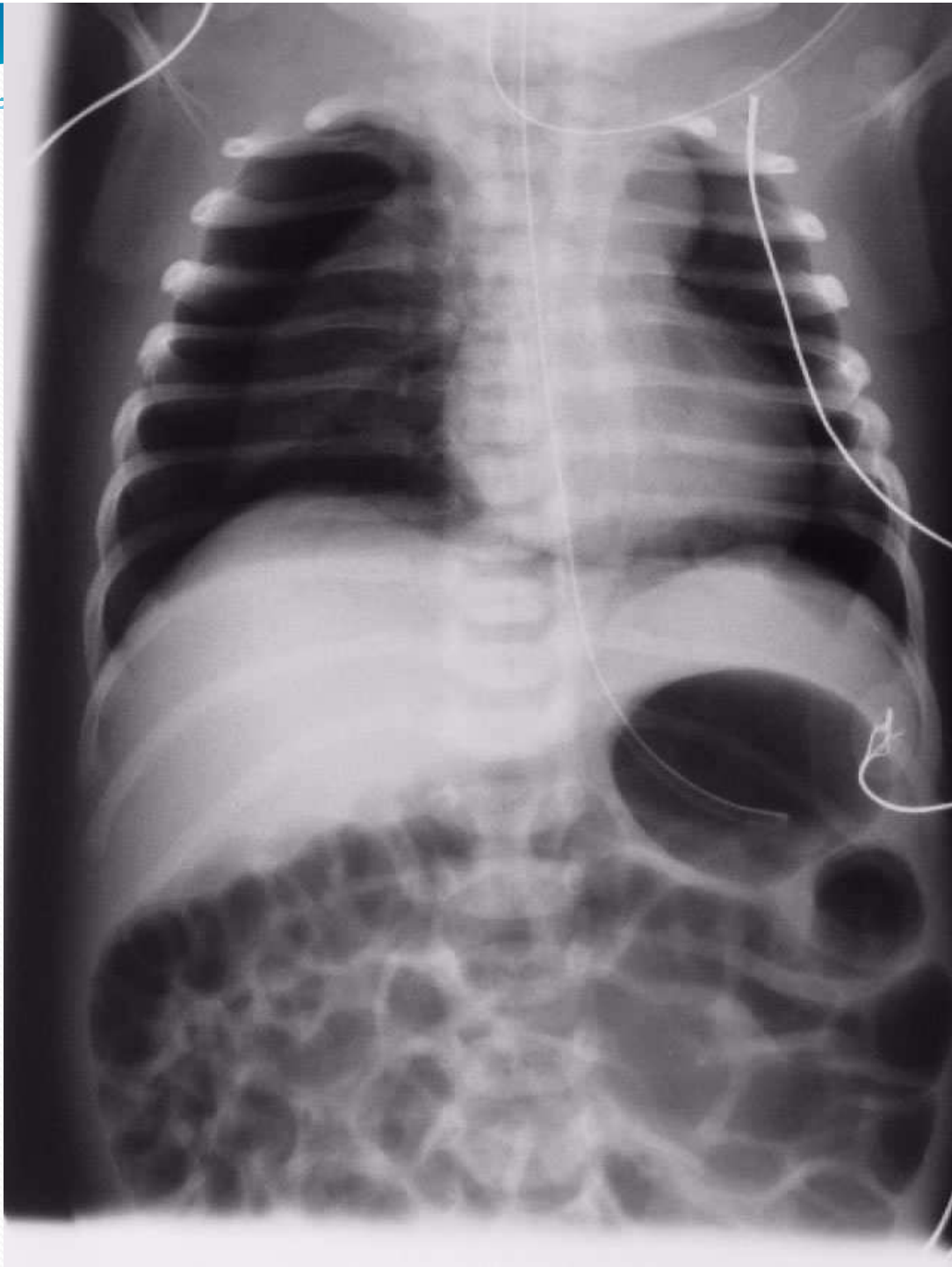
Inhalation méconiale

- **nné à terme**
- **souffrance fœtale**
- **émission méconium *in utero* par relâchement du sphincter anal**
- **LA méconial, score d'Apgar bas**
- **SDR sévère d'aggravation progressive, souvent majeure**
- **hypoxémie réfractaire**
- **RX thorax : aspect en mottes, pneumothorax**



pneumothorax

- **après intervalle libre / naissance
sauf fracture de clavicule**
- **SDR parfois majeure avec cyanose**
- **aggravation d'une DR préexistante**
- **distension hémithorax, abolition
homolatérale du murmure
vésiculaire**



hernie diaphragmatique

- **absence de fermeture complète de la coupole diaphragmatique (à G 95% des cas, à droite 5%)**
- **normalement fermeture dès 8 semaines**
- **de 1cm de diamètre à absence totale de coupole**
- **passage \pm tardif de estomac, intestin, rate**
- **1/5500 naissances**



Les détresses respiratoires néonatales

- Le surfactant: **maladie des membranes hyalines**
- Le liquide alvéolaire: **retard de résorption du liquide alvéolaire**
- **Pneumonie infectieuse ou d'Inhalation** liquide amniotique, méconium/sang
- Le développement du poumon: Les fibres élastiques et les sacs alvéolaires: **hypoplasie pulmonaire**
- **Autres**: atrésie des choanes, hernie diaphragmatique, pneumothorax
- **Causes vasculaires**: PCF ou HTP ou hypertension pulmonaire; PCA ou PDA ou persistance du canal artériel



Situations périnatales

La détresse respiratoire, circulatoire et cérébrale

« Biochemical data in several tissues »:

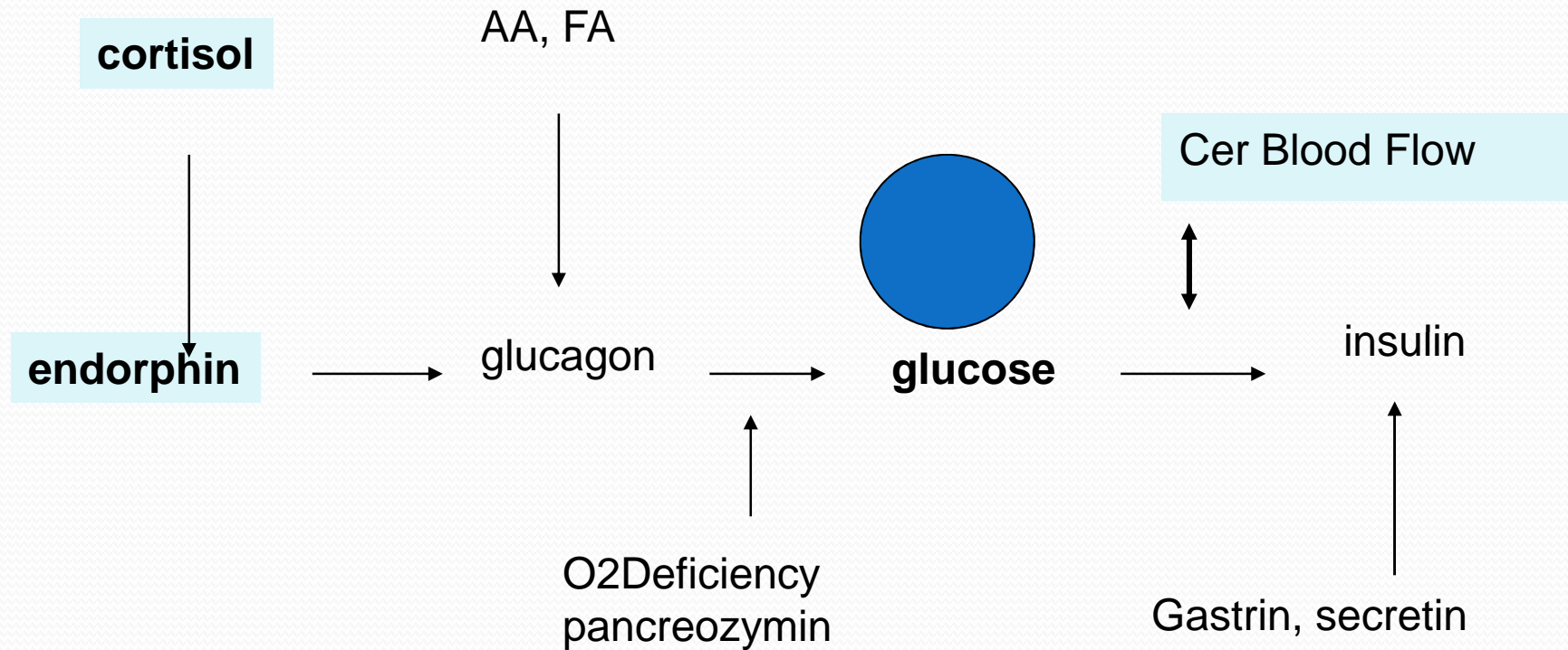
tous les tissus ne sont pas au même niveau de priorité

tissue	O₂/100g/mi n	Glucose Mg/100g/mi n	Glucose/O₂ Molar ratio	ATP/O₂ ratio	Tissue/body Weigth ratio
brain	3	7	0.18	6	15 %
heart	23	16.3	0.16	6	0.4 %
kidneys	12.5	25.7	0.15	6	1%
liver	2.8	7	0.19	6	4 %
Muscles At rest	0.14	0.23	0.13	6	23 %
exercise	11.3	25.7	0.18	6	23 %

