HAL
archives-ouvertes.fr

Évaluation du débit cardiaque après ralentissement de la fréquence cardiaque par un inhibiteur des canaux de l'If en postopératoire précoce de cardiopathies congénitales sous inotropes

Yaël Levy

▶ To cite this version:

Yaël Levy. Évaluation du débit cardiaque après ralentissement de la fréquence cardiaque par un inhibiteur des canaux de l'If en postopératoire précoce de cardiopathies congénitales sous inotropes. Médecine humaine et pathologie. 2018. <dumas-02077347>

HAL Id: dumas-02077347
https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02077347

Submitted on 22 Mar 2019

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.

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017-2018 N°3165

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par LEVY Yaël

Née le 16 octobre 1988 à Marseille 6ème

Le 19 octobre 2018

Evaluation du débit cardiaque après ralentissement de la fréquence cardiaque par un inhibiteur des canaux de l'I_f en postopératoire précoce de cardiopathies congénitales sous inotropes

Directeur de thèse

Dr Philippe Mauriat

Jury

Mme La Professeur Silvia Iacobelli Présidente

M Le Professeur Bernard Kreitmann

M Le Professeur Jean-Benoit Thambo

M Le Docteur Nadir Tafer

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017-2018 N°3165

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par LEVY Yaël

Née le 16 octobre 1988 à Marseille 6ème

Le 19 octobre 2018

Evaluation du débit cardiaque après ralentissement de la fréquence cardiaque par un inhibiteur des canaux de l'I_f en postopératoire précoce de cardiopathies congénitales sous inotropes

Directeur de thèse

Dr Philippe Mauriat

Jury

Mme La Professeur Silvia Iacobelli Présidente

M Le Professeur Bernard Kreitmann

M Le Professeur Jean-Benoit Thambo

M Le Docteur Nadir Tafer

Remerciements

Je remercie tout d'abord le Dr Philippe Mauriat, mon directeur de thèse : il a été celui qui m'a appris la réanimation des cardiopathies congénitales et m'a poussé à me surpasser. Son humilité, son exigence du juste, sa rigueur intellectuelle et sa passion pour cette très belle spécialité forcent le respect et suscitent mon admiration. Merci pour tout ce que tu m'as apporté pendant ces quelques années à travailler à tes côtés. Je ne l'oublierai jamais.

Je remercie tout particulièrement le Pr Bernard Kreitmann pour sa gentillesse, sa disponibilité, son esprit positif et constructif. Je vous remercie pour tous vos conseils inestimables. Vous avez été et êtes d'une aide précieuse et essentielle à la réalisation de mon projet professionnel. Merci de m'avoir accordé votre confiance dès le début et d'avoir cru en moi. Je ne l'oublierai jamais. Merci de m'avoir fait l'honneur d'être le rapporteur de mon travail de thèse.

Je remercie le Dr Nadir Tafer pour ces deux années passées à travailler à tes côtés. Merci pour tout ce que tu m'as appris et la confiance que tu m'as accordée au quotidien dans la gestion des petits patients de la réanimation cardiaque pédiatrique. Merci de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Je remercie le Pr Jean-Benoit Thambo pour m'avoir fait confiance dès le début de mon parcours. Je vous remercie de m'avoir proposé de faire un travail de Master 2 et de m'avoir accompagnée durant ce projet. Merci de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Je remercie le Pr Silvia Iacobelli pour sa disponibilité, sa gentillesse, son aide et son soutien dans la réalisation de mon projet professionnel. Merci de m'avoir fait l'honneur d'être la présidente de mon jury de thèse.

Je remercie le Dr Jean-Luc Alessandri et le Dr Jean-François Delambre pour leur gentillesse, leur aide et leur soutien dans ce projet à long terme. Merci de votre confiance.

Je remercie Arnaud et Blandine de m'avoir intégrée dans leur équipe. Vous pourrez toujours compter sur moi. Merci d'avoir cru en moi tout au long de ces missions.

A Louis-André, Gilbert et Jean-Bernard avec qui je suis très heureuse de partager cette belle aventure et travailler au quotidien. Merci pour toute la confiance dont vous faites preuve à mon égard. Je ne l'oublierai jamais.

Je remercie le Dr Olivier Martinet et le Dr Julien Jabot sans qui je n'aurais pas pu mener à terme certains projets. Merci d'avoir cru en moi.

Je remercie le Dr Romain Persichini pour sa relecture éclairée et ses précieux conseils.

Je remercie l'ensemble des infirmièr(e)s et aides-soignantes du service de réanimation cardiaque pédiatrique de Bordeaux pour votre aide essentielle dans l'acquisition des données. Votre implication et votre professionnalisme dans la prise en charge de ses petits patients sont un bel exemple à suivre.

A Elodie, Pascale, Marianne, Madeleine, Mathieu et Cindy pour votre implication dans l'ensemble des missions de chirurgie cardiaque pédiatrique. Votre investissement et votre sérieux sont des atouts indiscutables dans l'avancement du projet réunionnais. Merci pour tout.

A Pascale, merci pour cette mission incroyable où tu es restée malgré l'adversité. Je ne l'oublierai jamais. Au fait Pascale tu me prépares de la Tazo ;-)…

Je remercie Richard pour sa gentillesse, sa patience et son dévouement pour le projet réunionnais. Merci pour tout.

A Sophie et Sandra mes deux mentors adorés sans qui je n'aurais jamais pu réussir médecine. Merci de m'avoir fait confiance dès le début. Merci d'avoir été là pendant toutes ces merveilleuses années marseillaises. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté durant ces 12 ans. Vous me manquez énormément… Je ne vous oublierai jamais.

A Nadia pour qui le soleil est toujours radieux, tu es une vraie battante…J'espère de tout cœur qu'un jour on retravaillera ensemble… Merci pour ta joie de vivre.

A Soraya, merci pour toutes ces années passées à tes côtés et ton soutien indéfectible. Tu as été et tu resteras sans aucun doute une de mes plus belles rencontres que m'a offert la vie. Tu me manques beaucoup…

A Guillaume, Eve, Timothée, Manu sans qui mes années de médecine auraient été tellement différentes !!! Merci pour tous ces bons moments partagés !!! Vous me manquez tant !!!

A mon petit Julien sans qui ces semestres passés en métropole auraient eu une saveur bien différente… Merci pour tes coups de gueules et ton air nonchalant que j'adore !!! J'espère de tout cœur que tu rejoindras ce super projet… Tu es un vrai médecin… Au fait tu as fini ta pancarte mon juju ;-) ???

Je garde le meilleur pour la fin : ma famille. A mes grands-parents qui auraient été très fiers de voir ce travail accompli. De là où vous êtes je vous dis un grand merci.
A mon père et ma mère qui ont cru en moi et m'ont toujours soutenu dans mes différents choix. J'ai pu atteindre grâce à vous ce qui me paraissait irréalisable. Vous êtes deux magnifiques exemples à suivre. Je vous aime tellement. A mon frère chéri pour qui j'ai beaucoup d'admiration, je suis très fière de toi…A ASP qui m'a toujours soutenu dans mes différents choix et sans qui ma vie ne sera jamais plus pareille. Merci d'avoir été et d'être là à chaque instant. Je t'aime.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS **8**
LISTE DES FIGURES **9**
LISTE DES TABLEAUX **10**
RESUME **11**
SUMMARY **12**
INTRODUCTION **13**
I. Physiologie du rythme cardiaque **13**
1. Nœud sinusal **13**
1.1. Histoire 13
1.2. Embryologie 13
1.3. Anatomie 15
1.4. Innervation 15
2. Canaux de l'I_f **16**
3. Effet chronotrope des amines **17**
3.1. Mode d'action des catécholamines 17
3.2. Mode d'action des inhibiteurs des phosphodiestérases de type III 18
4. Cycle cardiaque normal **19**
5. Impact d'une tachycardie sur le cycle cardiaque **21**
II. Conséquence de la mise en circulation extracorporelle **23**
1. Syndrome de réponse inflammatoire systémique et coagulation **23**
1.1. Particularités du nouveau-né et du nourrisson 23
1.2. Les différents acteurs du SIRS 23
1.2.1. Le complément 23
1.2.2. Les polynucléaires neutrophiles 24
1.2.3. Les cytokines 25
1.2.4. L'acide arachidonique 26
1.2.5. Les kinines 26
1.2.6. L'endothéline et le facteur d'activation plaquettaire 27
1.2.7. La thrombine 28
2. Myocarde **29**
2.1. Particularités du myocarde néonatal 29
2.2. Ischémie-reperfusion 30
3. Autres atteintes d'organe **31**
3.1. Les poumons 31
3.2. Le cerveau 31
3.3. Les reins 31
III. Conséquence du clampage aortique **32**
1. Le stunning myocardique **32**
1.1. Définition 32
1.2. Mécanismes physiopathologiques 33
1.2.1. Les radicaux libres oxygénés 33
1.2.2. L'homéostasie calcique et le couplage excitation-contraction 33
2. Le syndrome de bas débit cardiaque **34**

IV. L'ivabradine 36
1. La molécule 36
2. Pharmacocinétique 36
2.1. Absorption 36
2.2. Distribution 36
2.3. Métabolisme 37
2.4. Elimination 37
3. Pharmacodynamique 37
4. Etudes sur la population pédiatrique 39
4.1. Etude de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique chez l'enfant 39
4.2. Etudes portant sur l'utilisation de l'ivabradine dans la population pédiatrique 40
4.2.1. Intérêt dans la tachycardie jonctionnelle ectopique 40
4.2.2. Intérêt dans le syndrome de tachycardie orthostatique posturale 40
4.2.3. Intérêt dans la cardiomyopathie dilatée et l'insuffisance cardiaque chronique 40

Etude : « Evaluation du débit cardiaque après ralentissement de la fréquence cardiaque par un inhibiteur du canal de l'I_f en post-opératoire précoce de cardiopathies congénitales sous inotropes » 41

I. Problématique 42

II. Hypothèse de travail 43

III. Objectifs 44

IV. Matériels et méthodes 45
1. *Design* de l'étude 45
1.1. Centre et période d'étude 45
1.2. Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude 45
1.3. Recueil des données 47
1.4. Administration de l'ivabradine 48
1.5. Critères de jugement principal et secondaires 49
1.5.1. Critère de jugement principal 49
1.5.2. Critères de jugement secondaires 49
1.6. Effets secondaires 50
2. Analyse statistique 50

V. Résultats 51
1. Caractéristiques initiales 51
2. Objectif principal 53
3. Objectifs secondaires 55
4. Evènements indésirables 56

VI. Discussion 57

VII. Conclusions et perspectives 61

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 62

Liste des abréviations

AMP_c. : *Adénosine monophosphate cyclique*
APSI. : *Atrésie pulmonaire à septum intact*
APSO. : *Atrésie pulmonaire à septum ouvert*
ATP. : Adénosine tri-phosphate
BPM. : *Battements par min*
CaO_2. : *Contenu artériel en oxygène*
CAV. : *Canal atrio-ventriculaire*
CEC. : *Circulation extracorporelle*
CIA. : *Communication inter-atriale*
CIV. : *Communication interventriculaire*
CYP3A4. : *Cytochrome P450 3A4*
DC. : *Débit cardiaque*
DO_2. : *Délivrance en oxygène aux tissus*
EO_2. : *Extraction d'oxygène périphérique*
FC. : *Fréquence cardiaque*
Hb. : *Hémoglobine*
HCN. : *Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated channels*
IL. : *Interleukine*
ITV. : *Intégrale temps vitesse*
JET. : *Junctional ectopic tachycardia*
LCOS. : *Low cardiac output syndrome*
NIRS. : *Near infrared spectroscopy*
NS. : *Nœud sinusal*
PAD. : *Pression artérielle diastolique*
PAM. : *Pression artérielle moyenne*
PaO_2. : *Pression artérielle en oxygène*
PAPD. : *Pression artérielle pulmonaire diastolique*
PAPM. : *Pression artérielle pulmonaire moyenne*
PAPS. : *Pression artérielle pulmonaire systolique*
PAS. : *Pression artérielle systolique*
PDE. : *Phosphodiestérase*
PNN. : *Polynucléaire neutrophile*
POG. : *Pression dans l'oreillette gauche*
PP. : *Pression artérielle pulsée*
PTDVG. : *Pression télédiastolique du ventricule gauche*
RVPAT. : *Retour veineux pulmonaire anormal total*
SIRS. : *Systemic inflammatory response syndrome*
SvO2. : *Saturation veineuse en oxygène*
T4F. : *Tétralogie de Fallot*
TNF. : *Facteur de nécrose tumorale*
VCS. : *Veine cave supérieure*
VES. : *Volume d'éjection systolique*
VO_2. : *Consommation en oxygène des tissus*

Liste des figures

Figure 1 : (A) Reconstruction tridimensionnelle (3D) montrant la lumière des oreillettes (gris) et de la VCS droite et gauche (orange). En bleu, le NS qui contient le facteur de transcription Tbx3. (B) Vue latérale droite de la reconstruction en 3D. (C) Coupe longitudinale à travers la reconstruction 3D du NS, vue du côté droit. 14

Figure 2 : Exemple représentatif d'analyse d'hybridation in situ sur les coupes sagittales dans des embryons de souris type sauvage. Les sondes d'hybridation utilisées sont Tbx18, HCN4 et Tbx 3 14

Figure 3 : (a) Emplacement typique du NS en forme de "croissant". (b) NS en forme de fer à cheval. 15

Figure 4 : Représentation schématique de la pente de dépolarisation précoce créée par le courant I_f. 17

Figure 5 : Stimulation des β et α récepteurs. 18

Figure 6 : Mode d'action de l'AMPc sur les canaux HCN. Physiologie du cycle cardiaque. 19

Figure 7 : Schéma du cycle cardiaque. 20

Figure 8 : (A) : Impact sur le remplissage ventriculaire d'une tachycardie sinusale. (B) : Comparaison de la phase de remplissage des coronaires droite et gauche. 22

Figure 9 : Les voies d'activation classique et alterne du complément. 24

Figure 10 : Production de kallikréine par contact du sang avec des surfaces étrangères.. 27

Figure 11 : Conséquence de la mise en CEC : le SIRS et l'activation de la coagulation. 29

Figure 12 : Principales hypothèses physiopathologiques de la sidération myocardique. 34

Figure 13 : Ensemble des facteurs contribuant au LCOS. 35

Figure 14 : Structure chimique de l'ivabradine. 36

Figure 15 : Mécanisme d'action de l'ivabradine sur le canal de l'I_f. 38

Figure 16 : Flow chart de l'étude. 51

Figure 17 : Variation de la FC en fonction du temps après la mise sous ivabradine. 54

Figure 18 : Variation de la SvO2 en fonction du temps après la mise sous ivabradine. 54

Liste des tableaux

Tableau 1 : Définition de la tachycardie sinusale en fonction de l'âge 46
Tableau 2 : Caractéristiques initiales des patients inclus..... 52, 53
Tableau 3 : Paramètres hémodynamiques avant et après la mise sous ivabradine 55
Tableau 4 : Paramètres clinique et biologique avant puis après la mise sous ivabradine..... 56

RESUME

Introduction : Le syndrome de bas débit cardiaque est fréquent en post-opératoire de chirurgie cardiaque pédiatrique (CCP). Les catécholamines représentent la première ligne de traitement de par leur effet inotrope mais aussi chronotrope positif. D'autres triggers vont également être responsables d'une tachycardie sinusale en post-opératoire. Il est classiquement admis que les nourrissons adaptent leur débit cardiaque (DC) par augmentation de leur fréquence cardiaque (FC). Notre étude avait pour objectif d'évaluer le ralentissement de la FC par l'ivabradine *per os*, et ses conséquences sur le DC, chez des nourrissons sous inotropes en post-opératoire de CCP.

Matériels et Méthodes : Dans une étude pilote prospective, monocentrique, en ouvert, nous avons inclus les patients âgés de 0 à 18 ans sous inotropes, qui présentaient une tachycardie sinusale persistante (supérieure au 90ème percentile pour l'âge) malgré une optimisation hémodynamique. L'inclusion devait avoir lieu dans les 3 à 72 heures qui suivaient une CCP nécessitant une mise en circulation extracorporelle (CEC) et un clampage aortique. Le critère de jugement principal était l'évaluation du DC après ralentissement de la FC par l'ivabradine d'au moins 10% par rapport à la FC initiale (H0). Les critères de jugement secondaires étaient d'évaluer à la 6ème heure (H6) les changements de la perfusion tissulaire après ralentissement de la FC et la survenue d'évènements indésirables.

Résultats : Vingt-deux patients ont été inclus avec un âge médian de 3 [1-6] mois. La FC a été diminuée en moyenne de 12,6% à H6 de la prise d'ivabradine. Entre H0 et H6, la FC était passée de 169,8 [155,2-179,7] à 148,9 [130,3-155,7] battements par minute (P <0,0001). La saturation veineuse en oxygène (SvO2) était restée stable (67,9 [59-77,9] à 67,4 [64,54-77,8] %, P =0,71) tandis que l'intégrale temps vitesse sous aortique avait augmentée au cours du temps (7 [5,5-12] à 11 [7,2-13,1] cm, P <0,05). Seulement une bradycardie sinusale mal tolérée a été relevée.

Conclusions : Nos résultats suggèrent que l'utilisation de l'ivabradine chez des nourrissons sous inotropes en post-opératoire de chirurgie cardiaque, permet une amélioration de l'hémodynamique et de la perfusion tissulaire malgré le ralentissement significatif de la FC.

