



Limiter les conséquences neurologiques des cardiopathies congénitales

UNE RECHERCHE SUBSIDIÉE PAR LE FONDS

| Docteur Claude LEROY, journaliste médical

Une étude innovante menée à la KU Leuven cherche à limiter les conséquences neurologiques des cardiopathies congénitales. La doctorante Liselotte Van Loo y contribue dans le cadre de sa thèse en pédiatrie.

Par définition présentes dès la naissance, les cardiopathies congénitales sont les malformations les plus fréquentes, touchant environ 8 bébés sur 1.000 naissances vivantes. Elles peuvent concerner les différentes structures du cœur, comme les **septums**¹, les valves, les ventricules ou les vaisseaux sanguins.

Les causes de ces anomalies sont diverses, allant des facteurs génétiques aux influences environnementales, comme l'exposition à certaines infections ou médicaments pendant la grossesse. De nombreuses cardiopathies congénitales peuvent être dépistées *in utero* grâce à l'échographie, mais certaines ne sont détectées qu'après la naissance, notamment lorsqu'un nourrisson présente une **cyanose**, des difficultés respiratoires ou un retard de croissance.

Le traitement des cardiopathies congénitales dépend fortement du type et de

la gravité de l'anomalie observée. Une intervention chirurgicale en période néonatale est nécessaire dans environ 25 à 50% des cas. Or, si la chirurgie cardiaque pédiatrique a bien progressé au cours des dernières décennies, améliorant la survie des enfants atteints de cardiopathie congénitale, ils n'en restent pas moins globalement exposés à des risques de complications à moyen et long terme, y compris des problèmes de croissance ou de développement neurologique.

Le risque de déficiences neurodéveloppementales concerne plusieurs domaines, dont les fonctions intellectuelles globales, la parole, le langage, les fonctions exécutives, la mémoire, la motricité globale et fine, ainsi que les **compétences visuo-spatiales**.

Les premières altérations apparaissent déjà pendant la grossesse. Le cerveau est plus petit, probablement en raison d'une altération de la circulation

¹ voir lexique en page 7

De nombreuses cardiopathies congénitales peuvent être détectées in utero grâce à l'échographie.



sanguine, qui entraîne un déficit en oxygène et en différents nutriments permettant au cerveau de bien se développer. A la naissance, d'autres lésions cérébrales (hémorragies, infarctus, lésions de la substance blanche) sont détectables par l'IRM chez 30 à 40 % des nouveau-nés porteurs d'une cardiopathie congénitale sévère. Ces atteintes peuvent survenir à différents moments du développement, que ce soit avant la naissance, durant la période néonatale ou en **période périopératoire**.

Par la suite, la douleur et l'administration difficilement évitable de certains médicaments peuvent continuer à influencer négativement le développement cérébral. Et comme la chirurgie corrective, bien nécessaire pour améliorer les chances de survie, ne peut pas remonter dans le temps pour annuler les conséquences passées des anomalies cardiaques, le nombre de lésions cérébrales observables peut atteindre 55 à 75 % après l'intervention. On observe d'ailleurs que ces nourrissons sont également assez sujets aux crises épileptiques en période périopératoire. Les mécanismes exacts à l'origine de ces différentes lésions ne sont pas encore complètement compris.

Mieux préciser les risques individuels des enfants

Au bilan, ce cumul possible de lésions touchant le cerveau en développement rend d'autant plus importante l'amélioration du suivi neurologique en période périopératoire, de manière à (ré)agir le plus rapidement si possible. Une des pistes suivies pour y parvenir consiste en la recherche de nouveaux **biomarqueurs** utilisables directement au chevet du petit patient, pour détecter les atteintes neuronales que ne mettent pas nécessairement en évidence l'imagerie médicale classique. Et c'est justement le but d'une étude soutenue par

le Fonds pour la Chirurgie Cardiaque, en espérant qu'un nouveau type de suivi neurologique plus spécifique permettra d'améliorer le pronostic des enfants.