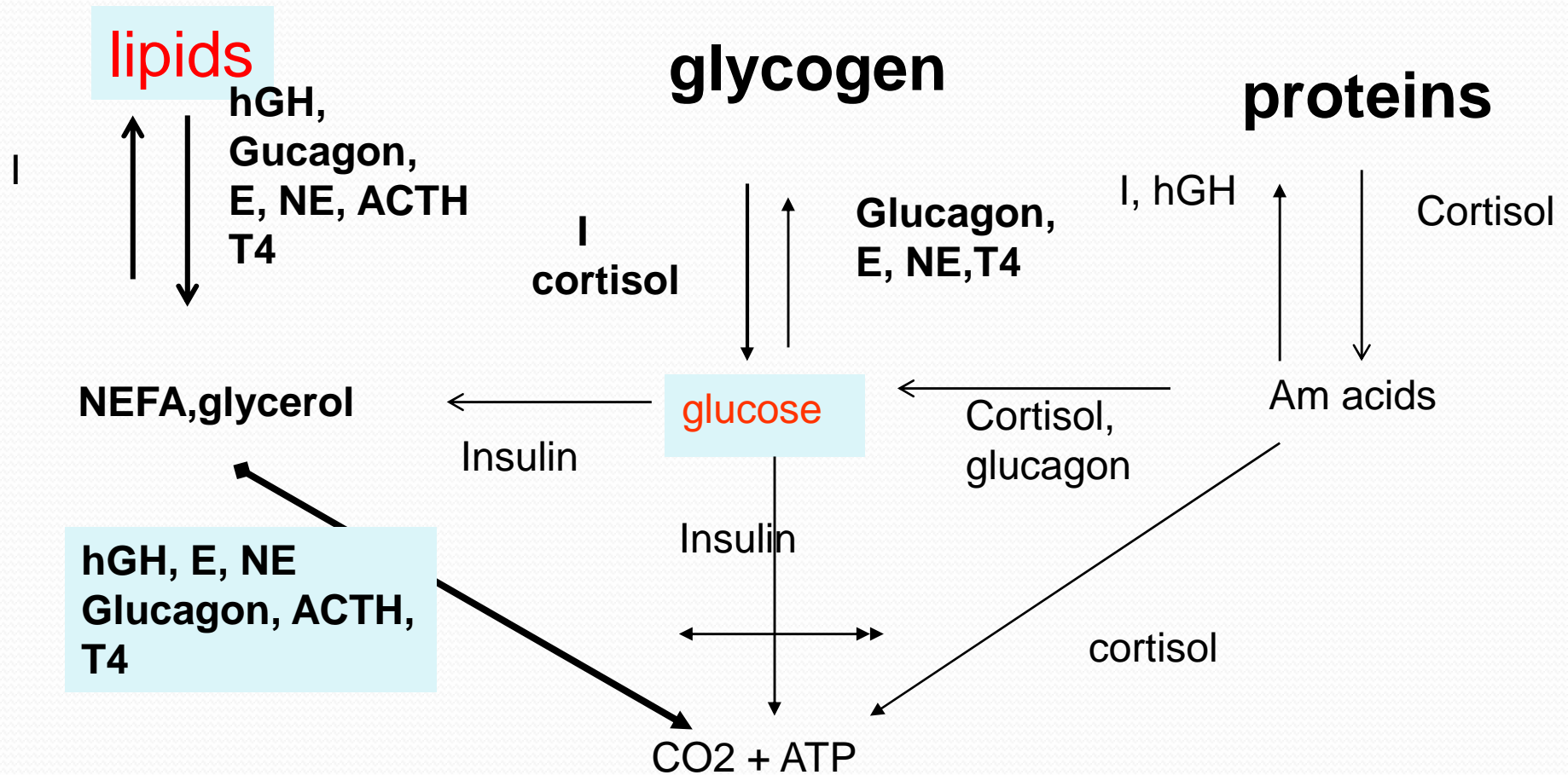
métabolites et débits sanguins

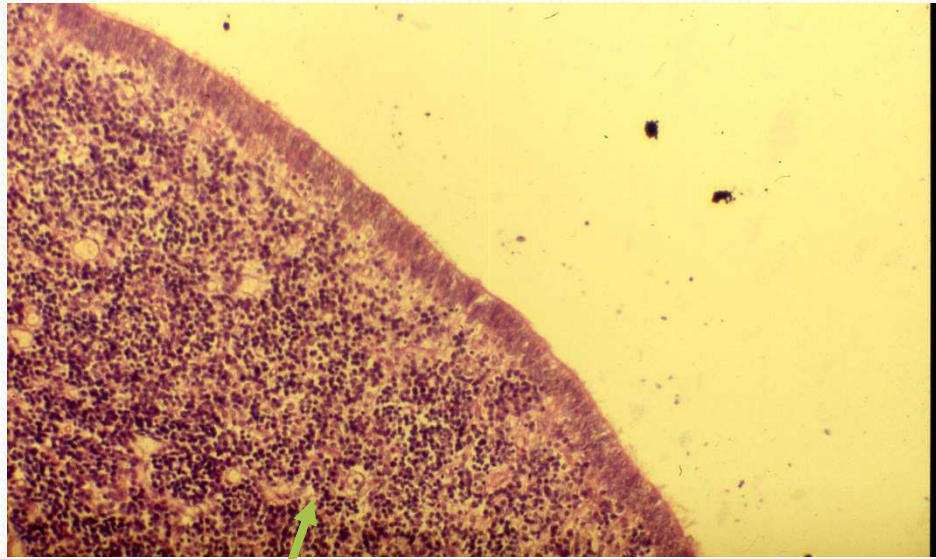
	QO2 ml/min	QO2 ml/min	QO2 ml/min
myocyte	9	11	69
neurone	3	6	30
néphron	5	1.5	32
hépatocyte	4.5	5	20
entérocyte	2.2	4	18
	/100g tissu	/100 ml DS	/100 g protéines

