



UNIVERSITÉ DE LILLE

UFR3S-MÉDECINE

Année : 2025

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Incrémentation thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque pédiatrique : évaluation des pratiques lilloises

Présentée et soutenue publiquement le 28 avril 2025 à 16 heures
au Pôle Formation
par **Louise CANOVI**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Stéphane LETEURTRE

Assesseurs :

Madame le Docteur Olivia DOMANSKI-CHATILLON

Madame le Docteur Charlotte PORDES

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Alexandre DELARUE

AVERTISSEMENT

L'université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Liste des figures	1
Liste des tableaux	2
Liste des abréviations.....	3
Introduction	4
I - Définition	4
II - Données épidémiologiques.....	6
III - Moyens d'évaluation	8
1. Clinique.....	8
2. NT-proBNP	9
3. Echocardiographie	13
4. Electrocardiogramme.....	14
5. Radiographie de thorax.....	15
IV - Traitements et prise en charge	15
1. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II.....	17
2. Les bêta-bloquants	19
3. Les anti-aldostérones.....	20
4. L'association SACUBITRIL/VALSARTAN (Entresto)	20
5. Autres traitements.....	21
a. La DIGOXINE	21
b. L'IVABRADINE	22
c. Les inhibiteurs de SGLT2	22
6. Diurétiques de l'anse	22
7. Le LEVOSIMENDAN	23
8. Greffe cardiaque	23
V - Méthode d'incrémentation lilloise.....	23
VI - Objectifs de l'étude	25
Méthode	26
I – Etude prospective.....	26
1. Recueil de données	26
a. Méthode de référence de dosage du NT-proBNP par le laboratoire de biochimie du CHU de Lille.....	26
b. Méthode testée de dosage « rapide » du NT-proBNP	27

c.	Données recueillies pour l'étude de corrélation	28
2.	Analyses statistiques	28
II –	Etude rétrospective	30
1.	Recueil de données	31
a.	Données cliniques.....	31
b.	Données thérapeutiques.....	31
c.	Données biologiques	32
d.	Données échocardiographiques	32
e.	Evènements cardiologiques majeurs	32
f.	Evènements indésirables liés à l'incrémentation thérapeutique.....	33
2.	Analyses statistiques	33
Résultats	35
I –	Partie prospective.....	35
1.	Population	35
2.	Analyse du temps de rendu des résultats	35
3.	Analyse de la corrélation entre la méthode laboratoire et la méthode « rapide ».....	35
4.	Analyse de précision du test diagnostic	36
5.	Analyse de la cinétique de variation entre les deux méthodes	37
II –	Partie rétrospective	39
1.	Description de la population initiale.....	39
2.	Description par incrémentation	40
3.	Evaluation des modalités d'incrémentations lilloises	43
4.	Evaluation des événements indésirables liés aux incréments thérapeutiques.....	44
5.	Recherche de facteurs de risque de survenue d'un événement iatrogénique	46
6.	Description des incréments par patients et devenir.....	48
7.	Evènements iatrogéniques et profil de risque des patients.....	49
a.	Dans cette population, sur le plan clinique.....	49
b.	Dans cette population, sur le plan échographique	50
c.	Dans cette population, sur le plan biologique.....	50
8.	Évolution des patients après incrémentation thérapeutique.....	52
Discussion	58

I – Evaluation des pratiques de l’incrémentation thérapeutique au CHU de Lille	58
1. Etude de corrélation.....	59
2. Evénements indésirables liés aux incrémentations thérapeutiques	62
3. Analyse des événements iatrogéniques	63
4. Identification des facteurs de risque d’événement iatrogénique secondaire à une incrémentation thérapeutique	63
a. En fonction du type d’incrémentation thérapeutique	64
b. Selon le statut clinique du patient lors de l’incrémentation.....	64
c. Selon les données anthropologiques, biologiques et échocardiographiques au diagnostic.....	65
5. Définir les modalités d’incrémentation thérapeutique.....	65
II – Evolution et devenir des patients après incrémentation thérapeutique	66
III – Limites de notre travail	68
Conclusion	69
Bibliographie	71

Liste des figures

Figure 1 – Dysfonctions d'organes, lésions et défaillances dans l'insuffisance cardiaque aigüe : de la physiopathologie au diagnostic et à la prise en charge (1)

Figure 2 – Causes de l'insuffisance cardiaque pédiatrique : anomalies anatomiques et fonctionnelles (2)

Figure 3 – Clivage enzymatique du proBNP en NT-proBNP et BNP (3)

Figure 4 – La fonction endocrine du cœur (4)

Figure 5 – Taux de NT-proBNP en fonction de l'âge chez l'enfant (5)

Figure 6 – Evolution du NT-proBNP en fonction de l'âge (6)

Figure 7 – Utilisation de l'automate du laboratoire LumiraDx® (7)

Figure 8 - Recommandations ESC 2021 sur le traitement médical de l'insuffisance cardiaque systolique (54)

Figure 9 – Activation du système neurohormonal dans l'insuffisance cardiaque (8)

Figure 10 – Mécanisme d'action des IEC et ARAII

Figure 11 – Mécanisme d'action de l'Entresto

Figure 12 – Modèle logarithmique des valeurs de NT-proBNP en fonction de l'âge en jours de vie

Figure 13 – Courbe de corrélation linéaire du dosage du NT-proBNP entre la méthode de référence et la méthode « rapide »

Figure 14 – Cinétique de variation des valeurs de NT-proBNP chez un même patient entre les deux méthodes

Figure 15 – Proportion de l'ensemble des événements iatrogéniques ou non

Figure 16 – Répartition des événements iatrogéniques dans notre cohorte

Figure 17 – Boîte à moustaches de l'évolution des valeurs du NT-proBNP avant/après incrémentation thérapeutique

Figure 18 – Boîte à moustaches de l'évolution de la FEVG avant/après incrémentation thérapeutique

Figure 19 – Boîte à moustaches de l'évolution du Z-score du DTDVG avant/après incrémentation thérapeutique

Figure 20 – Evolution de la dysfonction du ventricule droit avant/après incrémentation thérapeutique

Figure 21 – Evolution de la fuite mitrale avant/après incrémentation thérapeutique

Liste des tableaux

Tableau 1 - Signes cliniques de l'insuffisance cardiaque aigüe et chronique en période néonatale et chez le grand enfant

Tableau 2 - Valeurs du NT-proBNP en fonction de l'âge

Tableau 3 - Tableau de contingence laboratoire-méthode « rapide »

Tableau 4 - Type de prélèvements réalisés à plusieurs reprises chez 12 patients

Tableau 5 - Description de la population des 54 patients inclus

Tableau 6 - Description de la population par incrémentation

Tableau 7 - Description de la population sur le plan thérapeutique

Tableau 8 - Survenue d'événements iatrogéniques et types

Tableau 9 - Evénements iatrogéniques selon le type d'incrémentations

Tableau 10 - Evénements iatrogéniques selon la clinique

Tableau 11 - Comparaison en début d'incrémentations des profils des patients entre ceux ayant présenté un événement iatrogénique et ceux n'en ayant pas présenté

Tableau 12 - Comparaison de la clinique avant/après incrémentation

Tableau 13 - Comparaison du NT-proBNP avant/après incrémentation

Tableau 14 - Comparaison de la FEVG avant/après incrémentation

Tableau 15 - Comparaison du Z-score avant/après incrémentation

Tableau 16 - Comparaison de la dysfonction VD avant/après incrémentation

Tableau 17 - Comparaison de la fuite mitrale avant/après incrémentation

Liste des abréviations

ANP : peptide natriurétique de type A

ARAI : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

BNP : peptide natriurétique de type B

CHU : centre hospitalier universitaire

CMD : cardiomyopathie dilatée

CMH : cardiomyopathie hypertrophique

DS : dérivation standard

DTDVG : diamètre télédiastolique du ventricule gauche

ECG : électrocardiogramme

Fc : fréquence cardiaque

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

FR : fraction de raccourcissement

IC : intervalle de confiance à 95%

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

J : jour

kg : kilogramme

mg : milligramme

ml : millilitre

mm : millimètre

NT-proBNP : fragment N-terminal du peptide natriurétique de type B

OR : Odds ratio

RGPD : règlement général sur la protection des données

SC : surface corporelle

SGLT2 : sodium-glucose cotransporteur 2

SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone

TAPSE : excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide

VD : ventricule droit

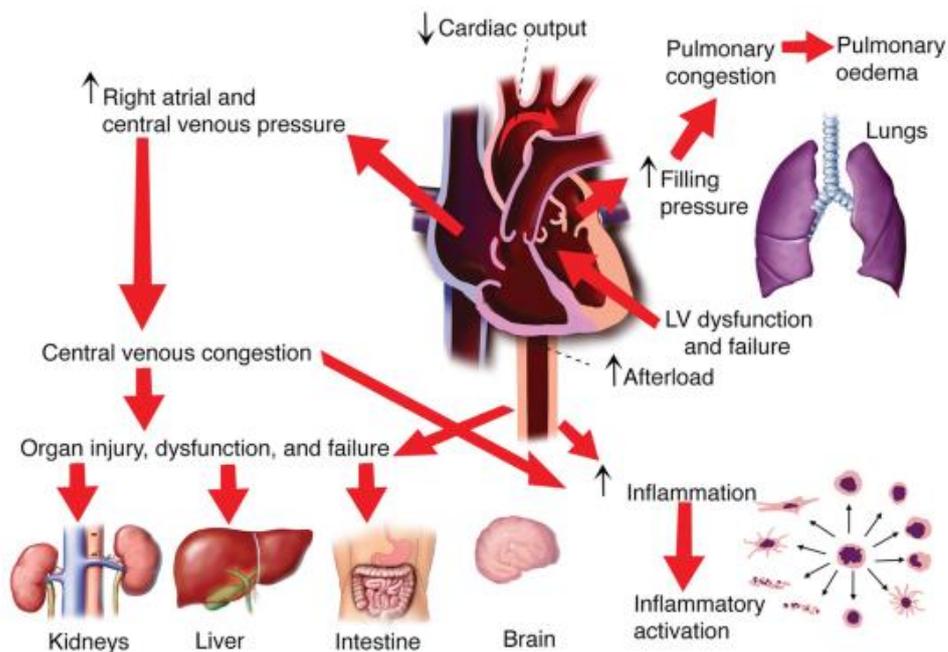
Introduction

I - Définition

L'insuffisance cardiaque en population pédiatrique, contrairement à la population adulte, est une entité rare.

Elle correspond à une incapacité du muscle cardiaque à assurer un débit sanguin suffisant à la circulation systémique et pulmonaire, pour maintenir la fonction de base des organes, à des régimes de pression et de volume normaux.

Il en résulte une série de modifications neuro-hormonales physiologiques et adaptatives, permettant initialement de compenser la baisse du débit cardiaque mais étant responsables à long terme d'effets délétères (rénal, hépatique, gastro-intestinal, cérébral et pro-inflammatoire) (figure 1).



Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC)

Figure 1 – Dysfonctions d'organes, lésions et défaillances dans l'insuffisance cardiaque aiguë : de la physiopathologie au diagnostic et à la prise en charge (1)

L'insuffisance cardiaque peut être aiguë et/ou chronique, systolique et/ou diastolique. Elle associe de nombreuses anomalies de la structure ou de la fonction du cœur.

L'insuffisance cardiaque systolique se différencie de l'insuffisance cardiaque diastolique principalement par l'évaluation, à l'aide de l'imagerie, de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG).

On définit ainsi l'insuffisance cardiaque systolique par une FEVG < 50% (9) avec deux sous-catégories :

- Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection du ventricule gauche modérément altérée c'est-à-dire comprise entre 41% et 49%
- Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection du ventricule gauche altérée c'est-à-dire strictement inférieure à 41%

L'insuffisance cardiaque systolique est, en général, associée à une altération de la fonction diastolique.

L'insuffisance cardiaque peut aussi être à fraction d'éjection conservée (ou diastolique), c'est-à-dire avec une fraction d'éjection du ventricule gauche supérieure ou égale à 50%. Dans ce cas, il existe une anomalie cardiaque intrinsèque responsable d'une augmentation isolée des pressions de remplissage et sera traduite sur le plan clinique par la présence de signes d'insuffisance cardiaque, sur le plan biologique par une augmentation des enzymes cardiaques qu'est le NT-proBNP et sur le plan échocardiographique par des stigmates d'élévation des pressions de remplissage des cavités ventriculaires.

Chez l'enfant, les causes d'insuffisance cardiaque systolique sont variées. Dans les pays développés, les causes les plus fréquentes sont les cardiopathies congénitales représentées par des anomalies anatomiques, et plus rarement, les cardiomyopathies liées à des anomalies fonctionnelles intrinsèques du myocarde et notamment des anomalies du sarcomère (en grande majorité, des cardiomyopathies dilatées) (figure 2). Dans les deux cas, elles peuvent entraîner un trouble de la contractilité du muscle cardiaque et une surcharge du cœur en volume ou en pression.

Congenital heart disease	Structurally normal heart
Pressure overload <ul style="list-style-type: none"> • Aortic stenosis • Aortic coarctation • Hypoplastic left heart syndrome • Interrupted aortic arch 	Primary cardiomyopathy <ul style="list-style-type: none"> • Dilated • Hypertrophic • Restrictive • Arrhythmogenic right ventricular dysplasia • Non-compaction
Volume overload <ul style="list-style-type: none"> • Large left-to-right shunt <ul style="list-style-type: none"> ◦ VSD ◦ Complete common AV canal ◦ TAPVR • Valvular dysfunction <ul style="list-style-type: none"> ◦ Mitral or aortic regurgitation ◦ Tricuspid regurgitation ◦ Ebstein anomaly ◦ Free pulmonary regurgitation after tetralogy of Fallot repair ◦ Failed single ventricle physiology 	Secondary/Acquired cardiomyopathy <ul style="list-style-type: none"> • Myocarditis • Infective • Ischemic (Kawasaki disease) • Arrhythmia-induced (tachycardia, heart block) • Hypertensive • Toxin-mediated (anthracycline) • Metabolic • High-output heart failure (anemia, large AVM)
Coronary abnormality <ul style="list-style-type: none"> • ALCAPA • Coronary ostial atresia • Coronary ostial stenosis/obstruction after arterial switch operation for transposition of the great arteries 	Rheumatic heart disease

ALCAPA Anomalous left coronary artery from the pulmonary artery, AV Atrioventricular, AVM Arterio-venous malformation, TAPVR Total anomalous pulmonary venous return, VSD Ventricular septal defect

Figure 2 – Causes de l'insuffisance cardiaque pédiatrique : anomalies anatomiques et fonctionnelles (2)

Le pronostic de l'insuffisance cardiaque est principalement lié à l'âge au moment du diagnostic avec une mortalité plus élevée chez les nourrissons de moins d'un mois (10), en revanche la morbidité est plus élevée chez les enfants de plus de 3 ans en comparaison à la population néonatale (10). Le pronostic est également lié à la cause et à la sévérité de la cardiopathie (fuite mitrale, dysfonction ventriculaire droite, hypertension pulmonaire...), au mode de présentation et d'entrée dans la maladie (10).

II - Données épidémiologiques

Les cardiopathies congénitales peuvent être diagnostiquées avant ou après la naissance. Du fait de meilleures performances du diagnostic anténatal grâce à l'échographie et d'une amélioration de la prise en charge néonatale, les décès en période néonatale et les interruptions de grossesse sont réduits (11,12). L'incidence des cardiopathies congénitales progresse donc ainsi que l'espérance de vie des patients.

La prévalence de l'insuffisance cardiaque à l'âge adulte est d'environ 1/1 000 (9).

Chez l'enfant, les cardiopathies congénitales représentent 1% des naissances vivantes (12,13). Une minorité des cardiopathies congénitales présenteront une insuffisance cardiaque (environ 20%) (2).

Les cardiomyopathies sont des pathologies rares chez l'enfant avec une incidence évaluée à 1,1-1,5/100 000 par an (14,15). Chez l'enfant de moins de 1 an, l'incidence annuelle est supérieure et évaluée à 8,34/100 000 (15). Les formes les plus fréquentes sont la cardiomyopathie dilatée et la cardiomyopathie hypertrophique (9,13,14). Les autres formes que sont la cardiomyopathie restrictive, la non-compaction du ventricule gauche ou la dysplasie arythmogène du ventricule droit sont rares. Leur pronostic dépend de l'étiologie et de l'âge de présentation.

Bien que chez l'adulte l'insuffisance cardiaque ait fait l'objet de nombreuses recherches, l'incidence et la prévalence chez l'enfant sont moins bien caractérisées. Les chercheurs décrivent une large gamme d'incidence, allant de 0,87/100 000 au Royaume-Uni et en Irlande à 7.4/100 000 à Taïwan ou encore 83.3/100 000 en Espagne (16). La prévalence de l'insuffisance cardiaque associée aux cardiomyopathies varie de 36.1% au Japon à 79% aux Etats-Unis et celle associée à une cardiopathie congénitale varie de 8% en Norvège à 82.2% au Nigéria (16). Les incidences et prévalences varient fortement notamment en fonction des pays, mais aussi des régions, des causes identifiées et de l'âge des patients pédiatriques (16).

L'insuffisance cardiaque représente une morbidité, une mortalité et des coûts financiers non négligeables (1 milliard de dollars en 2009 aux Etats-Unis) (9). Ces coûts peuvent être en lien avec les hospitalisations itératives (11 000 à 14 000 enfants par an aux USA) pour la prise en charge étiologique, l'incrémentation thérapeutique, la prise en charge des complications de la maladie (décompensation cardiaque, rénale, hépatique, arythmie...) ou encore avec la mise en place de thérapeutiques ultimes telles que les assistances cardiaques ou la transplantation.

Le taux de mortalité hospitalière est estimé entre 7 et 26% (17). La grande majorité des admissions pour insuffisance cardiaque est représentée à 64% par les nourrissons chez les moins de 18 ans (17).

Le nombre de patients atteints en population pédiatrique est bien moindre que chez l'adulte dans les pays développés, en revanche, les taux de mortalité, les durées d'hospitalisation et les coûts sont nettement plus importants (17).

III - Moyens d'évaluation

1. Clinique

Le diagnostic de l'insuffisance cardiaque est avant tout clinique, avec des signes souvent peu spécifiques chez l'enfant et différents de ceux observés chez l'adulte.

Généralement, les signes sont francs chez l'adulte ou le grand enfant et plus frustes en période néonatale ou chez le petit enfant (tableau 1).

Population	Période néonatale/petit enfant	Période grand-enfant/adolescent/adulte
<u>Insuffisance cardiaque aigüe</u>	<p><u>Signes fonctionnels :</u> Polypnée, toux, hypersudation, mauvaise prise alimentaire. Viroses fréquentes.</p> <p><u>Signes cliniques :</u> Polypnée, signes de lutte respiratoires, sibilants, hypersudation, mauvaise prise alimentaire, hépatomégalie, tachycardie, mauvaise perception des pouls, extrémités froides, oligurie...</p>	<p><u>Signes fonctionnels :</u> Dyspnée, toux chronique, asthénie, œdèmes des membres inférieurs, hépatalgie d'effort.</p> <p><u>Signes cliniques :</u> -insuffisance cardiaque droite : œdèmes des membres inférieurs, reflux hépato-jugulaire ou turgescence jugulaire, hépatomégalie, hépatalgie. -insuffisance cardiaque gauche : dyspnée, polypnée, orthopnée, crépitants bilatéraux.</p>
<u>Insuffisance cardiaque chronique</u>	<p><u>Signes fonctionnels :</u> Viroses fréquentes. Cassure pondérale. Toux chronique.</p> <p><u>Signes cliniques :</u> Polypnée, signes de lutte respiratoires, hypersudation, mauvaise prise alimentaire, hépatomégalie, tachycardie.</p>	<p><u>Signes fonctionnels :</u> Dyspnée, toux chronique, asthénie, œdèmes des membres inférieurs, hépatalgie d'effort.</p> <p><u>Signes cliniques :</u> -insuffisance cardiaque droite : œdèmes des membres inférieurs, reflux hépato-jugulaire ou turgescence jugulaire, hépatomégalie, hépatalgie. -insuffisance cardiaque gauche : dyspnée, polypnée, orthopnée, crépitants bilatéraux.</p>

Tableau 1 – Signes cliniques de l'insuffisance cardiaque aigüe et chronique en période néonatale et chez le grand enfant.