SUMMARY

Background : Low cardiac output syndrome (LCOS) is common after pediatric cardiac surgery (PCS). Catecholamines represent the first-line treatment considering their positive inotropic and chronotropic effects. However after PCS, other triggers will be responsible for sinus tachycardia. Conventionally, it is accepted that infants adapt their cardiac output (CO) by increasing heart rate (HR). The objective of this study was to evaluate the ability of ivabradine to decrease sinus tachycardia and its consequences on CO in infants after PCS.

Methods : In a prospective, single-center, open-label pilot study, we included patients aged 0 to 18 years who presented an LCOS requiring catecholamine and developed a sinus tachycardia (greater than 90th percentile for age) despite hemodynamic optimization. Patients were included within 3 to 72 hours of a PCS requiring cardiopulmonary bypass (CPB) and aortic cross-clamp. The primary endpoint was to evaluate the CO after decrease at least 10% of HR with ivabradine compared to baseline HR (H0). The secondary endpoints were to evaluate after decrease HR the changes on tissue perfusion (at 6th hour (H6)). Adverse events were monitored.

Results : Twenty-two patients were included. Median age of the sample was 3 [1-6] months. Six hours after administration of ivabradine, HR was reduced by 12,6%. Between H0 and H6, HR decreased from 169.8 [155.2-179.7] to 148.9 [130.3-155.7] beats per minute ($P < 0.0001$). Over time, mixed venous saturation (SvO2) remained stable (67.9 [59-77.9] to 67.4 [64.54-77.8] %, $P = 0.71$) while left ventricular velocity-time integral increased (7 [5,5-12] to 11 [7,2-13,1] cm, $P < 0.05$). Only one adverse event was noted (i.e. sinus bradycardia).

Conclusion : Our findings suggest that the use of ivabradine after PCS in infants who received inotropic support, improved hemodynamics parameters and tissue perfusion despite significant decrease HR.

INTRODUCTION

I. Physiologie du rythme cardiaque

1. Nœud sinusal

1.1. Histoire

Le nœud sinusal a été décrit pour la première fois en 1907 par Sir Arthur Keith et son étudiant en médecine Martin Flack (1). Ils avaient décrit une petite région condensée de tissu située dans la zone d'abouchement de la veine cave supérieure (VCS), présente dans l'ensemble des cœurs étudiés et contenant des myocytes impliqués dans le déclenchement du stimulus cardiaque. Ces constatations ont été par la suite confirmées par différents auteurs (2) et cette structure, premier pacemaker du cœur, est maintenant connue sous le nom de nœud sinusal (NS) de Keith et Flack.

1.2. Embryologie

À mesure que le tube cardiaque se forme au début de l'embryogenèse, les cellules issues du mésoderme se multiplient rapidement et se différencient en cardiomyocytes capables de contraction et de conduction électrique rapide. Les myocytes du système de conduction cardiaque, y compris ceux qui composent le NS, se développent pour former une continuité de cellules spécialisées qui dirigent les impulsions électriques à travers le myocarde, permettant une contraction auriculaire et ventriculaire coordonnée. Le NS se développe précocement (vers la 8ème semaine d'aménorrhée) à partir d'une zone située entre la VCS et le sinus veineux du tube cardiaque primitif.

Le développement embryonnaire du système spécialisé de conduction cardiaque est régulé par des facteurs clés de transcription des gènes. En effet, ces gènes dirigent à l'aide de l'expression de canaux ioniques spécialisés leur conférant des propriétés électriques uniques, les cellules vers le bas selon une direction précise à travers le myocarde. Le facteur de transcription Tbx3 est un facteur de transcription T-box qui se trouve exclusivement dans le système de conduction cardiaque (figure 1). Tbx3 est important dans l'expression spatiale des gènes codant pour des canaux ioniques membranaires particuliers tels que les canaux HCN (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated channels) qui code pour un canal activé par hyperpolarisation et régulé

par l'adénosine monophosphate cyclique (AMP_c). Parmi les autres facteurs de transcription du NS on retrouve Tbx18 qui permet aux cellules du *sinus venosus* de se développer en cellules de NS (figure 2) (3). De plus, il existe une interaction entre les facteurs de transcription trouvés dans les cellules pacemaker et ceux trouvés dans le myocarde contractile de telle sorte que les cellules pacemaker ne se développent pas dans le myocarde contractile et vice versa (4).

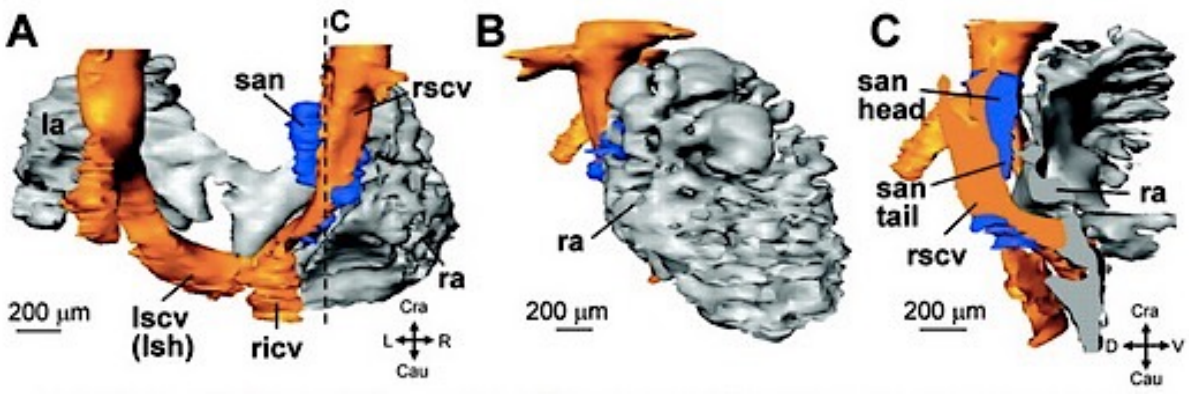


Figure 1 : (A) Reconstruction tridimensionnelle (3D) montrant la lumière des oreillettes (gris) et de la VCS droite et gauche (orange). En bleu, le NS qui contient le facteur de transcription Tbx3. (B) Vue latérale droite de la reconstruction en 3D. (C) Coupe longitudinale à travers la reconstruction 3D du NS, vue du côté droit (3).

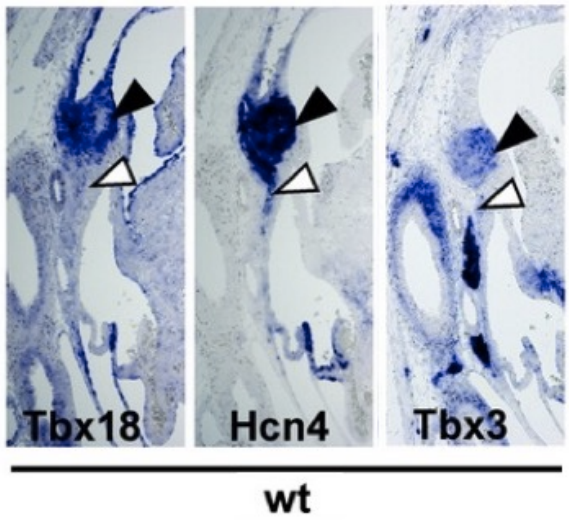


Figure 2 : Exemple représentatif d'analyse d'hybridation in situ sur les coupes sagittales dans des embryons de souris type sauvage. Les sondes d'hybridation utilisées sont Tbx18, HCN4 et Tbx 3. La flèche noire et la flèche blanche indiquent la tête et la queue du NS respectivement (3).

1.3. Anatomie

Les premières représentations du NS ont démontré qu'il s'agissait d'une structure relativement limitée, localisée à la crête de l'auricule droit, à la jonction latérale entre la VCS et l'oreillette droite (5). Cependant, des études plus récentes d'abord chez le lapin, le chien et puis plus tard dans les cœurs humains, ont révélé que le nœud était une structure plus diffuse, étendue et élaborée, s'étendant de la jonction entre la VCS et l'oreillette droite vers la veine cave inférieure en passant par la partie inféro-latérale de la crista terminalis (6). Le NS est une structure en forme de « croissant » ou de « têtard ». Il a un corps large, d'une longueur généralement de 10 à 20 mm. Le corps est situé près de l'orifice de la VCS, avec une queue effilée s'étendant vers la crête inférieure de la crista terminalis et la valvule d'Eustachi. La queue peut varier de 8 à 21,5 mm de longueur. Le corps est avant tout une structure sous-épicardique situé entre 0,1 à 1,0 mm de profondeur, dans le tissu adipeux du sulcus terminalis, avec un axe long parallèle à celui-ci. Le NS pénètre progressivement en intra-myocardique vers le sous-endocarde alors que celui-ci s'étend vers le bas. La partie de la queue est donc plus proche du sous-endocarde. Une variante de l'anatomie du NS se retrouve dans 10% des cœurs humains, le nœud étant situé antérieurement et s'étendant à travers la crête de l'auricule droit, en prenant la forme d'un fer à cheval, dans la rainure inter-auriculaire (figure 3 (a) et (b)).

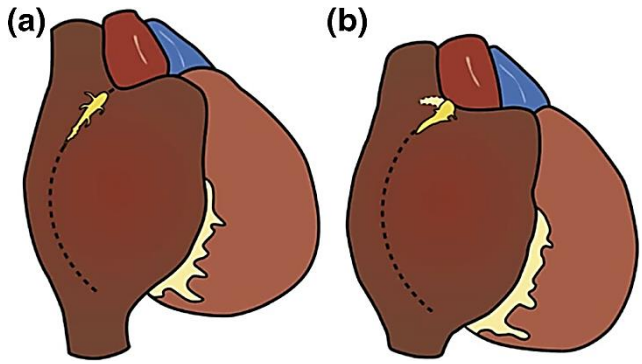


Figure 3 : (a) Emplacement typique du NS en forme de "croissant". (b) NS en forme de fer à cheval (7).

1.4. Innervation

Le NS est la structure intracardiaque la plus densément innervée par le système nerveux autonome. Il participe à la régulation du NS par la modulation des différents courants ioniques.

Le système nerveux parasympathique innerve le NS *via* des fibres nerveuses issues du nerf vague. En effet, l'épicarde et le tissu environnant contiennent des amas de cellules ganglionnaires contenant des fibres nerveuses post-ganglionnaires vagales. La libération d'acétylcholine et d'oxyde nitrique par ces fibres nerveuses est responsable d'un ralentissement de la fréquence cardiaque (FC).

Le NS reçoit également une innervation du système nerveux sympathique *via* des fibres nerveuses issues des nerfs spinaux thoraciques (espace intervertébral thoracique 1 à 4).

Au total, la régulation de la FC par le système nerveux autonome est le résultat d'une balance entre le système nerveux parasympathique et sympathique.

2. Canaux de l'I_f

La génération du rythme cardiaque est réalisée par différents mécanismes ioniques et moléculaires, parmi lesquels les canaux HCN activés par hyperpolarisation et modulés par les nucléotides cycliques.

La famille des canaux HCN est impliquée dans de nombreux processus physiologiques au sein du système nerveux central, de la rétine et du cœur où ils sont responsables du courant de l'I_f au sein du NS. Il existe 4 isoformes du gène HCN mais seules les isoformes HCN 1 et 4 prédominent au sein du NS.

Le courant de l'I_f est un courant de cations mélangés non spécifiques représentés par les ions Na^+ et K^+. Ce courant positif va contribuer de façon majeure à la dépolarisation diastolique précoce qui représente la phase initiale du potentiel d'action du pacemaker sinusal (figure 4) (8,9).

Par ailleurs, ces canaux de l'I_f sont des canaux voltage dépendant, activés par l'hyperpolarisation de la membrane cellulaire dès que le potentiel de membrane atteint -60mV. Leur propriété électrophysiologique est également modulée par les nucléotides cycliques tels que l'AMPc, les rendant ainsi sensibles à la stimulation adrénergique et cholinergique. En effet, l'AMPc est produit par la stimulation des β-récepteurs membranaires du cardiomyocyte et activera ainsi la protéine kinase A qui produira, elle-même, plusieurs actions sur le cardiomyocyte.

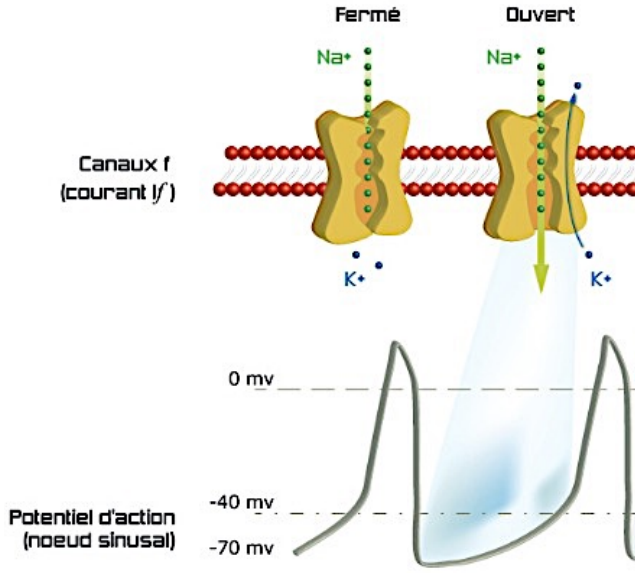


Figure 4 : Représentation schématique de la pente de dépolarisation précoce créée par le courant I_f. D'après Faure et al (9).

3. Effet chronotrope des amines

3.1. Mode d'action des catécholamines

Les catécholamines endogènes ou exogènes sont des neuromédiateurs du système nerveux sympathique. Elles agissent brièvement en se fixant à des récepteurs spécifiques notamment adrénergiques. Ces récepteurs font partie de la grande famille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G. En effet, ces récepteurs sont couplés avec une protéine hydrolysant la guanosine triphosphate en guanosine monophosphate qui ira interagir avec un effecteur, qui à son tour entrainera la formation d'un second messager à l'origine des effets.

Deux effecteurs différents entrent en jeu dans la transduction du signal sympathique, selon le type de récepteur (figure 5) (10):

- L'adénylcyclase, avec comme second messager l'AMPc, lors de la stimulation des β récepteurs adrénergiques.
- La phospholipase C, avec comme seconds messagers l'inositol-triphosphate (IP3) et le diacylglycérol, lors de la stimulation des α récepteurs adrénergiques.

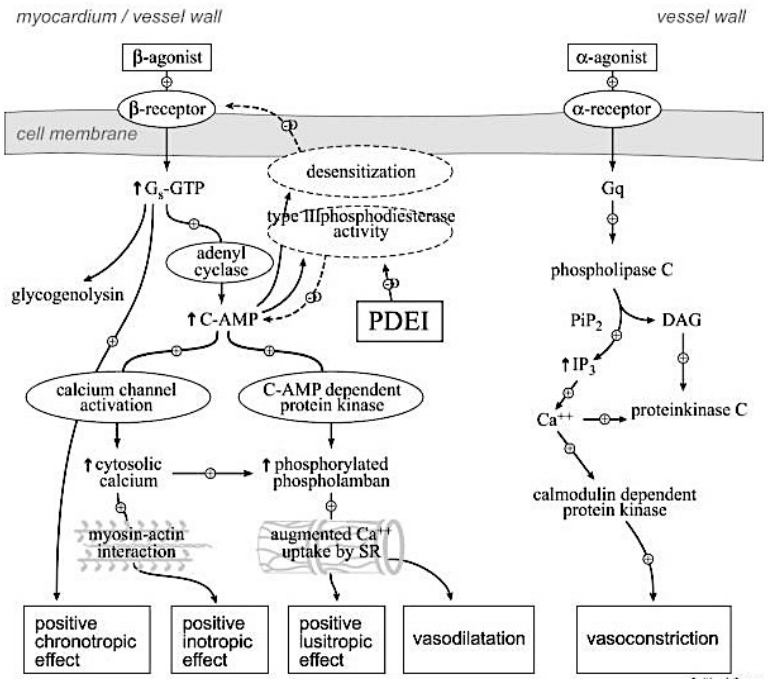


Figure 5 : Stimulation des β et α récepteurs. D'après Gilles M et al (10).

L'interaction d'un agoniste β adrénergique avec un récepteur β va induire une cascade enzymatique qui va aboutir selon le type cellulaire, à l'augmentation de la concentration intracytosolique en Ca^{2+} ou encore à l'activation des canaux HCN.

C'est ainsi que par l'augmentation de l'AMPc, liée à l'activation des β récepteurs *via* les catécholamines telles que l'adrénaline, la dobutamine ou encore la noradrénaline, les canaux HCN membranaires présents dans le NS sont activés et augmentent la pente de dépolarisation rapide responsable de l'effet chronotrope positif de ces amines (figure 6).

3.2. Mode d'action des inhibiteurs des phosphodiestérases de type III

Les inhibiteurs de la phosphodiestérase (PDE) (amrinone, milrinone et enoximone) sont des agents inotropes dont les effets inotrope et chronotrope proviennent, comme pour les agonistes des récepteurs β1, d'une augmentation de la concentration d'AMPc induisant une augmentation massive de la concentration intracytosolique en Ca^{2+} (figure 6).

En effet, ces substances synthétiques inhibent l'isoforme III de la PDE qui catalyse l'AMPc. Puisque l'AMPc participe à la recapture du Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique, les inhibiteurs

de la PDE ont aussi un effet lusitrope positif. Enfin, l'augmentation du taux intracellulaire d'AMPc induit aussi une relaxation musculaire lisse et une intense vasodilatation artérioveineuse.

