

# Insuffisance cardiaque chez l'enfant, état des connaissances, perspectives de traitement

Stefano di Bernardo, Tatiana Boulos, Yvan Mivelaz, Nicole Sekarski, Lausanne

## Introduction

L'insuffisance cardiaque se définit par une situation clinique où le cœur et la circulation ne sont pas en mesure d'assurer un débit sanguin suffisant pour maintenir les fonctions de base des organes. La principale cause d'insuffisance cardiaque chez l'adulte est la maladie coronarienne et la dysfonction myocardique qui en découle. Chez l'enfant cette situation n'est qu'exceptionnelle, les causes d'insuffisance cardiaque sont multiples allant des malformations cardiaques congénitales aux cardiomyopathies génétiques ou acquises. Aujourd'hui la compréhension des mécanismes de régulation du débit cardiaque intègre différents niveaux: la physiologie cardiaque, la régulation neuro-hormonale du débit cardiaque, les mécanismes cellulaires et moléculaires, la génétique et l'immunologie. Cette revue des connaissances s'attache principalement à éclairer les aspects neuro-hormonaux qui permettent d'expliquer les nouvelles approches thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque.

## Mécanismes de régulation<sup>1)-2)</sup>

### La physiologie

Du point de vue mécanique, le débit cardiaque dépend de: la pré-charge qui est le reflet de la compliance veineuse, auriculaire et ventriculaire; la post-charge qui est le reflet de la résistance du système artériolaire; la contractilité auriculaire et myocardique, la fréquence cardiaque et dans une moindre mesure de la présence d'un rythme sinusal.

### La régulation neuro-hormonale: (Figure 1)

Le maintien du débit cardiaque est un processus complexe impliquant divers axes neuro-hormonaux. En effet le système artériel, veineux et les cavités cardiaques ont des récepteurs sensibles à la pulsativité et à la pression. Dès qu'une baisse dans

ces paramètres survient, une cascade de compensation est mise en œuvre. Ces phénomènes vont induire une activation du système sympathique, de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone et une stimulation de l'hypothalamus, entraînant la sécrétion de vasopressine. Il s'en suit une augmentation de la fréquence cardiaque et de la contractilité myocardique, une rétention d'eau et de sodium avec une augmentation de la volémie circulante, ainsi qu'une vasoconstriction rénale et périphérique. Ces adaptations sont très efficaces en phase aigüe, par contre lors d'une activation chronique, elles ont un coût énergétique et métabolique important, qui induit un cercle vicieux. En effet, ces phénomènes ont pour conséquence d'augmenter la post-charge du cœur et d'augmenter le remaniement myocardique, péjorant ainsi la fonction systolique et diastolique myocardique. Le tissu myocardique est alors soumis à un stress chronique qui provoque en retour la sécrétion d'un peptide, le peptide natriurétique (Brain natriuretic peptide ou BNP). Ce dernier a un effet vasodilatateur et diurétique propre\*.

### Mécanismes cellulaires et moléculaires<sup>3)</sup>

Ces dernières années, de nombreux groupes de chercheurs se sont intéressés à ces mécanismes afin de mieux les comprendre. Le calcium joue un rôle central dans la fonctionnalité de la cellule myocardique. Son afflux depuis le réticulum endoplasmique au niveau du cytosol, permet d'activer la liaison actine-troponine et ainsi la contraction, son recaptage au niveau du réticulum endoplasmique est un phénomène actif, qui permet la relaxation. De nombreuses protéines sont impliqués dans ces mécanismes: les protéines faisant partie du complexe de la troponine

(tropomyosine, troponine I, C, T, actine, titine), la myosine, le canal Ca<sup>++</sup> voltage dépendant, le récepteur à la ryanodine, des pompes Ca<sup>++</sup>/ATPases et des canaux Na<sup>+</sup>/Ca<sup>++</sup>. Des anomalies au niveau de ces diverses protéines sont aujourd'hui identifiées comme causes génétiques de cardiomyopathies hypertrophiques ou dilatées. Dans certains modèles d'insuffisance cardiaque, ces mêmes protéines sont altérées dans leur fonctionnement ou sous-exprimées ce qui augmente le dysfonctionnement cellulaire myocardique.

## Traitements dans l'insuffisance cardiaque (tableau 1)

Il faut rappeler qu'en général, on trouve peu d'études contrôlées randomisées sur les traitements de l'insuffisance cardiaque chez l'enfant. La plus grande partie des principes évoqués ici sont issus des conclusions d'études menées chez l'adulte.