Certains paramètres cliniques ont été décrits comme étant des facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque. Par exemple, l'âge au diagnostic, la sévérité de la dyspnée, une fréquence cardiaque élevée ou une hypotension artérielle, des signes d'insuffisance cardiaque persistants (10,18).

2. NT-proBNP

Le BNP et l'ANP représentent une famille complexe d'hormones. Elles sont produites par le cardiomyocyte de l'atrium (ANP), des ventricules (BNP) et par le cerveau.

Le pré-pro-BNP est d'abord synthétisé et constitué de 134 acides aminés, puis raccourci en proBNP constitué de 108 acides aminés. Une enzyme le clive ensuite en deux fragments que sont le BNP actif (32 acides aminés) et le NT-proBNP inactif (76 acides aminés) (19–24) (figure 3).

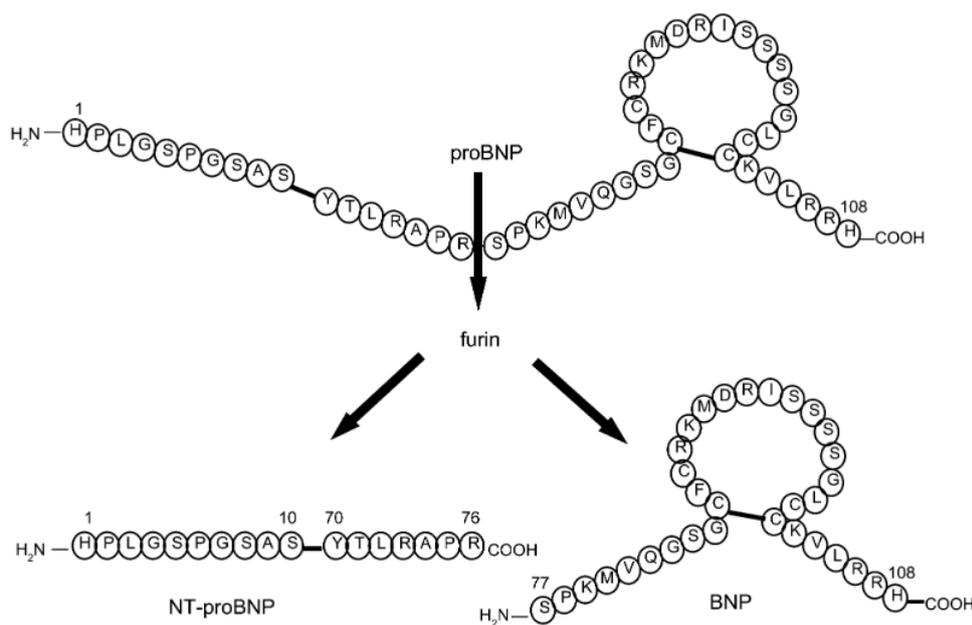
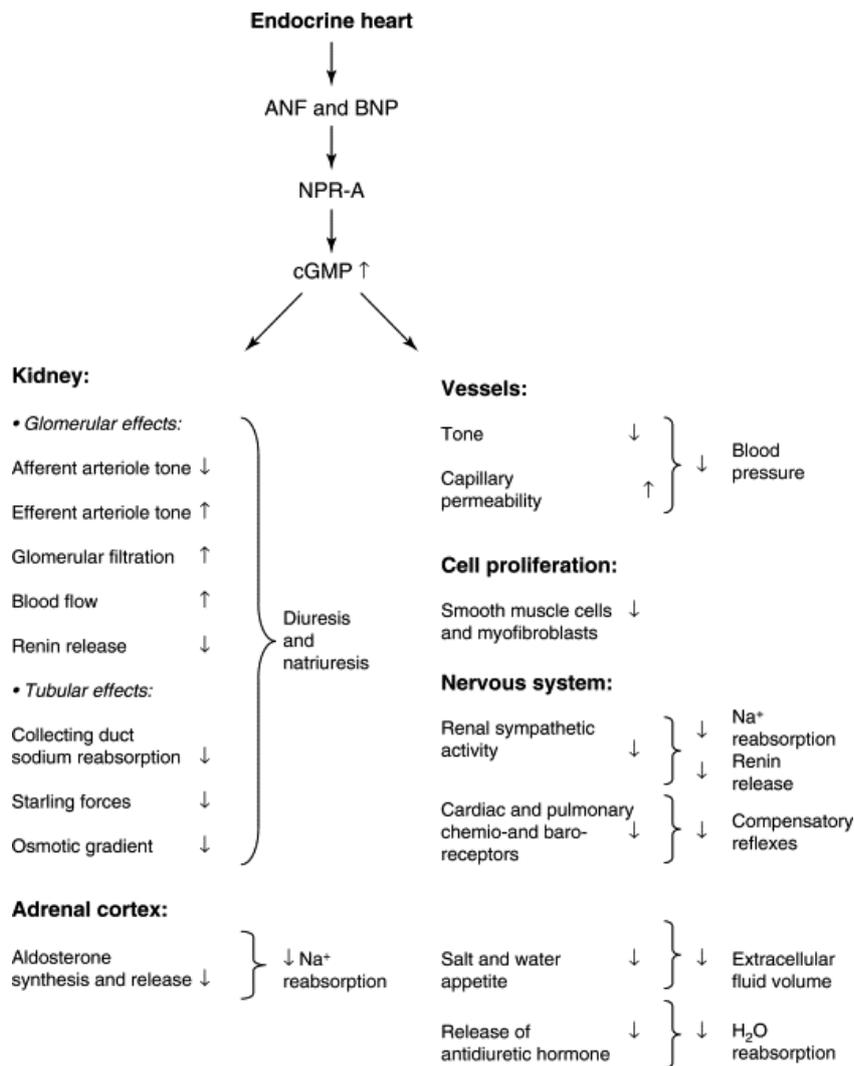


Fig. 2. Schematic drawing of proBNP showing enzymatic cleavage into biologically active BNP and NT-proBNP.

Figure 3 – Clivage enzymatique du proBNP en NT-proBNP et BNP (3)

Ce système hormonal cardiaque, via la sécrétion de ces peptides natriurétiques, va entraîner une série de mécanismes dont le but sera de moduler la volémie, la tension artérielle, le système nerveux sympathique, la synthèse de facteurs de croissance, la régulation hormonale, la vasoréactivité (figure 4). Finalement, ce système hormonal cardiaque permet de contrecarrer, en partie, les mécanismes compensateurs extracardiaques délétères qui se mettent en place pour compenser la baisse du débit cardiaque induit par la dysfonction cardiaque.

Le NT-proBNP est sécrété par le myocarde en réponse à un stress pariétal cardiaque (19,20,22).



TRENDS in Endocrinology & Metabolism

Figure 4 – La fonction endocrine du cœur (4)

La concentration du NT-proBNP varie de façon physiologique avec l'âge, étant donné qu'elle est plus élevée les quatre premiers jours de vie, baisse rapidement la première semaine de vie puis progressivement au cours du premier mois de vie, pour ensuite devenir constante (19,20,25) (figure 5 et figure 6).

Table 1 NT-proBNP levels (pg/ml) of normal infants, children and adolescence from birth to 18 years of age

Age interval	n	Median (pg/ml)	Range (pg/ml)	5%tile	95%tile	97.5%tile
0-2 d	43	3,183	260-13,224	321	11,987	13,222
3-11 d ^a	84	2,210	28-7,250	263	5,918	6,502
>1 mo to ≤1 yr	50	141	5-1,121	37	646	1,000
>1 to ≤2 yr ^b	38	129	31-675	39	413	675
>2 to ≤6 yr	81	70	5-391	23	289	327
>6 to ≤14 yr	278	52	5-391	10	157	242
>14 to ≤18 yr	116	34	5-363	6	158	207

^a No data for patients 12 to 30 days of age

^b A significant decrease with age in this interval

Figure 5 – Taux de NT-proBNP en fonction de l'âge chez l'enfant (5)

Chez les enfants, les taux de NT-proBNP ne varient pas en fonction du sexe (26,27) (figure 6). En revanche, à l'âge adulte, ils sont plus élevés chez les femmes que chez les hommes (25,26), mais varient aussi en fonction de l'âge (après 50 ans) (28), de l'indice de masse corporelle et de la génétique/ethnie (29).

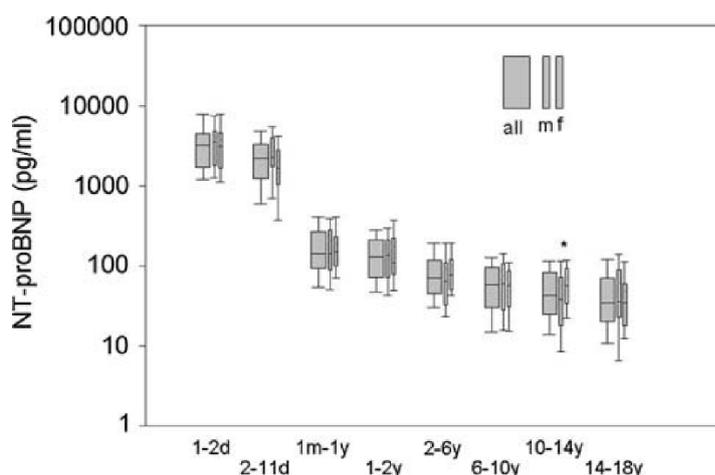


Figure 6 – Evolution du NT-proBNP en fonction de l'âge et du sexe (6)

La concentration de NT-proBNP varie également en contexte de pathologie cardiaque, par exemple, elle augmente en cas de diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) (30,31), de dilatation du ventricule gauche en systole ou en diastole (30,32,33), de diminution de la fraction de raccourcissement (FR) ou de dysfonction chronique du ventricule gauche (30,34), de rejet de greffe (19) ou en période post-opératoire d'une cardiopathie (19).

En contexte de pathologie non cardiaque, la concentration peut varier de la même manière, notamment en cas de maladie pulmonaire, endocrinienne ou de désordre

métabolique (cirrhose, insuffisance rénale aigüe et chronique, pathologie inflammatoire, obésité), d'anémie ou d'infection sévère (20,29). L'usage de drogues cardiotoxiques ou un traumatisme cardiaque peuvent influencer les concentrations plasmatiques (20).

D'un point de vue diagnostique, il a été démontré que les taux de BNP et de NT-proBNP étaient corrélés aux scores de l'insuffisance cardiaque de l'enfant (35). Chez l'adulte, le NT-proBNP correspond à un marqueur très sensible de l'insuffisance cardiaque (36–38) avec une excellente valeur prédictive négative permettant le dépistage, le diagnostic ou l'exclusion d'une insuffisance cardiaque aigüe (28,36,38).

Les performances diagnostiques sont équivalentes entre le BNP et le NT-proBNP (36). Le BNP et le NT-proBNP peuvent être considérés comme marqueurs pour dépister une cardiopathie congénitale (36), une insuffisance cardiaque et/ou une cardiopathie (39).

D'un point de vue pronostic, il a été démontré que le NT-proBNP peut être utilisé comme marqueur pour l'évaluation de la gravité (initiale ou au cours du suivi) des patients atteints de cardiopathies, qu'elles soient congénitales ou acquises (20,22,27,40,41). Par exemple, il permet de stratifier la gravité d'une embolie pulmonaire (42) ou d'un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST, où il est corrélé de façon linéaire au risque de mort subite (43). Il permet de définir la gravité de l'insuffisance cardiaque puisqu'il est d'autant plus augmenté que l'insuffisance cardiaque est sévère ou que la cardiopathie est sévère (31,37,41), il permet de suivre la réponse au traitement (20,27) et enfin, il fournit des informations pronostiques sur la mortalité, la morbi-mortalité péri-opératoire et la durée d'hospitalisation (19,22). Chez l'adulte, une concentration supérieure à 300 ng/l est un facteur de risque de mortalité, d'hospitalisation ou d'inscription sur liste de greffe (34,44).

D'un point de vue technique, le dosage du NT-proBNP se fait en routine au laboratoire par analyse en immuno-électroluminescence (ECLIA), fournie majoritairement par le laboratoire Roche®, en Allemagne. Le résultat est en général rendu en quelques heures, après analyse sur un prélèvement veineux ou capillaire de quelques millilitres.

Récemment, le laboratoire LumiraDx® a développé une méthode de dosage rapide du NT-proBNP, avec un rendu de résultat en seulement 12 minutes, avec un volume d'échantillon faible (20 µL) (7) (figure 7). Cette méthode « rapide » est déjà utilisée lors de certaines campagnes de dépistage de l'insuffisance cardiaque. Des tests de corrélation ont déjà été effectués dans quelques centres en vraie vie, mais les résultats sont encore confidentiels. A ce jour, aucun travail de corrélation en vraie vie n'a été réalisé en population pédiatrique.



Figure 7 – Utilisation de l'automate du laboratoire LumiraDx® (7)

3. Echocardiographie

L'échographie est une méthode d'exploration médicale utilisant les ultrasons, permettant d'explorer l'anatomie et la fonction cardiaque. Il s'agit d'une méthode d'imagerie avantageuse car facilement accessible et peu coûteuse.

Elle permet la détection ou l'élimination d'une dysfonction cardiaque ou d'une anomalie structurale. En outre, elle permet d'évaluer la fonction cardiaque systolique et diastolique des ventricules, de mesurer les dimensions des cavités cardiaques, d'étudier la fonction des valves et d'estimer les régimes de pression au sein des cavités cardiaques, de rechercher des signes de congestion cardiaque et enfin d'identifier des anomalies structurales.

L'insuffisance cardiaque systolique pédiatrique est définie en échocardiographie par la mesure de fonction systolique du ventricule gauche, estimée par sa fraction

d'éjection (FEVG). Pour rappel, l'insuffisance cardiaque systolique est définie par une FEVG inférieure à 50% (cf définition ci-dessus).

L'échocardiographie permet d'évaluer la sévérité et de rechercher des critères de gravité d'une cardiopathie pouvant grever le pronostic de celle-ci :

- La FEVG avec une majoration du risque de mort subite en dessous de 35 % (45)
- La dilatation du ventricule gauche (18,46)
- La taille de l'OG (47)
- La présence d'une fuite mitrale (48)
- Une dysfonction ventriculaire droite associée (18)
- La présence d'une hypertension pulmonaire (18)

En pédiatrie, afin de standardiser les mesures obtenues en échographie, le Z-score est utilisé. Il mesure l'écart entre la valeur et la moyenne d'un jeu de données normalement distribué. Il fournit une échelle uniforme pour exprimer dans quelle mesure une valeur est éloignée ou non de la moyenne. Il existe de nombreux modèles. Le plus utilisé en cardiopédiatrie est celui de *Lopez et al.* (49). Ces Z-scores sont une aide au diagnostic, à la prise en charge et au suivi.

4. Electrocardiogramme

Un ECG strictement normal rend le diagnostic d'insuffisance cardiaque peu probable, sans pour autant l'éliminer. Il peut montrer une hypertrophie atriale droite ou gauche, une hypertrophie ventriculaire droite ou gauche, des ondes Q de nécrose, des QRS larges, ou une repolarisation anormale pour l'âge.

Il a été démontré que dans l'insuffisance cardiaque, l'intervalle PR, la largeur de l'onde P et le complexe QRS étaient significativement allongés (50). Certains signes électriques tels que la tachycardie (51), un rythme non sinusal (51), l'onde P (50), l'intervalle PR (50) et le complexe QRS (50,51) étaient tous des facteurs péjoratifs chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

5. Radiographie de thorax

La radiographie thoracique permet d'éliminer les diagnostics différentiels d'une dyspnée (par exemple pneumothorax, pneumopathie, épanchement pleural...). Elle peut également permettre d'étayer le diagnostic par la présence d'une éventuelle cardiomégalie, surcharge vasculaire pulmonaire ou d'épanchements pleuraux.

IV - Traitements et prise en charge

La prise en charge et le traitement de l'insuffisance cardiaque, en pédiatrie, dépendent de la cause et de la sévérité de l'atteinte cardiaque. En fonction de la cause de l'insuffisance cardiaque, les prises en charge seront adaptées. Par exemple, en cas d'insuffisance cardiaque systolique secondaire à un trouble du rythme, le contrôle de l'arythmie sera au premier plan ; en cas de pathologie métabolique réversible, le traitement du déficit enzymatique ou protéique sera essentiel ; en cas de cardiopathie congénitale ou valvulaire, la correction chirurgicale ou interventionnelle du défaut sera réalisée. Tout ceci se fait en parallèle de la prise en charge médicale générale de la dysfonction cardiaque systolique.

La majorité des recommandations thérapeutiques en pédiatrie sont extrapolées à partir d'études réalisées chez l'adulte, issues de consensus d'experts ou d'études rétrospectives pédiatriques de faible puissance. Le développement d'études avec une puissance satisfaisante en population pédiatrique est plus difficile.

Les recommandations en population pédiatrique sont donc peu nombreuses (52,53) (figure 8).

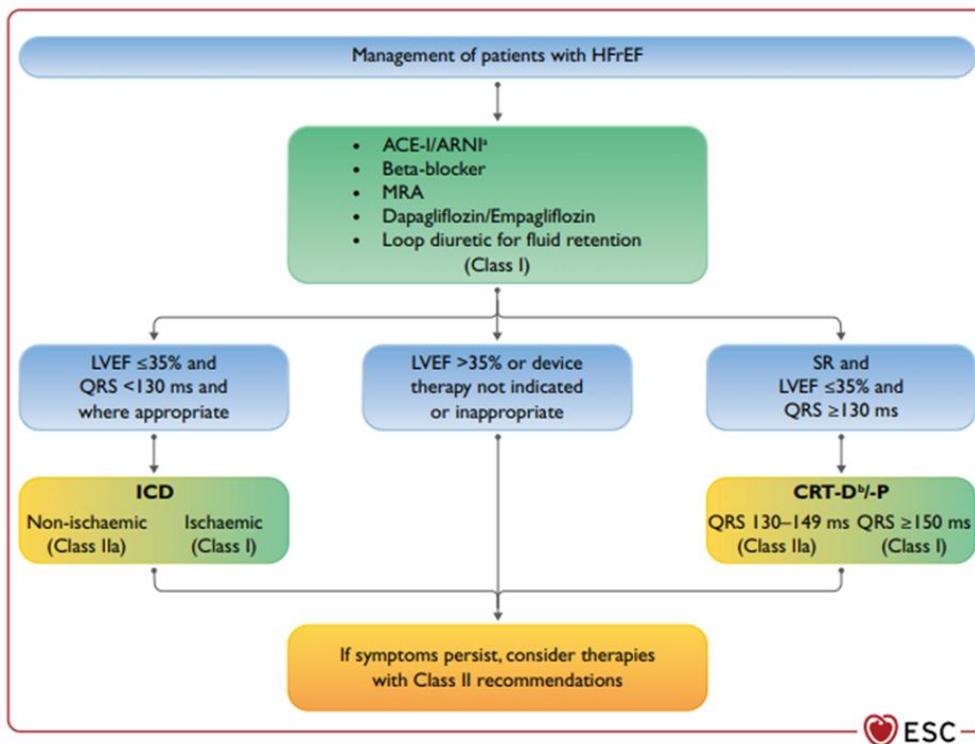


Figure 8 - Recommandations ESC 2021 sur le traitement médical de l'insuffisance cardiaque systolique (54)

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique repose sur le blocage des mécanismes délétères de l'activation neuro-hormonale (8,55). Ainsi, la pierre angulaire du traitement de l'insuffisance cardiaque systolique pédiatrique (dont le but est de réduire la morbi-mortalité liée à l'insuffisance cardiaque) est représentée par les bêta-bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)/antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) (56), les anti-aldostérones, de façon anecdotique l'IVABRADINE et de façon plus récente, l'Entresto (association d'un inhibiteur de la néprilysine et d'un ARAII) (56) (figure 9).