Cette étude est menée par la KUL, et plus précisément par des médecins qui travaillent au sein du Département des Sciences Cardiovasculaires (Professeur Bjorn Cools) et du Département du Développement et de la Régénération (Professeures Katrien Jansen et Anneleen Dereymaeker, et la Docteure Liselotte Van Loo). Leur objectif est d'identifier « les facteurs de risque neurologiques et hémodynamiques périopératoires qui peuvent contribuer à des troubles du développement neurologique chez les nouveau-nés atteints de cardiopathies congénitales, en utilisant un neuromonitoring fonctionnel non invasif (EEG, NIRS) et un biomarqueur innovant, le cfDNA neuronal spécifique du cerveau.»

Quelques mots d'explication de cette phrase un peu complexe, pour comprendre la méthode utilisée :

1.l'acronyme EEG correspond à l'électroencéphalogramme. Dans cette étude, il servira à évaluer la maturation cérébrale fonctionnelle, l'organisation du sommeil et l'éventuelle activité épileptique. Un examen particulièrement utile, car il contribue à montrer un retard de maturation, une organisation anormale des cycles veille/sommeil et la présence de crises d'épilepsie, qui sont associés à un mauvais développement neurologique.

2.l'acronyme NIRS se rapporte à Near-InfraRed Spectroscopy soit, en français, une technique appelée spectroscopie dans le *proche infrarouge*. Appliquée sur la région fronto-pariétale (et plus précisément, dans



Soins intensifs après une opération cardiaque

cette étude, au cours de l'opération cardiaque), elle permet de déterminer la proportion de globules rouges oxygénés et désoxygénés, ce qui en fait une mesure de l'oxygénation sanguine au niveau cérébral.

Ces deux procédés vont être utilisés pour suivre le fonctionnement neurologique en phase périopératoire. Leur association avec les paramètres hémodynamiques (la pression artérielle, notamment) permettra d'évaluer l'hémodynamique cérébrale - autrement dit, comment la circulation sanguine varie au niveau du cerveau.

Deux mécanismes importants expliquent l'hémodynamique cérébrale : tout d'abord, l'*autorégulation cérébrale* (CAR), qui est la capacité à maintenir un débit sanguin cérébral (DSC) suffisant face aux variations de la pression de perfusion cérébrale, et ensuite, celle de *couplage neurovasculaire* (NVC). « Ce couplage fait référence à la capacité d'augmenter temporairement le DSC au niveau microscopique pour répondre à

une activité plus marquée des neurones», explique la Dr Liselotte Van Loo. Ces notions sont connues chez l'adulte, mais on sait que l'hémodynamique cérébrale diffère chez le nouveau-né, en raison du développement des réseaux neuronaux et vasculaires, ainsi que des besoins métaboliques spécifiques du cerveau en développement. Ce qu'on ignore par contre avec précision, c'est l'impact possible des problèmes de circulation sanguine au niveau cérébral chez les nouveau-nés porteurs d'une cardiopathie congénitale. Sur ce plan, l'équipe de chercheurs dispose d'un atout: elle a déjà validé globalement une méthode de quantification de la CAR et du NVC.

.....
Liselotte Van Loo espère trouver de nouveaux biomarqueurs utilisables au chevet du petit patient pour détecter les atteintes neuronales que l'imagerie classique ne peut mettre en évidence.

3. Le cfDNA neuronal spécifique est de l'ADN libre, provenant des neurones du cerveau, et qui peut être trouvé en dehors de ces cellules – notamment dans le sang. Il s'agit d'un biomarqueur de la mort des neurones, qui a déjà été étudié chez l'adulte dans un contexte d'AVC ou de lésions cérébrales acquises, comme des traumatismes. La quantité de cfDNA qu'on peut mesurer dans le sang reflète l'ampleur des lésions. A ce jour, son intérêt n'a pas encore été exploré chez le nouveau-né porteur de lésions cérébrales liées à une cardiopathie congénitale.

L'espoir d'un nouvel outil d'évaluation

Les chercheuses pensent que les nourrissons atteints de cardiopathies congénitales présentent une altération préopératoire de la maturation cérébrale fonctionnelle qui dépend du fonctionnement cardiaque observé. Elles comptent donc vérifier si leur capacité à s'adapter aux perturbations du NVC et de la CAR dépend du niveau

.....
15.000 €,
 c'est le montant accordé par
 le Fonds pour la Chirurgie Cardiaque
 à cette recherche prometteuse pour
 l'avenir des petits patients et ce,
 grâce au soutien de ses donateurs.
 Chaque don compte !

de dysmaturité cérébrale préopératoire (reflété par l'âge cérébral fonctionnel), en tenant compte des facteurs **confondants** possibles tels que la stabilité de la circulation sanguine ou hémodynamique et les effets de divers médicaments « comme les sédatifs et certains analgésiques qui peuvent notamment modifier la structure du sommeil », précise Liselotte Van Loo.