## Les diurétiques

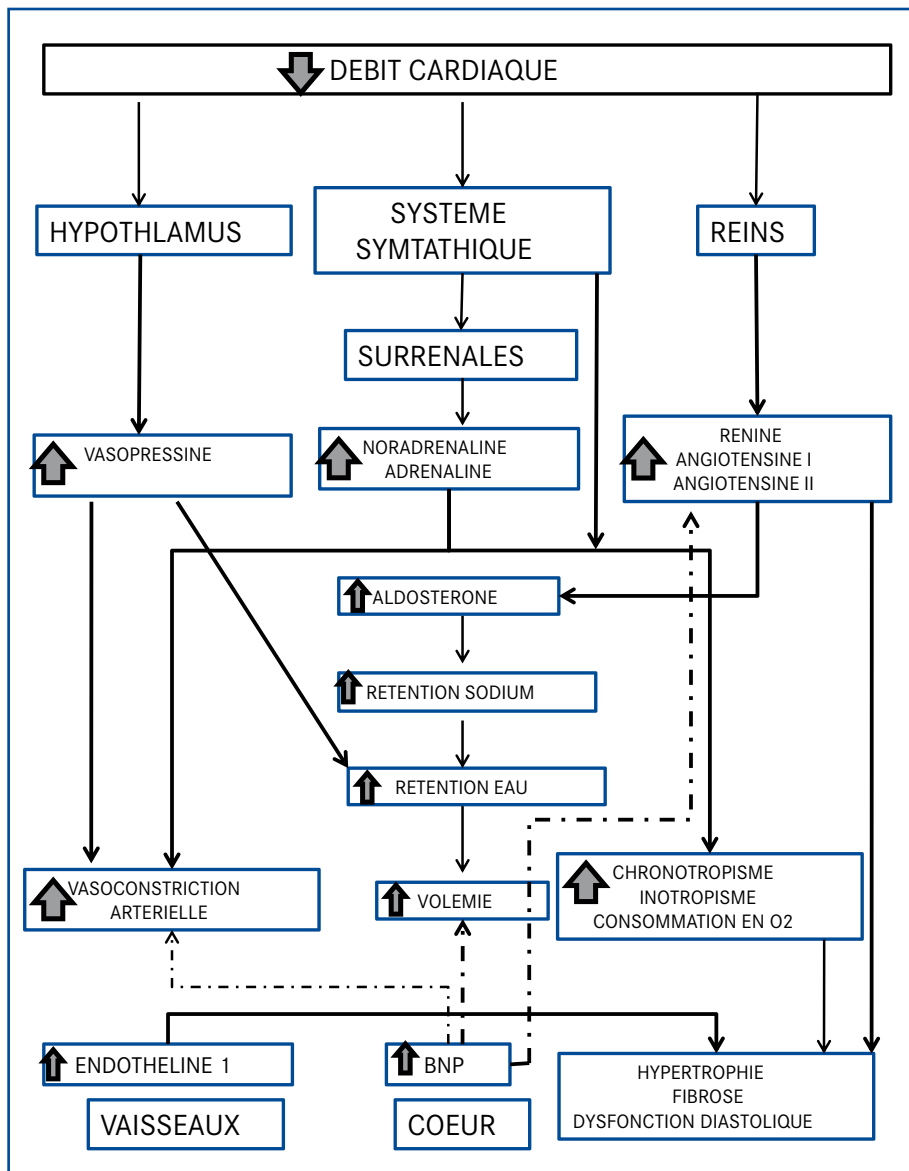
Leur utilisation n'a jamais été remise en cause vu l'amélioration clinique des patients lors du début du traitement. Selon l'efficacité diurétique désirée on utilisera un diurétique de l'anse (furosémide) ou un thiazidique (hydrochlorothiazide). Par contre, utilisés seuls, ils ont pour effet de péjorer le cercle vicieux neuro-hormonal au long cours et d'augmenter la stimulation du système rénine-angiotensine et du système sympathique. Il faut toujours les considérer en association soit avec un inhibiteur de l'aldostérone ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un bêta-bloquant.

La spironolactone est un diurétique de potentiel faible en terme de chasse hydrique, par contre plusieurs études ont démontré un effet neuro-hormonal significatif en bloquant l'hyperaldostéronisme induit par l'insuffisance cardiaque, effet qui chez l'adulte diminue la morbidité et la mortalité<sup>4)</sup>.

## Les digitaliques

La digoxine a été utilisée pendant des décennies comme première ligne de traitement de l'insuffisance cardiaque chez l'adulte et l'enfant. Elle fait encore partie du traitement standard dans de nom-

\* NB: Le taux sanguin du BNP ou le dosage sanguin de sa partie non active (NTproBNP) peut être utilisé comme marqueur du degré d'insuffisance cardiaque chez un patient.



