



HAL
open science

Syndrome hépatopulmonaire : prévalence, physiopathologie et implications cliniques

M.-C. Certain, F. Robert, A. Baron, O. Sitbon, M. Humbert, C. Guignabert,
L. Tu, L. Savale

► **To cite this version:**

M.-C. Certain, F. Robert, A. Baron, O. Sitbon, M. Humbert, et al.. Syndrome hépatopulmonaire : prévalence, physiopathologie et implications cliniques. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2022, 39 (2), pp.84-89. 10.1016/j.rmr.2022.02.055 . hal-04532726

HAL Id: hal-04532726

<https://hal.science/hal-04532726>

Submitted on 22 Jul 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Recherche en pneumologie

Syndrome Hépatopulmonaire : prévalence, physiopathologie et implications cliniques

Hepatopulmonary syndrome: prevalence, pathophysiology and clinical implications

M-C. Certain^{1,2,3}, F. Robert¹, A. Baron^{1,2,3}, O. Sitbon^{1,2,3}, M. Humbert^{1,2,3}, C. Guignabert¹, L. Tu¹, L. Savale^{1,2,3}

¹INSERM UMR_S 999 « Pulmonary Hypertension : Pathophysiology & Novel Therapies », Le Plessis-Robinson, France

²Univ. Paris-Saclay, Faculté de Médecine, Le Kremlin-Bicêtre, France

³Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Service de Pneumologie et Soins Intensifs Respiratoires, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

Auteur correspondant

Laurent Savale

INSERM UMR_S 999

« Pulmonary Hypertension : Pathophysiology & Novel Therapies »

Le Plessis-Robinson, France

mariecaroline.certain@gmail.com

Reçu le : 05.01.2022

Accepté le : 05.01.2022

Déclaration des liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

Résumé

Le syndrome hépatopulmonaire (SHP) est une maladie vasculaire pulmonaire induite par l'hypertension portale qui se caractérise par une prolifération et une dilatation des capillaires pulmonaires associées, dans les formes les plus sévères, à la formation de fistules artério-veineuses intra-pulmonaires. Ces anomalies de structure du lit capillaire pulmonaire sont responsables de l'installation progressive d'une hypoxémie parfois sévère. Bien qu'un certain nombre d'observations cliniques et expérimentales suggèrent l'implication de facteurs angiogéniques et d'une dysfonction endothéliale dans le développement du SHP, leurs rôles précis dans le déclenchement et l'aggravation de la maladie restent à élucider. Les progrès substantiels réalisés dans la description de cette pathologie n'ont pas permis d'aboutir à l'identification d'un traitement spécifique efficace. La transplantation hépatique reste actuellement le seul moyen d'obtenir une réversibilité totale ou partielle du SHP. Cet article a pour objectif de fournir une revue sur la définition et l'épidémiologie du SHP, de décrire les différents modèles expérimentaux ainsi que les avancées dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie avec un intérêt particulier porté au BMP-9 et sa voie de signalisation.

Mots-clés : Syndrome hépatopulmonaire ; Hypertension portale ; Dysfonction endothéliale ; Remodelage vasculaire pulmonaire, BMP-9

Hepatopulmonary syndrome: prevalence, pathophysiology and clinical implications

Abstract

Hepatopulmonary syndrome (HPS) is a pulmonary vascular disease induced by portal hypertension that is characterized by dilation of the pulmonary capillaries and right-to-left shunting, leading to gas exchange abnormalities. While dysregulation of several endothelial cell (EC)-derived angiocrine factors and the development of HPS have been associated, the field is currently lacking in mechanistic understanding on how they contribute to disease initiation, perpetuation, and worsening. Although substantial progress has been made in the description of clinical characteristics and outcomes, no specific targeting therapy has been shown to have a long-term effect on the evolution of HPS; only liver transplantation can lead full or partial reversibility of the syndrome. This article aims to provide a comprehensive review of the clinical and epidemiological definitions of HPS and to describe its experimental models as well as recent advances in understanding the pathophysiology of the disease, with specific focus on BMP-9 and its signaling pathway.

