

Maturation normale et altérée du contrôle cardiaque du nouveau-né

Normal and changed Heart rate maturation of the neonate

H. Patural*, G. Teyssier, V. Pichot, J.-C. Barthelemy

Unité de soins intensifs et néonatalogie, Pôle Mère - Enfant, Hôpital Nord,
Centre Hospitalo-universitaire. 42055 Saint-Étienne cedex 2, France

Disponible en ligne sur

 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : rythme cardiaque, système nerveux autonome, nouveau-né

L'intérêt suscité par l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) n'a cessé de croître depuis que des liens étroits avec l'activité du système nerveux autonome (SNA) ont été démontrés. Cet outil, puissant facteur prédictif de mortalité cardiaque et de morbidité liée au vieillissement, au diabète, à l'hypertension artérielle, permet également à l'autre extrémité de la vie d'évaluer l'état du contrôle autonome cardiaque et par conséquent du bien être fœtal ou néonatal. La maturation physiologique (et asymétrique) des systèmes de régulation autonome cardiaque, débute dès la vie fœtale et se poursuit dans l'enfance. Le fait que cette maturation puisse être perturbée par une naissance prématurée ou par d'autres facteurs surajoutés, nous questionne non seulement sur l'origine de cette dysfonction mais également sur ses conséquences pour la surveillance du nourrisson.

Des outils non invasifs d'évaluation du contrôle autonome cardiaque

En condition de recueil standardisé (sommeil calme, environnement stable), tous les outils validés d'évaluation de la VFC (Task Force) reposent sur un traitement mathématique de la suite RR [n], signal discret et volumineux (environ 200 000 valeurs pour un ECG néonatal de 24 h). Ce signal est soumis dans le temps à d'importantes fluctuations et présente ainsi une certaine « variabilité » (fig. 1a). Schématiquement, l'activité parasympathique (du fait de la demi-vie courte de l'acétylcholine) détermine des variations rapides de la VFC dans le sens d'un ralentissement cardiaque, alors que l'activité orthosympathique (demi-vie et synthèse plus longue de la noradrénaline) produit des variations plus lentes de VFC. Il est alors possible de caractériser cette suite RR (représentant l'inverse de la fréquence cardiaque instantanée) par des indices statistiques dans le domaine « temporel », ou des indices spectraux dans le domaine « fréquentiel ». Notre équipe pour sa part a particulièrement développé l'analyse fréquentielle par la transformée en ondelettes [1,2], destinée à l'analyse des signaux non stationnaires comprenant des ruptures et des discontinuités. Cette méthode permet un suivi instantané des évolutions des indices de VFC et des situations de brusques variations autonomiques comme par exemple une phase transitionnelle de sommeil

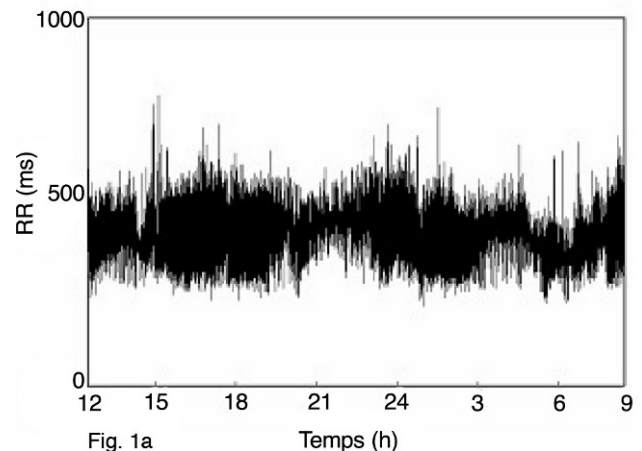


Fig. 1a Temps (h)

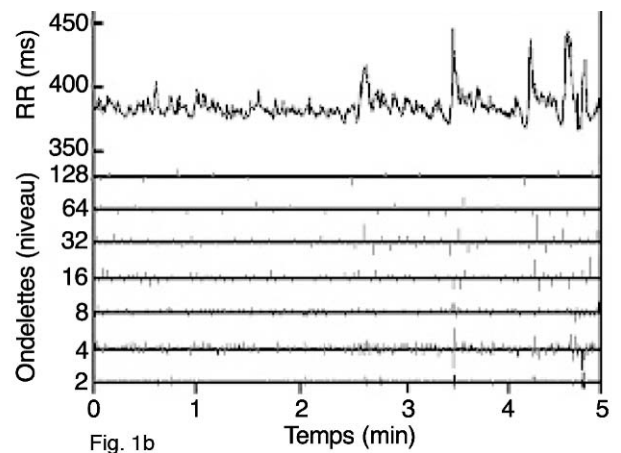


Fig. 1b

Fig. 1. Variabilité sinusale cardiaque chez un nouveau-né sain.

1a : Suite RR au cours d'une période de 21 heures (Holter). RR représente la durée (ms) entre deux ondes R successives repérées à partir de l'électrocardiogramme. La suite RR représente donc l'inverse de la fréquence cardiaque instantanée.