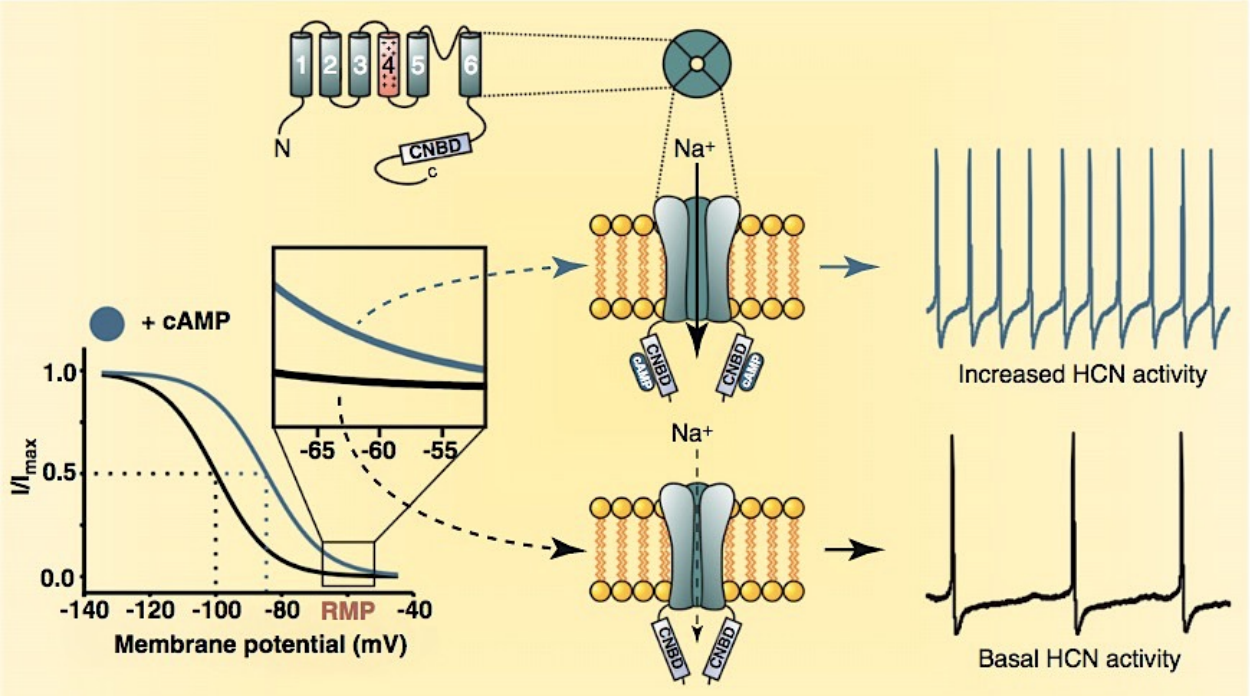


Figure 6 : Mode d'action de l'AMPc sur les canaux HCN. Physiologie du cycle cardiaque d'après Emery EC et al (11).

4. Cycle cardiaque normal

L'activité du cœur est cyclique et se divise en deux phases principales : la systole et la diastole.

La systole (du grec : "contractant") est la période de temps pendant laquelle le muscle passe d'un état totalement relâché (avec des ponts actine-myosine découplés) à un état d'activation mécanique maximal (point de couplage maximal entre les ponts actines-myosines). L'apparition de la systole se produit lorsque la membrane cellulaire se dépolarise et que le calcium pénètre dans la cellule pour déclencher une séquence d'événements qui se traduit par des interactions intracellulaires multiples (couplage excitation-contraction).

La diastole (du grec : "dilatation") est la période de temps pendant laquelle le muscle passe d'un état contracté au maximum à la fin de la systole à son état de repos.

Les événements mécaniques se produisant au cours du cycle cardiaque consistent en des changements de pression dans la chambre ventriculaire qui entraînent l'entrée et la sortie du sang dans le ventricule. Nous pouvons alors caractériser le cycle cardiaque en suivant l'évolution des pressions et des volumes dans le ventricule et ainsi le décomposer en 6 phases (figure 7) :

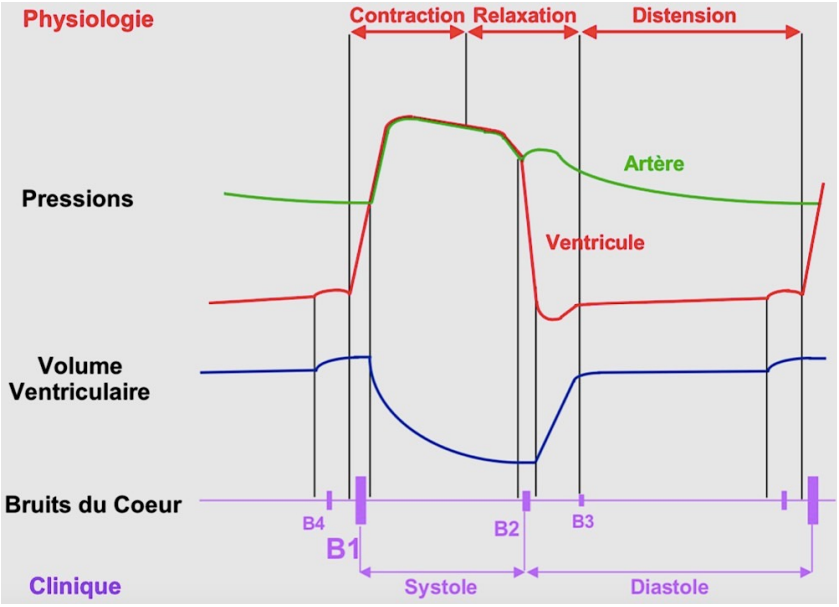


Figure 7 : Schéma du cycle cardiaque.

- **La phase de relaxation isovolumique** : la fin de l'éjection ventriculaire est liée à la relaxation progressive du myocarde. Lorsque la pression dans le ventricule devient inférieure à la pression artérielle, les sigmoïdes artérielles qui sont des valves anti-reflux se ferment et les courbes de pression ventriculaire et artérielle se séparent. Le ventricule est alors une cavité entièrement close puisque la pression ventriculaire est supérieure à la pression dans l'oreillette. La pression baisse sans modification du volume ventriculaire.
- **La phase de remplissage diastolique rapide** : l'oreillette qui s'est remplie de sang pendant toute la systole ventriculaire se vide brutalement dans le ventricule qui continue de se relaxer et se laisse distendre facilement et augmente rapidement de volume. Pendant cette période de courte durée, le ventricule reçoit 85 à 90% de son volume de remplissage total. Cette phase s'achève par une remontée rapide de la pression dans le ventricule et l'oreillette (le ventricule se remplissant de plus en plus difficilement).

- **La phase de diastasis ou remplissage diastolique lent** : Pendant cette phase, oreillette et ventricule communiquent mais le passage de sang de l'oreillette vers le ventricule est négligeable.
- **La phase de contraction auriculaire** : elle se produit à la fin du remplissage du ventricule dont le volume augmente peu car il a déjà été partiellement rempli auparavant. Elle parachève le remplissage du ventricule en lui apportant 10 à 15% de son volume de remplissage total.
- **La phase de contraction ventriculaire isovolumique** : Le ventricule se contracte et cette contraction contribue à la fermeture de la valve auriculo-ventriculaire qui empêche le reflux du sang vers l'oreillette. Dans un premier temps, la pression dans le ventricule est supérieure à la pression de l'oreillette mais inférieure à la pression artérielle, le ventricule est totalement clos. Au cours de cette phase, le volume du ventricule ne change pas, seule la pression augmente.
- **La phase d'éjection ventriculaire** : Lorsque la pression dans le ventricule atteint le niveau de la pression artérielle, les valves sigmoïdes s'ouvrent et la phase d'éjection ventriculaire débute. La partie initiale de l'éjection est rapide puis le volume d'éjection diminue progressivement avec la diminution du volume ventriculaire.

Les phases de contraction et relaxation ventriculaire sont des phases nécessitant un apport d'énergie par l'adénosine tri-phosphate (ATP).

5. Impact d'une tachycardie sur le cycle cardiaque

Afin de maintenir le débit cardiaque (DC), l'augmentation de la FC présente ses propres limites car au-delà d'un certain niveau, le remplissage ventriculaire est perturbé.

D'un point de vue physiologique, le remplissage du ventricule dépend de 3 facteurs :

- **La relaxation** : plus la relaxation est rapide, meilleure est le remplissage rapide. En effet, la relaxation crée une dépression dans le ventricule qui « aspire » le sang contenu dans l'oreillette, ce qui aide au passage du sang comprimé par les forces de distension élastiques mises en réserve dans l'oreillette pendant la durée de fermeture de la valve auriculo-ventriculaire.
- **La systole auriculaire** : la quantité de sang propulsée dans le ventricule dépend de la force contractile du myocarde auriculaire et de la quantité de sang accumulée dans l'oreillette pendant la durée de fermeture de la valve auriculo-ventriculaire.

- **Les propriétés passives de la paroi ventriculaire** : facilité avec laquelle il se laisse distendre.

Lorsque la FC augmente, c'est la phase de diastasis (remplissage diastolique lent) qui se raccourcit, ce qui ne perturbe pas le remplissage ventriculaire jusqu'à une certaine valeur de la FC. Cette valeur limite de la FC est atteinte lorsque le remplissage rapide et la systole auriculaire se produisent en même temps, ce qui entraîne une diminution du remplissage ventriculaire et par voie de conséquence, une diminution du DC : un ventricule n'éjecte pendant la systole que la quantité de sang qu'il a reçue pendant la diastole (figure 8A).

De plus, l'augmentation de la FC est source d'une baisse de la perfusion coronaire notamment de la coronaire gauche qui est perfusée essentiellement au cours de la diastole contrairement à la coronaire droite (figure 8B). Par ailleurs, toute augmentation de FC est responsable d'une augmentation des besoins myocardiques en oxygène.

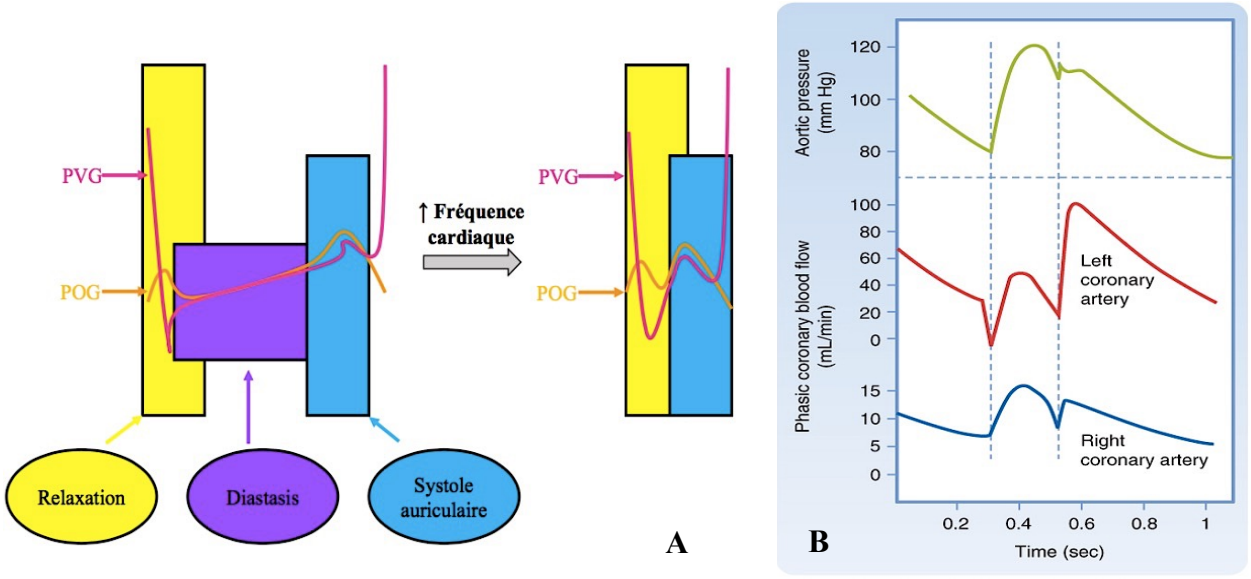


Figure 8 : (A) : Impact sur le remplissage ventriculaire d'une tachycardie sinusale. (B) : Comparaison de la phase de remplissage des coronaires droite et gauche. D'après Berne and Levy (12).

II. Conséquence de la mise en circulation extracorporelle

1. Syndrome de réponse inflammatoire systémique et coagulation

1.1. Particularités du nouveau-né et du nourrisson

La chirurgie cardiaque congénitale a connu une amélioration significative de ses résultats au cours des dernières décennies. Les malformations cardiaques complexes autrefois considérées comme mortelles sont maintenant facilement traitées avec une mortalité faible. Cependant, la réparation de ces anomalies cardiaques nécessite l'utilisation d'une circulation extracorporelle (CEC), ce qui entraîne une altération significative des mécanismes homéostatiques normaux. Par ailleurs, l'altération de ces mécanismes homéostatiques semblent être plus prononcée chez les nouveau-nés et les jeunes enfants par rapport aux enfants plus âgés (13). En effet, les nouveau-nés et les nourrissons sont plus sensibles à la mise en CEC que les adultes pour plusieurs raisons :

- leur demande métabolique est plus élevée,
- leurs organes sont plus immatures,
- leurs artérioles vasculaires pulmonaires sont plus réactives,
- la disparité de taille entre le volume du circuit de CEC et la volémie du nourrisson, peut représenter jusqu'au double du volume circulant d'un petit enfant,
- l'administration de produits sanguins labiles pour constituer le priming de la CEC.

Toutes ces spécificités sont responsables, de façon plus ou moins intense selon les individus, d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique ou *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS), d'un syndrome de fuite capillaire et d'une dysfonction d'organe plus important chez les nourrissons.

1.2. Les différents acteurs du SIRS

1.2.1. Le complément

L'activation du complément se produit par ses trois voies d'activation :

- la voie alterne qui est activée par le contact du sang avec le circuit de la CEC conduit à la formation de C3a et C5a et,
- la voie classique qui est activée *via* la neutralisation de l'héparine par la protamine et conduit à la production de C4a (figure 9) (14,15).

- Récemment, il a été démontré l'activation de la voie des lectines lors de la mise en CEC, contribuant ainsi au SIRS (16).

Par ailleurs, la voie alterne, *via* la production des anaphylatoxines C3a et C5a, provoquent d'une part l'activation, la dégranulation et l'adhésion des polynucléaires neutrophiles (PNN), et d'autre part, l'activation des basophiles et des mastocytes avec libération d'histamine, ainsi qu'une agrégation plaquettaire.

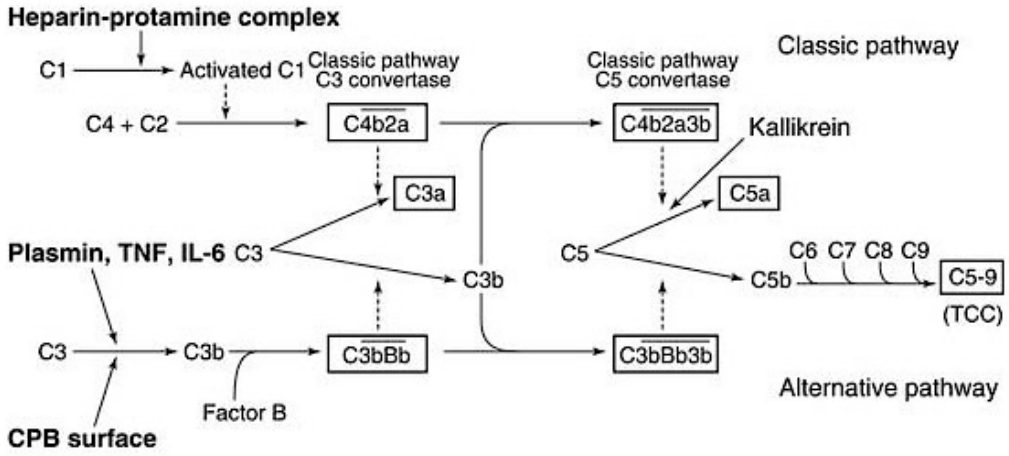


Figure 9 : Les voies d'activation classique et alterne du complément (17).

1.2.2. Les polynucléaires neutrophiles

Il existe de très nombreux stimuli capables d'activer les PNN tels que :

- les cytokines,
- le complément,
- le contact avec une surface étrangère,
- l'endotoxine,
- le facteur d'activation plaquettaire,
- l'ischémie-reperfusion.

Une fois activés, les PNN vont adhérer aux cellules endothéliales puis migrer dans le sous endothélium. Ils vont alors libérer des protéases et des radicaux libres dérivés de l'oxygène qui participeront à l'agression de la barrière endothéliale. Ainsi, du fait de l'altération de cette barrière, il en résulte une extravasation liquidienne vers le secteur interstitiel, responsable entre autres du syndrome de fuite capillaire.

En effet, plusieurs études pédiatriques ont démontré une diminution des leucocytes circulants avec l'initiation de la CEC et une augmentation simultanée de l'élastase neutrophile circulante et de la myéloperoxydase, induisant l'adhésion, l'activation et la dégranulation des neutrophiles (18,19). Chez les enfants, l'expression des molécules d'adhésion des PNN est corrélée avec la durée de CEC, suggérant que la CEC entraîne une activation continue des neutrophiles (20).

1.2.3. Les cytokines

Les cytokines sont produites par les monocytes, les macrophages, les lymphocytes et les cellules endothéliales. Leur production est stimulée par l'ischémie-reperfusion, l'activation du complément et la libération d'endotoxines, et est amplifiée par l'effet d'autres cytokines.