**Figure 1:** La baisse du débit cardiaque va provoquer une cascade de réactions au niveau du système nerveux central par la stimulation du système sympathique et de l'hypothalamus. Le système sympathique a une action directe sur le cœur, les vaisseaux périphériques et les surrénales avec une augmentation de production d'adrénaline et de noradrénaline endogène. La sécrétion de vasopressine complète ces effets par effet vasoconstricteur direct et effet antidiurétique direct. La baisse la perfusion rénale active le système rénine - angiotensine I - angiotensine II et provoque des effets cardiaques directs, une vasoconstriction, une stimulation de la production de vasopressine et une stimulation de la production d'aldostérone, ce qui augmente encore la rétention liquidienne. La vasoconstriction artérielle est modulée par l'endothéline 1, qui a aussi des effets myocardiques. La seule contre régulation vient de la production par les cavités cardiaques de peptide natriurétique (BNP), qui a un effet vasodilatateur direct, un effet diurétique et un effet inhibiteur de la rénine.

breuses études contrôlées randomisées. Son mécanisme d'action se fait par le blocage de la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/ATPase, qui consécutivement favorise l'influx cytoplasmique du Ca<sup>++</sup> par un échange Na<sup>+</sup>/Ca<sup>++</sup>. Son utilisation a été très controversée chez l'adulte, en raison de résultats

d'études qui montraient une augmentation de la mortalité chez les patients traités avec digoxine. Aujourd'hui beaucoup d'auteurs recommandent son utilisation à doses faibles, en visant des taux sanguins plus bas que par le passé. Dans ce cas on peut démontrer un effet potentiellement

bénéfique au long cours et un effet neuro-hormonal avec diminution de l'activité sympathique et du système rénine-angiotensine<sup>5</sup>). Chez l'enfant, son utilisation reste toujours importante, bien qu'il n'y ait pas d'évidence, ni clinique, ni paraclinique d'un bénéfice dans les cas d'insuffisance cardiaque sans anomalie de la fonction systolique.

### Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les bloqueurs des récepteurs à l'angiotensine

Cette classe médicamenteuse a été largement étudiée chez l'adulte avec insuffisance cardiaque, chez l'enfant avec hypertension artérielle d'origine rénale et quelques études pédiatriques démontrent leurs effets chez l'enfant avec insuffisance cardiaque. Ces effets, chez l'enfant avec insuffisance cardiaque, sont comparables à ceux observés chez l'adulte, on met en évidence une diminution de la pré-charge et de la post-charge, une amélioration de la fonction systolique, un blocage du système rénine-angiotensine et une diminution de la consommation en oxygène du myocarde<sup>6</sup>). Sur un suivi à court et moyen terme les patients ont une morbidité et une mortalité réduite par rapport aux patients qui ne reçoivent pas ce traitement. L'avantage des bloqueurs des récepteurs à l'angiotensine par rapport aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion est peu claire en pédiatrie à part sur les effets secondaires des inhibiteurs de l'enzyme de conversion comme la toux persistante.

### Les bêtabloquants

La meilleure compréhension des mécanismes adaptatifs à la baisse du débit cardiaque et leur répercussion systémiques ont permis d'utiliser les bêta-bloquants chez les patients avec insuffisance cardiaque. Originellement cette classe médicamenteuse était contre-indiquée chez ces patients en raison de l'effet inotrope et chronotrope négatif. Dans les faits, de multiples études randomisées contrôlées chez l'adulte ont montré que leur utilisation dans cette indication était bénéfique avec des effets neuro-hormonaux notables. Globalement les bêta-bloquants offrent une protection contre les troubles du rythme, augmentent la perfusion coronarienne, ont un effet antioxydant sur le