Key words: Hepatopulmonary syndrome, Portal hypertension, Endothelial dysfunction, Pulmonary vascular remodeling, BMP-9

1. Le syndrome hépatopulmonaire : prévalence et manifestations cliniques

Le syndrome hépatopulmonaire (SHP) est une maladie vasculaire pulmonaire provoquée par l'hypertension portale et caractérisée par une prolifération et une dilatation des capillaires pulmonaires. Dans les formes les plus sévères, elle peut être associée à la formation de fistules artério-veineuses intrapulmonaires. Ces anomalies structurelles sont responsables de l'installation progressive d'une hypoxémie parfois sévère [1]. Les études de dépistage ont permis d'établir la prévalence du SHP entre 10 et 20% chez les patients cirrhotiques [2] (Tableau). Le SHP peut se développer à tout stade de sévérité de la maladie hépatique et aucune corrélation n'a pu être démontrée entre la sévérité du SHP et celle de la pathologie hépatique sous-jacente.

Les principaux mécanismes impliqués dans l'hypoxémie sont au nombre de trois. Le mécanisme prédominant est l'altération des rapports ventilation/perfusion, qui résulte de l'augmentation de la perfusion alvéolaire par augmentation diffuse ou localisée du nombre et de la taille des capillaires pulmonaires, associé à un défaut de la vasoconstriction hypoxique. Il s'y associe des troubles de la diffusion alvéolo-capillaire favorisés par l'augmentation du calibre des capillaires et une diminution du temps de transit des globules rouges. Dans les formes les plus sévères, la formation d'anastomoses artério-veineuses au niveau pulmonaire et pleural participe au défaut d'oxygénation par un mécanisme physiologique de shunt vrai [1].

Cliniquement, les principaux symptômes sont la dyspnée et la platypnée (Tableau) expliquées par la localisation préférentielle des lésions vasculaires au niveau des bases pulmonaires. Le diagnostic repose donc sur la combinaison d'une hypertension portale avec ou sans cirrhose, d'une augmentation de la différence alvéolo-artérielle en oxygène (DAaO₂) supérieure à 15 mmHg (20 mmHg si âge > 64 ans) et la mise en évidence de dilatations vasculaires intrapulmonaires par une échographie cardiaque transthoracique (ETT) avec épreuve de contraste ou une scintigraphie corps entier par injection de macro-agrégats d'albumine TC-99 [1] (Tableau).

Le SHP altère considérablement le pronostic des patients avec une survie moyenne à 5 ans de 23% versus 63% chez des patients ayant une atteinte hépatique de sévérité comparable sans atteinte vasculaire pulmonaire [3]. Plusieurs traitements pharmacologiques ont fait l'objet de recherche dans le SHP sans qu'aucun d'entre eux n'ait pu démontrer d'efficacité significative chez l'homme. A ce jour, le seul traitement curatif reste la transplantation hépatique, permettant une réversibilité partielle ou complète du SHP, soulignant l'importance de mieux connaître les déterminants biologiques impliqués dans les perturbations de la structure vasculaire pulmonaire qui caractérisent le SHP [4] (Tableau).

2. Les modèles d'étude du SHP

A ce jour, aucun modèle animal ne reproduit l'ensemble des caractéristiques cliniques et physiopathologiques du SHP. Pour déchiffrer les liens entre hypertension portale et complications vasculaires pulmonaires, le modèle préclinique le plus utilisé est la ligature des voies biliaires (LVB) chez le rat ou la souris [5] (Figure 1). Ce modèle expérimental reproduit, au moins en partie, les caractéristiques physiopathologiques du SHP humain. En effet, le développement d'une hypertension portale suite à la LVB provoque chez le rongeur des anomalies vasculaires pulmonaires caractérisées par une dilatation et une prolifération des capillaires pulmonaires à l'origine d'une perturbation des échanges gazeux. Ce modèle a notamment permis de montrer l'implication de facteurs vasodilatateurs, pro-angiogéniques et inflammatoires dans la physiopathologie du SHP expérimental. Bien que moins utilisés, d'autres modèles animaux d'hypertension portale existent comme la ligature partielle de la veine porte ou l'exposition au tétrachlorure de carbone (CCl₄) [5]. Néanmoins, il n'a jamais été démontré que ces modèles d'hypertension portale pouvaient induire des anomalies vasculaires pulmonaires.