Les cytokines peuvent être protectrices ou nocives en fonction de leur concentration, de la cellule sur laquelle elles agissent et de la présence d'autres cytokines. Les cytokines les plus importantes produites pendant la CEC sont les cytokines pro-inflammatoires, le facteur de nécrose tumorale (TNF), l'interleukine (IL)1 , l'IL-6 et l'IL-8, l'IL-10 et les antagonistes des récepteurs à l'IL-1 qui sont des cytokines anti-inflammatoires (19).

Les taux de TNF, d'IL-1, d'IL-6 et d'IL-8 augmentent tous après la CEC, et tous participent à la réponse inflammatoire aiguë. Le TNF et l'IL-1 sont des cytokines pro-inflammatoires qui initient la réponse inflammatoire. Le TNF facilite également l'interaction avec l'endothélium des leucocytes. Son élévation chez les nourrissons en postopératoire a été corrélée avec le syndrome de fuite capillaire (21).

L'IL-6 et l'IL-8 commencent à augmenter vers la fin de la CEC et continuent d'augmenter dans les premières heures suivant la chirurgie. L'IL-6 agit à la fois sur les lymphocytes B en stimulant leur transformation en plasmocytes, et sur les hépatocytes en activant la production des protéines de l'inflammation. L'IL-8 stimule entre autres le chimiotactisme des PNN.

L'IL-10 et les antagonistes des récepteurs à l'IL-1 sont les principales cytokines anti-inflammatoires dont le rôle est de limiter la production des cytokines pro-inflammatoires.

Elles sont produites en réponse à l'inflammation et sont stimulées en partie par les cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'IL-6. Bien que les cytokines anti-inflammatoires limitent l'étendue de la réponse inflammatoire et commencent à rétablir l'homéostasie, une réponse cytokinique anti-inflammatoire excessive tend à suivre une réponse pro-inflammatoire intense et entraîne une immunodépression.

1.2.4. L'acide arachidonique

La cascade de l'acide arachidonique est activée par un certain nombre de stimuli inflammatoires qui entraînent l'activation de la cyclo-oxygénase et de la phospholipase A2.

L'activation de la voie de l'acide arachidonique entraîne la production de thromboxanes, de leucotriènes et de prostaglandines.

La membrane cellulaire des PNN est la principale source d'acide arachidonique, mais le poumon est également un site majeur de la synthèse, de la libération et de la dégradation des eicosanoïdes. Le thromboxane A2 est un puissant vasoconstricteur et promoteur de l'agrégation plaquettaire, il provient principalement des plaquettes.

La prostaglandine E1, la prostaglandine E2 et la prostacycline sont également libérées pendant la CEC. Ces substances ont des effets vasodilatateurs et antiagrégants plaquettaires qui contrebalancent les effets du thromboxane A2 (22).

Le leucotriène B4, un puissant agent chimio-attractif qui favorise le syndrome de fuite capillaire et l'adhésion des leucocytes, est également augmenté pendant et juste après la CEC. L'ampleur de la production d'eicosanoïdes pendant la CEC est la plus grande chez les nouveau-nés et les nourrissons (23).

1.2.5. Les kinines

Les kinines sont de puissants vasodilatateurs qui participent également à l'inflammation, conduisant à une perméabilité vasculaire accrue et au chimiotactisme des PNN.

Le contact du sang avec les surfaces étrangères du circuit de CEC conduit à l'activation du système contact qui est composé du complexe kinine-kallikréine, de la fibrinolyse et du complément. Au cours de la CEC, le facteur XII est activé par contact avec des surfaces artificielles, produisant le facteur XIIa, qui convertit ensuite la prékallikréine en kallikréine en présence de kininogène de poids moléculaire élevé. La kallikréine entre alors dans une boucle de

rétroaction positive avec le facteur XIIa pour activer de nouveau le facteur XII. La kallikréine scinde également le kininogène de haut poids moléculaire pour produire de la bradykinine (figure 10). Par ailleurs, les taux plasmatiques de kallikréine augmentent significativement après l'administration d'héparine (24,25).

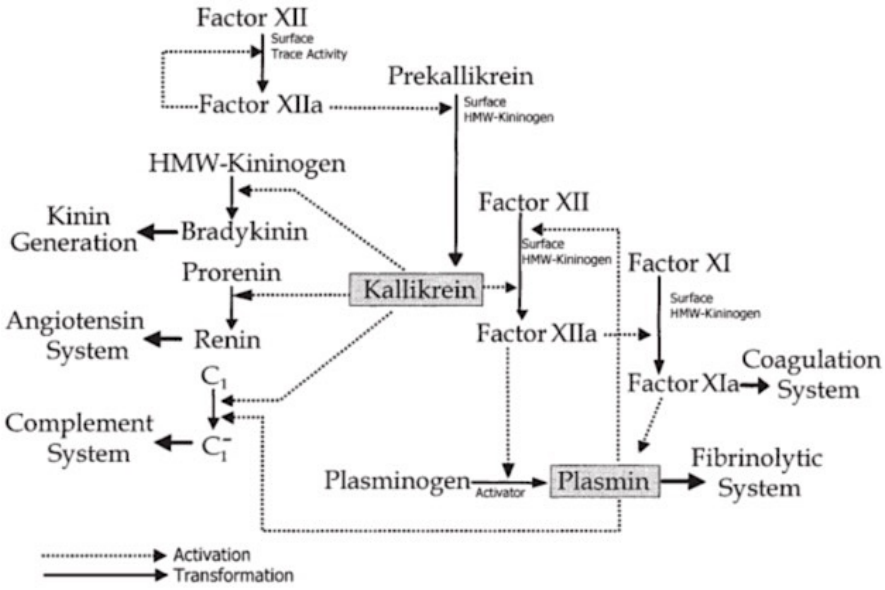


Figure 10 : Production de kallikréine par contact du sang avec des surfaces étrangères. D'après Kozik et al (13).

Les effets biologiques des kinines sont médiés par les récepteurs B1 et B2. Les récepteurs B2 sont exprimés dans de nombreux types cellulaires et ont une affinité spécifique élevée pour la bradykinine. L'activation des récepteurs B2 entraîne la libération de calcium, d'oxyde nitrique, d'éicosanoïdes, de radicaux libres et de cytokines. La bradykinine peut également se lier à des récepteurs présents sur les cellules endothéliales, qui produisent alors des prostaglandines vasoactives et de l'oxyde nitrique, conduisant à une vasodilatation et à une augmentation de la perméabilité capillaire.

1.2.6. L'endothéline et le facteur d'activation plaquettaire

L'endothéline-1 est le vasoconstricteur endogène le plus puissant impliqué dans la régulation de la pression artérielle et du DC. Le poumon est un site important à la fois pour la clairance et la

production de l'endothéline-1. Les effets vasoconstricteurs de l'endothéline entrainent une hypertension artérielle pulmonaire et, fréquemment, une hypoperfusion intestinale, entraînant une translocation et une libération d'endotoxine dans la circulation (26).

Le facteur d'activation plaquettaire est un phospholipide synthétisé par les plaquettes et les cellules endothéliales vasculaires. Les récepteurs du facteur d'activation plaquettaire sont présents sur les plaquettes ainsi que sur les neutrophiles, les monocytes et les cellules endothéliales. C'est un puissant facteur chimio-attractif des PNN et un activateur des plaquettes. Il joue un rôle important dans les lésions myocardiques d'ischémie-reperfusion.

1.2.7. La thrombine

La CEC est un puissant stimulus pro-coagulant. L'héparine inhibe la formation de thrombus, mais n'empêche pas l'expression du facteur tissulaire sur les cellules endothéliales activées et les monocytes, ce qui est central au système de coagulation extrinsèque. Ainsi, lorsque le facteur VII entre en contact avec le facteur tissulaire, la cascade de la coagulation est activée, conduisant à la conversion de la prothrombine en thrombine. La thrombine possède des propriétés inflammatoires et thrombotiques significatives. En effet, une fois générée, la thrombine conduit à une augmentation de l'expression de la P-sélectine sur les cellules endothéliales, ce qui provoque l'adhésion et l'activation des PNN. L'activation accrue des récepteurs de la thrombine sur les leucocytes peut également conduire à la libération de cytokines chimiotactiques et pro-inflammatoires (27).

Ainsi chaque élément de la réponse inflammatoire, secondaire au contact du sang avec la CEC, se combine soit par redondance, soit par des boucles de rétroaction positives soit par des cascades amplificatrices. Le résultat final de cette réponse inflammatoire complexe est une lésion endothéliale, un syndrome de fuite capillaire et un dysfonctionnement d’organe (figure 11).

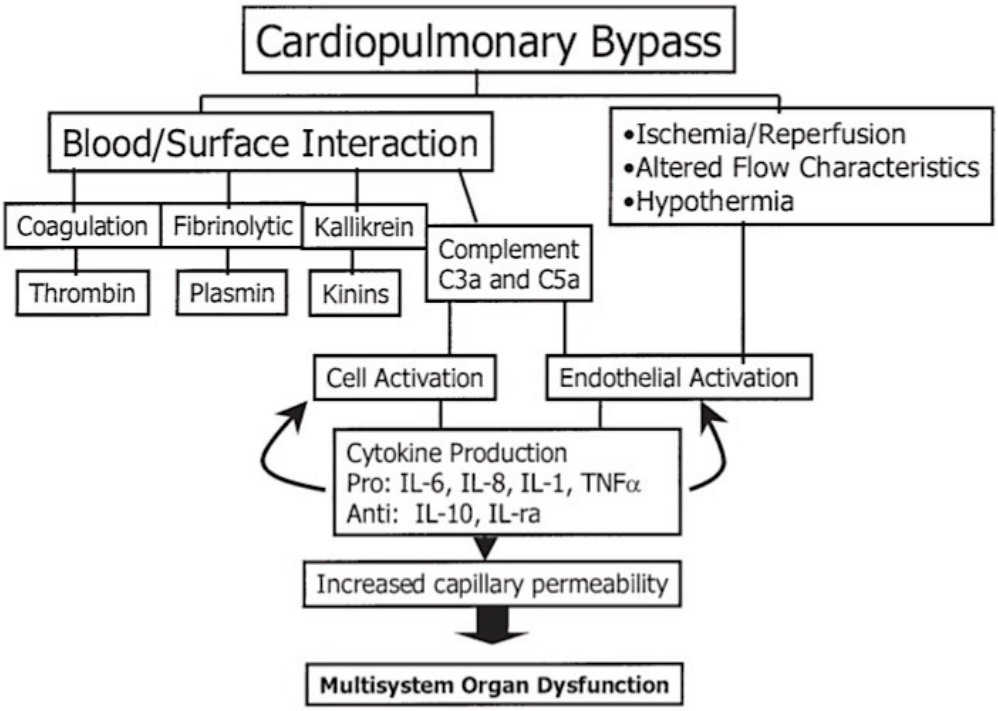


Figure 11 : Conséquence de la mise en CEC : le SIRS et l'activation de la coagulation. D'après Kozik et al (13).

2. Myocarde

2.1. Particularités du myocarde néonatal

D'un point de vue cytologique, le myocyte néonatal est structurellement très différent du cardiomyocyte adulte. En effet, il est arrondi et court par rapport aux cardiomyocytes matures. Les myofibrilles sont moins denses et situées en périphérie alors que la partie centrale de la cellule est occupée par les noyaux et les amas de mitochondries. Au fur et à mesure que la cellule devient « mature » il y a une augmentation du nombre de mitochondries, du volume relatif et de la densité des crêtes, ainsi que du nombre de sarcomères. En ce qui concerne la matrice extracellulaire, la laminine est peu répandue dans la membrane basale des cardiomyocytes néonataux. Ces caractéristiques spécifiques expliquent la diminution de la compliance, de la contractilité et de la réserve énergétique du myocarde fréquemment rencontrées dans la période néonatale. Une autre caractéristique importante du myocarde néonatal est qu'il est moins capable de générer de tension par unité de surface que le myocarde d'enfants plus âgés ou d'adultes.

Au total, la réponse du myocarde néonatal sera différente face à une modification des conditions de charge ou en termes de réponse aux catécholamines comparée au myocarde adulte.
D'un point de vue physiologique, il existe des différences physiologiques significatives entre le myocarde néonatal et adulte :

- Peu après naissance, il y a un changement dans l'utilisation du substrat pour la génération d'ATP. En effet, contrairement au myocarde adulte qui utilise l'oxydation des acides gras pour produire de l'ATP, le cœur néonatal va utiliser le glucose comme principal substrat pour la production énergétique.

De plus, le myocarde néonatal a une sensibilité réduite à l'insuline, une capacité beaucoup plus grande de stockage du glycogène et une plus grande capacité à utiliser le métabolisme anaérobie.(28)

- Le myocarde néonatal est extrêmement sensible au calcium extracellulaire par rapport au myocarde adulte. Ceci est due d'une part au réticulum sarcoplasmique qui est peu développé chez les nouveau-nés, et d'autre part lié à la diminution de l'expression de la principale pompe à calcium du réticulum sarcoplasmique (SERCA2a), ce qui limite la capacité des cardiomyocytes à traiter des quantités élevées de calcium. Ainsi, contrairement aux adultes, chez les nouveau-nés et les petits enfants une grande partie du calcium nécessaire pour la contraction musculaire est fournie par l'afflux de calcium de l'espace extracellulaire.

2.2. Ischémie-reperfusion

Une perfusion adéquate des cellules du myocarde est nécessaire pour maintenir l'intégrité cellulaire. Une perfusion insuffisante ou absente diminue le métabolisme aérobie, entraînant une diminution initiale des réserves énergétiques (phosphocréatine) et finalement une perte d'ATP. Dans le même temps, l'hypoxie augmente la dépendance au métabolisme anaérobie pour la production d'ATP, ce qui entraîne la production d'acide lactique et de radicaux libres toxiques, l'ensemble est alors responsable des lésions structurelles du myocarde ainsi que de la nécrose cellulaire et de l'apoptose. Le degré de dommage myocardique est directement lié au temps et au degré d'ischémie myocardique.
La plupart des lésions tissulaires surviennent au stade de la reperfusion lorsque l'apport d'oxygène a été rétabli. Ceci est expliqué par plusieurs mécanismes :

- La perte du pool nucléotidique d'adénine entraînant une déplétion énergétique et un manque de substrat pour la production d'ATP ;
- L'effondrement du potentiel membranaire mitochondrial conduisant à des lésions mitochondriales et à l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale (mPTP) ;
- L'accumulation d'intermédiaires du métabolisme (y compris l'acide lactique) conduisant à l'inhibition de plusieurs voies métaboliques ;
- Le déséquilibre de l'homéostasie ionique, qui dépend de l'ATP, entraînant une surcharge en calcium et une apoptose.

3. Autres atteintes d'organe

3.1. Les poumons

La mise en CEC va provoquer *via* entres autres, l'inflammation, l'ischémie-reperfusion, des lésions pulmonaires qui vont être responsables d'une augmentation de la différence artério-veineuse en oxygène, d'une majoration des résistances vasculaires pulmonaires, d'une fuite de liquide dans l'espace interstitiel, et *in fine* d'une diminution de la compliance pulmonaire et de l'activité du surfactant (29).

3.2. Le cerveau

Le cerveau du nourrisson, qui est en cours de développement, est particulièrement sensible aux lésions causées par l'hypoxie, l'ischémie-reperfusion et les médiateurs de l'inflammation du fait de la fragilité de son système vasculaire et de son activité métabolique élevée.
Des lésions cérébrales per-opératoires peuvent être liées à des anomalies de l'autorégulation et de la perfusion cérébrale, de l'ischémie-reperfusion, de l'inflammation et des évènements thrombo-emboliques.

3.3. Les reins

La filtration glomérulaire et les capacités de dilution et de concentration des urines sont immatures chez les nouveau-nés et les très jeunes enfants.
L'atteinte rénale survenant au cours d'une chirurgie cardiaque implique un large éventail de mécanismes, parmi lesquels :

- une hypoperfusion intra-opératoire des reins,
- une perfusion non pulsatile,
- des médiateurs du SIRS,
- la libération endogène de composés vasoconstricteurs pendant la CEC, tels que les catécholamines, la vasopressine et le thromboxane, entraînant l'activation du système rénine-angiotensine, ce qui peut compromettre davantage la perfusion rénale.

Enfin, la dysfonction rénale va contribuer à l'augmentation de la balance hydro-sodée (liée à la baisse de la clearance rénale), à l'œdème interstitiel pulmonaire et à une assistance ventilatoire prolongée.

III. Conséquence du clampage aortique

1. Le stunning myocardique

1.1. Définition

Braunwald et Kloner ont décrit le *stunning* myocardique comme « un dysfonctionnement prolongé et post-ischémique d'un myocarde viable, récupéré par une reperfusion » (30).

Au cours d'une ischémie myocardique transitoire, vont apparaitre des anomalies de la cinétique segmentaire de la paroi ventriculaire dans le territoire de l'ischémie liées à l'arrêt de la contractilité des myocytes quelques secondes après le début de l'ischémie aiguë. Si le cœur est globalement ischémique, comme cela peut se produire lors d'une CEC, alors l'ensemble du myocarde présentera un dysfonctionnement contractile.

Par la suite, lors du rétablissement du flux sanguin après un clampage aortique, le myocarde post-ischémique mais viable nécessitera des heures voir des jours avant que sa fonction ne soit complètement rétablie. C'est ce retour progressif de la fonction contractile, après résolution de l'ischémie, qui a été appelé *stunning* ou sidération myocardique. Par ailleurs, le temps nécessaire au retour de la fonction contractile dépend d'un certain nombre de paramètres parmi lesquels :

- la durée de l'agression ischémique initiale,
- la gravité de l'ischémie,
- l'adéquation entre les apports et les besoins en oxygène du myocarde *via* le retour du flux sanguin artériel.