Insulin and glucagon relationships

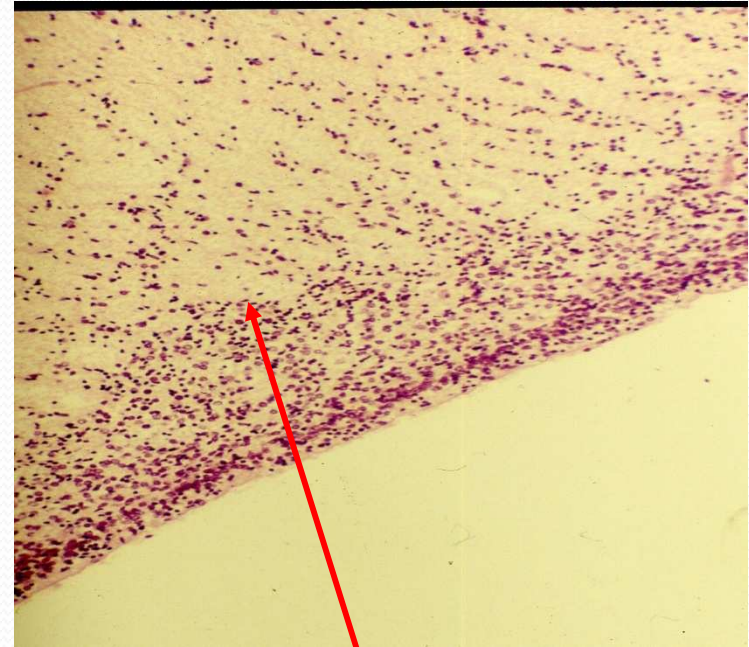


Pathways relationships





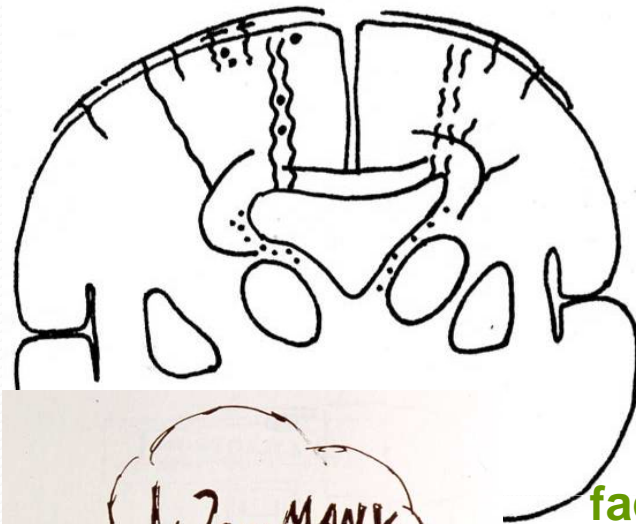
24 weeks



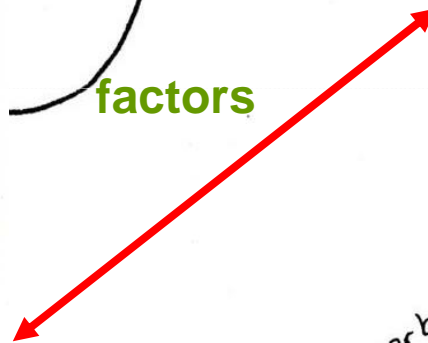
28 weeks

— BRAIN'S DEVELOPMENT —

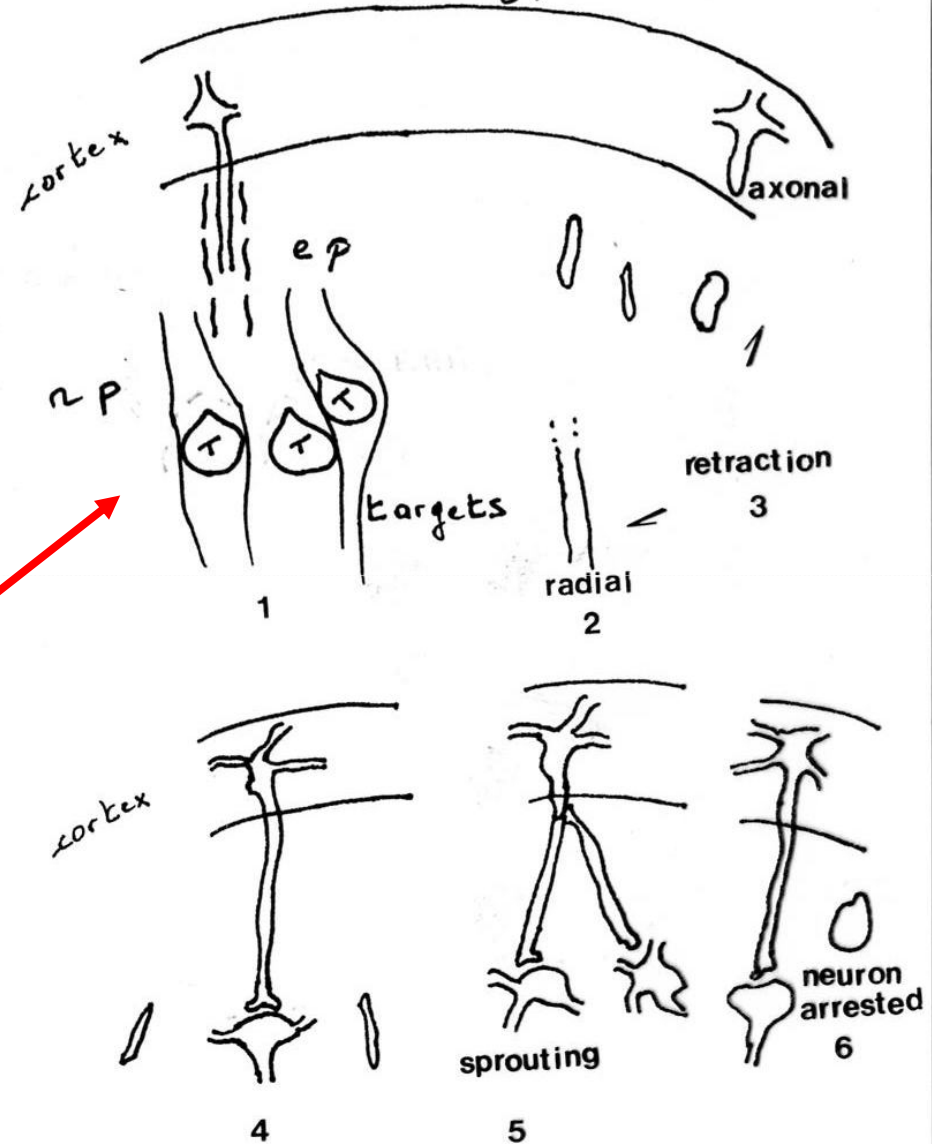
- anatomy -



factors



- histology -



The concept of neurone-glia cells association

Oligodendrocytes:
Perineuronal;

Astrocytes:
perivascular,
in White and grey matter

Microcytes:
travellers



Radial cells

Specific aspects of neuronal migration, fibers and synapses construction, myelination

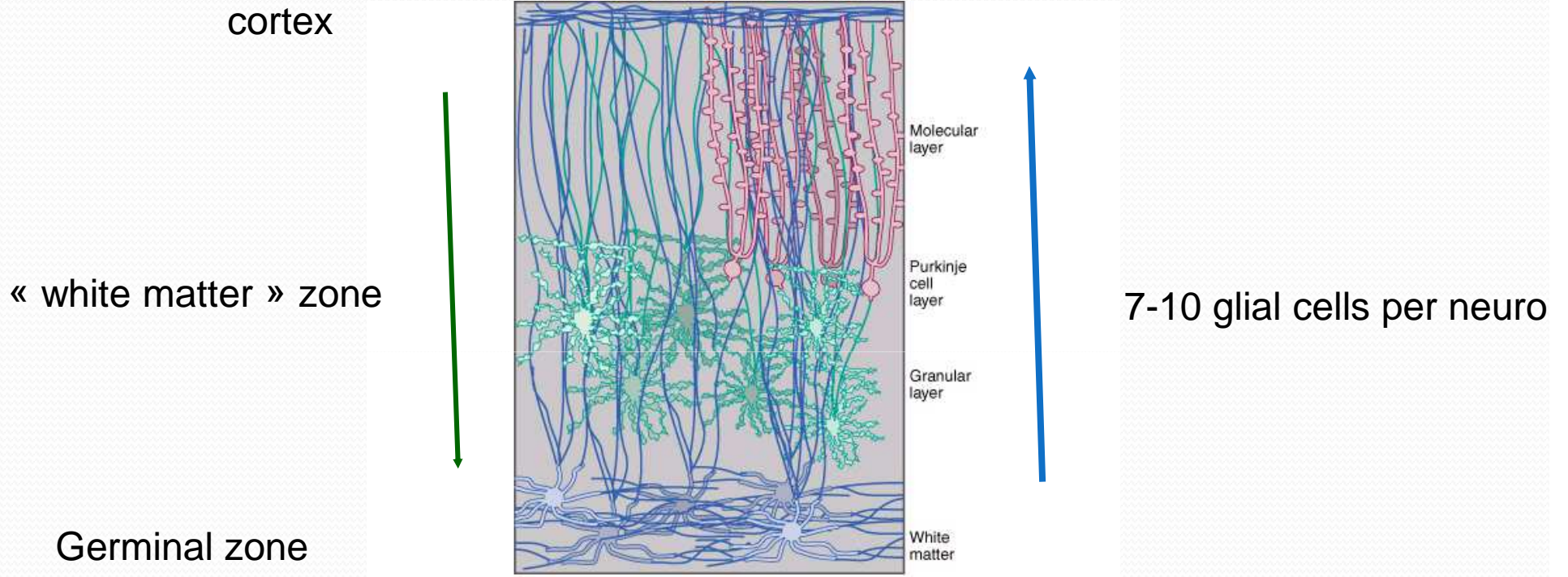


FIGURE 1.16 Arrangement of astrocytes in human cerebellar cortex. The Bergmann glial cells are in red, the protoplasmic astrocytes are in green, and the fibrous astrocytes are in blue.

FROM MOLECULES TO NETWORKS John H. Byrne, James L. Roberts
© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

Fetal and neonatal Brain development: histology and biochemistry

- Early neuronal migration (Rakic)
- Late neuronal migration (Sarnat)
- Cerebral blood flow (Lou)
- Autoregulation of CBF (Lou, Greisen)
- Cerebral metabolism (Volpe)
- Autoregulation of CM
- Focus on neurons
- Focus on glial cells
- Clinical aspects

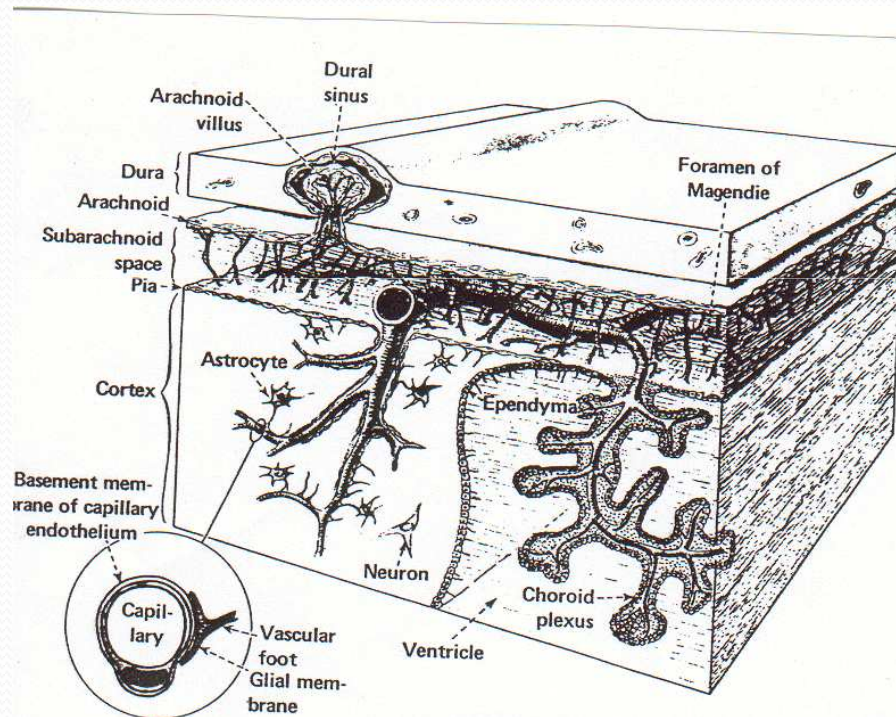


40 % glial cells , 4 % neurons, 4 % blood,
10 % CSF, 35 % ECF, 10 % variance

The blood-brain barrier:

anatomically ready at 28 weeks but
functional competency obtained at 32 weeks

- Brain cells: neurons, astrocytes, microcytes, oligodendrocytes;
- Microcirculation;
- Ependyma and villi;
- Arachnoids;