3. Les mécanismes physiopathologiques du SHP

Les anomalies vasculaires pulmonaires induites par l'hypertension portale sont le reflet d'interactions physiologiques complexes entre les circulations portale et pulmonaire. Bien que les mécanismes exacts impliqués dans la physiopathologie du SHP ne soient pas encore clairement élucidés, l'accumulation d'observations, essentiellement expérimentales, apporte des éléments suggérant l'implication d'un dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire pulmonaire associé à des mécanismes inflammatoires systémiques et locaux provoqués par l'exposition de la circulation pulmonaire à des effluents issus de la circulation porte et non filtrés par le foie (Figure 2).

Au cours du développement du SHP humain ou expérimental, l'altération progressive des échanges gazeux est associée à un déséquilibre des facteurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs, en faveur d'une vasodilatation exagérée des artérioles pulmonaires ainsi que des capillaires pulmonaires [6]. L'étude histologique de prélèvements autopsiques de patients a également permis de mettre en évidence la présence d'un remodelage vasculaire plus ou moins prononcé de ces micro-vaisseaux avec l'identification de shunts anatomiques artériovoineux pulmonaires et de dilations de vaisseaux sous-pleuraux [7].

La vasodilatation est médiée par des facteurs vasodilatateurs, comprenant une augmentation d'expression de l'enzyme iNOS (inducible NO synthase) et une surproduction du monoxyde d'azote

(NO) retrouvée dans le modèle animal [8]. Il a par ailleurs été observé que les taux de NO expiré étaient plus importants chez les patients cirrhotiques avec SHP en comparaison aux sujets témoins. De manière intéressante, ces taux élevés de NO expirés chez ces patients étaient normalisés après transplantation hépatique [9]. Le recrutement de macrophages intravasculaires pulmonaires pourrait activer la NO synthase inductible (iNOS) et participer ainsi à l'augmentation de la synthèse de NO. D'autre part, d'autres éléments ont pu mettre en lumière l'importance du récepteur ET_B à l'endothéline-1 (ET-1) présent sur les cellules endothéliales, à la fois chez l'Homme [10] comme chez l'animal. L'augmentation du taux circulant d'ET-1 combinée à une surexpression endothéliale du récepteur ET_B pourrait ainsi contribuer à stimuler l'activité de la NO synthase endothéliale (eNOS). Un effet bénéfique de l'inhibition sélective du récepteur ET_B a pu être démontré dans le modèle expérimental de SHP induit par la LVB [11].

D'autres observations expérimentales soutiennent l'implication de facteurs pro-angiogéniques dans la prolifération des capillaires pulmonaires observée au cours du SHP comme le vascular endothelial growth factor (VEGF), le platelet-derived growth factor (PDGF) ou encore le placental growth factor (PGF) [12, 13]. Cependant, la compréhension des mécanismes d'implication de ces facteurs dans l'initiation et la progression de la maladie font défaut. Un récent essai clinique prospectif n'a pas réussi à démontrer un effet du sorafénib, inhibiteur de tyrosine kinase qui cible la voie de signalisation VEGF/VEGFR-2/Akt [14]. De même, des recherches expérimentales récentes sur le SHP induit chez la souris ont montré paradoxalement une diminution de la synthèse du VEGF et l'absence d'augmentation du VEGFR-2 dans le poumon [12]. Ces observations soulignent la nécessité de poursuivre les recherches sur le rôle des facteurs angiogéniques dans le développement du SHP et de disposer de données complémentaires chez l'homme pour faciliter l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

Enfin, l'inflammation joue un rôle important dans la pathologie, médiée par l'augmentation de facteurs pro-inflammatoires comme le facteur de nécrose Tumorale alpha (TNF α pour tumor necrosis factor- α) [15] et la chimiokine fractalkine (également appelée CX3CL1) [16]. En accord avec ces données, des concentrations plus élevées de molécules d'adhésion des cellules vasculaires (VCAM1 et ICAM3) sont associées au développement du SHP. De plus, les études menées dans le modèle de LVB ont également permis de mettre en lumière une très forte accumulation de macrophages intravasculaires qui semble être en partie associée à la translocation bactérienne et l'endotoxémie provoquée par l'hypertension portale [13].

Chez l'Homme comme dans le modèle expérimental de SHP induit par LVB, un certain nombre d'observations cliniques et expérimentales récentes semble montrer l'implication potentielle

du BMP-9 et sa voie de signalisation dans les perturbations de l'homéostasie vasculaire pulmonaire induite par l'hypertension portale [17].