L'équipe souhaite également vérifier une seconde hypothèse : la quantité (et/ou son augmentation) de cfDNA neuronal spécifique du cerveau reflèterait aussi chez ces nouveau-nés les lésions neuronales et cérébrales, en corrélation avec l'IRM cérébrale et les mouvements généraux de l'enfant avant la sortie de l'hôpital, ainsi que son niveau de développement neurologique à 9 et à 24 mois suivant une échelle appelée *Bayley Scales of Infant Development-III* (BSID-III).

À partir de l'ensemble de ces résultats, les chercheuses espèrent pouvoir identifier les biomarqueurs précoces les plus pertinents du développement cérébral compromis par la cardiopathie. Ensuite, elles envisagent d'élaborer grâce à ces biomarqueurs un outil d'évaluation des risques neurologiques qui permettrait aux soignants de suivre ces enfants de manière plus précise sur le plan neurodéveloppemental. L'élaboration de cet outil ferait appel à des modèles d'apprentissage profond guidés par l'intelligence artificielle.

Dans une troisième phase, l'outil devra être validé en le confrontant aux mesures actuellement utilisées de manière standard (à savoir une échographie crânienne, une IRM cérébrale et l'évaluation du neuro-

développement clinique avant la sortie de l'hôpital). S'il est validé comme espéré, les chercheuses s'attèleront à l'élaboration de (nouvelles) **lignes directrices** pour un suivi neurodéveloppemental standardisé des enfants atteints de cardiopathie congénitale.

De nombreuses données à collecter et analyser

Sur le plan pratique, l'objectif consiste d'abord à inclure 200 petits patients dans l'étude pendant une période totale de 4 ans (de décembre 2023 à septembre 2027). Le recrutement est actuellement terminé. Ces enfants sont tous porteurs d'une cardiopathie congénitale nécessitant au moins une première opération cardiaque dans les 6 premiers mois de leur vie, opération qui est effectuée aux Hôpitaux universitaires de Louvain (KU Leuven).

L'évaluation aura lieu à 4 moments: préopératoire, **peropératoire**, dans l'immédiat postopératoire, et pendant la période de stabilité avant la sortie de l'hôpital. Les chercheuses viseront à obtenir au moins 4 heures de données consécutives à chacun de ces moments, de manière à ce qu'elles soient représentatives.

Le recrutement des jeunes patients avance bien : « A la mi-avril de cette année, nous en étions à la moitié du nombre requis », se réjouit Liselotte Van Loo. « Je pense qu'il sera atteint à la fin de l'année ou début 2026, et il ne restera alors plus qu'à effectuer le suivi. Les résultats définitifs devraient pouvoir être disponibles fin 2027, mais nous pourrions disposer de résultats intermédiaires d'ici quelques mois pour la première moitié des enfants. » ■



Caresse maternelle (1891) de Mary Cassatt.

UN PEU DE VOCABULAIRE

Septum

Cloison séparant les cavités gauche et droite du cœur. Il existe aussi un septum interauriculaire et un septum interventriculaire.

Cyanose

Coloration légèrement bleutée de la peau et des muqueuses comme les lèvres, associée à une désoxygénation du sang.

Compétences visuo-spatiales

L'ensemble des processus cérébraux permettant de comprendre l'espace autour de soi et de se le représenter en deux ou trois dimensions.

Période périopératoire

La période qui va généralement de quelques jours avant à quelques jours après une intervention chirurgicale.

Période peropératoire

La période dite *peropératoire* est celle de l'intervention.

Biomarqueur

Caractéristique biologique (par exemple au niveau sanguin, ou en radiologie) qui reflète un processus en action (normal ou pathologique).