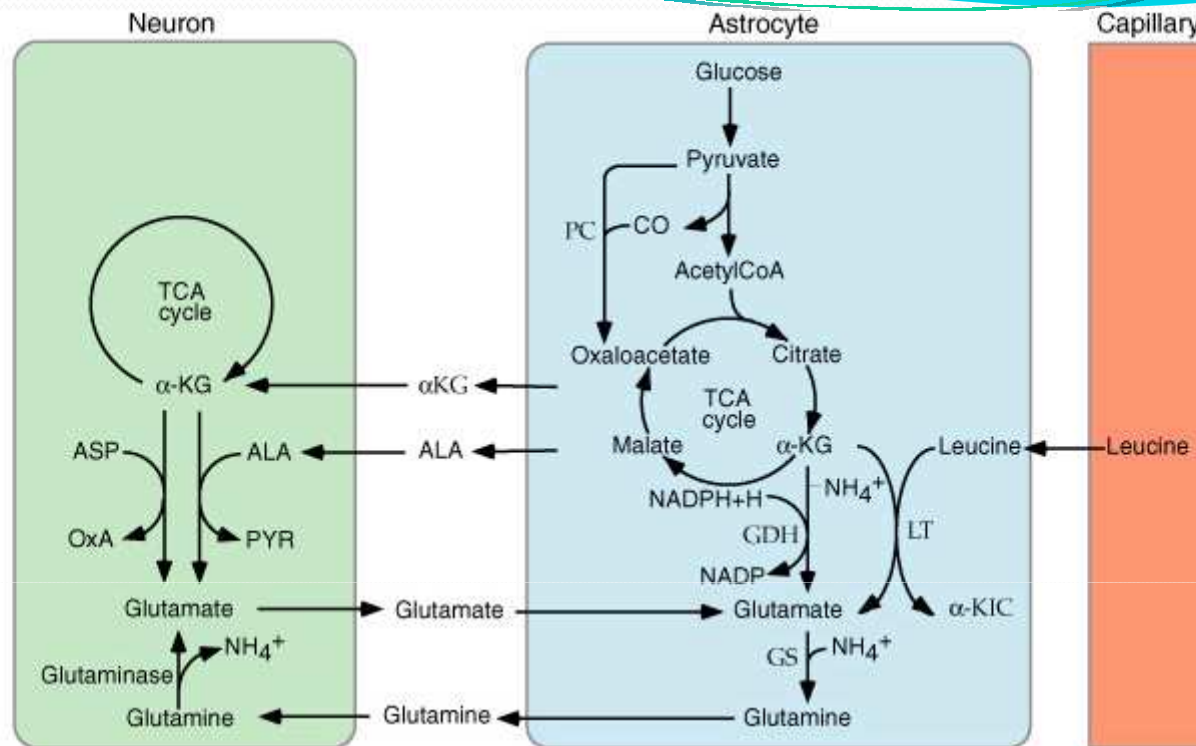


FIGURE 3.13 Metabolic intermediates are released by astrocytes to regenerate the glutamate neurotransmitter pool in neurons. Glutamine, formed from glutamate in a reaction catalyzed by glutamine synthase (GS), is released by astrocytes and taken up by neurons, which convert it into glutamate under the action of glutaminase. GS is an enzyme selectively localized in astrocytes. This metabolic cycle is referred to as the glutamate–glutamine shuttle. Other, quantitatively less important sources of neuronal glutamate are lactate, alanine, and α -ketoglutarate (α -KG). In astrocytes, glutamate is synthesized *de novo* from α -KG in a reaction catalyzed by glutamate dehydrogenase (GDH). The carbon backbone of glutamate is exported by astrocytes after conversion into glutamine under the action of GS; the conversion of leucine into α -ketoisocaproate (α -KIC), catalyzed by leucine transaminase (LT), provides the amino group for the synthesis of glutamine from glutamate. The carbons “lost” from the TCA cycle as α -KG is converted into glutamate are replenished by oxaloacetate (OxA) formed from pyruvate in a reaction catalyzed by pyruvate carboxylase (PC), another astrocyte-specific enzyme.

FROM MOLECULES TO NETWORKS John H. Byrne, James L. Roberts

© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

Cell temperature, brain perfusion, function, integrity and metabolism

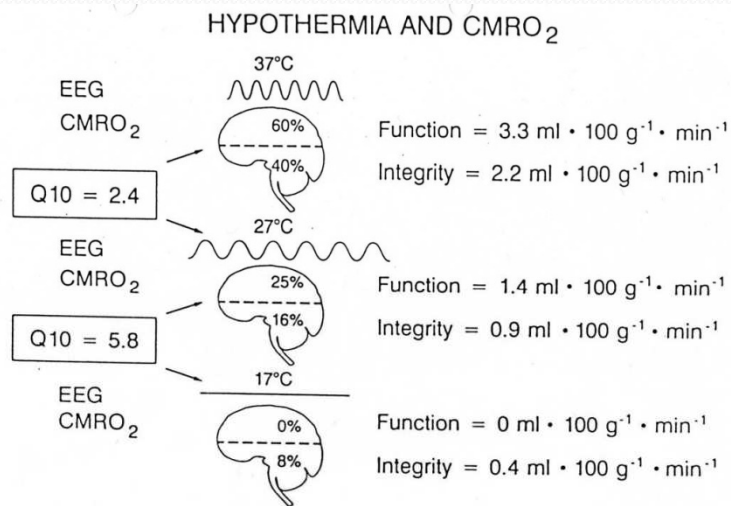


Fig. 2-5. Theoretical interaction of temperature, brain function, CMRO₂, and calculated Q10 values. In reducing the temperature from 37 to 27°C, function is maintained, and both of the energy-consuming processes (i.e., function and integrity) are presumed to be affected equally with a slightly more than 50 percent reduction in CMRO₂, thus generating a Q10 value of about 2.4. With a further 10°C reduction in temperature to 17°C, function is abolished, thus resulting in a step decrease in CMRO₂ such that the calculated Q10 value is 5.0 or greater. At this point the total oxygen consumed by the brain is reduced to less than 8 percent of the normothermic value.

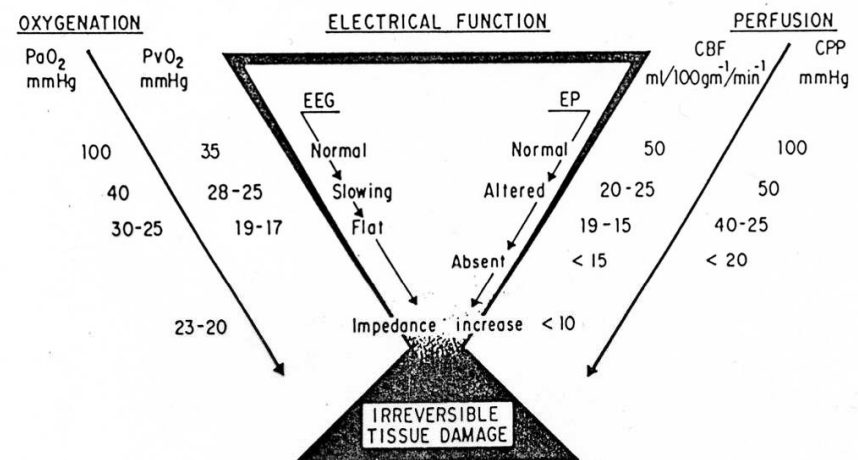


Fig. 1-14. Thresholds for changes in cerebral electrical activity. The shaded area at the bottom of the triangle represents a deficiency in neuroelectric monitoring capabilities, that is, it exists between the last measurable electrical change and the development of irreversible damage. During arterial hypoxia, brain oxygen extraction, CBF, and CPP are presumed to increase as a normal physiologic response to oxygen deprivation. Oxygen extraction increases when CBF and CPP are reduced. (From Shapiro,³⁸ with permission.)