1.2. Mécanismes physiopathologiques

Parmi les hypothèses physiopathologiques actuelles les plus plausibles de la sidération myocardique, on retrouve (figure 12) :

- la production de radicaux libres dérivés de l'oxygène,
- des perturbations de l'homéostasie calcique,
- une anomalie du couplage excitation contraction.

1.2.1. Les radicaux libres oxygénés

Les espèces radicalaires de l'oxygène sont capables d'induire des lésions sur l'ensemble des constituants cellulaires. Leur réactivité avec les lipides et les protéines est à l'origine de la peroxydation des lipides membranaires, de la dénaturation des protéines et de l'inactivation d'enzymes, provoquant ainsi des altérations de la membrane plasmique et des organelles (31). Le réticulum sarcoplasmique représente une cible majeure de ces radicaux libres puisqu'on observe une altération de la libération et de la recapture du calcium. De plus, des modifications des échanges Na^+/Ca^{2+}, l'inhibition de la Na^+/K^+-ATPase et l'altération de l'échangeur Na^+/Ca^{2+} ont été décrites. Les radicaux libres induisent aussi une perte de sensibilité au calcium des myofibrilles du myocarde sidéré (32).

1.2.2. L'homéostasie calcique et le couplage excitation-contraction

La surcharge calcique est le principal point de départ des anomalies contractiles observées. Elle résulte d'altérations ioniques cellulaires secondaires à l'ischémie qui induit une acidose.

Au cours de la reperfusion, le pH interstitiel remonte brutalement et le déséquilibre entre les concentrations intra et extracellulaires de protons va activer l'échangeur sodium-proton. Cette activation est associée à un flux entrant d'ions Na^+. Ces mouvements d'ions Na^+ conduisent à une surcharge sodique qui provoque en contrepartie l'entrée massive de calcium via l'échangeur Na^+/Ca^{2+} qui était inhibé pendant l'ischémie du fait de l'acidose cellulaire. Cette surcharge calcique intracellulaire va alors activer certaines protéines parmi lesquelles les calpaïnes qui sont des protéases Ca^{2+} dépendantes intracellulaires. Les myofilaments vont alors être protéolysés par ces calpaïnes provoquant une altération du couplage excitation-contraction (33).

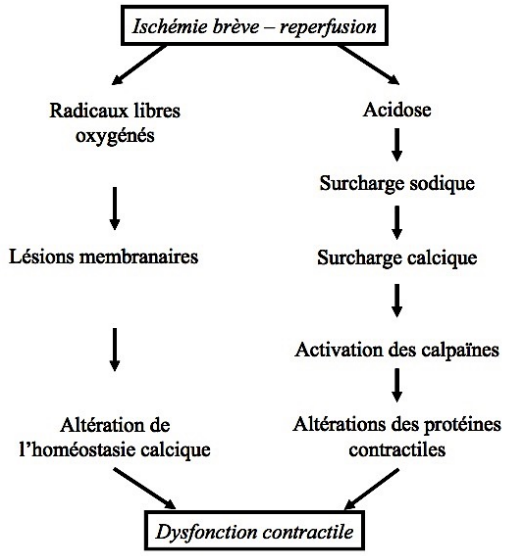


Figure 12 : Principales hypothèses physiopathologiques de la sidération myocardique. D'après Ghaleh et al (34).

2. Le syndrome de bas débit cardiaque

Le syndrome de bas débit cardiaque ou *low cardiac output syndrome (LCOS)* est la manifestation clinique d'un déséquilibre entre l'apport en oxygène et la demande métabolique des tissus liée à une insuffisance circulatoire secondaire à une dysfonction myocardique post CEC.

Il existe une multitude de facteurs per-opératoires (figure 13) responsables de lésions myocardiques, notamment :

- le type de solution d'amorçage (*priming*) de la pompe,
- une protection ou perfusion myocardique insuffisante,
- le temps de clampage aortique,
- la durée de la CEC,
- l'ischémie-reperfusion,
- le SIRS,
- les réparations chirurgicales complexes (par exemple les ventriculotomies),
- une embolie coronarienne,
- l'utilisation de catécholamines,
- une altération des conditions de charges,
- les arythmies persistantes (en particulier la fibrillation ventriculaire).

Il a été démontré dans de nombreuses études que le DC atteignait un nadir, en post-opératoire, entre 9 et 12 heures chez les nouveau-nés, avec une diminution moyenne de 30%.

Le LCOS est associé à une mortalité et une morbidité élevées, notamment une durée plus longue du soutien cardio-pulmonaire et de la durée de séjour en réanimation. Les nourrissons ayant des lésions plus complexes, ainsi que ceux nécessitant des temps longs de CEC et de clampage aortique présentent un risque plus important de développement du LCOS. L'incidence du LCOS après la réalisation d'une CEC est d'environ 25 à 30% chez les nouveau-nés et les nourrissons (35).

Le LCOS se manifeste cliniquement par une tachycardie et une augmentation des résistances vasculaires systémiques et est associé à des marqueurs d'hypoperfusion tissulaire tels qu'une oligurie, une augmentation de la différence artério-veineuse en oxygène, une élévation du lactate et une acidose métabolique.

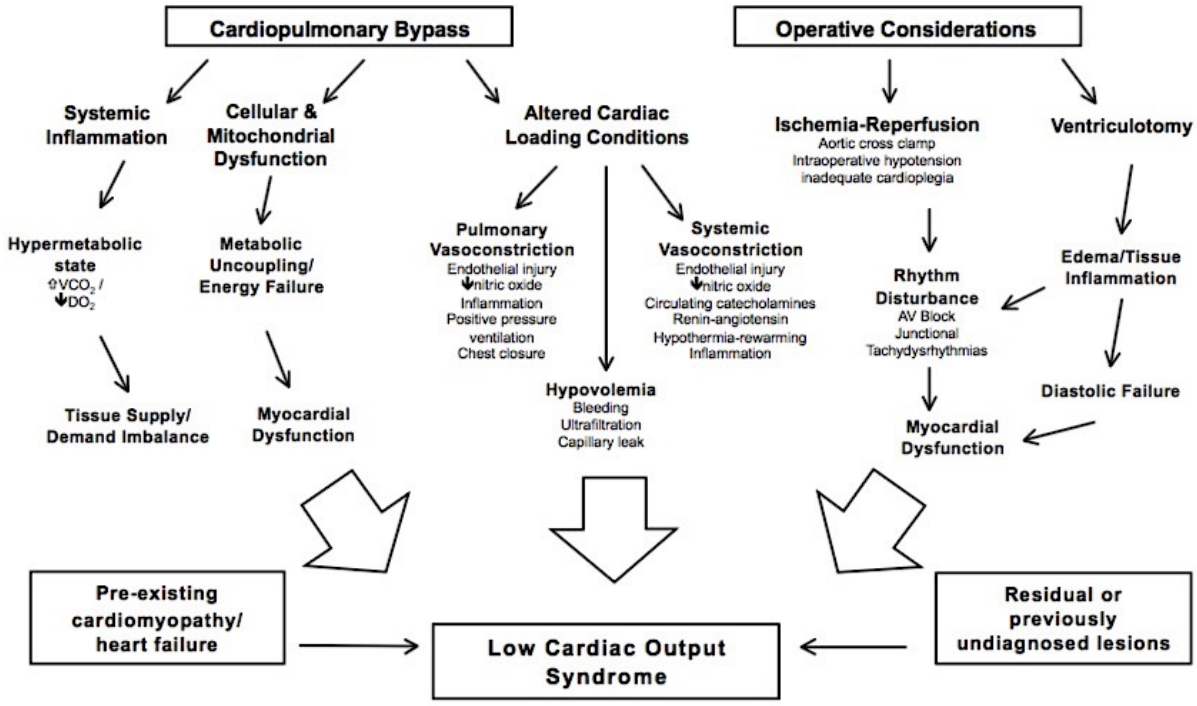


Figure 13 : Ensemble des facteurs contribuant au LCOS. D'après Epting et al(36).

IV. L'ivabradine

1. La molécule

L'ivabradine ou S 16 257-2,(3-(3-{[((7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4,2,0]octa-,3,5-trién-7-yl)méthyl] méthyl-amino}propyl)-1,3,4,5-tétrahydro-7,8-diméthoxy-2H-3-benzazepin-2-one, chlorhydrate) est une molécule (figure 14) de structure benzocycloalkane qui réduit de façon sélective la FC en inhibant le courant pacemaker I_f (diminution de la pente de dépolarisation diastolique spontanée) des cellules du NS (cf paragraphe précédent). Le nom commercial de l'ivabradine est le Procoralan®.

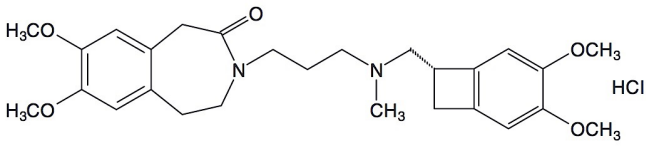


Figure 14 : Structure chimique de l'ivabradine.

2. Pharmacocinétique

2.1. Absorption

Chez des volontaires sains, l'ivabradine présente un profil pharmacocinétique linéaire.
Lors de l'ingestion d'une dose unique pendant un état de jeûne, l'absorption est rapide avec un pic plasmatique à une heure. En cas d'alimentation concomitante, ce pic est décalé à deux heures.
La biodisponibilité de l'ivabradine à jeun est d'environ 40% et est augmentée de 20 à 40% si elle est prise hors jeûne.

2.2. Distribution

L'ivabradine est liée à 70% aux protéines plasmatiques.
Le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 100 L.
La concentration plasmatique maximale (après administration de 10 mg *per os*) est d'environ 28±12 $ng.ml^{-1}$ (concentration veineuse = 29 %). A l'état d'équilibre (après administration de 10 mg *per os* répétée) la concentration plasmatique moyenne est de 31±7 $ng.ml^{-1}$ (concentration veineuse = 38 %) (37).

2.3. Métabolisme

L'ivabradine est fortement métabolisée par l'intestin et par le foie, par un processus oxydatif impliquant uniquement le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4).

Le métabolite actif principal est le dérivé N-déméthylé (S18982). Ces taux plasmatiques sont environ 40 % de ceux de la molécule mère. Ce métabolite actif est également métabolisé par le CYP3A4.

L'ivabradine n'a qu'une faible affinité pour le CYP3A4. Elle n'a pas d'effet cliniquement significatif d'inhibition ou d'induction de ce cytochrome CYP3A4 et, par conséquent, n'est pas susceptible de modifier le métabolisme ou les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4. En revanche, les inhibiteurs (tels que les antifongiques azolés, les macrolides, le diltiazem ou le verapamil) et les inducteurs puissants du CYP3A4 (tels que la rifampicine, la phénitoïne, les barbituriques ou le millepertuis) sont susceptibles de modifier les concentrations plasmatiques de l'ivabradine de façon notable.

2.4. Elimination

L'ivabradine est éliminée avec une demi-vie plasmatique principale de deux heures (70 à 75 % de l'aire sous la courbe) et une demi-vie effective de 11 heures. La clairance totale est d'environ 400 $ml.min^{-1}$ et la clairance rénale d'environ 70 $ml.min^{-1}$. L'élimination des métabolites se fait, à parts égales, dans les selles et dans les urines. Environ 4 % d'une dose orale est éliminée de manière inchangée dans les urines (37).

3. Pharmacodynamique

L'ivabradine agit uniquement en réduisant la FC, par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker I_f qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du NS et régule la FC (figure 15).

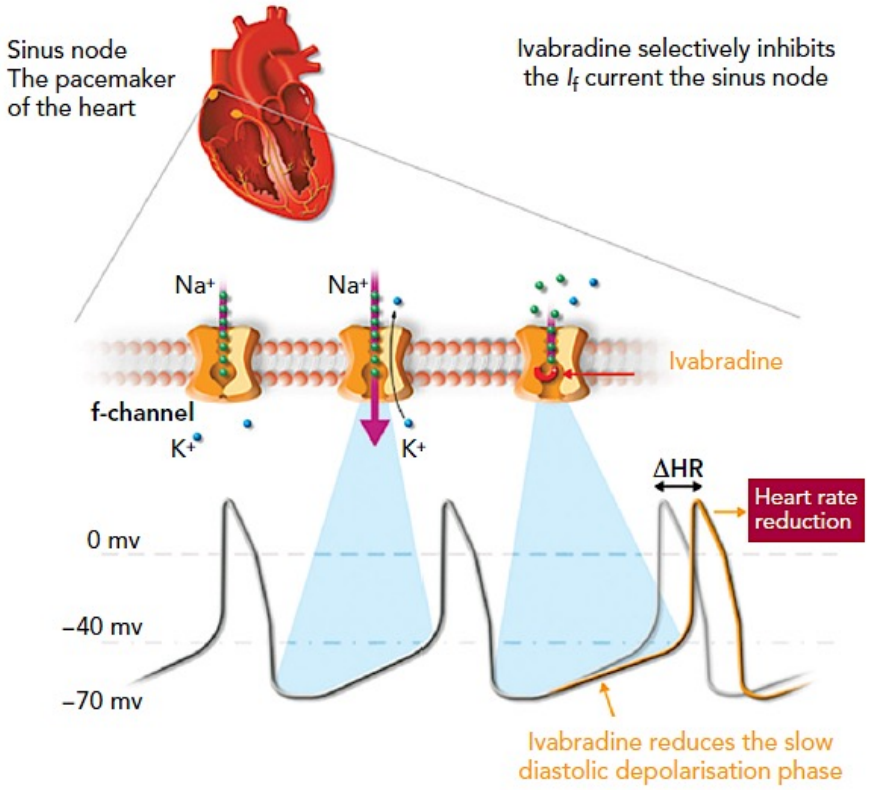


Figure 15 : Mécanisme d'action de l'ivabradine sur le canal de l'I_f (38).

Les effets cardiaques sont spécifiques du NS, sans effet sur les temps de conduction intra-auriculaire, auriculo-ventriculaire ou intra-ventriculaire, sur la contractilité myocardique ou sur la repolarisation ventriculaire.

L'ivabradine peut également interagir avec le courant rétinien I_h qui s'apparente au courant cardiaque I_f. Celui-ci intervient dans la résolution temporelle du système visuel, par le raccourcissement de la réponse rétinienne à des stimuli lumineux intenses. Lors de circonstances déclenchantes (telles que des changements rapides de la luminosité), l'inhibition partielle du courant I_h par l'ivabradine est à l'origine des phénomènes lumineux que peuvent percevoir occasionnellement des patients (phosphènes).

4. Etudes sur la population pédiatrique

4.1. Etude de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique chez l'enfant

Une étude publiée récemment par l'équipe de Peigné et al (39) a cherché à déterminer le profil pharmacocinétique de l'ivabradine chez l'enfant à l'aide de deux modèles de simulations pharmacocinétiques. Un de ces modèles était issu d'un logiciel (Simcyp®) de simulations pharmacocinétiques basées sur la physiologie des profils temps-concentration de l'ivabradine (modèle PBPK) dans la population pédiatrique. L'autre modèle pharmacocinétique était un modèle semi-physiologique (modèle PPK) inspiré du modèle mécanistique de "premier passage" développé par Piotrovskij et Van Peer (40). Ces deux modèles ont permis de déterminer la dose initiale à utiliser dans chaque classe d'âge afin d'obtenir une exposition similaire chez l'enfant et l'adulte (ceci était basé sur l'hypothèse initiale selon laquelle la relation pharmacocinétique /pharmacodynamique (PK/PD) est similaire entre les enfants et les adultes).

Les doses initiale et maximale utilisées étaient de :

- 0,02 $mg.kg^{-1}$ jusqu'à 0,2 $mg.kg^{-1}$ pour la classe d'âge des 6-12 mois,
- 0,05 $mg.kg^{-1}$ jusqu'à 0,3 $mg.kg^{-1}$ pour la classe d'âge des 1-3 ans et des 3-18 ans de moins de 40 kilogrammes,
- 2,5 mg jusqu'à 15 mg pour la classe d'âge des 3-18 ans de plus de 40 kilogrammes.

A partir de ces deux modèles, la concentration maximale de l'ivabradine a pu être déterminée avec en moyenne pour chaque classe d'âge :

- 6-12 mois : 6,3±1,5 $ng.ml^{-1}$ (modèle PBPK) et 3,7±1,6 $ng.ml^{-1}$ (modèle PPK),
- 1-3 ans : 13±3,3 $ng.ml^{-1}$ (modèle PBPK) et 8,6±4,3 $ng.ml^{-1}$ (modèle PPK),
- 3-18 ans de moins de 40 kilogrammes : 12±3,4 $ng.ml^{-1}$ (modèle PBPK) et 7,6±4,4 $ng.ml^{-1}$ (modèle PPK),
- 3-18 ans de plus de 40 kilogrammes : 11±1 $ng.ml^{-1}$ (modèle PBPK) et 7,9±5,7 $ng.ml^{-1}$ (modèle PPK).

Par la suite une étude clinique internationale, multicentrique, randomisée et en double aveugle contre placebo a été réalisée par la même équipe (41), et cherchait à décrire le profil PK/PD de l'ivabradine et de son métabolite actif dans la population pédiatrique. Il a ainsi été démontré que la relation PK/PD décrite chez les adultes était conservée dans la population pédiatrique.