4. Éléments en faveur d'un rôle joué par la perte de la voie de signalisation du BMP-9

Les protéines de la morphogénèse osseuse (également appelées BMP pour bone morphogenetic proteins) sont des protéines circulantes, dont la voie de signalisation intracellulaire est assurée par leur liaison à des complexes tétramériques formés de deux récepteurs de type I (ALK1, ALK2, ALK3, ALK4) et de récepteurs de type II de la superfamille du transforming growth factor (TGF)- β (dont le BMPRII) [17]. Le BMP-9 et le BMP-10 qui sont les deux ligands majeurs du complexe BMPRII/ALK1/endogline sont connus pour jouer un rôle central dans l'homéostasie de la circulation pulmonaire. Le BMP-9 est synthétisé majoritairement par le foie, principalement au niveau des cellules non hépatocytaires : cellules stellaires, cellules endothéliales, cellules de Küpffer. La liaison du BMP-9 ou du BMP-10 au complexe BMPRII/ALK1/endogline à la surface des cellules endothéliales pulmonaires initie une cascade de signalisations intracellulaires impliquant les protéines Smad1/5/8 et d'autres protéines impliquées dans des voies de signalisation non-Smad dépendantes et aboutit à l'expression de différents gènes qui vont, entre autres, favoriser la survie des cellules endothéliales et modifier plusieurs de leurs fonctions, notamment leurs pouvoirs angiogéniques et vasoréactifs [17].

De récentes données ont permis de démontrer que la protéine BMP-9 induit de manière dose-dépendante l'expression d'ET-1, un puissant vasoconstricteur, et diminue l'expression d'apeline et d'adrénomédulline, deux puissants vasodilatateurs par des cellules endothéliales pulmonaires humaines en culture primaire [18]. En accord avec ces observations in vitro, les souris déficientes en BMP-9 (souris *Bmp9*^{-/-}) exposées à de l'hypoxie chronique développent des hypertension pulmonaires expérimentales moins sévères que des souris sauvages, associées à de moindres altérations des niveaux d'ET-1, d'apeline et d'adrénomédulline. D'autre part, plusieurs données de la littérature soutiennent la notion que BMP-9 est un facteur de quiescence vasculaire. En effet, lors de l'incubation de cultures de cellules métatarsiennes d'embryons de souris avec du VEGF, l'ajout de BMP-9 inhibe la formation du réseau vasculaire induit par VEGF [19].

Chez l'homme, il a récemment été rapporté un taux circulant abaissé de BMP-9 chez les patients cirrhotiques ayant développé une maladie vasculaire pulmonaire [20]. Enfin, les mutations génétiques, responsables du dysfonctionnement de la voie BMP-9/BMP-10/BMPRII/ALK1 sont

décrites dans les formes familiales d'hypertension artérielle pulmonaire ou dans la télangiectasie hémorragique héréditaire qui est caractérisée par des malformations artério-veineuses similaires à ce qui est observé dans le SHP.

L'ensemble de ces éléments soulignent l'importance de mieux comprendre le rôle de la voie de signalisation du BMP-9 dans la physiopathologie du SHP et de tester l'efficacité de molécules capables de restaurer cette voie dans les modèles animaux d'étude du SHP.

5. Conclusion

Le SHP est une maladie vasculaire pulmonaire grave chez les patients atteints d'hypertension portale, et malgré de nombreuses pistes, aucune thérapie n'a su démontrer son efficacité. Le modèle animal de LVB ainsi que les études chez l'Homme ont permis d'améliorer la compréhension de la maladie, mettant en évidence la dysfonction endothéliale comme un acteur clé du développement de la maladie. Cependant à ce jour, beaucoup de zones d'ombre sont encore présentes dans les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement du SHP. La voie de signalisation de la protéine BMP-9 qui est un acteur majeur dans le maintien de l'intégrité vasculaire pulmonaire semble être altérée chez les patients souffrants de maladies hépatiques. La compréhension du rôle du BMP-9 dans le SHP, chez l'Homme comme dans le modèle expérimental de SHP, pourrait aboutir à de nouvelles stratégies thérapeutiques ou diagnostiques et à terme pourrait améliorer la prise en charge et le pronostic de ces patients.

Légende des Figures

Figure 1 : Modèle animal de ligature des voies biliaires et ses conséquences hépatiques et pulmonaires. Illustration de la ligature des voies biliaires chez le rat (A). Illustration de l'apparition d'une hépatomégalie et d'une splénomégalie après ligature des voies biliaires (B). Échographie cardiaque transthoracique avec épreuve de contraste positive chez le rat illustrant la présence de dilatations vasculaires pulmonaires après ligature des voies biliaires (C).