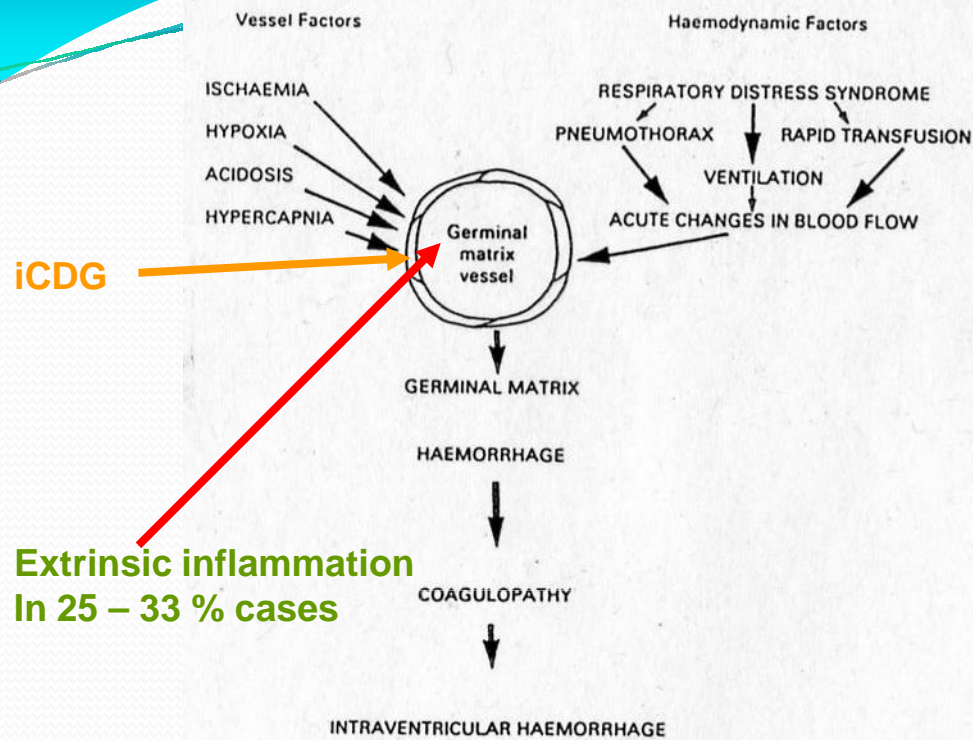


Fig. 28.4 Model for the development of GMH and IVH which is dependent on both vessel and haemodynamic factors.

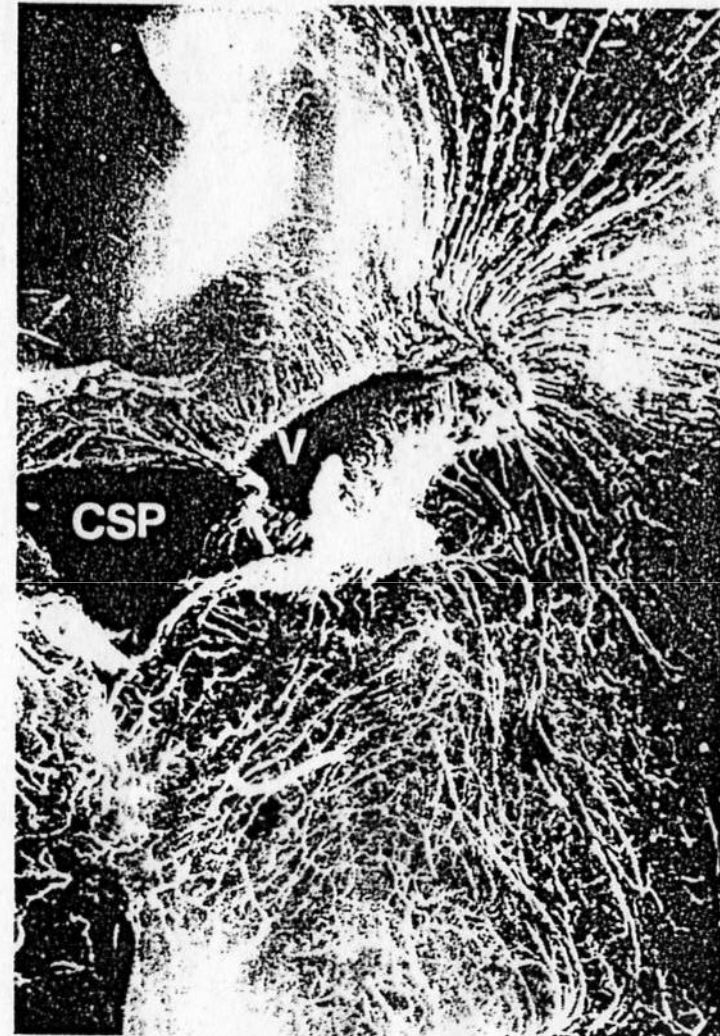
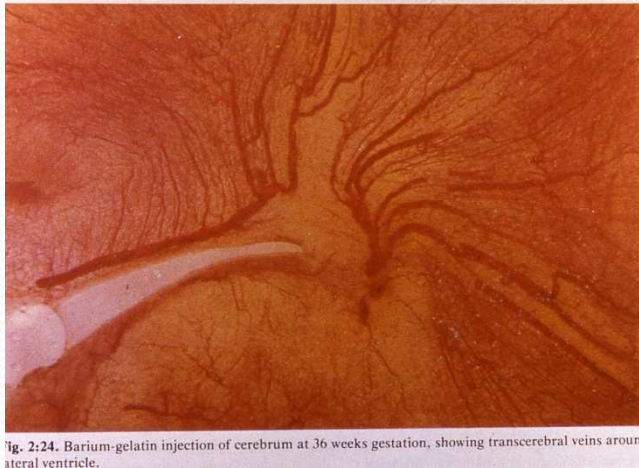
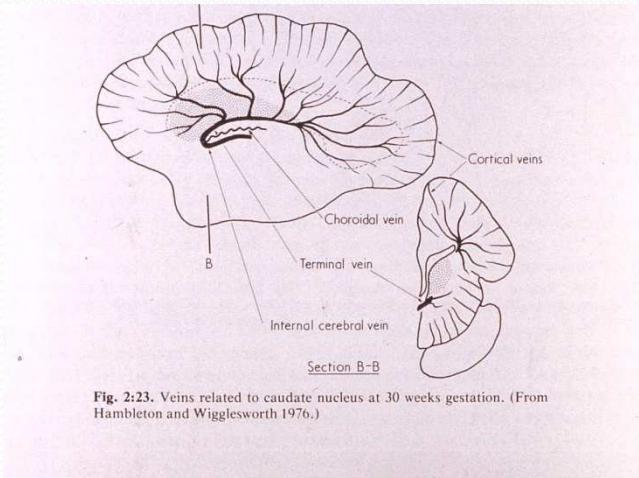


Fig. 28.5 Microvenography showing the fan-shaped leash of veins in the deep periventricular white matter of a 28-weeks-gestation neonate. V = ventricle, CSP = cavum septi pellucidi. (Reproduced with permission from Takashima et al 1986.)

Anatomic aspects

The quantitative brain in newborns



- Brain is 14-16 % of body weight
- Brain is 60 % of body metabolism (see glucose) and O₂ consumption
- 10 % of brain is CSF of which 6/7 is coming from choroid plexus and 1/7 from capillaries
- 3-5 % of brain is blood
- 40 % of brain is glial cells
- 4% of brain is neurons
- 40% of brain is EC fluid

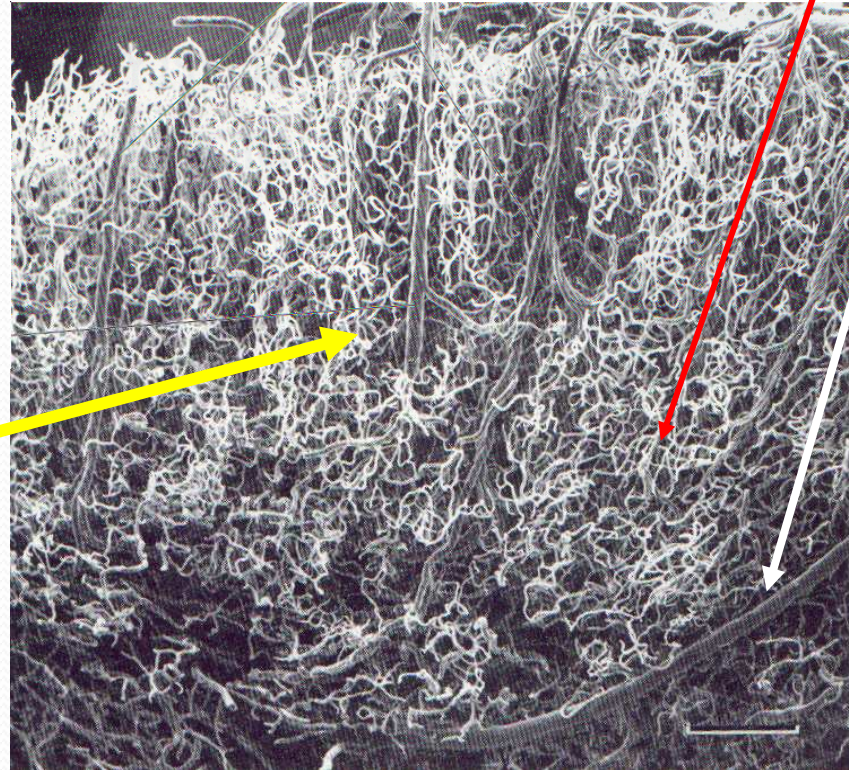
Fetal and neonatal Brain development: histology and biochemistry