1b : Analyse fréquentielle (ondelettes) d'une suite RR, sur une période non stationnaire de 5 minutes lors d'une phase transitionnelle de sommeil : on notera en sommeil agité, une fréquence cardiaque moins stable (modification des distances RR), et une activité parasympathique (nombre de coefficients d'ondelettes sur les niveaux 2 et 4) et sympathique (nombre de coefficients d'ondelettes sur les niveaux 8 et supérieurs) augmentées.

* Auteur correspondant.
e-mail : hugues.patural@chu-st-etienne.fr

(fig. 1b). La décomposition en ondelettes nécessite une fonction « mère » régulière et définie, ainsi que ses dérivées, construites par dilatation et translocation, constituant les ondelettes de base. L'analyse consiste à faire glisser le long de la suite RR des fenêtres de différentes largeurs (correspondant aux niveaux ou gammes de différentes fréquences) et à mesurer les coefficients d'ondelettes. Le nombre de coefficients obtenus par niveau reflète l'activité parasympathique (niveaux 2, 4) ou orthosympathique (niveaux 8, 16 et supérieurs).

Approche maturative du contrôle autonome du nouveau-né prématuré ou à terme

Ces techniques de mesure de VFC sont applicables au nouveau-né mais plus difficilement au fœtus, du fait des difficultés du recueil battement à battement du signal cardiaque fœtal : néanmoins les récentes approches de magnéto-cardiographie fœtale semblent très prometteuses [3], et permettront certainement de mieux appréhender le profil fœtal de maturation autonome. Les neurorécepteurs des structures efférentes du SNA (comme le cœur) sont présents et fonctionnels très tôt au cours du développement (6-7 SA), alors que la production de neurotransmetteurs (cholinestérase présente dès la 8e SA) est plus tardive. La vitesse de maturation fœtale des 2 voies autonomes est asymétrique, probablement plus rapide pour le système parasympathique, ce qui pourrait expliquer la prédominance vagale à la naissance et jusqu'aux premiers mois de vie. Cette maturation va se poursuivre plusieurs années chez l'enfant mais pour le nouveau-né, 37 semaines de développement fœtal semblent nécessaires, pour

qu'un seuil satisfaisant soit atteint, en deçà duquel la régulation homéostasique et cardiorespiratoire par le SNA pourrait être défaillante. En cas de naissance prématurée quel que soit le terme, nous avons pu observer dans différentes études [1,2] un important déficit fonctionnel des 2 composantes parasympathiques et orthosympathiques du SNA au moment du terme théorique de naissance (fig. 2). Le statut de prématuré pourrait ainsi modifier de manière significative le profil de maturation du SNA et pourrait faciliter chez l'enfant ex-prématuré une réponse cardiorespiratoire inadaptée lors d'un stress interne ou environnant, potentialisant le risque de mort inopinée (risque relatif augmenté par 5 à 7 dans cette population). Nous avons pu observer un rattrapage de cette dysfonction autonome pour l'enfant prématuré, dans les 2 premières années de vie [2]. Mais c'est bien la problématique d'une immaturité globale et persistante du contrôle autonome cardiaque (et non d'une prédominance vagale seule) dans cette population à risque, qui reste préoccupante pour le néonatalogiste, et qui devrait être explorée à un moment où une décision d'arrêt de monitoring avant retour à domicile doit être prise. Un suivi épidémiologique longitudinal de ces enfants permettrait de situer, selon l'âge gestationnel et les facteurs surajoutés, le temps réellement nécessaire au contrôle autonome cardiaque pour atteindre sa pleine maturité.

Autres facteurs possibles d'inadaptation du contrôle autonome cardiaque en période néonatale et pistes de recherche

La possibilité de formes congénitales ou acquises de dysfonctionnement de l'équilibre sympathovagal en période néonatale doit être évoquée indépendamment de la prématurité. Les neuropathies autonomiques congénitales à révélation néonatale précoce ou tardive sont rares mais doivent être recherchées : parmi elles, on distingue, les neuropathies héréditaires sensorielles et autonomiques dont la dysautonomie familiale de Riley-Day (instabilité vasomotrice et thermorégulation défectueuse, insensibilité à la douleur, anhidrose ou hyperhidrose, pupilles fixes et ulcères de cornée, hyporéflexie musculo-tendineuse et retard des acquisitions...), le syndrome d'Allgrove (*alacrima-achalasia-adrenal insufficiency-autonomic disorder*), la neuropathie sensorielle avec arthropathie des indiens Navajos, la maladie de Tangier, le syndrome Rett et les néoplasie endocrine multiple de type 2b.

Une immaturité transitoire (ou définitive) du contrôle autonome cardiaque peut être également favorisée par une certaine prédisposition génétique (variants). Ce point est conforté par de récentes études neuro-hormonales suggérant un hypofonctionnement prédéterminé des neurones sympathiques noradrénergiques provoquant des dysrégulations cardiorespiratoires au cours du sommeil [4], ou des anomalies des récepteurs sérotoninergiques (5-hydroxytryptamine ou 5-HT) identifiées au niveau du raphé, et du noyau arqué [5-7].