Une étude prospective internationale est actuellement en cours concernant le Vericiguat (étude VALOR). Les inhibiteurs de SGLT2 sont également en cours d'étude en pédiatrie.

Les diurétiques restent un traitement de support de l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique afin de limiter la congestion cardiaque et les symptômes qui lui sont liés, et ne sont pas, à proprement parler, des traitements de l'insuffisance cardiaque chronique systolique. En effet, ils ne réduisent pas la morbi-mortalité liée à

l'insuffisance cardiaque et n'améliorent pas le pronostic des patients. Il en est de même pour la DIGOXINE.

L'introduction des traitements de l'insuffisance cardiaque se fait en général en état d'euvolémie, autrement dit en état d'insuffisance cardiaque systolique compensée, sous peine d'être à l'origine d'une aggravation aiguë de la cardiopathie.

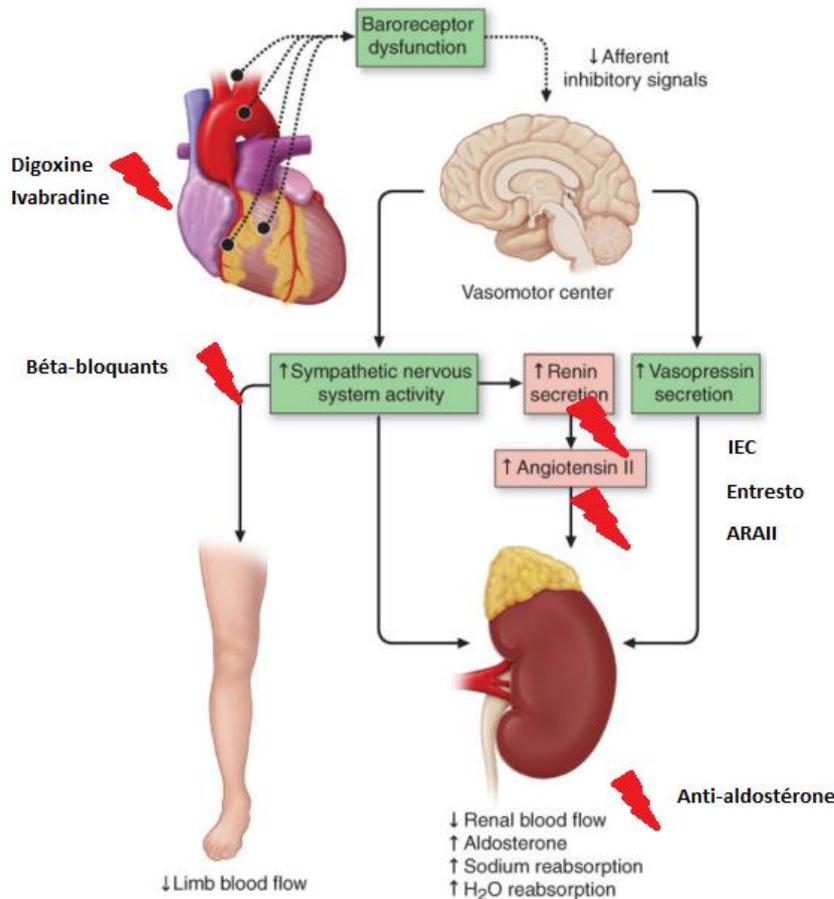


Figure 1. Activation of neurohormonal systems in heart failure

Figure 9 – Activation du système neurohormonal et cibles thérapeutiques dans l'insuffisance cardiaque (8)

1. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II

Ils diminuent l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).

Les IEC agissent en bloquant l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, diminuant ainsi la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II et diminuent la dégradation de la bradykinine (figure 10).

L'action de l'angiotensine II est principalement liée à l'activation et la stimulation des récepteurs à l'angiotensine I. Les ARA II agissent directement par inhibition compétitive du récepteur à l'angiotensine I (figure 10).

L'effet bénéfique réside en la réduction de l'activation du SRAA, une amélioration de la synchronisation biventriculaire, une meilleure perfusion coronaire par l'amélioration de la précharge ventriculaire et une activité anti-fibrosante (figure 10).

Les études montrant l'amélioration de la survie avec les IEC et les ARA II dans l'insuffisance cardiaque systolique en population adulte sont nombreuses (57–60).

Dans une étude s'intéressant à une population de patients pédiatriques atteints de cardiomyopathie dilatée avec dysfonction ventriculaire gauche systolique, il a été démontré que la survie à deux ans est meilleure chez les enfants ayant reçu un IEC versus ceux ayant reçu de la DIGOXINE et des diurétiques (61). Les études sont cependant discordantes, avec un bénéfice non démontré dans d'autres travaux (62).

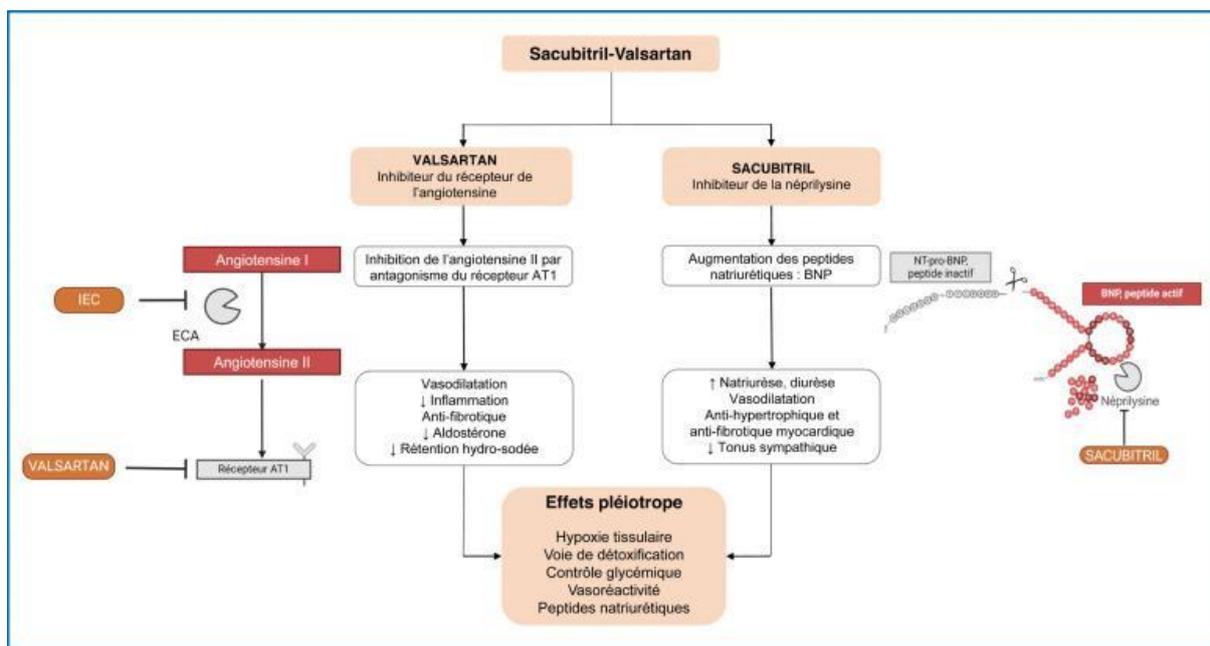


Figure 10 – Mécanisme d'action des IEC et ARAII. *Source* : Marie-Charlotte Delignette, Camille Chaffard, Maxime Orion, Alice Blet. *Gestion périopératoire des nouveaux traitements médicamenteux de l'insuffisance cardiaque. Le Praticien en Anesthésie Réanimation. Volume 28, Issue 5, 2024, Pages 267-278. ISSN 1279-7960*

Les IEC les plus couramment utilisés en pédiatrie sont le CAPTOPRIL, le LISINOPRIL et l'ENALAPRIL (63). Chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans, le RAMIPRIL est beaucoup utilisé également.

Les ARA II sont moins utilisés en population pédiatrique, les plus fréquents étant le VALSARTAN, le LOSARTAN et le CANDESARTAN. Le VALSARTAN entre dans la composition de l'Entresto.

Les principaux effets indésirables des IEC et ARA II sont l'insuffisance rénale (majoration de plus de 50% de la créatinine chez l'enfant selon les recommandations canadiennes (53)), l'hyperkaliémie, l'hypotension artérielle, l'asthénie, l'angio-oedème bradykinique et la toux (pour les IEC uniquement) (2,9,64).

2. Les bêta-bloquants

Ils bloquent l'activation des récepteurs bêta-adrénergiques du système nerveux sympathique, du cœur et des reins. Ils permettent une diminution de la consommation myocardique en oxygène, un allongement du temps de diastole ventriculaire et une meilleure perfusion coronaire via la diminution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. En outre, ils favorisent le remodelage myocardique par une action anti-fibrosante et anti-apoptotique des myocytes en diminuant l'impact des catécholamines plasmatiques libérées de manière chronique en cas d'insuffisance cardiaque. Le remodelage myocardique est considéré comme l'adaptation du tissu myocardique avec des modifications de la morphologie ventriculaire.

Les études montrant l'amélioration de la survie avec les bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque systolique en population adulte sont nombreuses (65–72).

En revanche, en population pédiatrique, les résultats des études sont peu encourageants en termes d'amélioration de la survie contrairement à l'adulte (73), même s'il existe un effet bénéfique sur la fraction d'éjection du ventricule gauche (74), sur la dyspnée et sur le retrait temporaire de la liste active de transplantation (74,75).

Le principal bêta-bloquant utilisé et étudié en pédiatrie dans cette indication est le CARVEDILOL. En population adulte et chez le grand enfant, quatre molécules sont utilisées et validées dans l'indication d'insuffisance cardiaque systolique : BISOPROLOL, METOPROLOL, NEBIVOLOL, CARVEDILOL (54).

Les principaux effets indésirables des bêta-bloquants sont l'hypotension artérielle, la bradycardie, l'hypoglycémie, l'asthénie.

3. Les anti-aldostérones

Ce diurétique inhibe le récepteur à l'aldostérone en bloquant la sécrétion urinaire de sodium via le canal (transporteur) ENaC.

En association aux autres traitements de l'insuffisance cardiaque systolique, il a été démontré, en population adulte, que les anti-aldostérones (SPIRONOLACTONE et EPLERENONE) sont associés à une réduction du risque de décès, une amélioration significative des symptômes d'insuffisance cardiaque et une réduction des hospitalisations (76,77).

En revanche, son efficacité n'a pas été démontrée chez l'enfant.

En pédiatrie, le plus utilisé est la SPIRONOLACTONE.

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'insuffisance rénale fonctionnelle, l'hyperkaliémie, la gynécomastie.

4. L'association SACUBITRIL/VALSARTAN (Entresto)

L'Entresto est l'association d'un ARA II (le VALSARTAN) et d'un inhibiteur de la néprilysine (le SACUBITRIL).

Le SACUBITRIL agit comme un inhibiteur de l'enzyme clivant les peptides natriurétiques (la néprilysine), le VALSARTAN comme antagoniste du récepteur à l'angiotensine II (figure 11).

Le traitement par Entresto réduit le NT-proBNP deux fois plus que l'ENALAPRIL (9,78). Or une diminution significative du NT-proBNP diminue le risque de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (78).

Une étude majeure (PARADIGM-HF) a démontré une diminution de 20 % de la morbi-mortalité et du taux d'hospitalisation chez les patients adultes avec insuffisance cardiaque systolique (79).

Il a été démontré, en population pédiatrique, la sûreté de son utilisation en termes de sécurité et d'effets indésirables (80). En revanche, il n'a pas été démontré de différence d'efficacité dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée des enfants de moins de 18 ans, comparativement aux IEC (80).

Les principaux effets indésirables sont l'hypotension artérielle, l'insuffisance rénale, l'hyperkaliémie et l'angio-œdème (9).

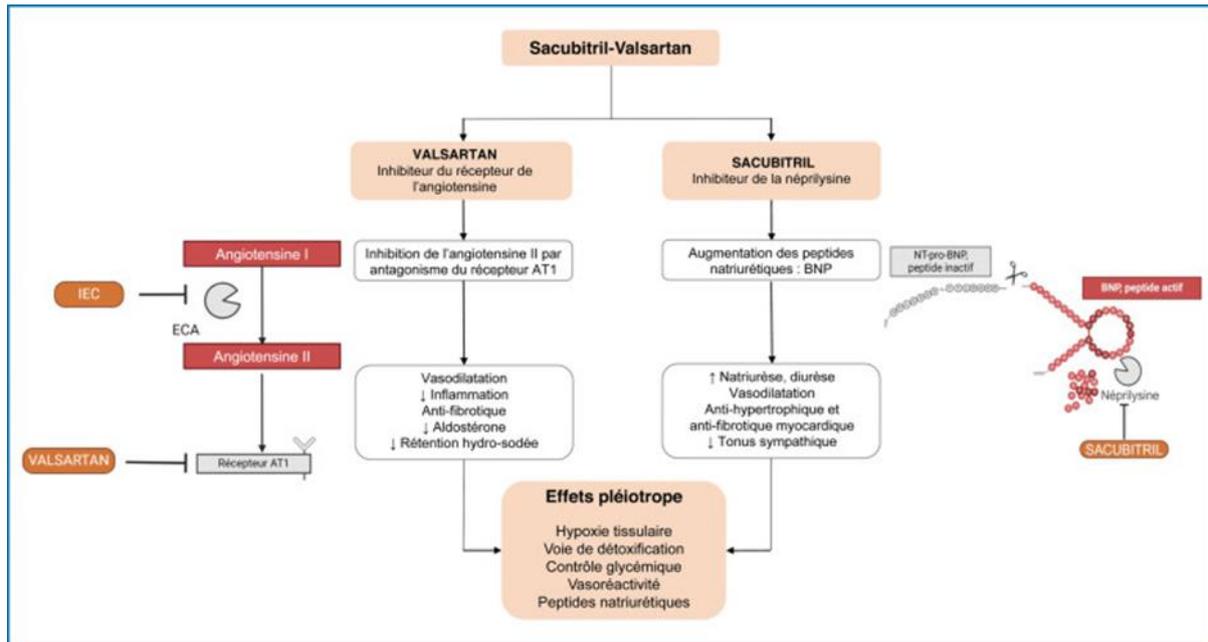


Figure 11 – Mécanisme d'action de l'Entresto. *Source* : Marie-Charlotte Delignette, Camille Chaffard, Maxime Orion, Alice Blet. *Gestion périopératoire des nouveaux traitements médicamenteux de l'insuffisance cardiaque. Le Praticien en Anesthésie Réanimation. Volume 28, Issue 5, 2024, Pages 267-278. ISSN 1279-7960*

5. Autres traitements

a. La DIGOXINE

Elle diminue la fréquence cardiaque par réduction du tonus sympathique et de la conduction intra-cardiaque. Elle permet une légère amélioration de l'inotropisme cardiaque grâce à l'augmentation de la concentration calcique dans le myocyte par action sur l'échangeur Na⁺/K⁺ ATPase.

Son intérêt a été démontré en population adulte avec une réduction des hospitalisations, en revanche aucun effet n'a été prouvé sur la mortalité et le pronostic cardiovasculaire (81).

Par ailleurs, une attention particulière doit être portée sur sa pharmacologie caractérisée par une marge thérapeutique étroite, nécessitant une surveillance accrue.

Les effets indésirables sont principalement la bradycardie et le risque de surdosage en cas d'altération de la fonction rénale (insuffisance rénale fonctionnelle ou organique).

b. L'IVABRADINE

Il s'agit d'un inhibiteur du courant I_f au sein du nœud sinusal permettant une réduction de la fréquence cardiaque, uniquement en rythme sinusal (82).

Son effet a été démontré en population adulte uniquement chez les patients avec une FEVG inférieure à 35% avec une fréquence cardiaque supérieure à 75 bpm, à partir d'une sous-analyse SHIFT (9,83,84).

Son bénéfice n'a pas été démontré en pédiatrie.

c. Les inhibiteurs de SGLT2

Représentés par la DAPAGLIFLOZINE et l'EMPAGLIFLOZINE, ils agissent par inhibition des co-transporteurs sodium-glucose au sein du néphron permettant ainsi d'excréter le glucose et le sodium.

En population adulte atteinte d'insuffisance cardiaque systolique, un net bénéfice sur la morbi-mortalité a été démontré (85,86).

Les études en pédiatrie sont peu nombreuses, mais les premiers résultats semblent encourageants en termes d'amélioration modérée de la FEVG (9,87).

Les principaux effets indésirables sont représentés par les infections urinaires et les hypoglycémies.

6. Diurétiques de l'anse

Le FUROSEMIDE en est le principal. Il agit en inhibant la réabsorption du sodium par le co-transporteur $Na^+/K^+/2 Cl^-$ permettant le maintien d'une euvolémie des patients et la réduction des symptômes. Cependant, il n'a pas d'effet sur la mortalité cardiovasculaire (88).

7. Le LEVOSIMENDAN

Il s'agit d'un traitement administré par cures intraveineuses, possédant un effet inotrope. Il augmente la contractilité myocardique sans coût énergétique supplémentaire en agissant sur la sensibilisation calcique du complexe actine-myosine (9) et a également un effet vasodilatateur périphérique.

Il a été démontré qu'il améliore chez l'enfant, la fonction systolique et diastolique et entraîne une baisse de pré- et post-charge (56).

Il représente un traitement de support chez les patients (9) :

- ❖ En insuffisance cardiaque systolique qui ne parviennent pas à être sevrés des amines ou d'une assistance cardiocirculatoire,
- ❖ Restant fortement symptomatiques sous traitement médical,
- ❖ En attente d'une assistance ou greffe cardiaque.

Les principaux effets indésirables sont l'hypotension artérielle et une augmentation du risque de troubles du rythme ventriculaire.

8. Greffe cardiaque

Elle représente l'ultime recours en cas d'insuffisance cardiaque terminale réfractaire, c'est-à-dire restant symptomatique malgré un traitement médical optimal (64).

V - Méthode d'incrémentation lilloise

En pratique, l'incrémentation thérapeutique de l'insuffisance cardiaque pédiatrique ne possède pas de règle. Le seul consensus est qu'elle doit être réalisée en contexte d'euvolémie, c'est-à-dire que l'insuffisance cardiaque systolique doit être compensée, sans congestion.

D'anciennes recommandations pédiatriques décrivent des doses et paliers couramment utilisés (52,53). En revanche, les modalités de surveillance ne sont pas codifiées.

Au CHU de Lille, les patients présentant une insuffisance cardiaque systolique, quelle qu'en soit la cause, vont être traités. Etant donné les effets indésirables

connus de ces traitements, leur introduction et leur incrémentation se font progressivement, au cours d'hôpitaux de jour itératifs (d'une durée de moins de 24h) ou d'hospitalisations de plusieurs jours itératives (d'une durée de 24 à 48h).

Ainsi, cette incrémentation se fait par paliers itératifs et successifs, chaque palier étant effectué toutes les deux semaines environ.

Généralement, l'incrémentation se fait molécule par molécule (c'est-à-dire qu'une seule molécule est augmentée au cours d'une incrémentation), mais cela est adapté en fonction de la tolérance du patient et de sa situation clinique et paraclinique.

De ce fait, l'obtention d'un statut de « traitement médical optimal » (c'est-à-dire que chaque molécule soit à la dose maximale conseillée ou tolérée) se fait en plusieurs semaines voire plusieurs mois.