- Radial cells;
- oligodendrocytes
- astrocytes
- microglia

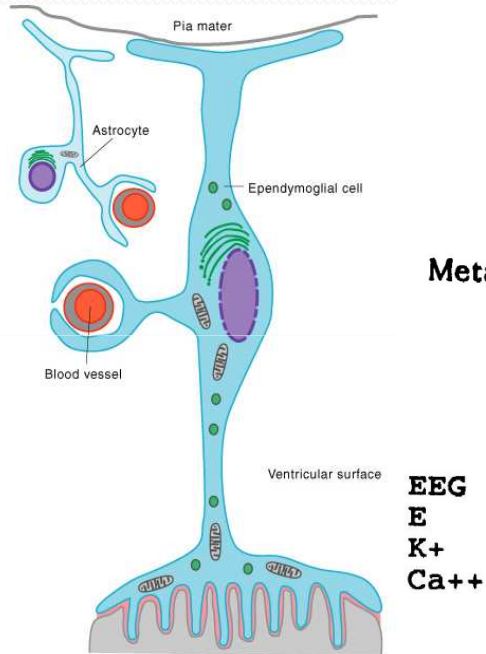


**40 % glial cells , 4 % neurons, 4 % blood,
10 % CSF, 35 % ECF, 10 % variance**

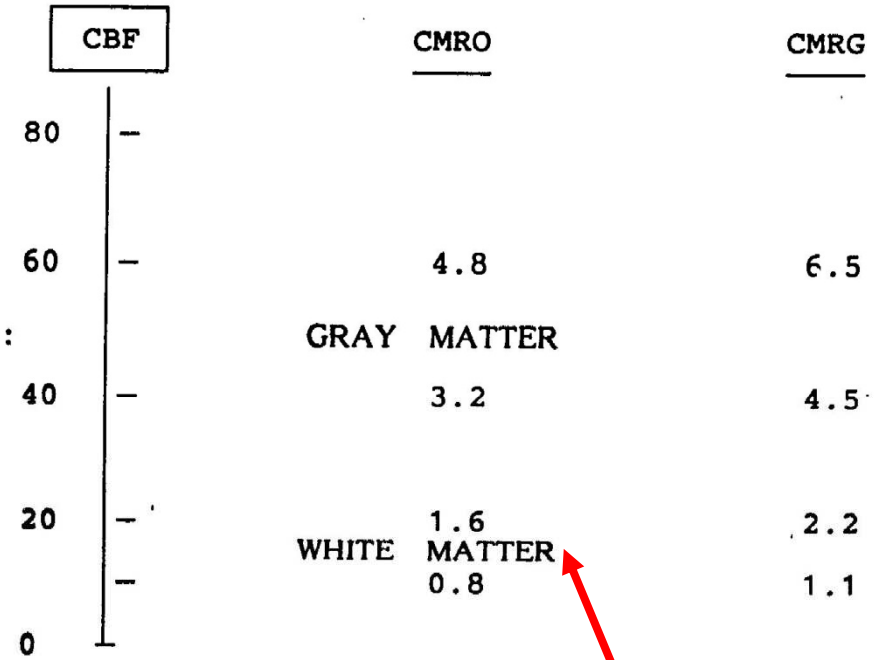
Microcirculation: observe differences between A and V



neuroprotection: why hypothermy will not be possible in premature infants



Metabolic Zone :



Brain's scale.

Values at 27 °C !

FIGURE 15.8 Ependymal cell. The ependyma is a single-layered, ciliated epithelium that covers the brain and central canal of the spinal cord. Ependymal cells are polarized, having luminal, lateral, and ependymal cells cover the choroid plexus and the circumventricular organs. In certain regions of the CN ependymal cells maintain basal processes of varying lengths. When these basal processes establish direct contact with the pia mater, such ependymal cells resemble in form the radial glia of the developing CNS. The pia end feet of these cells together with the end feet of central astroglial cells participate in the formation of the blood-brain barrier. The ependymal basal processes, in passing through neural tissue, usually extend appendages or side-arms that may end in contact with neuronal cell bodies, dendritic, axonal, and synaptic processes, and the walls of the blood vessels.

FROM MOLECULES TO NETWORKS John H. Byrne, James L. Roberts
© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

From protecting to damaging « biochemical attitudes »

Depending on the environmental conditions, actual and preceding, factors can protect or damage

iCe and iNu Ca⁺⁺

FR

CREB, CAMD, caspase 3 and 6



Appoptotic cascade :

- if > 1h of Low pCO₂ (< 27 mmHg;)
- if > 6 h of high pCO₂ (> 65 mmHg)
- if hypoxia (> 65 mmHg? pO₂)
- for > 1 h ? Time ?

TABLE 1
The Relationship of Some Presumably Protective Substances to Oligodendrocytes and Neurons

Category	Molecule	Oligotrophic Functions			Neurotrophic Functions
		Promotion of Oligodendrocyte Differentiation	Promotion of Oligodendrocyte or -Precursor Survival	Protection of Oligodendrocyte or Promotion of Remyelination	Promotion of Neuronal Survival or Protection
Hormones	Corticosteroids	42, 121	121	122	123-125
	Thyroid Hormones	42, 43, 126	127	128, 129	44-46
Neurotrophins	BDNF		37		115, 130-134
	NGF		<i>35 killer: 135</i>		136-140
	NT-3		35, 37, 59		132, 133, 141
IL-6 family	IL-6		37, 105		
	LIF	<i>58 astrogenic: 105</i>	37, 58		142
	CNTF	<i>58 astrogenic: 105</i>	37, 58	58, 102, 103	143-145
Angiogenic cytokines	VEGF			<i>Expressed by glial cells during hypoxia: 146-148</i>	<i>Expressed by neurons during hypoxia: 146</i>
	bFGF	<i>Inhibitor: 64, 67</i>	149-151	152, 153	136, 154-157
Other cytokines and growth factors	EGF	<i>Inhibitor: 158</i>		159	155-157, 160-162
	IGFs	25, 55, 163, 164	37, 66, 165	25, 166, 167	168-172
	PDGF		66, 150	173	132, 174, 175
	TGF β	176		177	178-182
	GGF/Neuregulin		183		
	IL-2	184-187			

The numbers identify relevant references (*controversial issues in italics*). Abbreviations: NGF, nerve growth factor; LIF, leukocyte inhibitory factor; EGF, epidermal growth factor; IGF, insulin-like growth factor; PDGF, platelet-derived growth factor; TGF- β , T-cell growth factor- β .