En dehors des pistes génétiques, d'autres facteurs sont avancés pour expliquer une anomalie du contrôle autonome en période néonatale. Au premier plan de ces facteurs, l'exposition prolongée du fœtus au monoxyde d'azote et à la nicotine, perturbe le développement au niveau du bulbe et des voies efférentes neurovégétatives, des canaux récepteurs GABA structuralement proches des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine et à la sérotonine 5HT-3. La variabilité cardiaque fœtale et néonatale mais

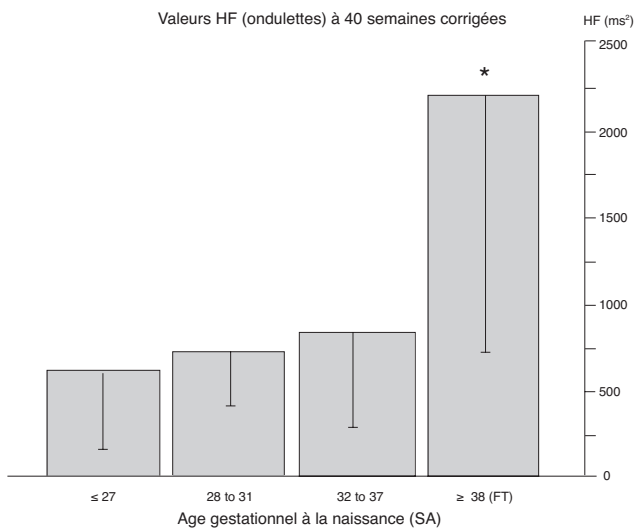


Fig. 2. Comparaison à 40 semaines corrigées, à partir d'Holters réalisés en sommeil calme, des valeurs hautes fréquences (HF en ms². Hz⁻¹ +/- SD) de VFC, de 3 groupes d'enfants prématurés (de ffl 27 SA à 37 SA, répartis selon leur âge gestationnel), par rapport à un groupe témoin d'enfants nés à terme (ffi 38SA) !. Il s'agit ici d'une analyse fréquentielle par la transformée en ondelettes où le nombre de coefficients obtenus sur les niveaux 2 et 4 reflète l'activité parasympathique HF. (*p < 0,01).

également le niveau de pression artérielle systolique de repos et la réponse baroréflexe sympathique semblent largement altérés par cette exposition nocive. D'autres mécanismes en lien avec la prématurité pourraient enfin favoriser un déficit du contrôle autonome cardiaque en période néonatale: des facteurs nutritionnels (L-carnitine) ou neuro-trophiques manquants, une boucle réflexe inflammatoire inadaptée [8], une hypostimulation des centres respiratoires végétatifs par la persistance du réflexe fœtal d'Hering-Breuer, un déficit portant sur des neuromédiateurs ou neuro-modulateurs (catécholamines, sérotonine, histamine, substance P, bêta-endorphines, mélatonine.) sont autant de possibilités à explorer. Enfin un excès de stress engendrant une hyperstimulation puis un « épuisement autonome » pourrait être le facteur aggravant principal de ce déficit de contrôle cardiaque en période néonatale.

Conclusion

Le niveau d'activité du SNA joue un rôle majeur dans la survie de l'individu à chaque extrémité de la vie. Un déficit congénital ou acquis du contrôle autonome cardiaque, en période néonatale, pourrait représenter un danger pour l'enfant et un facteur de risque de malaise grave.

Si l'abandon du monitoring cardiorespiratoire à domicile n'est pas remis en cause, une évaluation soignée du « capital » autonome des nouveau-nés prématurés par des outils non invasifs validés, doit permettre de cibler les enfants à risque en

sortie de service de néonatalogie. L'exploration des mécanismes sous-jacents qui déterminent la vulnérabilité cardiorespiratoire plus importante de certains enfants, doit se poursuivre.

Références

1. Patural H, Barthelemy JC, Pichot V, et al. Birth prematurity determines prolonged autonomic nervous system immaturity. *Clin Auton Res* 2004;14:391-5.
2. De Rogalski Landrot I, Roche F, Pichot V, et al. Autonomic nervous system activity in premature and full-term infants from theoretical term to 7 years. *Auton Neurosci* 2007;136:105-9.
3. Van Leeuwen P, Lange S, Geue D, et al. Heart rate variability in the fetus: a comparison of measures. *Biomed Tech* 2007;52:61-5.
4. Hilaire G. Endogenous noradrenaline affects the maturation and function of the respiratory network: possible implication for SIDS. *Auton Neurosci* 2006;126-127:320-31.
5. Weese-Mayer DE. Sudden infant death syndrome: is serotonin the key factor? *JAMA* 2006;296:2143-4.
6. Weese-Mayer DE, Ackerman MJ, Marazita ML, et al. Sudden Infant Death Syndrome: review of implicated genetic factors. *Am J Med Genet A* 2007;143:771-88.
7. Paterson DS, Trachtenberg FL, Thompson EG, et al. Multiple serotonergic brainstem abnormalities in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2006;296:2124-32.
8. Gallowitsch-Puerta M, Pavlov VA. Neuro-immune interactions via the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Life Sci* 2007;80:2325-9.