4.2. Etudes portant sur l'utilisation de l'ivabradine dans la population pédiatrique

4.2.1. Intérêt dans la tachycardie jonctionnelle ectopique

Le traitement de la tachycardie jonctionnelle ectopique ou *junctional ectopic tachycardia* (JET) est parfois extrêmement difficile et nécessite très souvent une association de plusieurs anti-arythmiques.

L'équipe de Dieks et al (42) a publié une étude récente, observationnelle, monocentrique portant sur 5 patients âgés de 10 jours à 14 semaines, présentant une JET pour lesquels un traitement par ivabradine initialement à la dose de 0,05 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ (maximum 0,28 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$) a été instauré en sus de l'ensemble des autres anti-arythmiques notamment l'amiodarone. Les 5 nouveau-nés ou nourrissons ont tous réduit ou fortement ralentis (pour un patient) leur JET.

4.2.2. Intérêt dans le syndrome de tachycardie orthostatique posturale

Une étude rétrospective, monocentrique, publiée en octobre 2017 portant sur 28 enfants âgés de 11 à 17 ans présentant un syndrome de tachycardie orthostatique posturale traité entre autres par ivabradine (à la dose initiale de 5 $mg.j^{-1}$ jusqu'à 15 $mg.j^{-1}$), montrait que les patients avaient présenté une amélioration de leur symptomatologie et notamment des épisodes syncopaux pour 15 d'entre eux (68%) (43).

4.2.3. Intérêt dans la cardiomyopathie dilatée et l'insuffisance cardiaque chronique

Une étude multicentrique récente, randomisée et contrôlée a été réalisée chez des enfants porteurs d'une insuffisance cardiaque chronique secondaire à une cardiomyopathie dilatée. Cette étude a cherché à déterminer la dose d'ivabradine nécessaire pour ralentir la FC d'au moins 20% ainsi que ses conséquences sur les symptômes et la fonction ventriculaire gauche entre autres. Cent seize patients âgés de 6 mois à 18 ans ont été randomisés et ont reçu une dose moyenne allant de $0,09\pm0,04$ $mg.kg^{-1}$ pour les 6-12 mois à $4,06\pm2,16$ $mg.kg^{-1}$ pour les plus âgés (3-18 ans et plus de 40 kilogrammes). Au total, 70% des enfants traités par ivabradine ont présenté, de manière statistiquement significative ($p<0,0001$), un ralentissement de leur FC d'au moins 20% ainsi qu'une amélioration de leur fraction d'éjection ventriculaire gauche de $13,5\pm13,1$% à 12 mois. Aucun effet indésirable grave ou bradycardie sévère n'a été relevé dans cette étude (44).

Etude : « Evaluation du débit cardiaque après ralentissement de la fréquence cardiaque par un inhibiteur du canal de l'I_f en post-opératoire précoce de cardiopathies congénitales sous inotropes »

I. Problématique

Il apparait que, le post-opératoire de chirurgie cardiaque pédiatrique est source de multiples *triggers* susceptibles d'engendrer une tachycardie sinusale pouvant être néfaste sur un myocarde venant ou étant en train de reconstituer ses réserves énergétiques. Et ce, d'autant plus chez les nouveau-nés et les nourrissons chez qui le myocarde est totalement immature avec très peu de réserves énergétiques. En effet, comme nous l'avons vu précédemment le SIRS, l'ischémie-reperfusion et le LCOS résultant nécessiteront très souvent la mise sous catécholamines, qui vont provoquer une tachycardie sinusale dans les suites de la chirurgie cardiaque.

Or, cette tachycardie sinusale peut être délétère par le biais d'une augmentation de la consommation en oxygène du myocarde, d'un raccourcissement de la diastole et donc d'une baisse de la perfusion coronaire, notamment en cas de FC très élevée comme cela peut être le cas chez les nouveau-nés ou les nourrissons.

II. Hypothèse de travail

Chez l'enfant, l'adaptation du DC se fait principalement par une augmentation de la FC. Or, cette tachycardie sinusale au-delà d'une certaine FC va provoquer le raccourcissement de la diastole et être responsable d'une baisse du DC compte-tenu qu'un ventricule n'éjecte pendant la systole que le sang qu'il a reçu pendant la diastole.

Le ralentissement de la FC par un inhibiteur spécifique du canal de l'I_f tel que l'ivabradine permettrait le maintien du DC chez les nouveau-nés et les nourrissons en post-opératoire précoce de cardiopathies congénitales sous inotropes.

III. Objectifs

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le DC après ralentissement de la FC d'au moins 10%, chez les enfants ou les nourrissons/nouveau-nés sous inotropes et opérés de cardiopathies congénitales. Le DC était évalué dans les 6 heures suivant la prise de l'ivabradine.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer après ralentissement de la FC :

- la pression artérielle systolique (PAS),
- la pression artérielle moyenne (PAM),
- la pression artérielle diastolique (PAD),
- la pression artérielle aortique pulsée (PP)
- la pression télédiastolique du ventricule gauche (PTDVG),
- la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS),
- la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPM),
- la pression artérielle pulmonaire diastolique (PAPD),
- la PP artérielle pulmonaire,
- la saturation tissulaire en oxygène rénal (rSO2) ou par la NIRS (*near infrared spectroscopy)*,
- les variations d'intégrale temps vitesse (ITV) sous aortique à l'échocardiographie,
- les évènements indésirables notamment la survenue d'une bradycardie.

IV. Matériels et méthodes

1. *Design* de l'étude

1.1. Centre et période d'étude

Cette étude a été réalisée au centre hospitalier universitaire de Haut-Lévêque à Bordeaux dans l'unité de réanimation chirurgicale des cardiopathies congénitales sur une période de 15 mois.
Il s'agissait d'une étude pilote prospective, monocentrique en ouvert, où chaque patient était son propre témoin.

1.2. Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude

Dans cette étude ont été inclus tous les patients âgés de 0 à 18 ans qui présentaient une tachycardie sinusale dans les 3 à 72 heures qui suivaient une chirurgie cardiaque ayant nécessitée la réalisation d'une CEC et d'un clampage aortique.
Les patients étaient inclus à partir de la 3ème heure post-opératoire afin de laisser le temps au personnel médical d'effectuer une optimisation globale de l'enfant notamment au niveau hémodynamique (par expansion volémique, transfusion de culots globulaires, augmentation des amines) si cela était nécessaire.
La tachycardie sinusale était définie comme étant une FC supérieure ou égale au 90ème percentile pour l'âge (tableau 1) (45).

Tableau 1 : Définition de la tachycardie sinusale en fonction de l'âge

Tranche d'âge En mois (m) ou années (a)	**Fc ≥ 90eme percentile Battements par min (BPM)**
0-3m	≥ 164 bpm
3-6m	≥ 159 bpm
6-9m	≥152 bpm
9-12m	≥145 bpm
12-18m	≥140 bpm
18-24m	≥135 bpm
2-3a	≥128 bpm
3-4a	≥123 bpm
4-6a	≥117 bpm

Tous les patients inclus devaient être sous catécholamines telles que de l'adrénaline à la posologie d'au moins 0,05µg.kg^{-1}.min^{-1} et/ou de la milrinone à la posologie d'au moins 0,5µg.kg^{-1}.min^{-1}.

De plus, tous les patients inclus devaient avoir un cathéter de mesure en continue de la saturation veineuse en oxygène (SvO2) (cathéter d'oxymétrie double lumière sans ballonnet, Edwards Lifesciences®, Irvine, CA, USA) et de la pression dans l'oreillette gauche (POG) (DLP® cathéter de monitorage de la pression auriculaire gauche, Medtronic®, Minneapolis, Minnesota, USA). Le cathéter de SvO2 était mis en place dans le tronc de l'artère pulmonaire par voie trans-infundibulaire per-opératoire. La SvO2 était calibrée juste avant la prise d'ivabradine en réalisant un gaz du sang veineux directement par ce cathéter. Le cathéter de mesure de la POG était mis directement à travers la paroi de l'OG en per-opératoire.

Les patients inclus devaient également avoir des électrodes (fonctionnelles) de stimulation par un pacemaker externe, car en cas de présence d'une bradycardie ayant un retentissement défavorable sur le DC de l'enfant il était possible d'augmenter sa FC par celles-ci.

La mesure de la POG était considérée comme un reflet de la PTDVG en l'absence d'obstacle au niveau de la valve mitrale.

Le calcul de la PP aortique ou pulmonaire (par la formule PP=PAS-PAD ou PAPS-PAPD) était considéré comme un reflet du volume d'éjection systolique (VES) issue du ventricule gauche ou droit respectivement. En effet, la PP est proportionnelle au VES à condition que la compliance artérielle reste constante (46).

Les patients étaient exclus de l'étude lorsqu'ils présentaient :

- un âge ≥ 18ans,
- l'absence de mise en CEC,
- l'absence de clampage aortique,
- l'absence d'électrodes de stimulation par un pacemaker externe,
- une tachycardie non sinusale,
- un entrainement électro-systolique,
- une hypersensibilité ou une allergie connue à l'ivabradine,
- une insuffisance hépato-cellulaire sévère,
- une anémie inférieure à $10 g.dL^{-1}$,
- un saignement actif,
- une température ≥ 38°,
- une douleur évaluée par l'échelle COMFORT-BEHAVIOR (exclusion des patients si le score était ≥ 17) (47).

1.3. Recueil des données

Le recueil des données hémodynamiques a été effectué à l'aide du logiciel IntelliBridge® de Philips® (Koninklijke Philips N.V.®, Amsterdam, Pays-Bas).

Les données hémodynamiques ont été enregistrées en continue durant les 6 heures qui suivaient la prise d'ivabradine voir les 12 heures si une 2ème dose d'ivabradine était nécessaire après la 6ème heure.

Plusieurs données cliniques et biologiques ont été recueillies parmi lesquelles :

- l'âge,
- le sexe,
- le poids,

- la taille,
- la date et le type de chirurgie cardiaque,
- la durée de la CEC et du clampage aortique,
- la quantité d'hémofiltration per CEC,
- la date de l'administration de l'ivabradine par rapport à la date opératoire,
- la dose administrée et le nombre de prise d'ivabradine,
- la date de sortie de la réanimation ou la date de décès le cas échéant,
- le nombre de jours passés en réanimation,
- la réalisation d'une cure de lévosimendan,
- la sortie du bloc opératoire avec le thorax ouvert,
- la sortie du bloc opératoire sous assistance extracorporelle artério-veineuse (ECMO),
- la nécessité d'une dialyse péritonéale,
- la nécessité d'une stimulation par les électrodes de pacemaker externe.

Des données complémentaires ont été recueillies au moment de l'inclusion puis 6 heures après la prise de l'ivabradine :

- le DC mesuré par échocardiographie (l'échocardiographie était réalisée par le même opérateur pour un même patient),
- le taux d'hémoglobine (Hb),
- la température,
- le taux de lactates,
- le niveau de pH,
- le niveau de pression artérielle en oxygène (PaO_2) et en dioxyde de carbone.

1.4. Administration de l'ivabradine

L'ivabradine était administrée *per os via* la sonde naso-gastrique déjà présente chez les patients. L'infirmièr(e) en charge du patient administrait l'ivrabradine sur prescription médicale à la dose de 0,2mg.kg^{-1}. La dose de 0,2mg.kg^{-1} était prescrite car il s'agissait de la dose maximale utilisée pour la classe d'âge des 6-12 mois dans l'étude de pharmacocinétique et pharmacodynamique de Peigné et al (39,41).

1.5. Critères de jugement principal et secondaires

1.5.1. Critère de jugement principal

Le DC était considéré comme maintenu, après une diminution de la FC d'au moins 10% par rapport à la FC de base, s'il n'y avait aucune variation de la SvO2 au cours des 6 heures qui suivaient la prise de l'ivabradine.

1.5.2. Critères de jugement secondaires

Une évaluation, à la 6ème heure, des changements de la perfusion tissulaire, après ralentissement de la FC, reflétés par les variations hémodynamiques obtenues par monitorage continue de la PAS, de la PAD, de la PAM, de la PP, de la POG, de la PAPS, de la PAPD, de la PAPM et de la rSO2.

Une évaluation, avant et après la prise de l'ivabradine (6ème heure), par échocardiographie du débit cardiaque après mesure de l'ITV sous-aortique, de la FC et du diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche.

Une évaluation de la délivrance (DO_2) et de la consommation en oxygène aux tissus (VO_2) sera réalisée avant et après la prise de l'ivabradine (6ème heure).

La DO_2 sera calculée de la manière suivante : $DO_2 = CaO_2 \times DC$, où DC correspond au débit cardiaque et CaO_2 correspond au contenu artériel en oxygène.

Le CaO_2 sera calculé de la manière suivante :

$CaO_2\ (ml.L^{-1}) = [(1.34 \times Hb\ (g.dL^{-1}) \times SaO_2) + (0.0031 \times PaO_2)] \times 10$.

Le terme ($13.4 \times Hb \times SaO_2$) représente la quantité d'O_2 transportée par l'Hb en $mL.min^{-1}$.

L'Hb fixe 1.34 à 1.39 mL d'oxygène par gramme selon le type d'Hb.

Le facteur ($0.0031 \times PaO_2$) est la fraction d'oxygène dissoute dans le sang. Elle reste une valeur négligeable dans les conditions normales et n'est pas prise en compte dans le transport global, sauf lorsque la FiO_2 est élevée.

La valeur normale de DO_2 est d'environ : 200 à 300 $mL.kg^{-1}.min^{-1}$ chez l'enfant.

La VO_2 est la différence entre le débit artériel et le débit veineux en oxygène et sera calculée par la formule : $VO_2 = (CaO_2 - CvO_2) \times DC$ où CvO_2 correspond au contenu en O_2 du sang veineux mêlé.

Le CvO_2 sera calculé de la manière suivante :

CvO_2 ($ml.L^{-1}$) = [(1.34 x Hb ($g.dL^{-1}$) x SvO_2) + (0.0031x PvO_2)] x 10.

La valeur normale de VO_2 est plus importante chez le nourrisson que chez l'enfant :

14 $mL.kg^{-1}.min^{-1}$ chez le nourrisson éveillé contre 8 $mL.kg^{-1}.min^{-1}$ chez le nourrisson endormi ou l'enfant au-delà de 2 ans (48).

L'extraction en oxygène au niveau périphérique (EO_2) peut être tirée de l'équation suivante :

$EO_2 = VO_2 / DO_2 = (CaO_2 - CvO_2) / CaO_2 = (SaO_2 - SvO_2) / SaO_2$.

La valeur normale de EO_2 est de : 25 - 30 %.

1.6. Effets secondaires

La survenue d'arythmie cardiaque, de bradycardie mal tolérée c'est-à-dire nécessitant la stimulation par les électrodes d'entrainement systolique ou la survenue de troubles de conduction ont été relevés et colligés.

2. Analyse statistique

Les données quantitatives continues ont été décrites selon leur médiane et leur intervalle interquartile à 25 et 75%.

Les données qualitatives ont été décrites selon leur fréquence brute et leur pourcentage dans l'échantillon.

Les données quantitatives continues appariées ont été comparées selon le test non paramétrique des rangs signés de Wilcoxon.

Une valeur de $P<0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel GraphPad Prism® (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA).

V. Résultats

1. Caractéristiques initiales

De juin 2016 à septembre 2017, 392 patients ont bénéficié d'une chirurgie cardiaque pédiatrique. Au total sur 392 patients opérés, 271 ont nécessité une CEC et un clampage aortique.

Sur 217 patients présentant un LCOS et qui avaient nécessité l'administration d'amines, seulement 31 patients ont présenté une tachycardie sinusale persistante entre H3 et H72 post-opératoire, nécessitant l'administration d'ivabradine (figure 16 : flow chart).

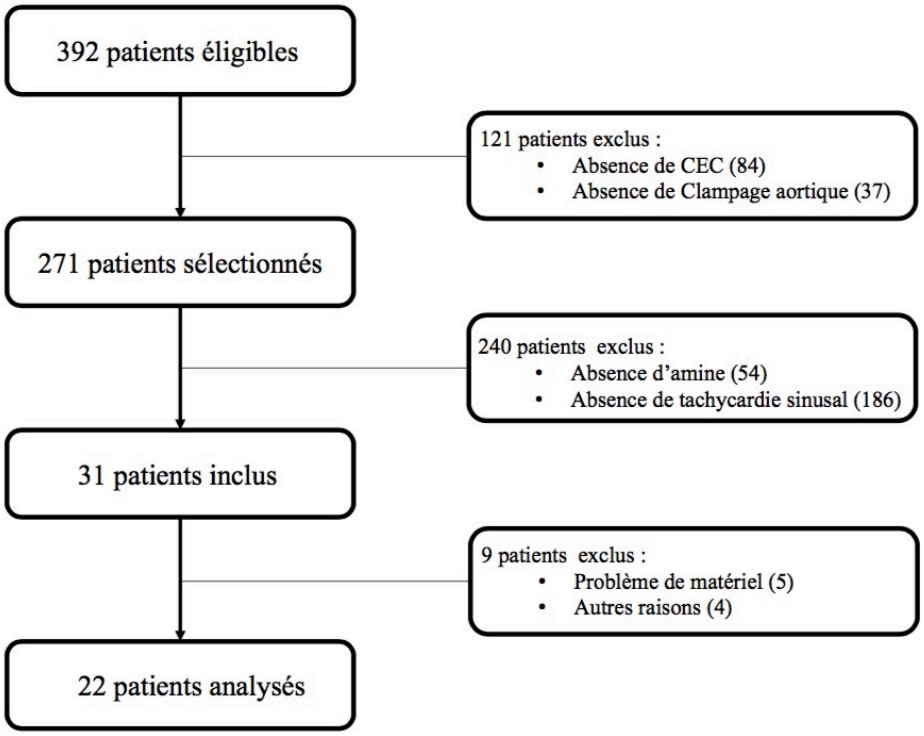


Figure 16 *:* Flow chart de l'étude.