The cellular effects of hypoxia or iCDO₂

EAA, Free radicals and cytokins

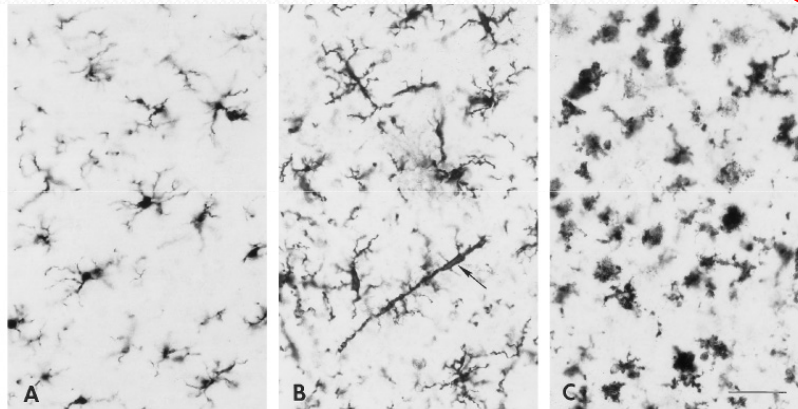


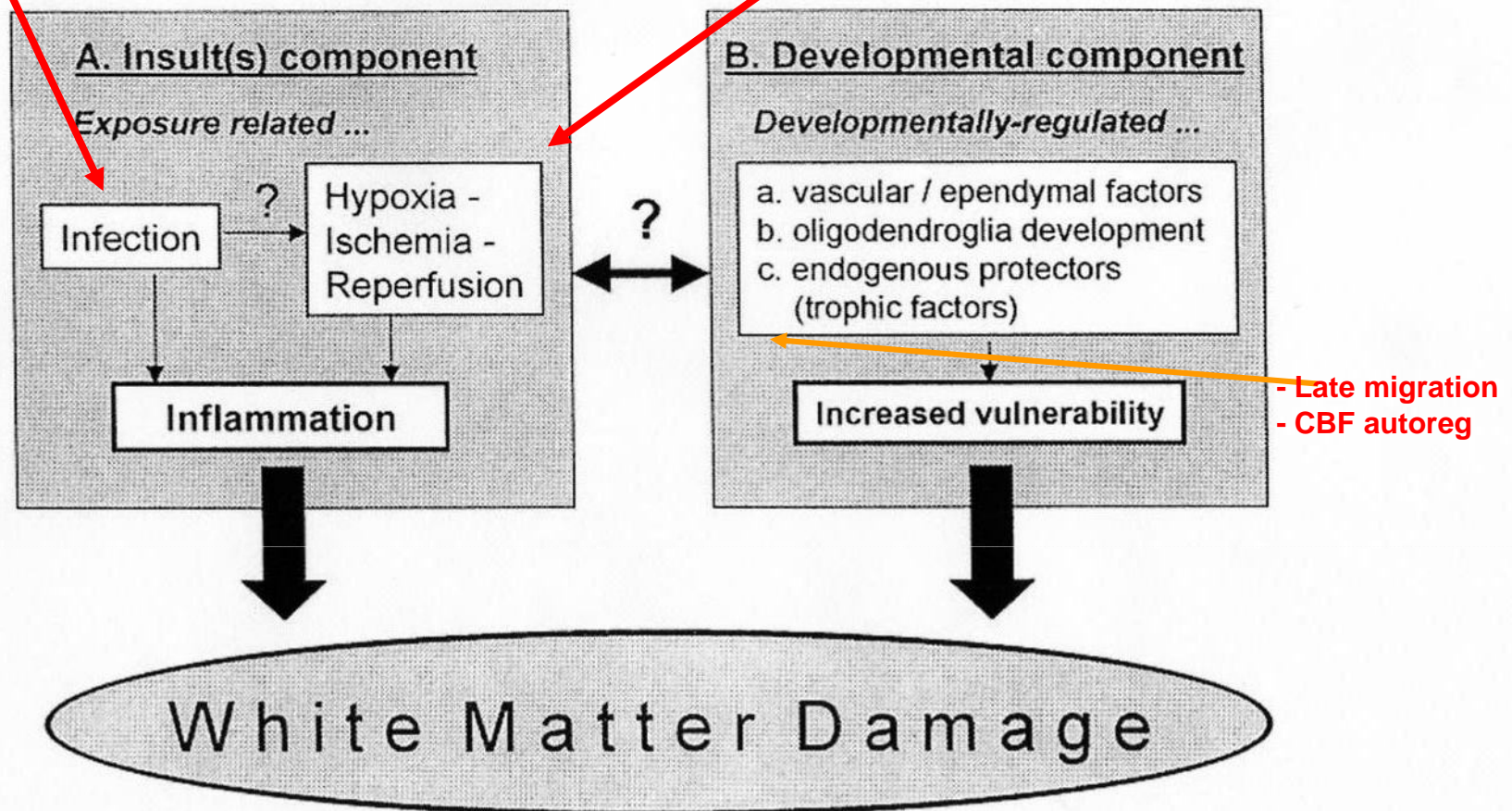
FIGURE 1.20 Activation of microglial cells in a tissue section from human brain. Resting microglia in normal brain (A). Activated microglia in diseased cerebral cortex (B) have thicker processes and larger cell bodies. In regions of frank pathology (C) microglia transform into phagocytic macrophages, which can also develop from circulating monocytes that enter the brain. Arrow in B indicates rod cell. Sections stained with antibody to ferritin. Bar = 40 μ m.

FROM MOLECULES TO NETWORKS John H. Byrne, James L. Roberts
© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

- In about 75 % of cases, first trigger is iCDO₂ giving rise to **excitotoxicity and inflammatory cascade**;
- In about 25 % of cases, first trigger is **inflammation** cascade
- The importance of iCDG per se is qualitatively well known, but its confounded and proportional place can't be quantified

This is in about 15- 25 % of cases

This is about in 70- 80 % of cases



Dammann, O. et al. Pediatrics 1999;104:541-550

Situations périnatales

L'autorégulation du flux tissulaire cérébral

- **Dans les conditions normales, il existe un plateau = constance du FSC ou flux sanguin cérébral indépendamment de variations de certains facteurs comme:** le pH, la paO_2 , la $paCO_2$, la tension artérielle.

- **Il existe 3 bloc régulateurs, dans l'ordre suivant:**

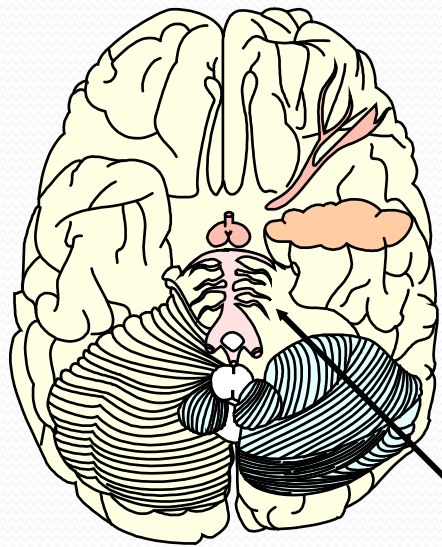
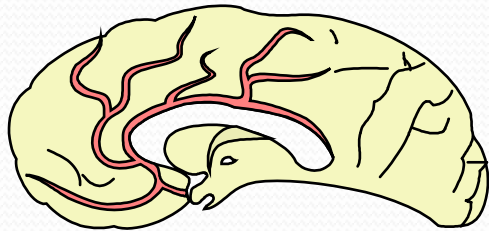
- **Celui de l'hémodynamique = TA et débit cardiaque**

Les variations en vitesse et en pics de la systolique seront responsables de la résistance vasculaire, et celles de la moyenne seront responsables de la perfusion. Les premières sont 9 fois plus inconstantes que les secondes.

- **Celui de la $paCO_2$**

- **Celui du contenu en O_2 circulant \rightarrow Hb, saturation et paO_2**

Cerebral blood flow and metabolic autoregulation loss or absence



Locus ceruleus

- **CBF absent if:**

- respiratory distress;
- circulatory distress;
- hypoglycemia;
- CNS infection;
- brain trauma;

- **Loosing the independence**

- 1° Systolic blood pressure;
- 2° pCO_2 pressure (attention to $\text{pCO}_2 < 27$ for $\geq 1\text{hr}$ or > 65 for $> 6\text{hrs}$);
- 3° O_2 content;

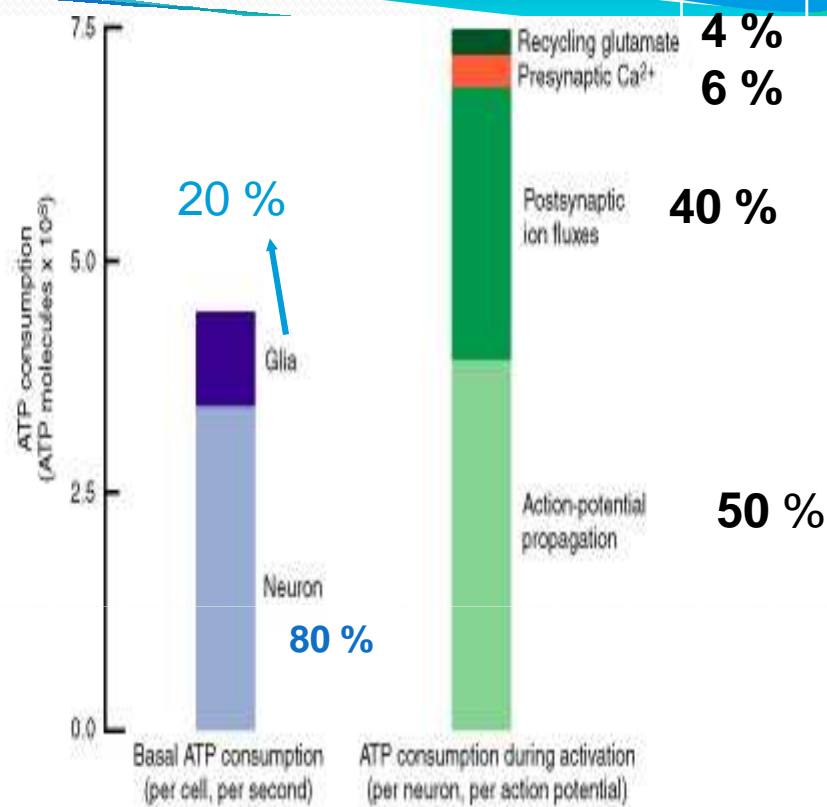
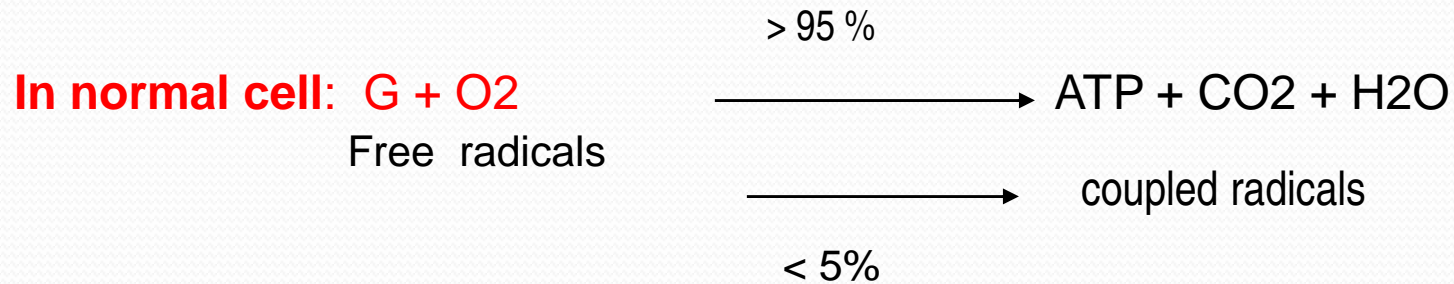


FIGURE 3.7 Energy budget for the rodent central cortex (Attwell and Laughlin, 2001). Relative rates of ATP consumption by resting neurons and glia (left). Relative cost of the various processes associated with a firing rate of 4 Hz for a glutamatergic pyramidal neuron. Modified from Laughlin and Attwell in Frackowiak et al. (2001).