Au CHU de Lille, les traitements les plus utilisés sont :

- Pour les bêta-bloquants : le CARVEDILOL, instauré à la dose de 0,1 mg/kg/j puis incrémenté par paliers de 0,1 mg/kg/j toutes les unes à deux semaines jusqu'à la dose de 0,9 mg/kg/j en deux prises par jour. La surveillance de sa tolérance s'effectue sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle et la glycémie.
- Pour les IEC : le CAPTOPRIL, instauré à la dose de 0,5-1 mg/kg/j puis incrémenté par paliers de 1 mg/kg/j toutes les unes à deux semaines jusqu'à la dose de 3 mg/kg/j en trois prises par jour. La surveillance de sa tolérance est à la fois clinique (tension artérielle) et biologique (fonction rénale).
- Pour les anti-aldostérones : la SPIRONOLACTONE, instaurée à la dose de 1 mg/kg/j puis incrémentée par paliers de 1 mg/kg/j jusqu'à la dose de 3-4 mg/kg/j en une à deux prises par jour. La surveillance de sa tolérance est à la fois clinique (tension artérielle) et biologique (fonction rénale).

D'un point de vue pratique, les patients sont ainsi reçus dans le service de cardiologie pédiatrique et bénéficient d'un examen clinique, d'un ECG, d'un bilan biologique et d'une échocardiographie. En fonction de ces éléments, le traitement de l'insuffisance cardiaque est incrémenté ou non. S'en suit alors la surveillance adéquate (clinique, tension artérielle, glycémie +/- biologique) puis le retour à domicile si la tolérance est bonne.

En raison du caractère itératif, invasif et chronophage des hospitalisations et des examens complémentaires, l'incrémentation thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque pédiatrique a un impact familial majeur mais aussi socio-économique important avec des places d'hospitalisation occupées et des coûts d'hospitalisation cumulés souvent élevés.

La simplification des séances d'incrémentation thérapeutique en pédiatrie (basées sur le modèle adulte avec des consultations dédiées principalement gérées à ce jour par des infirmiers en pratique avancée, avec un examen clinique, un ECG et un bilan biologique) permettrait un moindre impact sur toutes les composantes pré-citées, en basant ces dernières sur un examen clinique, un ECG et un dosage rapide du NT-proBNP +/- une échocardiographie.

VI - Objectifs de l'étude

Notre travail a été bâti en réalisant deux parties bien distinctes : une prospective et une rétrospective.

La partie prospective a pour objectifs :

- ✓ D'étudier la corrélation et la cinétique entre la valeur de NT-proBNP obtenue en méthode « rapide » (LumiraDx®) et la valeur de référence rendue par le laboratoire de biologie médicale,
- ✓ De comparer le temps d'obtention du résultat du dosage du NT-proBNP entre la méthode « rapide » et le laboratoire de biologie médicale.

La partie rétrospective a pour objectifs :

- ✓ De décrire le type et la fréquence des événements iatrogéniques secondaires aux incréments thérapeutiques dans notre population,
- ✓ D'identifier un profil type de patients à risque d'événement indésirable secondaire à une incrémentation thérapeutique,
- ✓ De décrire l'évolution cardiologique des patients après incrémentation thérapeutique.

Méthode

I – Etude prospective

Nous avons mené une étude monocentrique prospective dans le service de cardiologie pédiatrique du CHU de Lille.

Tous les patients de moins de 18 ans hospitalisés dans notre service (atteints ou non d'une insuffisance cardiaque ou d'une cardiopathie) et qui nécessitaient une mesure du NT-proBNP pour leur prise en charge étaient éligibles, quels que soient l'âge, le sexe et la présence d'une cardiopathie ou non. L'objectif étant d'étudier la corrélation entre la méthode « rapide » et la méthode de référence, pour des valeurs attendues basses, intermédiaires ou hautes.

Ce travail prospectif était approuvé par le comité d'éthique du CHU de Lille.

Une note d'information de recherche n'impliquant pas la personne humaine était remise aux parents.

Le personnel soignant du service hospitalier a bénéficié d'une formation par la responsable régionale de la société LumiraDx® afin que l'ensemble des prélèvements soient correctement effectués, d'éviter les mauvaises manipulations et qu'ils soient ainsi interprétables et reproductibles.

L'ensemble des prélèvements ont été réalisés sur une période de deux mois (entre le 16/10/2023 et le 20/12/2023).

1. Recueil de données

- a. Méthode de référence de dosage du NT-proBNP par le laboratoire de biochimie du CHU de Lille

Le dosage du NT-proBNP se fait en routine au laboratoire par analyse en immuno-électroluminescence (ECLIA), fournie majoritairement par le laboratoire Roche®, en Allemagne.

Le prélèvement sanguin était effectué sur les enfants éligibles, soit par prélèvement veineux soit par prélèvement capillaire.

Les tubes utilisés étaient des tubes héparinés. Les tubes (microméthode ou classiques) étaient remplis avec le sang du patient selon les recommandations du laboratoire.

Les résultats rendus étaient bornés de ≤ 15 ng/L à $\geq 140\,000$ ng/L. Pour les valeurs intermédiaires, les résultats étaient rendus en valeur exacte.

Le résultat rendu par le laboratoire était ensuite recueilli sur le logiciel Sillage.

b. Méthode testée de dosage « rapide » du NT-proBNP

L'automate utilisé était LumiraDx Roche Cobas®, numéro de série 30874-22-09-5945.

Les cartes délivrées par le laboratoire étaient conservées selon les recommandations de la société entre 2 et 30°C, sous blister, avec des dates de péremptions vérifiées à chaque utilisation. Chaque lot de cartes fourni par le laboratoire avait bénéficié d'un contrôle qualité aléatoire.

La machine et les cartes rendaient des résultats de valeurs de NT-proBNP bornés de ≤ 50 ng/L à $\geq 9\,000$ ng/L. Pour les valeurs intermédiaires, les résultats étaient rendus en valeur exacte.

Le résultat de la méthode « rapide » était rendu, de façon standardisée, en 12 minutes.

Le prélèvement sanguin était effectué sur les enfants éligibles, soit par prélèvement veineux soit par prélèvement capillaire. L'automate pouvait être paramétré pour une analyse d'un prélèvement effectué en veineux ou capillaire, ainsi si le prélèvement pour obtenir la valeur de référence était effectué en capillaire ou veineux, alors l'information était renseignée à l'automate et au laboratoire de la même manière, étant donné que le dosage « rapide » était effectué sur le même tube que celui utilisé pour la méthode de référence.

Chaque analyse pour la méthode « rapide » était réalisée comme suit :

- Pour les prélèvements capillaires : un volume de 0,75-1 mL de sang était prélevé à l'aide d'une lancette puis mis dans un microtube héparine-lithium. Une quantité de 20 μ L était prélevée dans le tube à l'aide d'une pipette paille compte-goutte puis déposée sur la carte.

- Pour les prélèvements veineux : un volume de sang était prélevé puis mis dans un tube héparine-lithium. Une quantité de 20 µL était prélevée dans le tube à l'aide d'une pipette paille compte-goutte puis déposée sur la carte.

Selon les recommandations d'utilisation de LumiraDx®, afin d'homogénéiser l'échantillon, le tube était agité par retournement une dizaine de fois immédiatement après le prélèvement au patient, et ce, jusqu'au prélèvement avec la pipette paille compte-goutte. Cette dernière permettait de prélever un volume de sang et de le déposer sur la carte d'analyse. Le tube héparine-lithium était ensuite envoyé directement au laboratoire après recueil à l'aide de la pipette compte-goutte.

c. Données recueillies pour l'étude de corrélation

Pour l'analyse des données, nous avons recueilli les informations suivantes :

- Âge du patient,
- Date et heure du prélèvement sanguin au patient,
- Heure d'envoi et de réception du prélèvement au laboratoire,
- Heure de rendu du résultat par le laboratoire,
- Valeur de NT-proBNP rendue par la méthode de référence et par la méthode « rapide ».

Nous avons calculé le temps de rendu du résultat définitif par le laboratoire, qui est défini par le temps écoulé entre l'envoi du prélèvement au laboratoire et le rendu du résultat par le laboratoire.

Toutes ces données étaient consignées dans un classeur anonymisé selon les recommandations de la RGPD pour les analyses de corrélation.

2. Analyses statistiques

Afin de rendre interprétables les valeurs extrêmes rendues par l'automate, nous avons arbitrairement considéré qu'une valeur rendue > 9 000 ng/L ou < 50 ng/L était respectivement égale à 9 000 ng/L et à 50 ng/L.

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart-type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non

Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Nous avons ensuite étudié la corrélation entre la valeur de NT-proBNP rendue par l'automate LumiraDx® et le laboratoire de biochimie du CHU de Lille. La relation entre le résultat (en ng/L) du laboratoire et le résultat (en ng/L) de l'automate a été évaluée par un coefficient de corrélation de Spearman, au global, et pour chaque type de prélèvement (veineux et capillaire).

Il existe des valeurs normales de NT-proBNP en fonction de l'âge (5,25). Les catégories d'âge ont été réparties comme suit en fonction des valeurs normales (<95^{ème} percentile) de NT-proBNP (tableau 2) :

Age	NT-proBNP au 95e percentile (ng/L)
0 – 2 jours	11 987
3 – 11 jours	5 918
12 – 30 jours	Pas de donnée
> 1 mois - ≤ 1 an	646
> 1 an - ≤ 2 ans	413
> 2 ans - ≤ 6 ans	289
> 6 ans - ≤ 14 ans	157
> 14 ans - ≤ 18 ans	158

Tableau 2 – Valeurs de NT-proBNP en fonction de l'âge

Nous avons utilisé ces valeurs dites « normales » pour définir la positivité du test. Autrement dit, un résultat de NT-proBNP supérieur au 95^e percentile de la valeur normale pour l'âge était considéré comme positif (par exemple, si la valeur de l'automate ou du laboratoire rendue pour un enfant de 1 jour était égale à 13 500 ng/L alors ce test était considéré comme positif).

A partir de cela, la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positive et négative ont été calculées. La concordance entre la positivité du résultat du laboratoire et la positivité du résultat de l'automate a été étudiée par le coefficient Kappa et son intervalle de confiance. Un coefficient ≤ 0.40 est considéré comme une faible concordance, un coefficient compris entre $0.40 < \text{coefficient} \leq 0.80$ est considéré comme une concordance modérée à bonne et un coefficient > 0.80 est considéré comme une très bonne concordance. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

Deux prélèvements ont été réalisés chez des patients dont l'âge était compris entre 12 et 30 jours (23 jours et 20 jours). Nous avons construit une courbe des valeurs de NT-proBNP en fonction de l'âge sur les deux premières années. En utilisant un modèle logarithmique, pour cette tranche d'âge, nous avons donc pu extrapoler une valeur au 95e percentile de NT-proBNP égale à 1700 ng/L (figure 12).

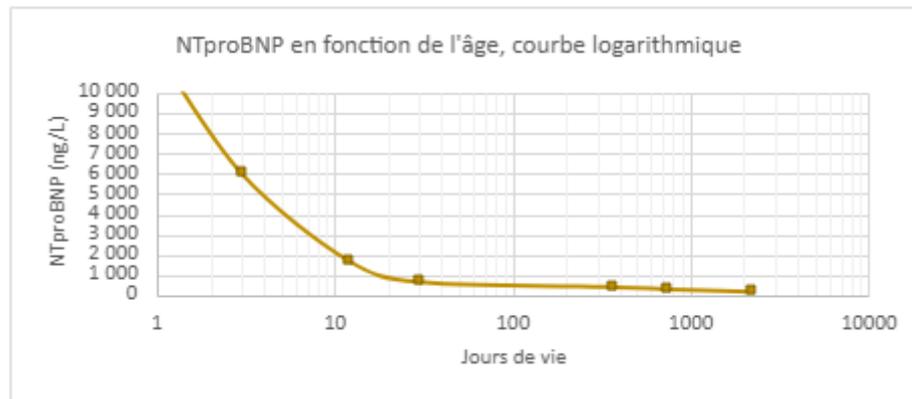


Figure 12 – Modèle logarithmique des valeurs de NT-proBNP en fonction de l'âge en jours de vie

Enfin, afin d'étudier si la cinétique du résultat de NT-proBNP (tendance à la hausse/baisse par rapport au précédent résultat) avec la méthode « rapide » était corrélée à celle du résultat rendu par le laboratoire, nous avons réalisé des prélèvements à plusieurs reprises chez un même patient au cours d'hospitalisations différentes ou au cours d'une même hospitalisation.

II – Etude rétrospective

Nous avons ensuite réalisé une étude observationnelle longitudinale rétrospective monocentrique au CHU de Lille.

Pour cela, nous avons constitué une cohorte de patients atteints d'une dysfonction ventriculaire gauche (définie par une FEVG échographique $\leq 50\%$) nécessitant une incrémentation ou réévaluation du traitement de l'insuffisance cardiaque, hospitalisés entre janvier 2010 et décembre 2023 et âgés de moins de 18 ans à la première incrémentation.

Ces patients avaient été hospitalisés dans le service de cardiologie pédiatrique et les données ont été recueillies à partir des courriers médicaux et des données biologiques présents dans le logiciel Sillage.

Les patients avaient été convoqués en hospitalisation de jour ou en hospitalisation complète dans le service de cardiologie pédiatrique pour la séance d'incrémentation ou avaient été hospitalisés dans le service en raison d'un événement aigu avec nécessité de réincrémenter les traitements.

La séance d'incrémentation se déroulait comme suit : prise des constantes, examen clinique, ECG, échocardiographie et bilan biologique.

1. Recueil de données

a. Données cliniques

Pour chaque patient et chaque incrémentation thérapeutique, nous avons collecté les données cliniques suivantes :

- La date de naissance,
- Le sexe,
- Le type de cardiopathie,
- Les dates d'hospitalisation,
- Le poids,
- La taille,
- L'état clinique,
- La fréquence cardiaque.

L'état clinique du patient était défini par la présence ou non de signes d'insuffisance cardiaque droite ou gauche, à savoir dyspnée ou signes de lutte respiratoires, crépitants, hépatomégalie, reflux hépato-jugulaire, turgescence jugulaire ou œdèmes.

Nous avons calculé la surface corporelle à partir du poids, exprimé en kilogrammes, en utilisant la formule $\frac{4 \times poids + 7}{90 + poids}$.

b. Données thérapeutiques

Pour chaque patient et chaque incrémentation, les différentes thérapeutiques, leurs posologies respectives et la variation de dose ont été recueillies.

c. Données biologiques

Pour chaque patient et chaque incrémentation, les bilans biologiques ont été étudiés afin d'extraire la valeur :

- Du NT-proBNP,
- De la créatininémie,
- De la kaliémie.

La surveillance glycémique était réalisée par glycémie capillaire au lit du patient.

d. Données échocardiographiques

Pour chaque patient et chaque incrémentation, les données des échographies cardiaques ont été recueillies avec :

- La FEVG exprimée en %,
- Le DTDVG exprimé en mm puis converti en Z-score,
- La présence ou non d'une dysfonction ventriculaire droite associée,
- La présence ou non d'une fuite mitrale associée.

Le Z-score du DTDVG selon *Lopez et al.* (49) était calculé selon la formule :

$$\frac{\frac{DTDVG \div 10}{SC^{0,45}} - 3,89}{0,33}$$
 avec la surface corporelle (SC) en m² et le DTDVG en mm.

La fuite mitrale « sévère » était définie par la présence échocardiographique d'une fuite mitrale de grade 3 ou 4.

La dysfonction ventriculaire droite était définie en fonction du TAPSE et du pic de vitesse de l'onde S en échographie doppler tissulaire sur l'anneau tricuspide.

e. Evènements cardiologiques majeurs

Les évènements cardiologiques majeurs survenus au cours de la prise en charge du patient ont été relevés :

- Cure de Levosimendan,
- Transplantation cardiaque,
- Décès.

f. Evènements indésirables liés à l'incrémentation thérapeutique

Les événements iatrogéniques survenus au cours ou au décours d'une séance d'incrémentation thérapeutique pouvaient être de différents types :

- Hypotension artérielle,
- Hypoglycémie,
- Dyskaliémie,
- Insuffisance rénale aiguë définie par une majoration de la créatininémie, dans notre cohorte, à plus de 20% de la créatininémie de base,
- Décompensation cardiaque,
- Toux aux IEC nécessitant un changement de thérapeutique.

2. Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages.

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart-type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

L'association entre la présence d'un événement iatrogénique et le type d'incrémentation ou le statut clinique a été réalisée à l'aide d'un modèle linéaire mixte généralisé avec un effet aléatoire « patient » afin de prendre en compte la corrélation entre les incrémentations d'un même patient. Les odds ratios et leurs intervalles de confiance à 95% ont été dérivés des modèles comme mesure de la taille d'effet.

L'association entre la présence d'un événement thérapeutique et les données démographiques des patients a été étudiée à l'aide du test du Chi-deux (ou du test exact de Fisher en cas d'effectif théorique <5) pour les variables qualitatives et à l'aide du test t de Student (ou du test U de Mann-Whitney en cas de distribution non Gaussienne) pour les variables quantitatives.

La variation des variables entre deux temps de mesure a été étudiée à l'aide d'un test rangs signés de Wilcoxon (distribution non gaussienne) pour les variables quantitatives et par un test de McNemar pour les variables qualitatives.

Résultats

I – Partie prospective

1. Population

Au total, 79 prélèvements et corrélations ont été réalisés : 24 en capillaire et 55 en veineux, parmi 59 patients.

Les patients étaient âgés entre 12 jours et 17 ans et 8 mois.

Pour tous les tests confondus (capillaires et veineux), la médiane d'âge était 1 an (0,4 ; 8,2) ans. Pour les prélèvements veineux, la médiane d'âge était 1,3 an (soit 15,6 mois) (0,6 ; 10,1) ans et pour les capillaires 0,7 an (soit 8,4 mois) (0,2 ; 3,4) ans.

2. Analyse du temps de rendu des résultats

Le temps médian de rendu définitif du résultat biologique par le laboratoire était significativement plus long que celui par la méthode « rapide ». Il était respectivement de 126 (96 ; 180) minutes versus 12 minutes de façon fixe et standardisée.

3. Analyse de la corrélation entre la méthode laboratoire et la méthode « rapide »

Nous avons ensuite étudié la corrélation des deux méthodes de dosage du NT-proBNP pour les prélèvements veineux, capillaires et pour l'ensemble des prélèvements (figure 13).

Pour les prélèvements veineux, le coefficient de corrélation de Spearman était 0,97486 ($p < 0,0001$).

Pour les prélèvements capillaires, le coefficient de corrélation de Spearman était 0,99087 ($p < 0,0001$).

Pour l'ensemble des prélèvements, le coefficient de corrélation de Spearman était 0,98493 ($p < 0.0001$). Le coefficient de corrélation entre les deux méthodes était de 98%, confirmant la corrélation linéaire entre les deux méthodes.