Type	Substance active	Posologie	Effets	Effets secondaires
Diurétique	Furosémide	1 mg/kg 1-4x/j	Chasse sodée Chasse hydrique	Hyponatrémie Hypokaliémie Hypocalcémie
	Hydrochlorothiazide	1 mg/kg 2x/j		
	Spironolactone	1 mg/kg 2x/j	Bloque hyperaldostérone	Hyperkaliémie
Digitalique	Digoxine	5 mcg/kg 2x/j	Augmentation de la contractilité Au long terme: baisse de la stimulation sympathique	Troubles du rythme Vomissements
Inhibiteur de l'enzyme de conversion Bloqueur des récepteurs à l'angiotensine	Captopril	0.1-0.5 mg/kg 3x/j	Bloque système rénine-angiotensine	Hypotension Insuffisance rénale aigüe Hyperkaliémie
	Enalapril	0.1-0.5 mg/kg 1x/j	Diminution post-charge Diminution pré-charge Augmentation de la contractilité	
	Losartan	0.5-1.0 mg/kg 1x/j	Diminution consommation en O2	
Bêta-bloquant	Propranolol	0.2-1 mg/kg 3x/j	Antiarythmique Bloque le système sympathique	Hypotension Bradycardie Phénomène de Raynaud
	Metoprolol	0.5-1 mg/kg 2x/j	Augmentation de la perfusion coronarienne Effet antioxydant sur le myocarde	
	Carvedilol	0.1-0.4 mg/kg 1-2x/j	Diminution consommation en O2 Diminution post-charge	
Analogue du peptide natriurétique	Nesiritide	0.01-0.03 mcg/kg/min (iv)	Chasse hydrique Diminution pré-charge Diminution post-charge Diminution stimulation système Rénine-Angiotensine	Hypotension
Sensibilisateur au Calcium	Levosimendan	0.1-0.2 mcg/kg/min (iv)	Augmentation contractilité et relaxation Baisse de la consommation en O2 Diminution post-charge Diminution pré-charge Diminution de la stimulation sympathique Diminution de la stimulation Rénine-Angiotensine	Hypotension

**Tableau 1:** Résumé des divers traitements actuellement utilisé chez l'enfant avec insuffisance cardiaque, avec leurs dosages usuels, leurs effets et effets secondaires.

myocarde, diminuent la consommation en oxygène du myocarde, baissent la post-charge et diminuent le «remodelling» myocardique (phénomène progressif secondaire à une stimulation chronique adrénergique avec hypertrophie, apoptose et remplacement fibrotique du tissu myocardique). L'utilisation des dernières générations de bêta-bloquants, associant des effets bêta et alpha-bloquants (par exemple: carvedilol), ont montré une efficacité chez le patient adulte avec une diminution de la mortalité, du nombre de ré-hospitalisation<sup>7)</sup>. Une étude multicentrique pédiatrique comparant les effets du carvedilol contre placebo a été publiée en 2007<sup>8)</sup>. Malheureusement cette dernière n'a pas pu confirmer les effets bénéfiques de ce traitement chez l'enfant, l'hétérogénéité de la population pédiatrique prise en considération a rendu la puissance de l'étude trop faible pour pouvoir en tirer une conclusion définitive. Une méta-analyse Cochrane n'a elle non plus pas pu conclure sur ce traitement.

### Nouvelles générations de traitement

Pour l'instant la plupart de ces molécules sont administrables par voie parentérale uniquement, mais elles montrent les nouveaux axes de développement dans la prise en charge et le traitement des patients avec insuffisance cardiaque. Comme souvent ces nouvelles générations de médicaments ont un coût financier important.

### Analogue du peptide natriurétique, le nesiritide

Comme déjà mentionné, le peptide natriurétique est sécrété par le myocarde en contre-régulation des diverses voies neuro-hormonales de régulation du débit cardiaque. Là aussi, cet analogue synthétique du peptide natriurétique permet d'obtenir, par un effet diurétique important et un effet vasodilatateur direct, une baisse de la pré-charge et de la post-charge et de dimi-

nuer significativement la stimulation de l'axe rénine-angiotensine. Il est perfusé en continu à des doses variant entre 0.01 et 0.03 µg/kg/min, sur une période de 24 à 72h.

Plusieurs séries de patients adultes en insuffisance cardiaque sévère ont bénéficié de traitement intermittent de nesiritide, avec une amélioration clinique. Malheureusement, une étude randomisée à large échelle n'a pas montré d'avantages par rapport au traitement standard chez ces mêmes patients. Par contre chez l'enfant, une étude mixte, série de cas et une partie prospective, a montré une amélioration de la fonction systolique, une baisse des pressions télédiastoliques du ventricule gauche et une baisse de l'aldostérone plasmatique<sup>9)</sup>.

Dans notre expérience, le nesiritide a un effet diurétique puissant, permettant de stabiliser des situations où la volémie est délétère et ceci avec peu de perte sodique. Son utilisation reste restreinte en pédiatrie à des cas très particuliers d'insuffisance

cardiaque sévère et à des fins de stabilisation, pour pouvoir suivre avec un traitement plus définitif tel que la chirurgie cardiaque ou la transplantation.