Sur les 31 patients présentant une tachycardie sinusale persistante malgré une optimisation hémodynamique, seulement 22 patients ont pu être analysés.

Les caractéristiques démographiques post-opératoires colligées sont présentées dans le tableau 2.

La majorité des patients inclus (86,4%) était des nourrissons avec une médiane d'âge de 3 [1-6] mois.

Tableau 2 : Caractéristiques initiales des patients inclus

CARACTERISTIQUES	**POPULATION N=22**
Age (mois)	3 [1-6]
Sexe (homme)	11 (50%)
Poids (kg)	4,65 [3,6-6,29]
Surface corporelle (m^2)	0,26 [0,23-0,33]
Dose d'adrénaline ($\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$)	0,05 [0,01-0,06]
Dose de corotrope ($\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$)	0,5 [0,5-0,54]
Cure de lévosimendan	17 (77,3%)
Durée de CEC (min)	161 [124-196,75]
Durée de clampage aortique (min)	78,5 [44,75-91,5]
Nombre d'ultrafiltration per CEC	16 (72,7%)
Quantité d'ultrafiltration per CEC (ml)	860 [687,5-1000]
Thorax maintenu ouvert en réanimation	12 (54,5%)
Support hémodynamique par ECMO	3 (13,6%)
Dose d'ivabradine (mg)	1 [1-1,15]
Nombre de prise de l'ivabradine	1 [1-1]
Jour de prise de l'ivabradine	1 [0-1]
Le nombre de décès	3 (14%)
Le nombre de jour de réanimation	10 [6,5-13]
La réalisation d'une dialyse péritonéale	13 (59,1%)
Chirurgie :	
CIV ou CIA ou CAV	6 (27,3%)
T4F ou APSO ou sténose de la valve pulmonaire	5 (22,7%)
APSI	1 (4,5%)
Agénésie valve pulmonaire	1 (4,5%)
Tronc artériel commun	1 (4,5%)
Canal artériel associé à une CIV	3 (13,6%)
Transposition des gros vaisseaux	1 (4,5%)

Tableau 2 (suite) : Caractéristiques initiales des patients inclus

CARACTERISTIQUES	**POPULATION N=22**
Chirurgie :	
RVPAT	1 (4,5%)
Fenêtre aorto-pulmonaire	1 (4,5%)
Hypoplasie de l'arche aortique avec coarctation de l'aorte	2 (9,1%)
Lactates (mmol.l-1)	1,75 [1,1-2,9]
Ph	7,40 [7,37-7,43]
Pression artérielle en oxygène (kpa)	13,3 [8,8-20]
Pression artérielle en dioxyde de carbone (kpa)	5 [5,4-5,7]
Troponinémie (ng.ml-1)	14,51 [5,9-47,87]
Brain natriuretic peptide (pg.ml-1)	408 [235-1393,5]
Hémoglobine (g.dl-1)	13,8 [11,3-15,2]
Température (°)	37,1 [36,8-37,8]

Les valeurs sont présentées en fréquence brute (et pourcentage) et en médiane [inter-quartile à 25 et 75%].

Abréviations : *CIV* (communication interventriculaire), *CIA* (communication inter-atriale), *CAV* (canal atrio-ventriculaire), *T4F* (tétralogie de Fallot), *APSO* (atrésie pulmonaire à septum ouvert), *APSI* (atrésie pulmonaire à septum intact), *RVPAT* (retour veineux pulmonaire anormal total).

2. Objectif principal

Chez tous les patients inclus, la FC a été diminuée de 12,3% en moyenne entre la FC initiale et la sixième heure suivant la prise d'ivabradine.

La prise orale de l'ivabradine a été suivie d'une diminution rapide de la FC, observée dès la première heure suivant la prise, passant de 169,8 [155,2-179,7] à 148,9 [130,3-155,7] bpm, (P <0,0001) à H6 de l'administration (figure 17).

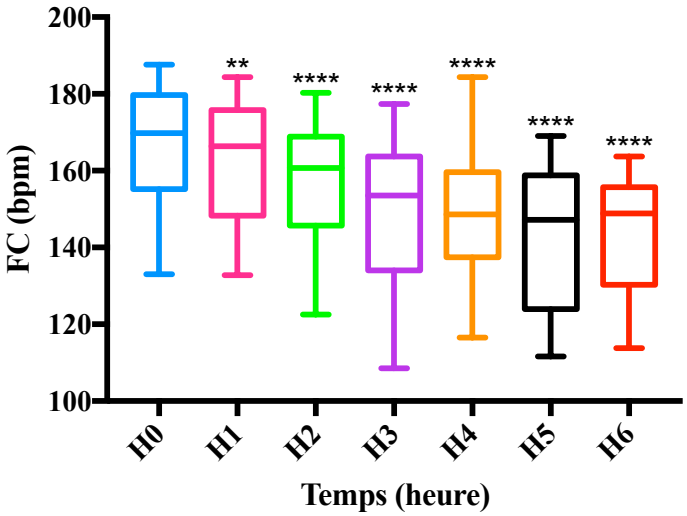


Figure 17 : Variation de la FC en fonction du temps après la mise sous ivabradine.

** indique une valeur de *P* <0,05 entre la FC de base (H0) et H1.

**** indiquent une valeur de *P* <0,0001 entre la FC de base (H0) et H2 jusqu'à H6.

Le DC a été approché par la mesure de la SvO2 chez chaque patient. La SvO2 est restée stable au cours du temps malgré la diminution rapide et importante (plus de 10%) de la FC après la prise d'ivabradine, passant de 67,9 [59-77,9] à 67,4 [64,54-77,8] %, *P*=0,71 (figure 18).

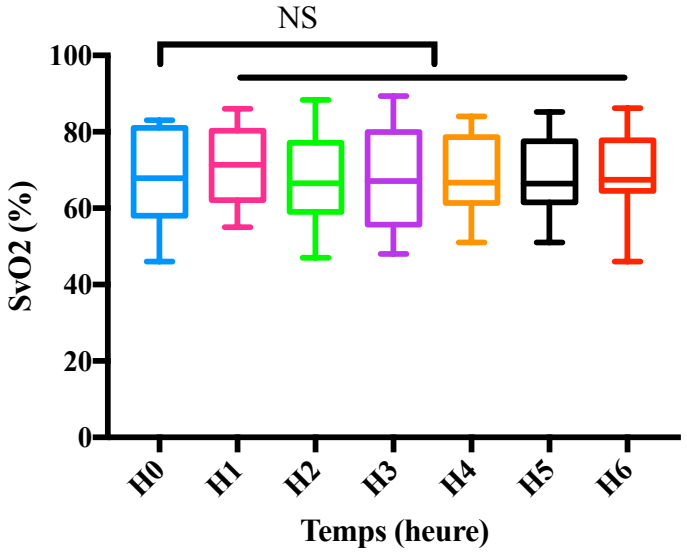


Figure 18 : Variation de la SvO2 en fonction du temps après la mise sous ivabradine.

NS indique une valeur de *P* >0,05 entre la SvO2 de base (H0) et H2 jusqu'à H6.

3. Objectifs secondaires

Les changements de la perfusion tissulaire induits par le ralentissement de la FC et reflétés par les variations de plusieurs variables hémodynamiques sont représentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Paramètres hémodynamiques avant et après la mise sous ivabradine

	Baseline ou H0	**H6**	**Delta**	***P***
PAS (mmHg)	84,4 [70,9-91,6]	82,9 [66,9-90,6]	-2,6 [-7-3,2]	0,189
PAM (mmHg)	64,6 [54,7-68,2]	63,3 [49,7-67,7]	-2,57 [-6,9--0,2]	0,042
PAD (mmHg)	50,9 [42,5-56,6]	46,4 [35,2-52,3]	-4 [-10,7-0,3]	0,012
PP aortique (mmHg)	31 [23,4-40,1]	32,6 [22,7-39,3]	2,34 [0,1-6,5]	0,048
PTDVG (mmHg)	10,5 [9,6-12,4]	9,6 [8,1-12,1]	-0,7 [-2,9-0,7]	0,143
PAPS (mmHg)	31,3 [25,9-41,1]	32,8 [27,1-40,5]	-0,2 [-3-2,1]	0,679
PAPM (mmHg)	25,4 [18,5-35,3]	23,5 [19,1-31,1]	-2,8 [-4,6-1,5]	0,173
PAPD (mmHg)	17,5 [14,8-30,1]	16,3 [13,3-25,3]	-2,7 [-4,8-0,8]	0,055
PP pulmonaire (mmHg)	11,9 [7,4-15,5]	13,2 [11,2-18,6]	2,3 [0,5-3,8]	0,005
rSO2	74,2 [64,7-81,2]	71,2 [67,1-77,2]	-2,6 [-4,6-1,2]	0,089

Les valeurs sont présentées en médiane [inter-quartile à 25 et 75%].

Delta entre H0 et H6 après la mise sous ivabradine.

Au niveau des données échocardiographiques, seuls 13 (59,1%) patients ont pu bénéficier d'une échocardiographie réalisée par le même opérateur avant la prise d'ivabradine puis 6 heures plus tard. Il existait une augmentation statistiquement significative de l'ITV sous-aortique avant puis après ivabradine (7 [5,5-12] à 11 [7,2-13,1] cm, P <0,05). Néanmoins, il n'existait pas d'augmentation significative du débit cardiaque indexé avant puis après ivabradine (1,9 [1,6-3,2] à 2,8 [1,9-3] $L.min^{-1}.m^{-2}$, P=0,15).

Le calcul de la VO_2 et de la DO_2 a pu être réalisé chez 13 patients. La VO_2 et la DO_2 passaient respectivement de 88,4 [48,7-128,8] à 110 [86,7-139,8] $mL.min^{-1}.m^{-2}$ (*P*=0,32) et de 315,8 [207,1-486,5] à 416,9 [279,1-505] $mL.min^{-1}.m^{-2}$ (*P*=0,38) après ralentissement de la FC par l'ivabradine (à la $6^{ème}$ heure). L'EO_2 a alors été déduite de ces valeurs de VO_2 et DO_2. L'EO_2 était restée stable avant puis après traitement (28,9 [18,5-38,7] vs 33 [24,3-36,7] %, *P*=0,77).

Le taux d'hémoglobine, le niveau de pH, la température n'avaient pas varié avant puis après traitement (tableau 4). Seul le lactate avait diminué significativement (*P* <0,05) (tableau 4).

Tableau 4 : Paramètres clinique et biologique avant puis après la mise sous ivabradine

	Baseline ou H0	**H6**	**Delta**	**P**
Lactate (mmol/L)	1,75 [1,1-2,9]	1,4 [1-2,4]	-0,25 [-1,03--0,02]	0,002
pH	7,40 [7,37-7,43]	7,42 [7,39-7,49]	0,02 [-0,02-0,06]	0,124
Hémoglobine (g/dL)	13,8 [11,3-15,2]	13 [11,5-14,8]	0,05 [-1-0,6]	0,63
Température (°)	37,1 [36,8-37,8]	37 [36,6-37,6]	-0,2 [-0,3-0,1]	0,06

Les valeurs sont présentées en médiane [inter-quartile à 25 et 75%].

Delta entre H0 et H6 après la mise sous ivabradine.

4. Evènements indésirables

Aucune arythmie ni troubles de la conduction n'avaient été relevés après la prise d'ivabradine dans l'ensemble de la population étudiée.

Seule une bradycardie sinusale, survenue chez un patient, a été responsable d'une baisse importante de la PAM et de la rSO2 et avait nécessité une accélération de la FC par les électrodes de stimulation reliées à un pacemaker externe.

VI. Discussion

Il s'agit de la première étude évaluant les effets hémodynamiques de l'ivabradine en post-opératoire précoce de cardiopathies congénitales sous inotropes, autres que la dobutamine.

Cette étude démontre que l'ivabradine peut être utilisée chez les enfants et les nourrissons/nouveau-nés qui présentent un LCOS sous amines pour limiter l'impact hémodynamique d'une tachycardie sinusale rapide.

En effet, chez les patients présentant un LCOS, une des pierres angulaires du traitement repose sur la mise en place des catécholamines, toutes pourvoyeuses d'un effet chronotrope plus ou moins marqué. Par ailleurs, plus les enfants sont jeunes plus le SIRS lié à la CEC est important (lié au ratio élevé entre le volume du circuit et la masse sanguine de l'enfant) et génère une tachycardie sinusale rapide. Or, cette augmentation de la FC est responsable d'une augmentation de la consommation en oxygène du myocarde, d'une diminution de la durée de la diastole et donc de la phase de remplissage ventriculaire (49,50).

L'utilisation d'un inhibiteur spécifique du canal de l'I_f du NS qui diminue la pente de dépolarisation diastolique tel que l'ivabradine présente un intérêt dans ces situations cliniques. En effet, plusieurs études ou *cases report* ont montré que l'administration orale d'ivabradine chez des adultes présentant un choc cardiogénique sous dobutamine permettait une diminution de la FC, une amélioration de l'hémodynamique globale et faciliter le sevrage de la dobutamine (51–54).

Les résultats de notre étude montrent qu'après administration *per os* de l'ivabradine, il existe un ralentissement progressif de la FC et ce, dès la première heure qui suit la prise orale. Ce résultat est en accord avec ceux obtenus dans l'étude de Bonnet et al (44) qui a cherché à évaluer l'efficacité de l'ivabradine chez les enfants ou nourrissons âgés de 6 mois à 18 ans porteurs d'une insuffisance cardiaque chronique symptomatique secondaire à une cardiomyopathie dilatée. En effet dans cette étude, l'ivabradine était associée à une diminution significative de la FC et une amélioration des paramètres échocardiographiques chez ces enfants.

Dans notre étude, nous avons formulé l'hypothèse selon laquelle il existait en post-opératoire de chirurgie cardiaque pédiatrique une tachycardie sinusale pouvant être inappropriée car liée au SIRS de la CEC et aux amines ce qui pourrait être délétère sur la perfusion tissulaire. Cette hypothèse était en contradiction avec le principe physiologique selon lequel le DC chez l'enfant

augmente seulement par l'augmentation de la FC. En effet, la FC est un des seuls moyens chez le nourrisson/nouveau-né d'augmenter le DC pour assurer une bonne adéquation VO_2/DO_2 au niveau tissulaire. Pourtant, nous avons également démontré que malgré une diminution significative de la FC il existe un maintien de la perfusion tissulaire comme en témoigne la stabilité de la SvO2 et de la NIRS rénale au cours du temps.

Par ailleurs, notre étude démontre qu'il existe une amélioration de la PP au niveau aortique mais aussi au niveau pulmonaire. Cette augmentation de la PP peut être expliquée par le maintien du niveau de la PAS et la baisse significative de la PAD, elle-même expliquée par le ralentissement de la FC. En effet, plus la FC diminue plus la diastole se prolonge ce qui est responsable d'une baisse de la PAD. Par ailleurs, si l'on considère que la compliance aortique ou pulmonaire reste inchangée avant et après la prise d'ivabradine alors nous pouvons conclure que l'augmentation de la PP témoigne d'une augmentation du VES. Ceci est également confirmé dans notre étude par l'augmentation significative de l'ITV sous-aortique à l'échocardiographie qui représente indirectement le VES. En effet, le VES est le produit de l'ITV sous-aortique par la surface de la chambre de chasse ventriculaire gauche, qui restera identique avant puis après traitement. Cette augmentation du VES peut-être liée au mécanisme de Frank-Starling mais aussi à une amélioration de l'apport énergétique au myocarde en prolongeant la perfusion coronaire pendant la diastole. Ceci est cohérent avec les données de la littérature qui retrouvent une amélioration significative du VES après la mise sous ivabradine chez les patients présentant un LCOS traités par dobutamine (55,56).

Dans le contexte de la chirurgie des cardiopathies congénitales, il existe fréquemment un *stunning* myocardique post-CEC qui est source d'un LCOS dans les suites immédiates post-opératoire. De plus, cette ischémie myocardique transitoire va être très sensible aux conditions de charge (57,58). Or, il a été démontré, dans des études animales, que le changement des conditions de charge provoquée par l'ivabradine va permettre d'améliorer significativement la contractilité myocardique (59). En effet, en augmentant la perfusion du sous-endocarde cela va améliorer l'épaississement myocardique et donc augmenter la contractilité du myocarde sidéré. L'ivabradine a donc un effet anti-ischémique qui pourrait être particulièrement bénéfique dans ces situations de *stunning* myocardique post-CEC.

Au niveau des thérapeutiques disponibles, il existe de nombreux autres médicaments à effet chronotrope négatif, tels que les digitaliques, les bloqueurs des canaux calciques et les

antagonistes des β-récepteurs. Les digitaliques, de par leur effet inotrope positif par inhibition de la Na^+-K^+ ATPase membranaire, pourraient présenter un intérêt thérapeutique en post-opératoire de chirurgie cardiaque. En effet, cette inhibition empêche la sortie des ions Na^+ hors de la cellule, ce qui freine le système d'échange Na^+-Ca^{++} transmembranaire, aboutissant alors à une moindre sortie de calcium et donc à une surcharge calcique intracellulaire. Lorsque le niveau d'inhibition de l'ATPase est important, les capacités de stockage en calcium du réticulum sarcoplasmique sont débordées et le calcium va s'accumuler dans le cytosol. Le seuil de toxicité est alors atteint avec induction d'arythmies cardiaques par surcharge calcique intracellulaire. Ainsi, les concentrations thérapeutiques sont très proches des concentrations toxiques ce qui rend le management très délicat chez des patients en post-opératoire de chirurgie cardiaque.