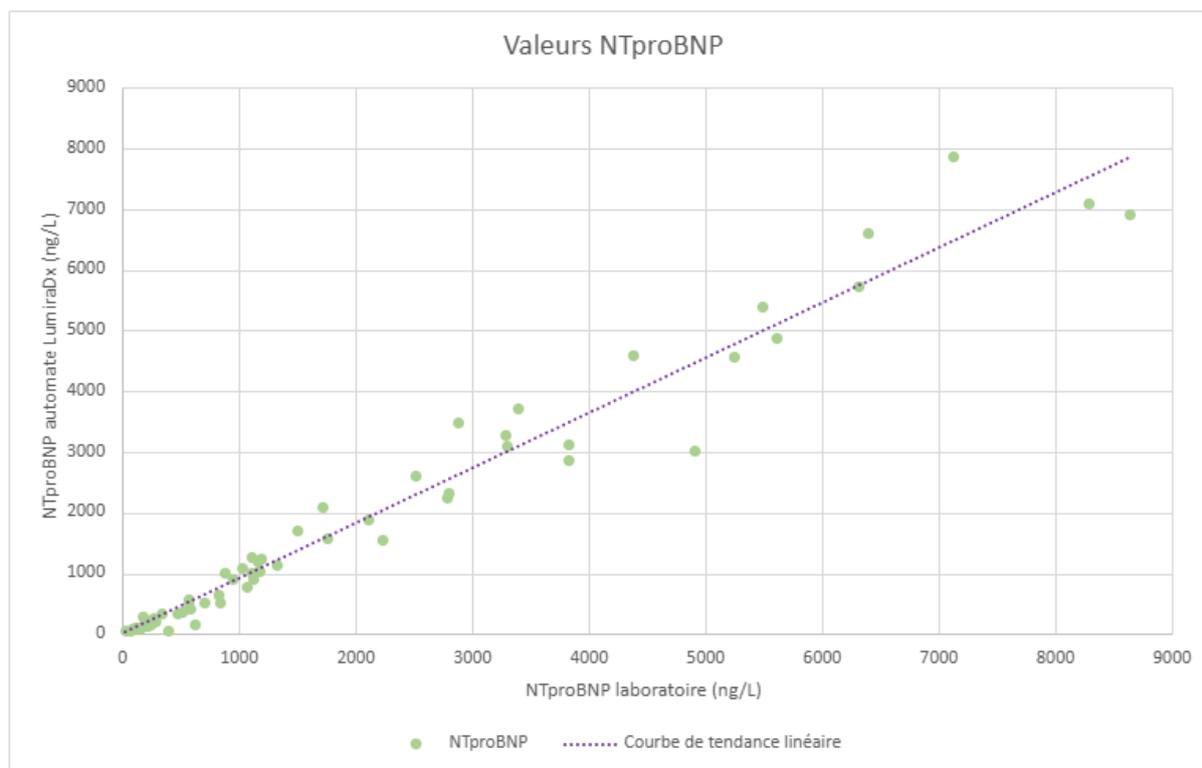


Figure 13 – Courbe de corrélation linéaire du dosage du NT-proBNP entre la méthode de référence et la méthode « rapide ». Ce graphique représente la corrélation entre les valeurs de NT-proBNP rendues par le laboratoire en abscisse et les valeurs rendues par la méthode « rapide » en ordonnées. A noter que les valeurs extrêmes > 9000 ng/L ne sont pas représentées sur le graphique mais ont été prises en compte pour la réalisation du coefficient de corrélation.

4. Analyse de précision du test diagnostic

Après avoir défini la positivité ou la négativité de notre test en fonction de l'âge, nous avons obtenu que (tableau 3) :

- 51 résultats sur 52 (soit 64,5 % du total des 79 tests) étaient positifs à la fois avec le laboratoire et la méthode « rapide »,
- 1 résultat sur 52 (soit 1.2 % du total des 79 tests) était positif pour le laboratoire mais pas pour la méthode « rapide »,
- 27 tests (soit 34,1 % du total des 79 tests) étaient négatifs pour les deux méthodes.

Test	Laboratoire positif	Laboratoire négatif	<u>Total</u>
Automate positif	51	0	51
Automate négatif	1	27	28
<u>Total</u>	52	27	79

Tableau 3 – Tableau de contingence laboratoire-méthode « rapide »

Ainsi, pour le dosage par la méthode « rapide », nous obtenons que :

- La sensibilité était à 98% (IC 94-100%),
- La spécificité était à 100%,
- La valeur prédictive positive était à 100%,
- La valeur prédictive négative était à 96% (IC 89,5-100%).

Le coefficient Kappa était estimé à 0.9721 (IC 0,9178-1), soit une très bonne concordance.

5. Analyse de la cinétique de variation entre les deux méthodes

Dans notre étude, 12 patients ont bénéficié de plusieurs prélèvements.

Pour augmenter l'hétérogénéité de l'échantillon et réaliser un maximum de comparaisons, les tests ont été réalisés en capillaire et en veineux.

Chez les 12 patients, 32 prélèvements ont été effectués : 15 étaient veineux et 17 capillaires. 6 patients ont eu les deux méthodes de prélèvements (tableau 4).

Patient	Test	Patient	Test	Patient	Test
1	1 : Veineux 2 : Capillaire 3 : Capillaire	5	1 : Capillaire 2 : Veineux	9	1 : Veineux 2 : Capillaire
2	1 : Veineux 2 : Capillaire 3 : Veineux	6	Capillaires x3	10	1 : Capillaire 2 : Veineux 3 : Veineux
3	Capillaires x2	7	Veineux x2	11	Capillaires x2
4	Veineux x4	8	Capillaires x2	12	1 : Capillaire 2 : Capillaire 3 : Veineux 4 : Veineux

Tableau 4 – Type de prélèvements réalisés à plusieurs reprises chez 12 patients

Les 12 graphiques ci-dessous (figure 14) décrivent pour chacun des patients les valeurs de NT-proBNP rendues par l'automate et par le laboratoire.

Chez un même patient, la cinétique de variation du NT-proBNP était globalement identique entre le laboratoire et la méthode « rapide », c'est-à-dire que l'augmentation et la diminution se font dans le même sens entre les deux méthodes. A noter que pour les patients 3, 10 et 11, les courbes avaient une cinétique inversée entre le laboratoire et la méthode « rapide », avec cependant des valeurs quantitatives du NT-proBNP qui restaient proches.

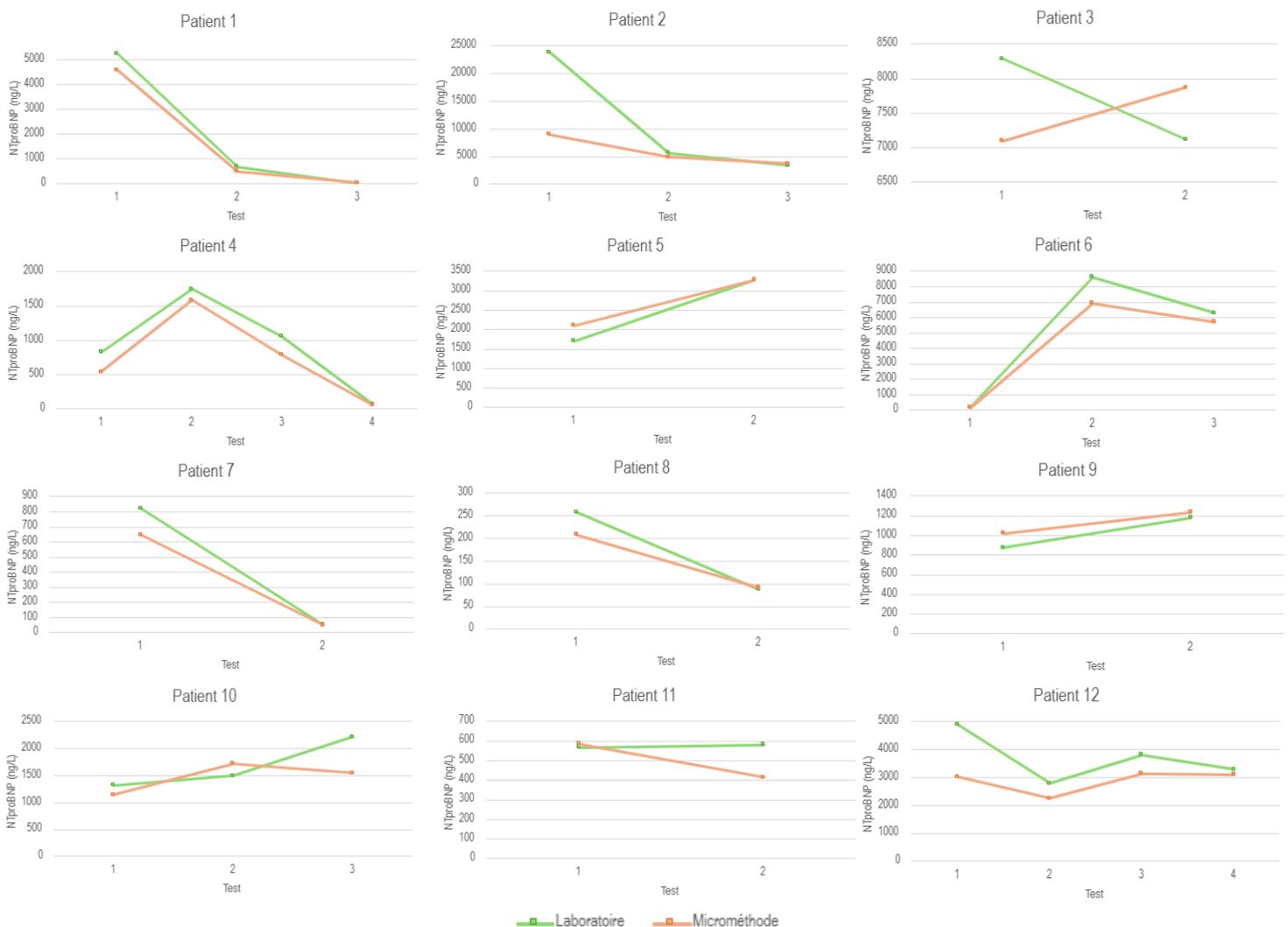


Figure 14 – Cinétique de variation des valeurs de NT-proBNP chez un même patient entre les deux méthodes. Les 12 graphiques correspondent aux 12 patients ayant eu plusieurs corrélations. Sont représentés, en ordonnées les valeurs de NT-proBNP rendues par la méthode « rapide » (courbe orange) et par le laboratoire (courbe verte), en abscisse les différents tests effectués et en ordonnées la valeur quantitative du NT-proBNP (ng/L).

II – Partie rétrospective

1. Description de la population initiale

54 patients ont été inclus.

Concernant les données cliniques en début d'incrémentations thérapeutiques, 57,4% étaient des filles.

Dans les cardiopathies recueillies, 66,7% étaient représentées par une cardiomyopathie dilatée primitive, 14,8% par une cardiomyopathie dilatée post-myocarditique, 7,4% par une cardiomyopathie dilatée d'origine ischémique, 3,7% par une cardiomyopathie dilatée d'origine métabolique, enfin les cardiomyopathies dilatées d'origine rythmique, toxique, valvulaire ou les cardiomyopathies hypertrophiques représentaient chacune 1,9% de notre population.

51,9% des patients étaient symptomatiques en début d'incrémentations thérapeutiques.

L'âge des patients était compris entre 0 et 18 ans avec une médiane à 1,7 (0,4 ; 10,3) ans. Le poids médian était 10,5 (5,9 ; 31) kg et une surface corporelle médiane à 0,5 (0,3 ; 1,1) m².

Concernant les données biologiques en début d'incrémentations, le NT-proBNP médian était 10 155 (2 927 ; 28 431) ng/L et la créatinine médiane était 3,0 (2,0 ; 5,0) mg/L.

Concernant les données échocardiographiques en début d'incrémentations, la fraction d'éjection du ventricule gauche médiane était mesurée à 25 (20 ; 35) %, le Z-score moyen du DTDVG était $5,6 \pm 3,4$ DS. 16,7% des patients présentaient une fuite mitrale sévère et 27,8% des patients présentaient une dysfonction ventriculaire droite.

Variable			Descriptif
Nom	Unité	Modalités	N = 54
Sexe	N (%)	Garçon Fille Données manquantes	23 (42,6) 31 (57,4) 0
Age	Médiane (Q1 ; Q3) Minimum ; maximum Données manquantes		1,7 (0,4 ; 10,3) 0,0 ; 16,7 0
Cardiopathie	N (%)	0 1 2 3 4 5 6 7 Données manquantes	36 (66,7) 4 (7,4) 8 (14,8) 1 (1,9) 2 (3,7) 1 (1,9) 1 (1,9) 1 (1,9) 0
Clinique	N (%)	Pas de symptôme Symptômes Données manquantes	26 (48,1) 28 (51,9) 0
Poids	Médiane (Q1 ; Q3) Minimum ; maximum Données manquantes		10,5 (5,9 ; 31,0) 3,3 ; 79,0 0
Surface corporelle	Médiane (Q1 ; Q3) Minimum ; maximum Données manquantes		0,5 (0,3 ; 1,1) 0,2 ; 1,9 0
NT-proBNP	Médiane (Q1 ; Q3) Minimum ; Maximum Données manquantes		10155 (2927 ; 28431) 81,0 ; 155 237 3
Créatinine	Médiane (Q1 ; Q3) Minimum ; Maximum Données manquantes		3,0 (2,0 ; 5,0) 1,0 ; 12,0 4
FEVG	Médiane (Q1 ; Q3) Minimum ; Maximum Données manquantes		25,0 (20,0 ; 35,0) 8,0 ; 50,0 0
Z-score DTDVG	Moyenne ± écart-type Minimum ; Maximum Données manquantes		5,6 ± 3,4 0,2 ; 15,8 0
Dysfonction VD	N (%)	Non Oui Données manquantes	39 (72,2) 15 (27,8) 0
Fuite mitrale	N (%)	Non Oui Données manquantes	45 (83,3) 9 (16,7) 0

Tableau 5 - Description de la population des 54 patients inclus

Légende : 0 = CMD primitive, 1 = CMD ischémique, 2 = CMD post-myocarditique, 3 = CMD rythmique, 4 = CMD métabolique, 5 = CMD toxique (post-chimiothérapie), 6 = CMH, 7 = CMD valvulaire.

Âge exprimé en années, poids en kilogrammes, surface corporelle en m², NT-proBNP en ng/L, FEVG en %, Z-score en dérivé standard

2. Description par incrémentation

Parmi ces 54 patients, un total de 378 incrémentations thérapeutiques a été recueilli.

Concernant les données cliniques lors des incréments thérapeutiques, 32,3% des patients étaient symptomatiques.

L'âge des patients était compris entre 0 et 18 ans avec une médiane à 1,4 (0,5 ; 6,7) ans. Le poids médian était 9,9 (6,7 ; 21,0) kg et une surface corporelle médiane à 0,5 (0,3 ; 0,8) m².

La fréquence cardiaque (Fc) médiane lors de la séance était à 114 (94 ; 130) bpm.

Concernant les données biologiques lors des incréments thérapeutiques, le NT-proBNP médian était 3 950 (1 178 ; 7 406) ng/L.

Variable			Descriptif
Nom	Unité	Modalités	N = 378
Age	Médiane (Q1 ; Q3) Minimum ; maximum Données manquantes		1,4 (0,5 ; 6,7) 0,0 ; 18,0 0
Clinique	N (%)	Pas de symptôme Symptômes Données manquantes	256 (67,7) 122 (32,3) 0
Fc	Médiane (Q1 ; Q3) Minimum ; maximum Données manquantes		114,0 (94,0 ; 130,0) 45,0 ; 182,0 28
Poids	Médiane (Q1 ; Q3) Minimum ; maximum Données manquantes		9,9 (6,7 ; 21,0) 3,3 ; 80,8 0
Surface corporelle	Médiane (Q1 ; Q3) Minimum ; maximum Données manquantes		0,5 (0,3 ; 0,8) 0,2 ; 1,9 0
NT-proBNP	Médiane (Q1 ; Q3) Minimum ; Maximum Données manquantes		3950 (1178 ; 7406) 38,0 ; 155 237 106

Tableau 6 – Description de la population par incrémentation

Âge exprimé en années, fréquence cardiaque en battements par minute, poids en kilogrammes, surface corporelle en m², NT-proBNP en ng/L

Les différentes séances d'incrémentations recueillies pouvaient être constituées comme suit :

- Incrémentation de thérapeutiques isolément : IEC/ARA II seuls, bêta-bloquants seuls, Entresto seul, SPIRONOLACTONE seule
- Incrémentation de plusieurs thérapeutiques : IEC/ARAII-bêta-bloquants ; IEC/ARAII-SPIRONOLACTONE ; bêta-bloquants-SPIRONOLACTONE ; IEC/ARAII-bêta-bloquants-SPIRONOLACTONE ; Entresto-bêta-bloquants.

La majeure partie des séances d'incrémentation dans notre population étaient représentées par les IEC seuls dans 29,4% des cas, les bêta-bloquants seuls dans 43,1% des cas ou les deux en même temps dans 10,3% des cas.

Ainsi, l'augmentation des bêta-bloquants représentait 46% de nos séances d'incrémentation, des IEC 36,5% et des autres traitements 17,5%.

Parmi les IEC/ARAI, 80,2% des séances d'incrémentation étaient effectuées en utilisant du CAPTOPRIL, 7,4% du RAMIPRIL, 4,5% du PERINDOPRIL, 1,9% de l'ENALAPRIL et 0,3% du LOSARTAN. A noter que sur 5,8% des séances d'incrémentation, il n'y avait pas d'IEC/ARAI, pour cause d'introduction ou d'arrêt lors de la séance recueillie.

Parmi les bêta-bloquants, 68% des séances d'incrémentation étaient effectuées en utilisant du CARVEDILOL, 11,6 % du BISOPROLOL et 4,5% du NADOLOL. A noter également que sur 15,9% des séances d'incrémentation thérapeutique, il n'y avait pas de bêta-bloquant, pour cause d'introduction ou d'arrêt lors de la séance recueillie.

Concernant les thérapeutiques adjuvantes, 64,6% des patients étaient traités par FUROSEMIDE au moment de l'incrémentation d'une des thérapeutiques pré-citées.

Les autres traitements qu'étaient les inhibiteurs de SGLT2 (DAPAGLIFLOZINE) et l'IVABRADINE représentaient pour chacun 1,3% de toutes les incrémentations thérapeutiques.

Variable			Descriptif
Nom	Unité	Modalités	N = 378
Type incrémentation	N (%)	0	14 (3.7)
		1	111 (29.4)
		2	163 (43.1)
		3	39 (10.3)
		4	11 (2.9)
		5	18 (4.8)
		6	11 (2.9)
		7	9 (2.4)
		8	1 (0.3)
		9	1 (0.3)
		Données manquantes	0
Sous-groupes incrémentation	N (%)	Autres	66 (17.5)
		Bêta-bloquants	174 (46.0)
		IEC	138 (36.5)
		Données manquantes	0
Molécule IEC	N (%)	0	22 (5.8)
		1	303 (80.2)
		2	7 (1.9)
		3	28 (7.4)
		4	17 (4.5)
		5	1 (0.3)
		Données manquantes	0
Molécule bêta- bloquant	N (%)	0	60 (15.9)
		1	257 (68.0)
		2	44 (11.6)
		3	17 (4.5)
		Données manquantes	0
FUROSEMIDE	N (%)	Non	134 (35,4)
		Oui	244 (64,6)
		Données manquantes	0
Autres thérapeutiques	N (%)	IVABRADINE	5 (1,3)
		DAPAGLIFLOZINE	5 (1,3)
		Aucune	368 (97,4)
		Données manquantes	0

Tableau 7 – Description de la population sur le plan thérapeutique

Type d'incrémentation : 0 = pas d'incrémentation ; 1 = incrémentation IEC seul ; 2 = incrémentation bêta-bloquant seul ; 3 = incrémentation bêta-bloquant et IEC ; 4 = incrémentation IEC, bêta-bloquant et SPIRONOLACTONE ; 5 = incrémentation IEC et SPIRONOLACTONE ; 6 = incrémentation bêta-bloquant et SPIRONOLACTONE ; 7 = incrémentation Entresto ; 8 = incrémentation SPIRONOLACTONE ; 9 = incrémentation Entresto et bêta-bloquant

Sous-groupes incrémentation : autres = majoration de SPIRONOLACTONE ; IEC + bêta-bloquant, IEC + bêta-bloquant + spironolactone, Entresto + bêta-bloquant ; bêta-bloquant = majoration de bêta-bloquant seul, bêta-bloquant + SPIRONOLACTONE ; IEC = majoration IEC seul, Entresto seul, IEC + SPIRONOLACTONE

Molécule IEC : 0 = aucune, 1 = CAPTOPRIL, 2 = ENALAPRIL, 3 = RAMIPRIL, 4 = PERINDOPRIL, 5 = LOSARTAN

Molécule bêta-bloquant : 0 = aucun, 1 = CARVEDILOL, 2 = BISOPROLOL, 3 = NADOLOL

3. Evaluation des modalités d'incrémentations lilloises

Nous avons estimé nos modalités d'incrémentations en calculant des variations médianes de posologies sur l'ensemble des incrémentations réalisées : les IEC étaient augmentés de 0,5 (0,2 ; 0,9) mg/kg par séance d'incrémentations

thérapeutique, les bêta-bloquants de 0,2 (0,1 ; 0,2) mg/kg et la SPIRONOLACTONE de 0,8 (0,4 ; 1,4) mg/kg.