Facteurs confondants

Aussi appelés *facteurs de confusion*, il s'agit de données qui peuvent fausser les conclusions d'une étude si elles ne sont pas prises en compte. Exemple : une étude sur l'hypertension qui porterait sur un médicament mais ne tiendrait pas compte de la consommation de sel des participants à l'étude.

Lignes directrices

En médecine, recommandations visant à guider la prise en charge d'une maladie par les soignants.

EN RÉSUMÉ

Malgré les progrès réalisés en chirurgie cardiaque chez les enfants notamment, les cardiopathies congénitales restent une cause majeure d'altération du développement neurologique.

Une équipe de la KU Leuven réalise actuellement une étude pour rechercher des biomarqueurs non invasifs permettant de repérer plus sûrement (et plus rapidement) les nourrissons présentant une telle cardiopathie et qui seraient les plus à risque de retard de développement.

Rendez-vous fin 2027 pour les résultats de cette étude innovante qui, d'après les chercheuses, « pourrait contribuer à une meilleure compréhension des mécanismes en jeu dans les lésions cérébrales subies par ces enfants, ainsi que permettre un meilleur suivi et une amélioration de leur prise en charge. »

Voir grandir les enfants



Docteur Liselotte Van Loo, KU Leuven

Liselotte Van Loo a 25 ans et termine sa spécialisation en pédiatrie à la KU Leuven. Dans sa pratique clinique, elle accorde une importance toute particulière à une approche globale, qui va au-delà du seul diagnostic cardiaque, afin de soutenir le plein potentiel de développement de chaque enfant.

OBJECTIF CŒUR Docteur Van Loo, pourquoi avoir choisi la pédiatrie ?

...✦ Liselotte Van Loo : Les enfants ne sont pas des adultes miniatures : ils fonctionnent de manière totalement différente et leur capacité de récupération et de croissance leur permet, avec l'accompagnement nécessaire, d'aller beaucoup plus loin qu'un adulte qui vivrait la même chose. La pédiatrie s'intéresse à « l'enfant dans sa globalité », plus qu'au fonctionnement de l'organe problématique. J'aime ce point de vue, et l'étude à laquelle je participe est née de la constatation clinique que le développement des enfants atteints de malformations cardiaques congénitales n'est pas toujours optimal. En accordant plus

d'attention à l'enfant avant, pendant et après la chirurgie plutôt qu'à la pathologie, nous espérons mieux identifier les problèmes et mieux informer les parents sur les conséquences possibles de la malformation cardiaque. Cela permet également de réagir plus rapidement en cas de profil de risque neurologique anormal : l'initiation précoce d'un conseil ou d'une thérapie garantit un meilleur résultat à long terme.

O.C. Qu'est-ce qui vous plaît dans cette discipline ?

...✦ L. Van Loo : C'est magnifique de voir les enfants grandir : lorsque vous les voyez revenir après un parcours difficile autour de la naissance, et qu'ils vont bien, qu'ils apprennent, éventuellement avec le soutien nécessaire, c'est une immense satisfaction.

O.C. Qu'est-ce qui est le plus difficile dans votre pratique ?

...✦ L. Van Loo : En raison de la spécificité du groupe de patients, nous rencontrons généralement les parents à l'un des moments les plus difficiles de leur vie, à

savoir peu après la naissance de leur enfant gravement malade. Lorsque nous leur expliquons les enjeux de l'étude, les parents peuvent prendre une décision éclairée quant à leur participation.

O.C. Quelles sont les qualités requises pour devenir un bon chercheur ?

...✦ L. Van Loo : Dans un essai clinique, il est important d'avoir l'esprit ouvert. Parfois, vous avez un projet de recherche tout tracé, mais en cours de route, vous rencontrez des résultats intéressants qui peuvent orienter votre projet dans une autre direction. Si vous vous en tenez trop au plan initial, vous risquez de manquer une occasion importante d'apprendre quelque chose de nouveau.

O.C. Si vous n'aviez pas été médecin, quel autre métier auriez-vous exercé ?

...✦ L. Van Loo : Si je n'étais pas médecin, j'ouvrerais un petit magasin où l'on peut acheter des cupcakes et des gâteaux. Une de ces boutiques où il y a beaucoup trop de rose. J'adore cuisiner pour me détendre, alors quoi de mieux que d'en faire son métier ? ■