### Sensibilisateur au calcium: le levosimendan

Le levosimendan est une molécule avec plusieurs effets, le principal étant intramyocytaire. Il facilite la liaison entre le complexe de la troponine et le Ca<sup>++</sup>, il favorise ainsi la contractilité myocardique, sans augmentation du Ca<sup>++</sup> cytoplasmique et par conséquent sans coût énergétique supplémentaire. D'autre part, il agit en périphérie par une action sur les canaux K<sup>+</sup>-ATP dépendant avec un effet vasodilatateur. On a démontré aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant une amélioration de la fonction systolique et diastolique, ainsi qu'une baisse de la pré-charge et de la post-charge. Un autre avantage du levosimendan est l'élimination lente de son métabolite actif, ce qui induit une persistance des effets myocardiques sur plusieurs jours après la perfusion iv. Le levosimendan est donné en perfusion continue (avec ou sans dose de charge) à une dose de 0.1 µg/kg/min, qui peut être augmentée à 0.2 µg/kg/min.

La littérature chez l'adulte est déjà relativement abondante et montre un bénéfice du levosimendan par rapport à la dobutamine dans la prise en charge des patients après chirurgie cardiaque ou en cas de décompensation cardiaque, avec des effets positifs à long terme sur la morbidité et la mortalité<sup>10</sup>. En ce qui concerne son usage pédiatrique, il n'existe pour l'instant pas d'étude randomisée contrôlée, mais de multiples séries de cas qui montrent le même type de réponse dans cette catégorie d'âge.

Dans notre expérience, il s'agit d'un médicament avec peu d'effet secondaire, qui est utilisé en cas d'insuffisance cardiaque sévère, permet de stabiliser et d'améliorer la fonction cardiaque et de diminuer les doses des amines. L'effet est maintenu pendant plusieurs jours, voir semaines.

### Conclusions

Les connaissances actuelles des mécanismes de régulation complexes mis en œuvre en cas d'insuffisance cardiaque, permettent d'agir directement sur les mé-

canismes de régulation du débit cardiaque afin de préserver et d'améliorer la fonction cardiaque et vasculaire le plus longtemps possible. Le traitement moderne de l'insuffisance cardiaque combine les diverses catégories de médicaments afin d'agir sur plusieurs axes simultanément. Selon l'étiologie de l'insuffisance cardiaque, la combinaison médicamenteuse peut varier afin de cibler la meilleure thérapie possible.

Ces connaissances ouvrent des perspectives différentes et probablement plus efficaces que les moyens utilisés jusqu'à maintenant pour traiter les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque. Il est probable que dans les années à venir, l'évidence du bénéfice de ces nouveaux traitements pour les patients pédiatriques augmente, si l'on consent à favoriser la mise en place d'études contrôlées.

### Références

- 1) Kjaer A, Hesse B. Heart failure and neuroendocrine activation: diagnostic, prognostic and therapeutic perspectives. *Clin Physiol* 2001 Nov; 21(6): 661-72.
- 2) Di Bernardo S, Boulos T, Sekarski N. Nouveaux traitements de l'insuffisance cardiaque chez l'enfant. *Rev Med Suisse* 2008; 4: 61-66.
- 3) Knollmann BC, Roden DM. A genetic framework for improving arrhythmia therapy. *Nature* 2008 Feb 21; 451(7181): 929-36.
- 4) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999 Sep 2; 341(10): 709-17.
- 5) Ahmed A, Gambassi G, Weaver MT, Young JB, Wehrmacher WH, Rich MW. Effects of discontinuation of digoxin versus continuation at low serum digoxin concentrations in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2007 Jul 15; 100(2): 280-4.
- 6) Lewis AB, Chabot M. The effect of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors on survival of pediatric patients with dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 1993 Jan; 14(1): 9-12.
- 7) Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002 Oct 22; 106(17): 2194-9.
- 8) Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, Boucek RJ, Canter CE, Mahony L, Ross RD, Pahl E, Blume ED, Dodd DA, Rosenthal DN, Burr J, LaSalle B, Holubkov R, Lukas MA, Tani LY; Pediatric Carvedilol Study Group. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007 Sep 12; 298(10): 1171-9.
- 9) Jefferies JL, Price JF, Denfield SW, Chang AC, Dreyer WJ, McMahon CJ, Grenier MA, Clunie SK, Thomas A, Moffett BS, Wann TS, Smith EO, Towbin

- JA. Safety and efficacy of nesiritide in pediatric heart failure. *J Card Fail* 2007 Sep; 13(7): 541-8.
- 10) De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, Massie BM, Gheorghide M. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *Eur Heart J* 2006 Aug; 27(16): 1908-20.

### Correspondance

Dr S. Di Bernardo  
Médecin Associé, MER  
Département médico-chirurgical de pédiatrie  
Cardiologie pédiatrique  
Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne-CHUV  
[stefano.di-bernardo@chuv.ch](mailto:stefano.di-bernardo@chuv.ch)