Parmi les autres traitements, les antagonistes calciques et les β-bloquants exercent tous un fort effet inotrope négatif et ne conviennent donc pas comme agents bradycardisants chez ces patients. De plus, il a été démontré que les antagonistes des récepteurs β peuvent modifier de manière défavorable le profil hémodynamique des agents inotropes (60). L'ivabradine est donc le seul médicament à avoir un effet chronotrope négatif sans effet délétère sur l'inotropisme myocardique (51,59).

Dans notre étude, l'ivabradine a été administrée par voie orale ce qui peut être un facteur limitant chez des patients graves qui présentent une dysfonction gastro-intestinale. Toutefois, tous nos patients ont présenté un ralentissement de la FC et ce, dès la première heure qui suivait l'administration de l'ivabradine ce qui témoigne de la bonne absorption du médicament. De plus, nous avons choisi d'évaluer la FC et l'hémodynamique des enfants sous ivabradine dans les 6 heures qui suivaient la prise orale compte-tenu que les études pharmacologiques PK/PD ont retrouvé une demi-vie d'élimination d'environ 2 heures (39).

Notre étude a également démontré qu'il n'y avait pas d'évènement indésirable grave lié à l'administration de l'ivabradine chez l'enfant en post-opératoire de chirurgie cardiaque, en dehors d'une bradycardie sinusale entrainée par le pacemaker externe. Ceci est cohérent avec la seule étude pédiatrique contrôlée randomisée publiée récemment, qui retrouvait une fréquence similaire d'évènements indésirables graves entre le groupe placebo et le groupe ivabradine hormis une fréquence plus élevée de bradycardie symptomatique dans le groupe ivabradine (44).

Dans la littérature, il a également été rapporté d'autres effets non hémodynamiques induits par le contrôle de la FC *via* l'ivabradine, parmi lesquels une possible réduction de la dysfonction

endothéliale par diminution du stress oxydatif ou l'amélioration de la microcirculation dans le choc septique (61,62). Néanmoins, ces hypothèses n'ont été validées que dans des études expérimentales et nécessitent d'être confirmées chez l'Homme.

Limites de notre étude

Plusieurs limites à notre étude peuvent être soulevées :

1. Le faible nombre de patient inclus dans notre étude est une des principales limites de validité de nos observations. En effet, du fait du faible effectif de notre population il est possible que nous n'ayons pas pu montrer une différence en termes de DC alors que celle-ci existait. Cependant, nous avons effectué des analyses statistiques en prenant en compte la taille de notre échantillon.

2. Le DC a été approché indirectement par la mesure de la SvO2. Or, la SvO2 dépend elle-même d'autres déterminants que sont l'Hb, la saturation artérielle en oxygène et l'extraction tissulaire en oxygène. Il n'est donc pas exclu que la SvO2 reste stable dans le temps car un de ses déterminants varie dans un sens opposé à celui du DC. Néanmoins, nous avons comparé l'Hb et la saturation artérielle en oxygène avant et après traitement et celles-ci étaient similaires. De plus, le DC mesuré chez 13 patients par échocardiographie confirme l'absence de diminution du DC malgré la diminution significative de la FC. En outre, l'extraction tissulaire en oxygène calculée chez ces 13 patients était similaire avant et après ivabradine.

3. La mesure du DC a été réalisée par échocardiographie chez seulement 13 patients du fait d'un problème technique. Toutefois les mesures réalisées chez ces 13 enfants ont été pratiquées par le même opérateur avant puis après traitement.

4. Dans notre étude nous ne pouvons pas éliminer un biais de sélection potentiel compte-tenu que les investigateurs n'étaient pas toujours disponibles lorsque le patient était éligible. Le patient n'était alors pas forcément inclus dans l'étude.

5. Par ailleurs, nous ne pouvons pas éliminer un biais de mesure chez nos patients. En effet, il y a pu avoir des variations de doses des catécholamines pendant les 6 heures suivant la prise de l'ivabradine. Il ne nous est donc pas possible d'affirmer avec certitude que l'effet de l'ivabradine était indépendant des modifications de doses d'amines. Toutefois, il s'agissait d'une étude pragmatique sur l'utilisation de l'ivabradine telle qu'utilisée couramment dans notre service en post-opératoire précoce de cardiopathies congénitales sous inotropes.

VII. Conclusions et perspectives

Cette étude pilote, portant sur l'administration orale d'ivabradine en post-opératoire précoce de cardiopathies congénitales sous inotropes, montre que dans une population pédiatrique sélectionnée, il est possible de ralentir de manière significative la FC sans effet délétère sur le DC ou sur la perfusion tissulaire.

Ces résultats devront être confirmés par de futures études contrôlées randomisées.

Par ailleurs, il sera également intéressant d'étudier si la prévention par l'ivabradine de l'augmentation de la FC induite par les amines, le SIRS et le LCOS fournirait également des résultats positifs en termes de durée d'amines, de nombre de jour de ventilation mécanique ou de réanimation ou bien en termes de mortalité.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Keith A, Flack M. The Form and Nature of the Muscular Connections between the Primary Divisions of the Vertebrate Heart. J Anat Physiol. avr 1907;41(Pt 3):172-89.

2. Lewis, T. Galvanometric curves yielded by cardiac beats generated in various areas of the auricular musculature: the pace- maker of the heart. Hear - 1910; 2:23-40.

3. Wiese C, Grieskamp T, Airik R, Mommersteeg MTM, Gardiwal A, de Gier-de Vries C, et al. Formation of the sinus node head and differentiation of sinus node myocardium are independently regulated by Tbx18 and Tbx3. Circ Res. 13 févr 2009;104(3):388-97.

4. Hoogaars WMH, Tessari A, Moorman AFM, de Boer PAJ, Hagoort J, Soufan AT, et al. The transcriptional repressor Tbx3 delineates the developing central conduction system of the heart. Cardiovasc Res. 1 juin 2004;62(3):489-99.

5. Truex RC, Smythe MQ, Taylor MJ. Reconstruction of the human sinoatrial node. Anat Rec. déc 1967;159(4):371-8.

6. Sánchez-Quintana D, Cabrera JA, Farré J, Climent V, Anderson RH, Ho SY. Sinus node revisited in the era of electroanatomical mapping and catheter ablation. Heart Br Card Soc. févr 2005;91(2):189-94.

7. Murphy C, Lazzara R. Current concepts of anatomy and electrophysiology of the sinus node. J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythm Pacing. juin 2016;46(1):9-18.

8. Verkerk AO, Wilders R, van Borren MMGJ, Peters RJG, Broekhuis E, Lam K, et al. Pacemaker current (I(f)) in the human sinoatrial node. Eur Heart J. oct 2007;28(20):2472-8.

9. Faure S. Bloqueurs du courant If. Actual Pharm. 1 oct 2013;52(529):55-8.

10. Gillies M, Bellomo R, Doolan L, Buxton B. Bench-to-bedside review: Inotropic drug therapy after adult cardiac surgery -- a systematic literature review. Crit Care Lond Engl. juin 2005;9(3):266-79.

11. Emery EC, Young GT, McNaughton PA. HCN2 ion channels: an emerging role as the pacemakers of pain. Trends Pharmacol Sci. août 2012;33(8):456-63.

12. Koeppen BM, Stanton BA. Berne & Levy Physiology, Updated Edition E-Book. Elsevier Health Sciences; 2009. 850 p.

13. Kozik DJ, Tweddell JS. Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. Ann Thorac Surg. juin 2006;81(6):S2347-2354.

14. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. N Engl J Med. 26 févr 1981;304(9):497-503.

15. Kirklin JK, Chenoweth DE, Naftel DC, Blackstone EH, Kirklin JW, Bitran DD, et al. Effects of protamine administration after cardiopulmonary bypass on complement, blood elements, and the hemodynamic state. Ann Thorac Surg. févr 1986;41(2):193-9.

16. Pągowska-Klimek I, Świerzko AS, Michalski M, Głowacka E, Szala-Poździej A, Sokołowska A, et al. Activation of the lectin pathway of complement by cardiopulmonary bypass contributes to the development of systemic inflammatory response syndrome after paediatric cardiac surgery. Clin Exp Immunol. mai 2016;184(2):257-63.

17. Themes UFO. Cardiopulmonary Bypass: Technique and Pathophysiology. Thoracic Key. 2016. Disponible sur : https://thoracickey.com/cardiopulmonary-bypass-technique-and-pathophysiology.

18. Ashraf SS, Tian Y, Zacharrias S, Cowan D, Martin P, Watterson K. Effects of cardiopulmonary bypass on neonatal and paediatric inflammatory profiles. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. déc 1997;12(6):862-8.

19. Brix-Christensen V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. Acta Anaesthesiol Scand. juill 2001;45(6):671-9.

20. Paśnik J, Siniewicz K, Moll JA, Moll J, Baj Z, Sysa A, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on neutrophil activity in pediatric open-heart surgery. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). juin 2005;53(3):272-7.

21. Seghaye MC, Grabitz RG, Duchateau J, Busse S, Däbritz S, Koch D, et al. Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg. sept 1996;112(3):687-97.

22. Downing SW, Edmunds LH. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg. déc 1992;54(6):1236-43.

23. Greeley WJ, Bushman GA, Kong DL, Oldham HN, Peterson MB. Effects of cardiopulmonary bypass on eicosanoid metabolism during pediatric cardiovascular surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. mai 1988;95(5):842-9.

24. Campbell DJ, Dixon B, Kladis A, Kemme M, Santamaria JD. Activation of the kallikrein-kinin system by cardiopulmonary bypass in humans. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. oct 2001;281(4):R1059-1070.

25. Saatvedt K, Lindberg H, Michelsen S, Pedersen T, Geiran OR. Activation of the fibrinolytic, coagulation and plasma kallikrein-kinin systems during and after open heart surgery in children. Scand J Clin Lab Invest. juill 1995;55(4):359-67.

26. Te Velthuis H, Jansen PG, Oudemans-van Straaten HM, van Kamp GJ, Sturk A, Eijsman L, et al. Circulating endothelin in cardiac operations: influence of blood pressure and endotoxin. Ann Thorac Surg. mars 1996;61(3):904-8.

27. Boyle EM, Pohlman TH, Cornejo CJ, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: ischemia-reperfusion. Ann Thorac Surg. déc 1996;62(6):1868-75.

28. Lopaschuk GD, Spafford MA, Marsh DR. Glycolysis is predominant source of myocardial ATP production immediately after birth. Am J Physiol. déc 1991;261(6 Pt 2):H1698-1705.

29. McGowan FX, Ikegami M, del Nido PJ, Motoyama EK, Kurland G, Davis PJ, et al. Cardiopulmonary bypass significantly reduces surfactant activity in children. J Thorac Cardiovasc Surg. déc 1993;106(6):968-77.

30. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. Circulation. déc 1982;66(6):1146-9.

31. Bolli R. Mechanism of myocardial « stunning ». Circulation. sept 1990;82(3):723-38.

32. Gao WD, Liu Y, Marban E. Selective effects of oxygen free radicals on excitation-contraction coupling in ventricular muscle. Implications for the mechanism of stunned myocardium. Circulation. 15 nov 1996;94(10):2597-604.

33. Bolli R, Marbán E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. Physiol Rev. avr 1999;79(2):609-34.

34. Ghaleh B, Monnet X, Berdeaux A. Bases physiopathologiques de la sidération myocardique. Réanimation. 1 janv 2012;21(2):325-30.

35. Chandler HK, Kirsch R. Management of the Low Cardiac Output Syndrome Following Surgery for Congenital Heart Disease. Curr Cardiol Rev. 2016;12(2):107-11.

36. Epting CL, McBride ME, Wald EL, Costello JM. Pathophysiology of Post-Operative Low Cardiac Output Syndrome. Curr Vasc Pharmacol. 2016;14(1):14-23.

37. Ragueneau I, Laveille C, Jochemsen R, Resplandy G, Funck-Brentano C, Jaillon P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effects of ivabradine, a direct sinus node inhibitor, on heart rate in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther. août 1998;64(2):192-203.

38. Mode of action | SHIFT. Disponible sur : https://www.shift-study.com/ivrabradine/mode-of-action.

39. Peigné S, Bouzom F, Brendel K, Gesson C, Fouliard S, Chenel M. Model-based approaches for ivabradine development in paediatric population, part I: study preparation assessment. J Pharmacokinet Pharmacodyn. févr 2016;43(1):13-27.

40. Piotrovskij V, Van Peer A. A model with separate hepato-portal compartment (« first-pass » model): fitting to plasma concentration-time profiles in humans. Pharm Res. févr 1997;14(2):230-7.

41. Peigné S, Fouliard S, Decourcelle S, Chenel M. Model-based approaches for ivabradine development in paediatric population, part II: PK and PK/PD assessment. J Pharmacokinet Pharmacodyn. févr 2016;43(1):29-43.

42. Dieks J-K, Klehs S, Müller MJ, Paul T, Krause U. Adjunctive ivabradine in combination with amiodarone: A novel therapy for pediatric congenital junctional ectopic tachycardia. Heart Rhythm. 2016;13(6):1297-302.

43. Delle Donne G, Rosés Noguer F, Till J, Salukhe T, Prasad SK, Daubeney PEF. Ivabradine in Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: Preliminary Experience in Children. Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv. févr 2018;18(1):59-63.

44. Bonnet D, Berger F, Jokinen E, Kantor PF, Daubeney PEF. Ivabradine in Children With Dilated Cardiomyopathy and Symptomatic Chronic Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 5 sept 2017;70(10):1262-72.

45. Fleming S, Thompson M, Stevens R, Heneghan C, Plüddemann A, Maconochie I, et al. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. Lancet Lond Engl. 19 mars 2011;377(9770):1011-8.

46. Chemla D, Hébert JL, Coirault C, Zamani K, Suard I, Colin P, et al. Total arterial compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans. Am J Physiol. févr 1998;274(2 Pt 2):H500-505.

47. Ista E, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT « behavior » scale. Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc. janv 2005;6(1):58-63.

48. Childs C. Metabolic rate at rest and during sleep in a thermoneutral environment. Arch Dis Child. mai 1993;68(5):658-61.

49. Chioléro R, Flatt JP, Revelly JP, Jéquier E. Effects of catecholamines on oxygen consumption and oxygen delivery in critically ill patients. Chest. déc 1991;100(6):1676-84.

50. Kulka PJ, Tryba M. Inotropic support of the critically ill patient. A review of the agents. Drugs. mai 1993;45(5):654-67.

51. Link A, Reil JC, Selejan S, Böhm M. Effect of ivabradine in dobutamine induced sinus tachycardia in a case of acute heart failure. Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc. août 2009;98(8):513-5.

52. Roubille F, Lattuca B, Busseuil D, Leclercq F, Davy J-M, Rhéaume E, et al. Is ivabradine suitable to control undesirable tachycardia induced by dobutamine in cardiogenic shock treatment? Med Hypotheses. août 2013;81(2):202-6.

53. Cavusoglu Y, Mert U, Nadir A, Mutlu F, Morrad B, Ulus T. Ivabradine treatment prevents dobutamine-induced increase in heart rate in patients with acute decompensated heart failure. J Cardiovasc Med Hagerstown Md. sept 2015;16(9):603-9.

54. Gallet R, Ternacle J, Damy T, Guendouz S, Bremont C, Seemann A, et al. Hemodynamic effects of Ivabradine in addition to dobutamine in patients with severe systolic dysfunction. Int J Cardiol. 20 sept 2014;176(2):450-5.

55. Vitale D, De Santis V, Guarracino F, Fontana A, Pellegrini F, Tritapepe L. Use of ivabradine in catecholamine-induced tachycardia after high-risk cardiac surgery. Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc. déc 2010;99(12):853-5.

56. Nguyen LS, Squara P, Amour J, Carbognani D, Bouabdallah K, Thierry S, et al. Intravenous ivabradine versus placebo in patients with low cardiac output syndrome treated by dobutamine after elective coronary artery bypass surgery: a phase 2 exploratory randomized controlled trial. Crit Care Lond Engl. 17 août 2018;22(1):193.

57. Fan D, Soei LK, Sassen LM, Krams R, Verdouw PD. Mechanical efficiency of stunned myocardium is modulated by increased afterload dependency. Cardiovasc Res. mars 1995;29(3):428-37.

58. Schulz R, Rose J, Post H, Skyschally A, Heusch G. Less afterload sensitivity in short-term hibernating than in acutely ischemic and stunned myocardium. Am J Physiol Heart Circ Physiol. sept 2000;279(3):H1106-1110.

59. Monnet X, Ghaleh B, Colin P, de Curzon OP, Giudicelli JF, Berdeaux A. Effects of heart rate reduction with ivabradine on exercise-induced myocardial ischemia and stunning. J Pharmacol Exp Ther. déc 2001;299(3):1133-9.

60. Vatner SF, McRitchie RJ, Braunwald E. Effects of dobutamine on left ventricular performance, coronary dynamics, and distribution of cardiac output in conscious dogs. J Clin Invest. mai 1974;53(5):1265-73.

61. Custodis F, Baumhäkel M, Schlimmer N, List F, Gensch C, Böhm M, et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Circulation. 6 mai 2008;117(18):2377-87.

62. Miranda ML, Balarini MM, Balthazar DS, Paes LS, Santos M-CS, Bouskela E. Ivabradine Attenuates the Microcirculatory Derangements Evoked by Experimental Sepsis. Anesthesiology. 2017;126(1):140-9.