Figure 2 : Physiopathologie de la dysfonction endothéliale dans le syndrome hépatopulmonaire. Les mécanismes moléculaires et cellulaires du SHP impliquent non seulement une altération de la balance vasoconstricteur/vasodilatateur, mais également différents médiateurs pro-inflammatoires et des facteurs impliqués dans l'intégrité vasculaire.

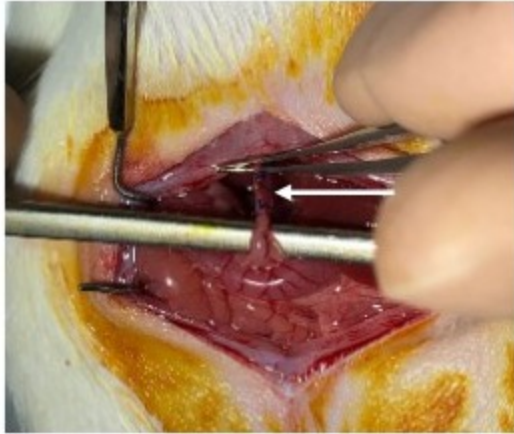
TABLEAU : Caractéristiques du syndrome hépatopulmonaire

Caractéristiques du syndrome hépatopulmonaire		
Prévalence	10-20% des patients cirrhotiques	
Clinique	Aucun dans la phase initiale Puis le plus souvent : dyspnée, platypnée Parfois : cyanose, hippocratisme digital, angiome stellaire	
Diagnostic	1) Présence d'une hypertension portale 2) Perturbation des échanges gazeux Hypoxémie Élévation de la différence alvéolo-artérielle en oxygène $DAaO_2 > 15$ mmHg 3) Présence de dilatations vasculaires intrapulmonaires Échographie cardiaque transthoracique de contraste : passage de microbulles dans les cavités gauches du cœur après 4 cycles cardiaques Scintigraphie pulmonaire au TC-99	
Stade de sévérité	Léger	$PaO_2 > 80$ mmHg
	Modéré	$60 \text{ mmHg} < PaO_2 < 79$ mmHg
	Sévère	$50 \text{ mmHg} < PaO_2 < 59$ mmHg
	Très sévère	$PaO_2 < 50$ mmHg
Traitement	Transplantation hépatique si $PaO_2 < 60$ mmHg Traitement symptomatique : oxygénothérapie	