La durée médiane d'incrémentations thérapeutiques était 0,4 (0,2 ; 0,7) an, avec au maximum 5,3 ans.

4. Evaluation des événements indésirables liés aux incrémentations thérapeutiques

Parmi les 378 séances d'incrémentations, nous avons répertorié 23 événements iatrogéniques (6,1%), c'est-à-dire que pour 93,9% des séances d'incrémentations recueillies, il n'a été rapporté aucun événement iatrogénique. Les 23 événements iatrogéniques sont répartis comme suit (tableau 8 et figure 15) :

- ✗ L'insuffisance rénale aiguë dans 9 cas (2,4% de toutes les incrémentations thérapeutiques). Parmi ces insuffisances rénales, aucune n'était compliquée d'une hyperkaliémie et l'augmentation médiane de la créatinine était de 80 (66,6 ; 100) % et seul un patient de notre série présentait une variation de créatinine < 50 %,
- ✗ L'hypotension artérielle dans 8 cas (2,1% de toutes les incrémentations thérapeutiques),
- ✗ La décompensation cardiaque dans 4 cas (1,1% de toutes les incrémentations thérapeutiques), dont 2 états de choc cardiogénique,
- ✗ La toux aux IEC dans 2 cas (0,5% de toutes les incrémentations thérapeutiques).

Il n'a été rapporté aucune dyskaliémie ni hypoglycémie lors des séances d'incrémentations thérapeutiques.

Variable			Descriptif
Nom	Unité	Modalités	N = 378
Événement iatrogénique	N (%)	Non	355 (93,9)
		Oui	23 (6,1)
		Données manquantes	0
Type d'événement	N (%)	Hypotension	8 (2,1)
		Dyskaliémie	0 (0)
		Hypoglycémie	0 (0)
		Insuffisance rénale aigue	9 (2,4)
		Décompensation cardiaque	4 (1,1)
		Toux	2 (0,5)
		Aucun	355 (93,9)
		Données manquantes	0

Tableau 8 - Survenue d'événements iatrogéniques et types

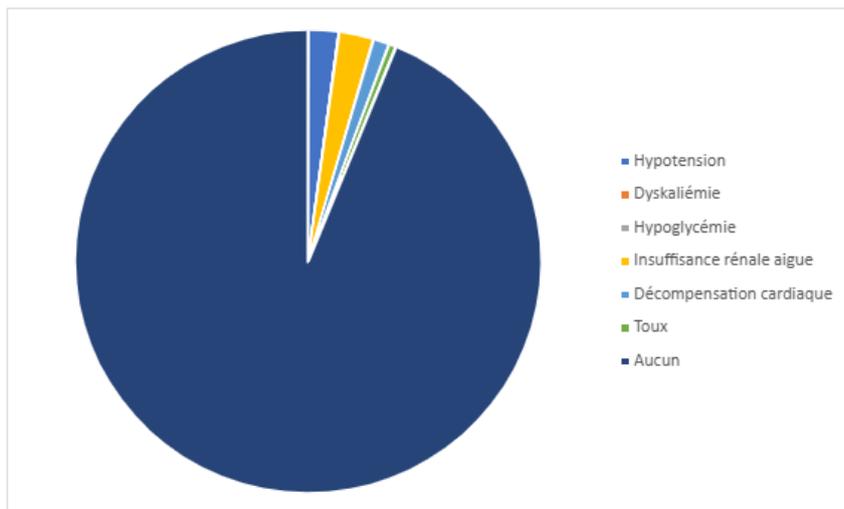


Figure 15 – Proportion de l'ensemble des événements iatrogéniques ou non

Ainsi, parmi les 23 événements iatrogéniques survenus, 39% étaient des insuffisances rénales aiguës, 35% des hypotensions, 17% des décompensations cardiaques et 9% de la toux (figure 16).

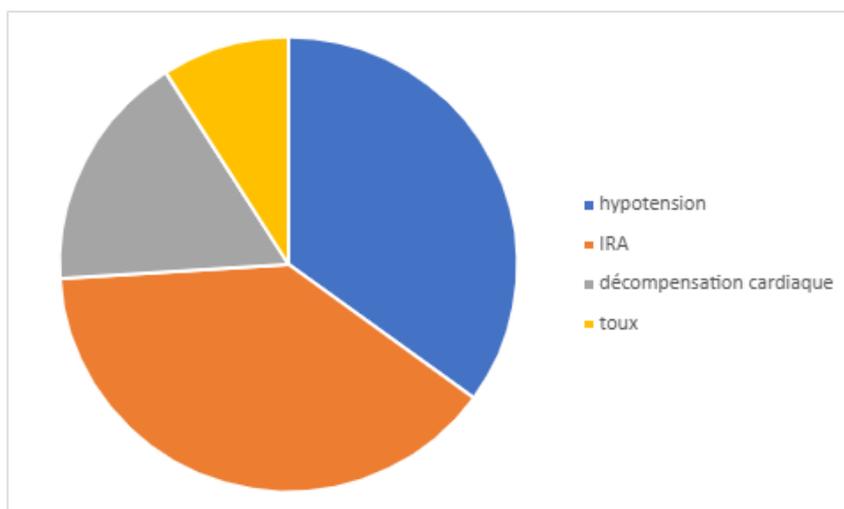


Figure 16 – Répartition des événements iatrogéniques dans notre cohorte

5. Recherche de facteurs de risque de survenue d'un événement iatrogénique

Afin d'étudier si les événements iatrogéniques étaient significativement plus fréquents avec une molécule qu'une autre (IEC/ARAII versus bêta-bloquants), nous avons créé des sous-groupes en fonction des incréments thérapeutiques réalisées (tableau 9) :

- Un sous-groupe contenant les bêta-bloquants sans majoration des IEC/ARAII/Entresto (donc seul ou associé à la SPIRONOLACTONE lors de la séance), représentant 174 incréments thérapeutiques (46,03% de l'ensemble des incréments thérapeutiques),
- Un sous-groupe contenant les IEC/ARAII/Entresto sans majoration des bêta-bloquants (donc IEC/ARAII/Entresto seuls ou IEC/ARAII/Entresto associé à la SPIRONOLACTONE lors de la séance), représentant 138 incréments thérapeutiques (36,5% de l'ensemble des incréments thérapeutiques),
- Un sous-groupe contenant une majoration des deux (seuls ou associés à une autre molécule) ou de SPIRONOLACTONE seule, représentant 66 incréments thérapeutiques (17,5% de l'ensemble des incréments thérapeutiques).

En étudiant la survenue des événements iatrogéniques parmi les 378 incréments et en fonction de ces sous-groupes, nous avons obtenu que, 12 (3,17%) étaient survenus dans le sous-groupe IEC/ARAII/Entresto, 5 (1,32%) dans le sous-groupe bêta-bloquants et 6 (1,59%) à la majoration des deux traitements. Aucun événement iatrogénique n'était survenu à l'incrément de la SPIRONOLACTONE seule (tableau 9).

Après analyse statistique, il n'y a pas de différence significative de survenue d'événement iatrogénique en fonction des catégories de sous-groupes thérapeutiques ($p = 0,1136$). En effet, que ce soit en comparant le sous-groupe IEC/ARA II/Entresto au sous-groupe contenant une majoration des deux classes thérapeutiques ($p = 0,71$) ou au sous-groupe bêta-bloquant ($p = 0,0726$), aucun n'est significatif.

Incrémentation	Evènement iatrogénique		
<i>Fréquence Pourcentage</i>	Pas d'évènement iatrogénique	Evènement iatrogénique	<u>Total</u>
Autres incrémentations	60 15,87	6 1,59	66 17,46
Bêta-bloquants	169 44,71	5 1,32	174 46,03
IEC	126 33,33	12 3,17	138 36,51
<u>Total</u>	355 93,92	23 6,08	378 100,00

Tableau 9 - Evénements iatrogéniques selon le type d'incrémentations

IEC = incrémentations par IEC/ARAI, Entresto ou IEC/ARAI et SPIRONOLACTONE

Bêta-bloquants = incrémentations par bêta-bloquants, bêta-bloquants et SPIRONOLACTONE

Autres = incrémentations par IEC/ARAI + bêta-bloquants, IEC/ARAI + bêta-bloquants + SPIRONOLACTONE, bêta-bloquants + Entresto, SPIRONOLACTONE seule

Enfin, nous avons étudié si les événements iatrogéniques étaient significativement plus fréquents en présence d'une symptomatologie clinique d'insuffisance cardiaque lors de la séance d'incrémentations.

Ainsi, parmi les 378 incrémentations, 11 (2,91% de la population totale) événements iatrogéniques étaient survenus chez 256 patients asymptomatiques (67,7% de la population totale) et 12 (3,17% de la population totale) chez 122 patients symptomatiques (32,3% de la population totale) (tableau 10).

Après analyse statistique, il existe une différence statistiquement significative de survenue d'un événement iatrogénique chez les patients symptomatiques comparativement aux non symptomatiques. En effet, les patients symptomatiques ont une probabilité plus élevée de présenter un événement iatrogénique que les patients non symptomatiques avec un OR à 3,011 (IC 1,201-7,548) (p 0,0189) c'est-à-dire que les patients symptomatiques ont 3 fois plus de chance de présenter un événement iatrogénique lors d'une incrémentations thérapeutiques.

Clinique	Evènement iatrogénique		
<i>Fréquence Pourcentage</i>	Pas d'évènement iatrogénique	Evènement iatrogénique	<u>Total</u>
Patient non symptomatique	245 64,81	11 2,91	256 67,72
Patient symptomatique	110 29,10	12 3,17	122 32,28
<u>Total</u>	355 93,92	23 6,08	378 100,00

Tableau 10 - Evénements iatrogéniques selon la clinique

6. Description des incréments par patients et devenir

La « dose optimale de traitement » est la posologie maximale efficace recommandée en fonction de l'âge et du poids. La « dose maximale tolérée » est la dose maximale que le patient tolère, sans pouvoir l'incrémenter jusqu'à la dose maximale optimale.

Dans notre étude et parmi les 54 patients recueillis :

- ✓ Pour les IEC : 34/54 patients (soit 63% des patients traités par IEC) ont été incrémentés jusqu'à la dose optimale, les 20 autres patients (37%) n'avaient pas atteint la dose maximale. A noter qu'il n'y avait aucune donnée manquante pour cette série.
- ✓ Pour les bêta-bloquants : 34/52 patients (soit 65,4% des patients traités par bêta-bloquant) ont été incrémentés jusqu'à la dose optimale, 16 patients (30,8%) ne l'avaient pas atteinte, 2 patients (3,8%) n'avaient plus bénéficié de ce traitement pendant les séances d'incrémentation et 2 ont été perdus de vue avant la fin de l'incrémentation (correspondant donc à des données manquantes).
- ✓ 1 seul patient (1,9%) avait bénéficié d'une dose maximale d'Entresto, 3 (5,6%) n'avaient pas pu être incrémentés à dose optimale et 50 (92,6%) ne bénéficiaient pas de ce traitement.
- ✓ Seul 1 patient (1,9%) avait bénéficié d'un traitement par DAPAGLIFLOZINE et 2 (3,7%) d'un traitement par IVABRADINE.

16 patients parmi les 54 patients inclus (29,6%) avaient présenté un événement iatrogénique au cours des incréments successives. Parmi les 16 ayant présenté un événement iatrogénique, 5 en avaient présenté plusieurs suite à une incrémentation thérapeutique.

La thérapeutique adjuvante qu'est le Levosimendan a été administrée chez 3 patients (5,6%), les 51 autres (94,4%) n'en avaient pas reçu.

La durée médiane d'incrémentation thérapeutique entre le début du traitement et la fin des séances d'incrémentation (c'est-à-dire le moment où le patient a atteint la dose optimale des traitements ou la dose maximale tolérée) était 0,4 (0,2 ; 0,7) an soit 4,8 (2,4 ; 8,4) mois.

Concernant le devenir à long terme, 7 patients (12,9%) étaient décédés d'une cause cardiovasculaire et 9 (16,7%) avaient bénéficié d'une greffe cardiaque.

7. Événements iatrogéniques et profil de risque des patients

Dans cette partie, nous nous intéressons principalement à ces 16 patients comparativement aux 38 n'ayant pas présenté d'événement iatrogénique.

Parmi les 16 patients ayant présenté un événement iatrogénique au cours des séances d'incrémentation, nous avons étudié s'il existait des facteurs communs à l'initiation du traitement, que ce soit cliniquement, échographiquement ou biologiquement.

A noter que nous n'avons aucune donnée manquante pour l'ensemble des tests réalisés hormis pour le NT-proBNP chez les patients n'ayant pas présenté d'événement iatrogénique où nous avons 3 données manquantes.

a. Dans cette population, sur le plan clinique

9 (56,3%) étaient des garçons et 7 (43,8%) des filles. Après application d'un test Khi-deux, il n'y a pas de différence statistiquement significative c'est-à-dire que parmi les sujets ayant présenté un événement iatrogénique, le fait d'être un garçon ou une fille ne constitue pas un surrisque de présenter un événement iatrogénique ($p = 0,19$).

9 (56,3%) n'étaient pas symptomatiques en début d'incrémentation et 7 (43,8%) l'étaient. Après application d'un test Khi-deux, il n'y a pas de différence statistiquement significative c'est-à-dire que parmi les sujets ayant présenté un événement iatrogénique, le fait d'être symptomatique ou non en début d'incrémentation ne constitue pas un surrisque de présenter un événement iatrogénique ($p = 0,44$).

L'âge médian en début d'incrémentation chez les patients ayant présenté un événement iatrogénique était 1,2 (0,2 ; 9,7) ans et pour ceux n'ayant pas présenté d'événement 2,3 (0,4 ; 11,1) ans. Après application d'un test de Wilcoxon, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p = 0,48$).

Le poids médian en début d'incrémentation chez les patients ayant présenté un événement iatrogénique était 9,1 (5,2 ; 29,5) kg et pour ceux n'ayant pas présenté

d'événement 11,1 (6,0 ; 31,0) kg. Après application d'un test de Wilcoxon, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p = 0,62$).

b. Dans cette population, sur le plan échographique

La FEVG moyenne en début d'incrémentatation chez les patients ayant présenté un événement iatrogénique était $27,7 \pm 12,4\%$ et pour ceux n'ayant pas présenté d'événement $27,5 \pm 10,9\%$. Après application d'un test de Wilcoxon, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p = 1$).

Le Z-score médian du diamètre télédiastolique du ventricule gauche en début d'incrémentatation chez les patients ayant présenté un événement iatrogénique était 5,6 (3,9 ; 9,6) DS et pour ceux n'ayant pas présenté d'événement 5,0 (2,7 ; 7,4) DS. Après application d'un test de Wilcoxon, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p = 0,26$).

5 (31,3%) patients présentaient une dysfonction ventriculaire droite en début d'incrémentatation et 11 (68,8%) n'en avaient pas. Après application d'un test de Fisher exact, il n'y a pas de différence statistiquement significative c'est-à-dire que la dysfonction ventriculaire droite en début d'incrémentatation ne constitue pas un surrisque de présenter un événement iatrogénique ($p = 0,75$).

2 (6,3%) patients présentaient une fuite mitrale sévère en début d'incrémentatation et 14 (87,5%) n'en avaient pas. Après application d'un test de Fisher exact, il n'y a pas de différence statistiquement significative c'est-à-dire que la fuite mitrale sévère en début d'incrémentatation ne constitue pas un surrisque de présenter un événement iatrogénique ($p = 0,71$).

c. Dans cette population, sur le plan biologique

Le NT-proBNP médian en début d'incrémentatation chez les patients ayant présenté un événement iatrogénique était 13 236 (4 252 ; 33 640) ng/L et pour ceux n'ayant pas présenté d'événement 7 865 (743 ; 28 431) ng/L. Après application d'un test de Wilcoxon, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p = 0,48$).

Variable			Événement iatrogénique		Comparaison des groupes	
Nom	Unité	Modalité	Non N = 38	Oui N = 16	Test	P-value
Sexe	N (%)	Garçon Fille	14 (36,8) 24 (63,2)	9 (56,3) 7 (43,8)	Khi-Deux	0,19
Clinique	N (%)	0 1	17 (44,7) 21 (55,3)	9 (56,4) 7 (43,8)	Khi-Deux	0,44
Age	Médiane (Q1 ; Q3) Minimum ; maximum		2,3 (0,4 ; 11,1) 0,1 ; 15,9	1,2 (0,2 ; 9,7) 0,0 ; 16,7	Wilcoxon	0,48
Poids	Médiane (Q1 ; Q3) Minimum ; maximum		11,1 (6 ; 31) 3,3 ; 79	9,1 (5,2 ; 29,5) 3,9 ; 79	Wilcoxon	0,62
FEVG	Moyenne ± écart-type Médiane (Q1 ; Q3) Minimum ; maximum		27,5 ± 10,9 25,0 (20,0 ; 35,0) 8,0 ; 45,0	27,7 ± 12,4 26,5 (16,0 ; 37,5) 10,0 ; 50,0	Wilcoxon	1,00
Z-score VG	Médiane (Q1 ; Q3) Minimum ; maximum		5,0 (2,7 ; 7,4) 0,2 ; 15,8	5,6 (3,9 ; 9,6) 0,7 ; 12,7	Wilcoxon	0,26
Dys-fonction VD	N (%)	Non Oui	28 (73,7) 10 (26,3)	11 (68,8) 5 (31,3)	Fisher exact	0,75
Fuite mitrale	N (%)	Non Oui	31 (81,6) 7 (18,4)	14 (87,5) 2 (12,5)	Fisher exact	0,71
NT-proBNP	N Données manquantes Médiane (Q1 ; Q3) Minimum ; maximum		35 3 7865 (743,0 ; 28431) 81 ; 155 000	16 0 13236 (4252 ; 33640) 1521 ; 70 000	Wilcoxon	0,48

Tableau 11 – Comparaison en début d'incrémentation des profils des patients entre ceux ayant présenté un événement iatrogénique et ceux n'en ayant pas présenté

Légende : VD = ventricule droit ; DTDVG = diamètre télédiastolique du ventricule gauche ; FEVG = fraction d'éjection du ventricule gauche. Âge exprimé en années, poids en kilogrammes, NT-proBNP en ng/L, DTDVG en millimètres, FEVG en pourcentage

Parmi les patients ayant présenté un événement iatrogénique, 1 (6,3%) seul avait bénéficié d'une cure de Levosimendan, les 15 autres n'en avaient pas bénéficié.

Parmi les 38 patients n'ayant pas présenté d'événement iatrogénique, 2 (5,3%) avaient reçu une cure de Levosimendan.

4 (25,0%) parmi les 16 patients ayant présenté un événement iatrogénique étaient décédés au cours du suivi et 4 (25,0%) avaient été transplantés cardiaque. Parmi les 38 patients n'ayant pas eu d'événement iatrogénique, 3 (7,9%) étaient décédés et 5 (13,2%) avaient été transplantés cardiaque.

8. Évolution des patients après incrémentation thérapeutique

En début d'incrémentation thérapeutique, 51,9% des patients étaient symptomatiques contre 9,6% des patients en fin d'incrémentation thérapeutique. A noter qu'il existait deux données manquantes concernant la symptomatologie en fin d'incrémentation (tableau 12).

Après analyse statistique, il existe donc une différence significative entre le début et la fin de l'incrémentation thérapeutique, avec moins de patients symptomatiques après incrémentation des traitements qu'à l'instauration ($p < 0,0001$).