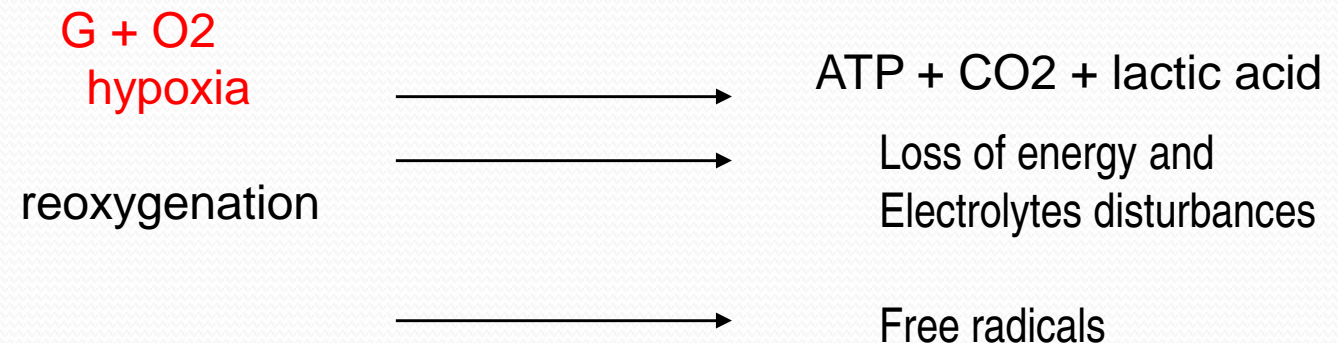
FROM MOLECULES TO NETWORKS John H. Byrne, James L. Roberts

© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

Glucose and energy in cells: cytoplasm and mitochondria also dependent of body temperature



cell with mitochondrial impairment:



Glucose (mg/dL) and O₂ (ml/dL) requirements in the distressed brain

Hemoglobin from present blood stores O₂ for 60
sec

	Cbf ml/100g/ m	[aG] ->I	[aG]-> W	[aO ₂]->I	[aO ₂]-> W	
term	20	21	36	10	22	Hb 12 g/dL
Preterm « good »	15	30	50	13	29#	target
Preterm sick	10	40	72	19	44#	Hb 15 g/dL
	2	82	143	28#	62#	

Glycogen stores are enough for 30-60 minutes...

Situations périnatales

L'autorégulation du flux tissulaire mésentérique

- **Dans les conditions normales, l'autorégulation du flux via le tronc coeliaque et les artères mésentériques supérieure et inférieure n'est bien réglé qu'après le 4^o jour de vie extra-utérine**
- Ceci est sous la dépendance des entéro-hormones, des hormones thyroïdiennes, des catécholamines et de la présence de lait dans l'estomac.
- La DR, la DC, le jeûne, l'hyperviscosité sanguine, la prise de beta-bloquants par la mère retardent l'installation de cette régulation.

Situations périnatales

L'autorégulation du flux tissulaire rénal

- La glomérulogenèse se termine vers 34-36 semaines
- Le flux sanguin rénal dépend surtout du tonus de l'artériole efférente, qui lui dépend de la tension artérielle, de l'activité des tubules distaux et proximaux ainsi que de l'activité rénine-angiotensine-aldostérone.
- À l'instar du cerveau, le reins possède aussi:
 - un plateau de constance de flux sanguin qui, ici, est essentiellement sous la dépendance de la tension artérielle rénale
 - Une redistribution du flux sanguin cortico-sous cortical.

Situations périnatales

L'autorégulation du flux tissulaire rétinien

- Le tissu rétinien est le plus grand consommateur d'O₂ dans le corps humain
- Les 3 facteurs principaux sont la paO₂, la tension artérielle et la lumière
- Le réseau artériel rétinien répond de manière prépondérante :
 - Avant 34 semaines, à la paO₂ (constriction en cas d'élévation et inversément en cas d'abaissement).
 - Après 34 semaines, à la tension artérielle.
 - Avant 30 semaines, la lumière est aussi importante.



Situations périnatales

« le coeur »

PHYSIOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE DU NOUVEAU-NE

- Contractilité myocardique faible et d'emblée maximale
- Myocarde immature en quantité et qualité (protéines contractiles)
- Mauvaise compliance
- Immaturité du système nerveux sympathique - réactivité parasympathique importante

PHYSIOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE DU NOUVEAU-NE

- Croissance rapide de la masse du myocarde (VG X 3 à trois semaines)
- Croissance différenciée des deux ventricules
 - VG : épais, contractile, peu compliant
 - VD : mince, peu contractile, très compliant
- Modification de l'hémoglobine
- Maturation des systèmes baro- et chemoreflexes

PHYSIOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE DU NOUVEAU-NE

- Débit cardiaque nouveau-né = 240 ml/kg/mn
- Diminution à 200 ml/kg/mn dans les premiers jours de vie
- Consommation d'oxygène :
 - 6 à 8 ml/kg/min chez le nouveau-né
 - adulte 2-3 ml/kg/min

Situations périnatales

« le coeur »

- **Le canal artériel :**
 - quand traiter: mesure OG/Ao, QP/Qs, Q canal artériel
 - Comment: médicaments, chirurgie
- **L'hypertension artérielle pulmonaire** ou la persistance de la circulation fœtale:

La place du NO

- Le véritables malformations cardio-vasculaires
- Le cœur et les maladies métaboliques

Les gros vaisseaux

- Voir la relation avec la coagulation:
 - Thromboses Veineuses: la rénale !
 - Artères: cérébrale moyenne, pulmonaire, mésentérique supérieure
- Anévrysme de la veine de Galien
- Retour veineux pulmonaire anormal

Aide à la pompe pour le Volume circulant

□ **Médicaments:**

- Dobutamine
- isoprenaline

□ **Solutés:**

- crystalloïdes : NaCl 0.9% ; Lactate de Ringer
- colloïdes : Sang [Albumine humaine; SSPP]

Indication :

- hypovolémie suspectée par l 'histoire périnatale
- choc d 'origine X (sepsis, médication vaso-active maternelle ...)
- persistance mauvaise coloration (pâleur) et mauvaise hémodynamique malgré ABC

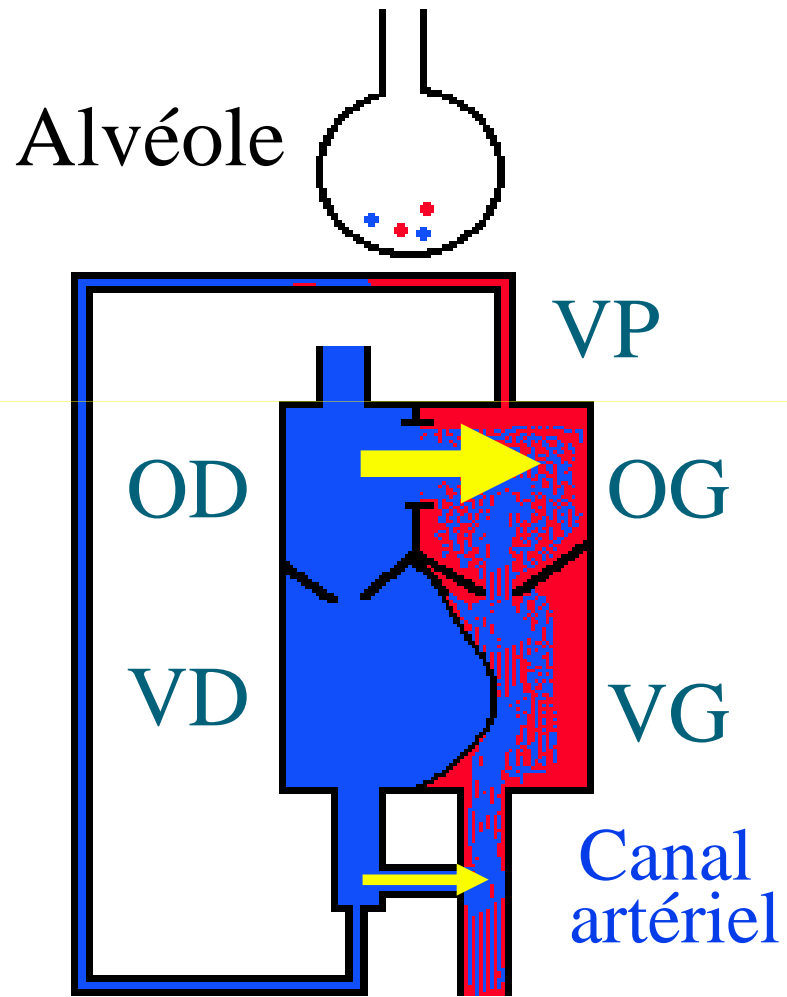
- dose : **10ml/kg** en IV perf de 5 à 10 min
(V. ombilicale ou périphérique)
Répétable suivant réponse clinique



Situations périnatales
L'hypertension artérielle pulmonaire

Le Retour en « circulation fœtale »

HTAP ou PCF



Résistances vasculaires pulmonaires