REFERENCES

1. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome--a liver-induced lung vascular disorder. *N. Engl. J. Med* 2008; 358: 2378–87.
2. Soulaïdopoulos S, Cholongitas E, Giannakoulas G, Vlachou M, Goulis I. Review article: Update on current and emergent data on hepatopulmonary syndrome. *WJG* 2018; 24: 1285–98.
3. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1122–9.
4. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, Fuhrmann V, Heimbach JK, Ramsay MAE, Sitbon O, Sokol RJ. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation* 2016; 100: 1440–52.
5. Abraldes JG. Animal models of portal hypertension. *WJG* 2006; 12: 6577.
6. Lee K-N, Lee H-J, Shin WW, Webb WR. Hypoxemia and Liver Cirrhosis (Hepatopulmonary Syndrome) in Eight Patients : Comparison of the Central and Peripheral Pulmonary Vasculature. *Radiology* 1999; 211: 549–53.
7. Berthelot P, Walker JG, Sherlock S, Reid L. Arterial Changes in the Lungs in Cirrhosis of the Liver — Lung Spider Nevi. *N Engl J Med* 1966; 274: 291–8.
8. Zhang X-J, Katsuta Y, Akimoto T, Ohsuga M, Aramaki T, Takano T. Intrapulmonary vascular dilatation and nitric oxide in hypoxemic rats with chronic bile duct ligation. *Journal of Hepatology* 2003; 39: 724–30.
9. Rolla G, Brussino L, Colagrande P, Dutto L, Polizzi S, Scappaticci E, Bergerone S, Morello M, Marzano A, Martinasso G, Salizzoni M, Bucca C. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1997; 26: 842–7.
10. Vaughan RB. Evidence for altered vascular responses to exogenous endothelin-1 in patients with advanced cirrhosis with restoration of the normal vasoconstrictor response following successful liver transplantation. *Gut* 2003; 52: 1505–10.
11. Ling Y, Zhang J, Luo B, Song D, Liu L, Tang L, Stockard CR, Grizzle WE, Ku DD, Fallon MB. The role of endothelin-1 and the endothelin B receptor in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome in the rat. *Hepatology* 2004; 39: 1593–1602.
12. Raevens S, Geerts A, Paridaens A, Lefere S, Verhelst X, Hoorens A, Van Dorpe J, Maes T, Bracke KR, Casteleyn C, Jonckx B, Horvatits T, Fuhrmann V, Van Vlierberghe H, Van Steenkiste C, Devisscher L, Colle I. Placental growth factor inhibition targets pulmonary angiogenesis and represents a therapy for hepatopulmonary syndrome in mice. *Hepatology* 2018; 68: 634–51.
13. Raevens S, Fallon MB. Potential Clinical Targets in Hepatopulmonary Syndrome: Lessons From Experimental Models. *Hepatology* 2018; 68: 2016–28.
14. Kawut SM, Ellenberg SS, Krowka MJ, Goldberg D, Vargas H, Koch D, Sharkoski T, Al-Naamani N, Fox A, Brown R, Levitsky J, Oh JK, Lin G, Song N, Mottram C, Doyle MF, Kaplan DE, Gupta S, Fallon MB. Sorafenib in Hepatopulmonary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Liver Transpl* 2019; 25: 1155–64.
15. Liu L, Liu N, Zhao Z, Liu J, Feng Y, Jiang H, Han D. TNF- α neutralization improves experimental hepatopulmonary syndrome in rats. *Liver Int* 2012; 32: 1018–1026.
16. Zhang J, Yang W, Hu B, Wu W, Fallon MB. Endothelin-1 Activation of the Endothelin B Receptor Modulates Pulmonary Endothelial CX3CL1 and Contributes to Pulmonary Angiogenesis in Experimental Hepatopulmonary Syndrome. *The American Journal of Pathology* 2014; 184: 1706–14.
17. Guignabert C, Humbert M. Targeting transforming growth factor- β receptors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2021; 57: 2002341.

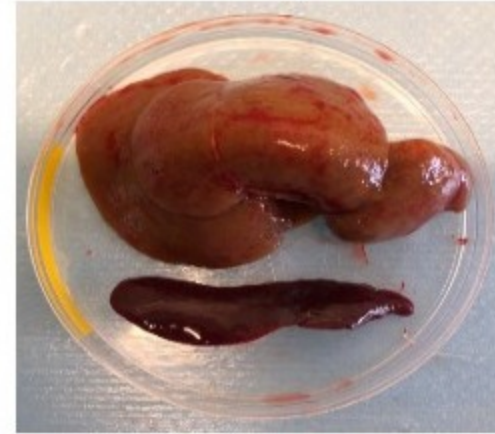
18. Tu L, Desroches-Castan A, Mallet C, Guyon L, Cumont A, Phan C, Robert F, Thuillet R, Bordenave J, Sekine A, Huertas A, Ritvos O, Savale L, Feige J-J, Humbert M, Bailly S, Guignabert C. Selective BMP-9 Inhibition Partially Protects Against Experimental Pulmonary Hypertension. *Circ. Res.* 2019; 124: 846–55.
19. Scharpfenecker M, van Dinther M, Liu Z, van Bezooijen RL, Zhao Q, Pukac L, Löwik CWGM, ten Dijke P. BMP-9 signals via ALK1 and inhibits bFGF-induced endothelial cell proliferation and VEGF-stimulated angiogenesis. *Journal of Cell Science* 2007; 120: 964–972.
20. Rochon ER, Krowka MJ, Bartolome S, Heresi GA, Bull T, Roberts K, Hemnes A, Forde KA, Krok KL, Patel M, Lin G, McNeil M, Al-Naamani N, Roman BL, Yu PB, Fallon MB, Gladwin MT, Kawut SM, Pulmonary Vascular Complications of Liver Disease 2 (PVCLD2) Study Group. BMP 9/10 in Pulmonary Vascular Complications of Liver Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020 ; 201: 1575-78

A**B**

Rat contrôle :



Rat avec ligature :

**C**

Echographie transthoracique, coupe 4 cavités, 5 battements cardiaques après injection des bulles dans l'oreillette droite :