Clinique début	Clinique fin		
Fréquence Pourcentage	Patient non symptomatique	Patient symptomatique	Total
Patient non symptomatique	25 48,08	0 0	25 48,08
Patient symptomatique	22 42,31	5 9,62	27 51,92
<u>Total</u>	47 90,38	5 9,62	52 100,00
Données manquantes = 2			

Tableau 12 – Comparaison de la clinique avant/après incrémentation

Concernant le NT-proBNP, la valeur médiane en début d'incrémentation était 10 155 (2 927 ; 28 431) ng/L. En fin d'incrémentation, la médiane était 2 102 (369 ; 4 570) ng/L. La valeur maximale observée au début de l'incrémentation thérapeutique était 155 287 ng/L alors qu'elle était de 15 693 ng/L en fin d'incrémentation (tableau 13 et figure 17).

Après analyse statistique, il existe donc une différence significative entre le début et la fin de l'incrémentation thérapeutique, avec une valeur de NT-proBNP plus basse après incrémentation des traitements qu'à l'instauration ($p < 0,0001$).

Variable	NT-proBNP début (ng/L) N = 51	NT-proBNP fin (ng/L) N = 50
Médiane (Q1 ; Q3)	10155 (2927 ; 28431)	2102 (369 ; 4570)
Minimum ; Maximum	81 ; 155237	38 ; 15693
Données manquantes	3	4

Tableau 13 – Comparaison du NT-proBNP avant/après incrémentation

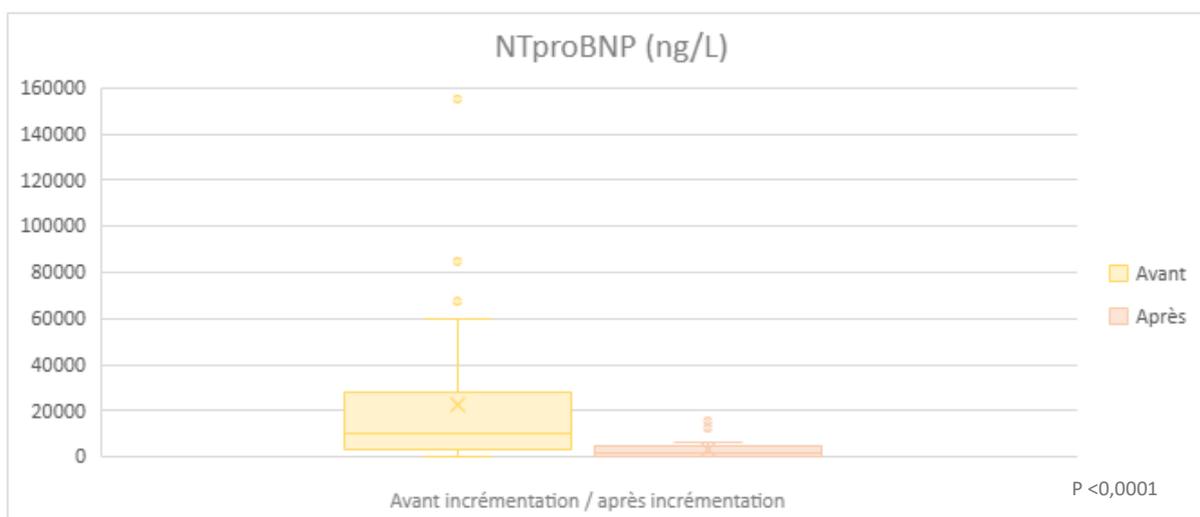


Figure 17 – Boîte à moustaches de l'évolution des valeurs de NT-proBNP avant/après incrémentation thérapeutique. NT-proBNP exprimé en ng/L. Graphiques représentant la médiane, les 1er et 3e quartiles, les valeurs minimales et maximales ainsi que les valeurs extrêmes.

Concernant la fraction d'éjection du ventricule gauche entre le début et la fin de l'incrémentation, la médiane en début d'incrémentacion était 25,0 (20 ; 35) % contre 40,0 (25 ; 54) % en fin d'incrémentacion. Les valeurs minimales de la FEVG observées entre le début et la fin de l'incrémentacion étaient respectivement 8 et 13% ; les valeurs maximales 50 et 76,7% (tableau 14 et figure 18).

Après analyse statistique, il existe donc une différence significative entre le début et la fin de l'incrémentacion thérapeutique, avec une fraction d'éjection du ventricule gauche augmentée après incrémentacion des traitements qu'à l'instauration ($p < 0,0001$).

Variable	FEVG début (%) N = 54	FEVG fin (%) N = 54
Médiane (Q1 ; Q3)	25,0 (20,0 ; 35,0)	40,0 (25,0 ; 54,0)
Minimum ; Maximum	8 ; 50,0	13,0 ; 76,7
Données manquantes	0	0

Tableau 14 – Comparaison de la FEVG avant/après incrémentation

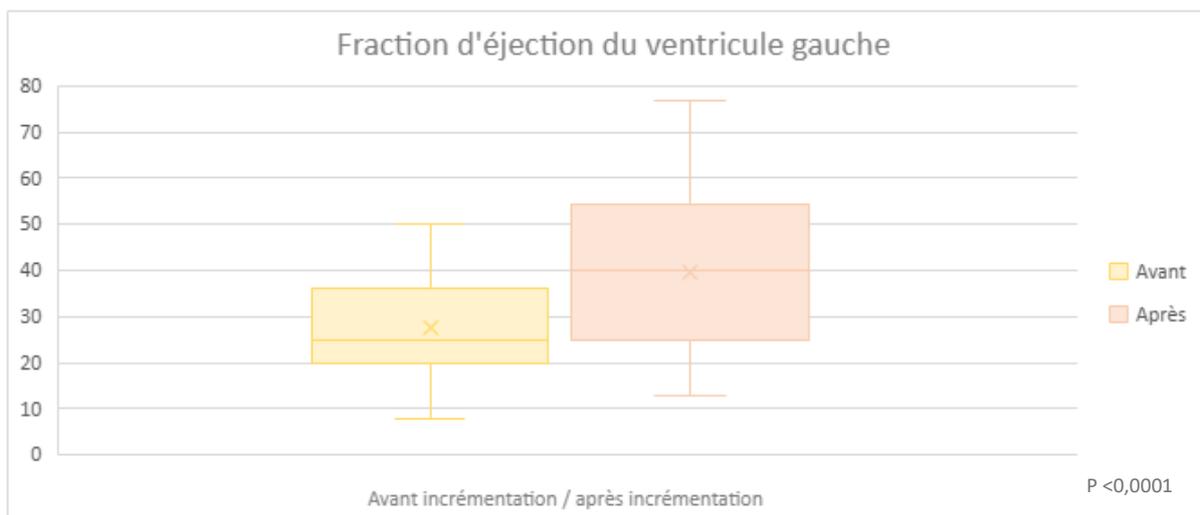


Figure 18 – Boîte à moustaches de l'évolution de la FEVG avant/après incrémentation thérapeutique
FEVG = fraction d'éjection du ventricule gauche, exprimée en pourcentage. Graphiques représentant la médiane, les 1er et 3e quartiles, les valeurs minimales et maximales ainsi que les valeurs extrêmes.

Concernant le diamètre télédiastolique du ventricule gauche, le Z-score moyen du DTDVG en début d'incrémentacion était $5,6 \pm 3,4$ DS versus $3,8 \pm 2,8$ DS en fin d'incrémentacion (tableau 15 et figure 19).

Après analyse statistique, il existe donc une différence significative entre le début et la fin de l'incrémentacion thérapeutique, avec un DTDVG plus bas après incrémentacion des traitements qu'à l'instauration ($p < 0,0001$).

Variable	Z-score DTDVG début (DS) N = 54	Z-score DTDVG fin (DS) N = 54
Moyenne \pm écart-type	$5,6 \pm 3,4$	$3,8 \pm 2,8$
Minimum ; Maximum	0,2 ; 15,8	-0,9 ; 9,9
Données manquantes	0	0

Tableau 15 – Comparaison du Z-score avant/après incrémentation.

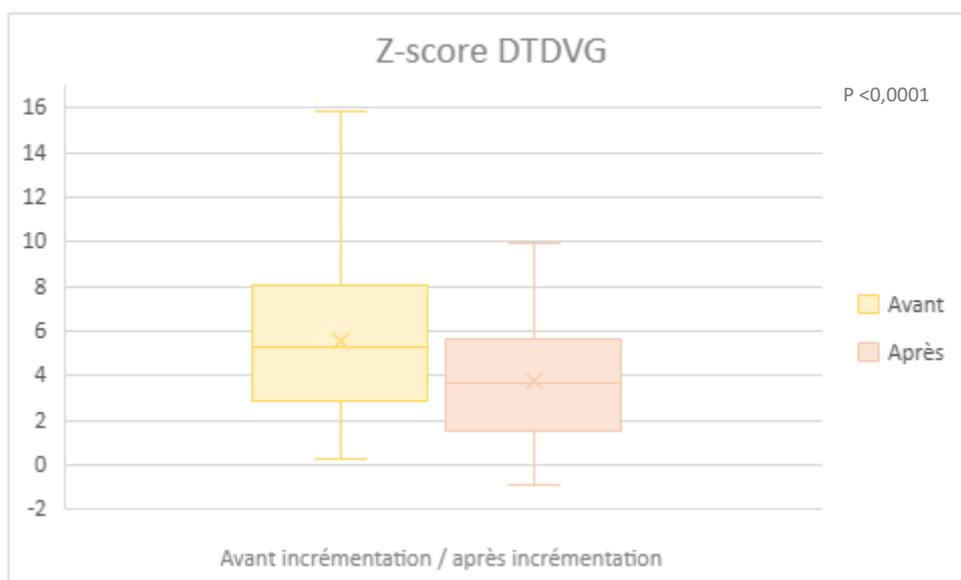


Figure 19 – Boîte à moustaches de l'évolution du Z-score du DTDVG avant/après incrémentation thérapeutique. DTDVG = diamètre télédiastolique du ventricule gauche, exprimé en millimètre. Graphiques représentant la médiane, les 1er et 3e quartiles, les valeurs minimales et maximales ainsi que les valeurs extrêmes

Sur les 54 patients recueillis, 15 (27,8%) patients présentaient au début de l'incrémentation une dysfonction du ventricule droit et 7 (13%) en gardaient une en fin d'incrémentacion (tableau 16 et figure 20).

Après analyse statistique, il existe donc une différence significative entre le début et la fin de l'incrémentacion thérapeutique, avec moins de patients présentant une dysfonction ventriculaire droite après incrémentacion des traitements qu'à l'instauration ($p = 0,0047$).

Dysfonction VD début	Dysfonction VD fin		
Fréquence Pourcentage	Pas de dysfonction	Présence d'une dysfonction	Total
Pas de dysfonction	39 72,22	0 0	39 72,22
Présence d'une dysfonction	8 14,81	7 12,96	15 27,78
Total	47 87,04	7 12,96	54 100,00

Tableau 16 – Comparaison de la dysfonction VD avant/après incrémentation

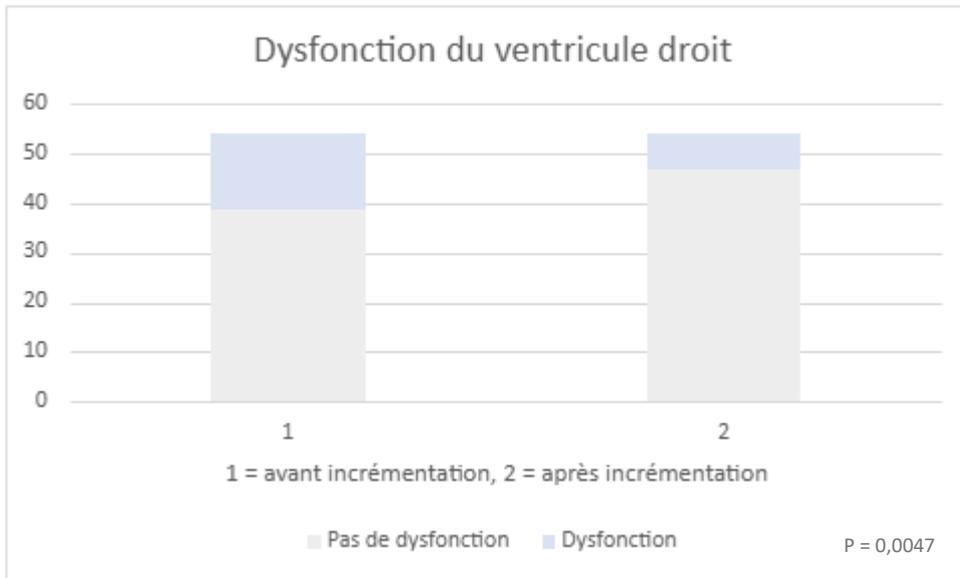


Figure 20 – Evolution de la dysfonction du ventricule droit avant/après incrémentation thérapeutique

Enfin, 9 patients (16,7%) parmi les 54 patients recueillis présentaient une fuite mitrale sévère en début d'incrémentation contre 8 (14,8%) en fin d'incrémentation (tableau 17 et figure 21).

Après analyse statistique, la proportion de patients présentant une fuite mitrale sévère en fin d'incrémentation thérapeutique n'est statistiquement pas moindre qu'en début d'incrémentation thérapeutique ($p = 0,6547$).

Fuite mitrale début	Fuite mitrale fin		Total
Fréquence Pourcentage	Pas de fuite	Présence d'une fuite	
Pas de fuite	43 79,63	2 3,70	45 83,33
Présence d'une fuite	3 5,56	6 11,11	9 16,67
<u>Total</u>	46 85,19	8 14,81	54 100,00

Tableau 17 – Comparaison de la fuite mitrale avant/après incrémentation

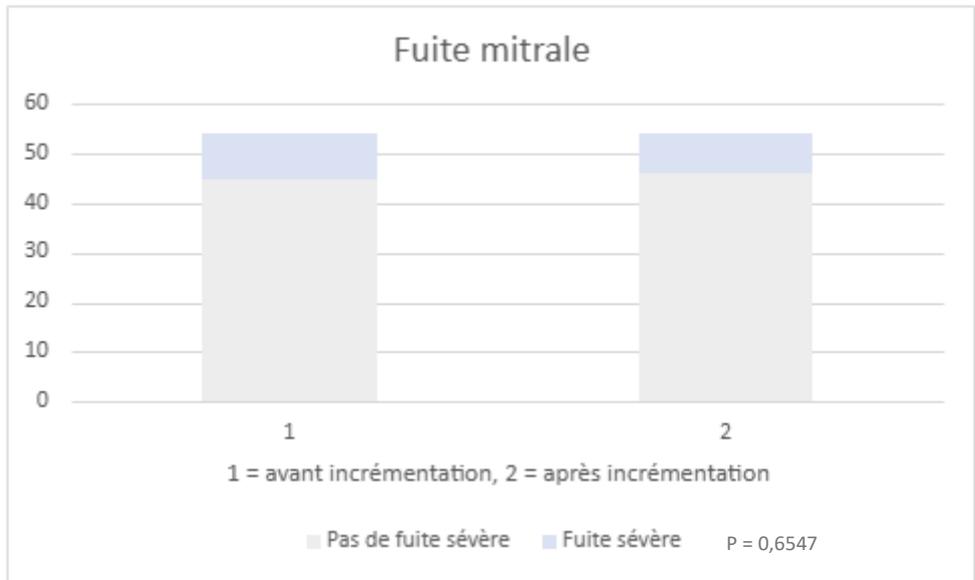


Figure 21 – Evolution de la fuite mitrale avant/après incrémentation thérapeutique

Discussion

I – Evaluation des pratiques de l'incrémentation thérapeutique au CHU de Lille

Les séances d'incrémentation thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque pédiatrique effectuées au CHU de Lille nécessitent une hospitalisation de jour ou une hospitalisation complète. Ceci représente donc une activité chronophage et coûteuse à la fois pour les patients, leurs familles ainsi que pour l'équipe soignante et le service d'hospitalisation. Ces séances sont généralement renouvelées tous les quinze jours pour un patient donné en cours d'incrémentation thérapeutique, source pour les familles parfois de déplacements loin de leur domicile engendrant des frais supplémentaires itératifs (transports, garde de la fratrie, frais alimentaires etc ...) et compliquant l'organisation quotidienne avec la nécessité de prendre des congés ou arrêt de travail pour accompagner l'enfant. Tout ceci pouvant être un véritable « casse-tête » logistique et financier pour les parents. Pour les enfants, les hospitalisations répétées les confrontent à environnement loin de leur cocon familial, de leur environnement scolaire, sont sources d'absentéisme scolaire et peuvent modifier leurs comportements (89,90). Les traitements médicaux journaliers peuvent être une source de contraintes et de stress supplémentaire à la fois pour les enfants traités mais aussi pour leurs parents. Enfin, le coût occasionné pour l'hôpital public est important (frais d'hospitalisation, bilan biologique, échographie, ECG).

Au travers de notre étude, nous souhaitons donc évaluer et simplifier l'organisation des incrémentations thérapeutiques, en les faisant plutôt passer sur un statut de consultation de suivi spécialisé. Ces consultations pourraient être réalisées par un médecin accompagné d'un(e) infirmier(e) ou alors par un(e) infirmier(e) en pratique avancée (IPA) sous supervision médicale.

Cela nécessite quelques prérequis de sécurité pour le patient ainsi que pour l'équipe médicale et paramédicale :

- Avoir un système de dosage rapide des biomarqueurs cardiaques +/- rénaux,
- Démontrer que le taux d'événements indésirables liés aux incrémentations thérapeutiques est bas,

- Démontrer que les événements indésirables, lorsqu'ils surviennent, sont peu graves,
- Identifier un profil de patient fragile ou à risque d'événement indésirable,
- Définir les modalités d'incrémentation thérapeutique.

1. Etude de corrélation

Au cours de notre travail, après avoir réalisé 79 prélèvements, à la fois veineux et capillaires, et comparé les valeurs de NT-proBNP rendues par le laboratoire et l'automate de méthode « rapide », nous avons pu démontrer la fiabilité et la comparabilité des résultats obtenus avec un taux de corrélation de 98%.

L'automate utilisé était borné pour des valeurs de NT-proBNP comprises entre 50 et 9 000 ng/L c'est-à-dire que pour une valeur inférieure à 50 ng/L ou supérieure à 9 000 ng/L, il rendait < 50 ou > 9 000 ng/L. Afin de réaliser des analyses statistiques fiables, nous avons décidé de les considérer comme égales à 50 ng/L lorsque la valeur en méthode « rapide » était < 50 ng/L ou égales à 9 000 ng/L lorsque la valeur en méthode « rapide » était > 9 000ng/L. *Par exemple, dans notre travail, pour une valeur de NT-proBNP rendue par le laboratoire à 23 871 ng/L, l'automate de méthode « rapide » rendait un résultat borné > 9 000ng/L. Nous avons considéré que cette valeur était rendue égale à 9 000 ng/L par l'automate.* Nous pouvons émettre l'hypothèse que s'il n'était pas borné, il aurait probablement rendu une valeur plus proche de celle du laboratoire. Ainsi, nous pouvons probablement considérer que nos résultats de corrélations sont sous-estimés et que la corrélation entre les deux méthodes est supérieure à 98%.

Le laboratoire Roche® et la société LumiraDx® prévoient prochainement la sortie de « cassettes test » pouvant rendre des résultats bornés entre 50 et 30 000 ng/L.

Il s'agit ici du premier travail de corrélation en vraie vie de cette méthode de dosage de NT-proBNP en population pédiatrique. En population adulte, une étude de corrélation en vraie vie a été réalisée au CHU de Montpellier, dont les résultats sont encore confidentiels.

La valeur en soi du NT-proBNP prise isolément n'est pas le seul outil qui guidera le praticien dans sa prise en charge, elle s'intègre en effet dans un cadre global comprenant l'examen clinique, l'échocardiographie, mais aussi la cinétique du NT-proBNP. C'est un ensemble de données qui permettra de prendre une décision thérapeutique. *Par exemple, une valeur de NT-proBNP égale à 1 589 ng/L au laboratoire ou à 1 746 ng/L à l'automate de méthode « rapide » comme c'est le cas dans notre travail, à elle seule ne fait pas prendre une décision thérapeutique différente si l'échocardiographie ou la clinique sont stables.* Au travers de cet exemple, nous nous rendons compte que les valeurs de NT-proBNP rendues par le laboratoire et la méthode « rapide » sont parfois statistiquement différentes mais l'impact clinique pour le patient est faible puisque cela ne changerait pas la décision thérapeutique.

Par ailleurs, la réalisation d'une séance d'incrémentation thérapeutique prend du temps. Ce dernier est principalement occupé par l'obtention du résultat du bilan biologique. En effet, le bilan sanguin nécessite d'être prélevé au lit du patient, avec une ponction veineuse ou capillaire pouvant être parfois laborieuse selon le capital veineux du patient et selon les conditions de prélèvement. Celui-ci doit ensuite être envoyé au laboratoire par le personnel paramédical. Enfin, il doit être acheminé et orienté dans le secteur de la biochimie avant d'être réceptionné, techniqué, analysé et validé par les médecins du laboratoire. Après analyse, les résultats sont rendus via un logiciel.

Dans notre analyse, nous nous sommes abstenus du temps de prélèvement et d'envoi au laboratoire. Nous avons pris en compte uniquement le temps d'analyse entre la réception au laboratoire et le rendu définitif du résultat sur le logiciel à l'équipe médicale. Ce temps médian est estimé à 126 (96 ; 180) minutes alors que le temps d'analyse de l'automate de méthode « rapide », entre le dépôt du sang sur la cassette et le rendu du résultat est de 12 minutes. Le gain de temps pour le personnel soignant ainsi que pour les patients et leur famille est non négligeable, de 114 minutes, soit quasiment 2 heures.

Pour renforcer l'idée que l'automate de méthode « rapide » de mesure du NT-proBNP est un moyen pertinent de diagnostic et de suivi dans l'insuffisance cardiaque pédiatrique, nous avons démontré, en répétant les tests chez les mêmes

patients, que la cinétique (à la hausse ou à la baisse) du NT-proBNP était similaire entre le laboratoire et l'automate. Par exemple, une majoration significative du NT-proBNP par la méthode « rapide » en consultation dédiée fera suspecter ou confirmer un état congestif débutant ou constitué, ou alors une altération de la fonction rénale (91). Cela amènera alors à la réalisation d'un bilan sanguin plus poussé comprenant notamment une exploration de la fonction rénale. *Par exemple, pour un patient se présentant en consultation d'incrémentations, avec un état clinique stable mais une majoration du NT-proBNP de 1 000 ng/L à 3 500 ng/L, le praticien sera amené à plus de prudence et à la réalisation d'un bilan complémentaire. En revanche, pour le même patient, un NT-proBNP stable ou avec une variation peu significative à la hausse ou à la baisse, l'incrémentations thérapeutique pourrait se faire sans complément de bilan biologique.*

Finalement, l'objectif serait d'utiliser cet automate en consultation de suivi et d'incrémentations thérapeutiques, avec un schéma standardisé. Le patient pourrait bénéficier d'un prélèvement capillaire par un infirmier ou par un IPA au moment de la prise des constantes ; pendant l'analyse par l'automate de méthode « rapide », il bénéficierait de son examen clinique, ECG et échographie cardiaque par le cardiopédiatre. Ceci permettrait qu'à la fin de l'échocardiographie, le résultat du NT-proBNP soit rendu par l'automate et que le praticien dispose de tous les résultats de façon quasiment simultanée, afin que la décision thérapeutique soit rapidement prise (par le praticien ou l'IPA en concertation avec le praticien). Le temps total estimé serait d'environ 30 à 45 minutes.

En étudiant toutes les incrémentations recueillies, la durée médiane d'incrémentations obtenue dans notre étude est de 4,8 mois entre le début d'incrémentations et l'obtention d'une dose optimale (ou maximale tolérée) pour le patient, toutes thérapeutiques confondues. Cette médiane renforce l'idée que le gain de temps (pour le patient, sa famille et le corps soignant) est non négligeable, de même que le gain financier, si on considère une simplification des incrémentations thérapeutiques vers des consultations dédiées plutôt que des hospitalisations itératives.

La durée d'incrémentations maximale dans notre étude a été calculée à 5,3 ans. Pour obtenir un maximum d'incrémentations thérapeutiques et être le plus exhaustifs possible, nous avons recueilli chez les patients les incrémentations effectuées même

à distance de la dose optimale obtenue notamment quand les thérapeutiques étaient réadaptées au poids. *Par exemple, un enfant avait pu bénéficier de la dose optimale de ses traitements en 2015 et être réhospitalisé en 2016 pour réadapter les thérapeutiques en fonction de sa prise pondérale.* Ainsi, la durée d'incrémentations maximale a pu quelques fois être surestimée.

Enfin, nous avons démontré que les performances diagnostiques de la méthode « rapide » étaient bonnes. En effet, la sensibilité de l'automate dans notre travail était excellente, calculée à 98% (IC 94-100%) avec une spécificité de 100%, une valeur prédictive positive à 100% et négative à 96%. Ces valeurs confirment que l'automate pourrait être utilisé par les cardiopédiatres pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque de l'enfant autant que la valeur laboratoire.

Ce type d'automate pourrait servir au dépistage d'une insuffisance cardiaque en population pédiatrique, comme cela est déjà fait en population adulte (38). Notamment, en cas de symptôme (respiratoire par exemple), l'obtention d'une valeur normale pour l'âge de NT-proBNP permettrait d'exclure le diagnostic d'insuffisance cardiaque. *Par exemple, un motif fréquent d'adressage en consultation est la présence d'une dyspnée ou d'anomalie de la mécanique ventilatoire chez l'enfant. La réalisation d'un dosage rapide du NT-proBNP permettrait d'exclure rapidement l'hypothèse d'une insuffisance cardiaque.*

2. Événements indésirables liés aux incréments thérapeutiques

En étudiant 378 séances d'incrémentations thérapeutiques, seuls 23 événements iatrogéniques sont survenus, ce qui signifie que dans 93,9% des cas, aucun événement iatrogénique ne survient.

Parmi les événements iatrogéniques survenus, 9 (soit 2,4%) étaient une insuffisance rénale aiguë, 8 (soit 2,1%) une hypotension artérielle, 4 (soit 1,1%) une décompensation cardiaque et enfin 2 (soit 0,5%) une toux aux IEC.

Ce taux d'événement iatrogénique est relativement faible. Le manque de données dans la littérature concernant le taux d'événement iatrogéniques secondaires à une incrémentations thérapeutiques ne nous permet pas de comparer nos résultats à ceux d'autres équipes.

3. Analyse des événements iatrogéniques

Le taux d'événements iatrogéniques dans notre population est faible, estimé à 6,1 %.

Si nous analysons ces événements indésirables :

- Parmi les insuffisances rénales, aucune n'était compliquée d'une hyperkaliémie, l'augmentation médiane de la créatinine était de 80 (66,6 ; 100) % et seul 1 patient de notre série présentait une variation de créatinine < 50 %.
- Parmi les hypotensions artérielles, elles étaient résolutives après diminution des doses aux paliers précédents et n'ont pas nécessité de thérapeutiques autres ou de manœuvres de réanimation.
- Parmi les décompensations cardiaques, 2 étaient des décompensations cardiaques simples, 2 (soit 0,5 % des incréments) étaient des états de choc cardiogéniques nécessitant des amines.
- Parmi les patients avec une toux aux IEC, elle était résolutive après l'arrêt de l'IEC et le relais par un SARTAN.

4. Identification des facteurs de risque d'événement iatrogénique secondaire à une incrémentation thérapeutique

A travers notre travail, nous avons essayé d'identifier un profil de patient ou des facteurs de risque permettant de prédire la survenue d'un événement iatrogénique au cours des incréments thérapeutiques.

Selon les éléments à analyser, nous avons utilisé deux points de vue différents : à l'échelle du patient, ou à l'échelle d'une incrémentation. *Par exemple, pour identifier si un statut clinique était associé à la survenue d'un événement, nous nous sommes placés à l'échelle d'une incrémentation tandis que pour identifier si un paramètre échocardiographique (FEVG, DTDVG, dysfonction VD, fuite mitrale sévère au diagnostic) ou biologique initial (taux de NT-proBNP au diagnostic) était associé à la survenue d'un événement indésirable, nous nous sommes placés à l'échelle du patient.*

a. En fonction du type d'incrémentations thérapeutiques

Parmi les molécules incrémentées, que sont les bêta-bloquants, les IEC/ARAII ou les anti-aldostérones, il ne ressort aucune molécule pour laquelle surviendrait plus d'événement iatrogénique.

Il est généralement admis et décrit que (52–54) l'incrémentations thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque pédiatrique débute par les IEC/ARAII et l'anti-aldostérones et que la tolérance des bêta-bloquants est meilleure après déplétion hydrosodée complète et après diminution de la post-charge du ventricule gauche (92), rôles respectifs des anti-aldostérones et des IEC/ARAII. Cependant, il s'agit d'une pratique empirique et aucune recommandation n'est émise concernant la molécule à utiliser en début d'incrémentations thérapeutiques.

Par ailleurs, devant le peu d'événements iatrogéniques obtenus au cours de notre travail, certaines analyses statistiques sont difficilement interprétables, par manque de puissance. Par exemple, pour les thérapeutiques utilisées, nous avons dû créer des sous-groupes de traitements afin de ne pas perdre de données et n'avons pas pu comparer tous les groupes les uns par rapport aux autres.

b. Selon le statut clinique du patient lors de l'incrémentations

Parmi toutes les incrémentations thérapeutiques étudiées, nous avons démontré que les patients symptomatiques ou avec des signes cliniques d'insuffisance cardiaque lors de la séance d'incrémentations font significativement plus d'événement iatrogénique avec un Odds Ratio à 3 (IC 1,201-7,548).

Cette donnée est en accord avec l'ensemble des recommandations, à la fois pédiatriques et adultes (52–54) avec l'idée unanime que les incrémentations thérapeutiques doivent être menées chez des patients en état d'euvolémie.

Le statut clinique est un paramètre que nous avons étudié des deux points de vue différents. Lorsque nous avons pris toutes les séances d'incrémentations thérapeutiques et que nous avons étudié si les patients symptomatiques faisaient plus d'événements iatrogéniques, il en résultait une significativité entre les deux groupes. En revanche, quand nous étudions ce même paramètre clinique en début d'incrémentations en fonction des patients ayant présenté un événement iatrogénique, il ne résultait pas de différence significative. Autrement dit, la clinique

initiale ne nous permet pas de prédire le risque d'événement iatrogénique, en revanche, c'est le statut du patient au moment de l'incrémentation thérapeutique qui détermine son risque ou non de présenter un événement iatrogénique.

- c. Selon les données anthropologiques, biologiques et échocardiographiques au diagnostic

Dans nos résultats, parmi les patients ayant présenté un événement iatrogénique comparativement à ceux qui n'en ont pas présenté, nous n'avons pas obtenu de facteur de risque, au stade initial, favorisant la survenue d'un événement iatrogénique. En effet, que ce soit le sexe, l'âge, le poids, la surface corporelle, la valeur absolue de NT-proBNP, la valeur du Z-score du DTDVG, la valeur de la FEVG, la présence d'une dysfonction ventriculaire droite associée ou d'une fuite mitrale sévère, aucun de ces éléments n'est associé à une augmentation significative de survenue d'événement iatrogénique.

Par ailleurs, concernant le type de cardiopathie qui pourrait quant à lui être plus à risque d'événement iatrogénique, notre travail manque de puissance, ne permettant pas la réalisation d'analyses statistiques fiables.

Un de nos objectifs était de définir un profil de patients à risque de présenter un événement iatrogénique lors d'une incrémentation thérapeutique, afin de les écarter des consultations d'incrémentation pour privilégier les hospitalisations traditionnelles. Cependant, l'absence de significativité ne nous permet pas de le définir et la littérature n'en relève pas non plus.

5. Définir les modalités d'incrémentation thérapeutique

D'après les résultats obtenus sur nos modalités d'incrémentation, nous obtenons que les IEC étaient augmentés de 0,5 (0,2 ; 0,9) mg/kg par séance d'incrémentation thérapeutique, les bêta-bloquants de 0,2 (0,1 ; 0,2) mg/kg et la SPIRONOLACTONE de 0,8 (0,4 ; 1,4) mg/kg.

Ces modalités d'incrémentation sont globalement en accord avec les données de la littérature, synthétisées dans les recommandations canadiennes de 2013 (53).

Etant donné le peu d'événements iatrogéniques survenus avec ces paliers d'incrémentations, nous pourrions conserver ceux-ci chez des patients strictement euvoémiques et les moduler à la baisse chez les patients plus fragiles.

Concernant les modalités de surveillance, les recommandations précisent les éléments de surveillance en fonction des molécules incrémentées, mais ne délivrent aucune donnée précise sur le temps de surveillance nécessaire. Etant donné le faible taux d'événements survenus chez nos patients, lors d'hospitalisation de jour ou d'hospitalisation complète, il nous semble peu rentable de surveiller les patients de façon prolongée, notamment s'ils sont strictement euvoémiques.

II – Evolution et devenir des patients après incrémentations thérapeutiques

La comparaison de différentes données cliniques, biologiques et échocardiographiques au début et à la fin de l'incrémentations thérapeutiques est encourageante.

En effet, le traitement médical de l'insuffisance cardiaque systolique (triade bêta-bloquant + IEC/ARAII ou Entresto + anti-aldostérone) semble montrer une amélioration significative des paramètres étudiés dans notre étude :

- ✓ Diminution significative du nombre de patients présentant une symptomatologie clinique d'insuffisance cardiaque,
- ✓ Diminution significative du NT-proBNP,
- ✓ Augmentation significative de la FEVG,
- ✓ Diminution du Z-score du DTDVG,
- ✓ Diminution significative du nombre de patients présentant une dysfonction ventriculaire droite associée.

Or il a été démontré que la présence ou la persistance de symptômes ou de signe clinique d'insuffisance cardiaque était un facteur de mauvais pronostic (10,18), qu'une diminution significative du NT-proBNP était associée à un risque de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque moindre (78) et que la sévérité de la dysfonction VG (45), la sévérité de la dilatation VG (18,46) et la présence d'une dysfonction VD associée (18) grevaient le pronostic.

Notre travail tend donc à confirmer les données de la littérature, soutenant une amélioration des paramètres cliniques et hémodynamiques chez les patients sous traitement médical de l'insuffisance cardiaque (57–62,74–77).

Le seul paramètre non significativement amélioré par les thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque dans notre travail est la sévérité de la fuite mitrale. La fuite mitrale est gradée en fonction de son importance : minime (I), minime à modérée (II) modérée à sévère (III) ou sévère (IV). Cette évaluation est très "opérateur-dépendante". Nous avons choisi de définir le facteur « présence d'une fuite mitrale sévère » par les fuites mitrales de grade III ou IV uniquement. En effet, au cours du recueil de données, les fuites étaient parfois décrites comme « modérées » sans description plus précise. Au travers de ce choix, nous souhaitions être certains de la "vraie sévérité" de la fuite en n'incluant que les hauts grades mais nous engendrons un biais de classement. En faisant cela, nous n'avons qu'un faible nombre de fuites "sévères" au début d'incrémentation thérapeutique. Or, il s'agit d'une donnée échographique fréquemment observée au diagnostic d'insuffisance cardiaque pédiatrique. Nous pouvons supposer qu'en intégrant les fuites "modérées à sévères" ou grade III - *si elles avaient été décrites comme telles* - nous aurions obtenu une significativité dans leur diminution après incrémentation thérapeutique. D'autant plus, 6 patients présentaient des fuites mitrales décrites comme sévères en début d'incrémentation et restant sévères à la fin de l'incrémentation thérapeutique, mais, 3 patients parmi eux n'ont pas bénéficié d'incrémentation thérapeutique optimale ou maximale (1 décès, 2 transplantés cardiaque). Nous avons comptabilisé ces patients comme non améliorés par l'incrémentation mais avons donc surestimé le nombre de patients non améliorés sur ce critère en fin d'incrémentation thérapeutique.

Dans d'autres travaux, notamment en population adulte, il a été observé une tendance à la diminution du taux de fuites mitrales sévères sous traitement médical optimal de l'insuffisance cardiaque (93).

Concernant la morbi-mortalité dans notre population, sur la période d'inclusion, 7 patients (soit 12,9 %) étaient décédés d'une cause cardiovasculaire et 9 (soit 16,7 %) avaient bénéficié d'une greffe cardiaque.

Cependant, le recul de notre travail ne permet pas de conclure sur des critères durs, tels qu'une amélioration de la morbi-mortalité ou de la diminution du taux d'hospitalisation pour la prise en charge de complications cardiovasculaires.

Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant la mortalité de l'insuffisance cardiaque pédiatrique. Il est décrit, dans les cardiopathies congénitales (causes les plus fréquentes d'insuffisance cardiaque pédiatrique), qu'un enfant sur cinq ne survit pas à une insuffisance cardiaque aigüe (17). Certains recueils rapportent un taux de mortalité de 13% des cardiopathies congénitales (12).

III – Limites de notre travail

Notre travail comporte plusieurs limites.

Dans la première partie, les performances diagnostiques du dosage du NT-proBNP par la méthode « rapide » sont sous-estimées par l'absence de cassettes permettant de mesurer des valeurs quantitatives précises supérieures à 9 000ng/L ou inférieures à 50 ng/L.

Dans la seconde partie, s'agissant d'un travail rétrospectif, avec les écueils qui en découlent, nous avons été confrontés aux données manquantes, qui étaient principalement biologiques et également des biais de classement sur les fuites mitrales.

L'insuffisance cardiaque pédiatrique étant une pathologie rare et notre travail étant monocentrique, peu de patients ont été inclus et donc, un taux faible d'événements iatrogénique a été recueilli. De ce fait, plusieurs analyses statistiques n'ont pas pu être réalisées par manque de données. C'est à la fois très encourageant au sens où les séances d'incrémentation thérapeutique ne sont donc que très peu source d'événements iatrogéniques tout en étant limitant car il est difficile d'en conclure des facteurs prédisposants pouvant permettre de trier les patients pour leur suivi.

Conclusion

La méthode de dosage « rapide » du NT-proBNP de LumiraDx® est fiable et rapide, avec un coefficient de corrélation de 98% avec la méthode de référence, que le prélèvement soit capillaire ou veineux. Chez un même patient, la cinétique de la valeur de NT-proBNP mesurée par la méthode « rapide » et par la méthode de référence est similaire, permettant de suivre de façon fiable l'évolution de ce biomarqueur. Les performances diagnostiques sont également excellentes avec une sensibilité à 98% (IC 94-100%), une spécificité à 100%, une valeur prédictive positive à 100% et une valeur prédictive négative à 96% (IC 89,5-100%) permettant son utilisation pour le dépistage de l'insuffisance cardiaque en population pédiatrique.

L'évaluation des pratiques dans notre centre nous permet d'affirmer que le taux d'événements iatrogéniques secondaires à une incrémentation thérapeutique d'insuffisance cardiaque systolique est faible (6,1%), représenté majoritairement par des événements non graves (insuffisance rénales aiguës non compliquées, hypotensions non sévères, toux aux IEC). Les événements graves (choc cardiogénique) sont quant à eux rares (0,5%).

Nous n'avons pas identifié de classe thérapeutique provoquant plus d'événement iatrogénique lors de son incrémentation mais certainement par manque de puissance.

Il a été impossible de faire ressortir un profil de patient à risque d'événement iatrogénique. En revanche, le principal facteur de risque de survenue d'un événement iatrogénique trouvé dans notre travail est la présence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque lors de la séance d'incrémentation thérapeutique avec un OR à 3. Ainsi, la seule présence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque lors de la séance d'incrémentation doit dissuader d'incrémenter les thérapeutiques, ou alors doit faire réaliser cette incrémentation en hospitalisation traditionnelle.

Nous avons démontré que l'incrémentation thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque pédiatrique permettait, de façon significative, une amélioration des paramètres cliniques (diminution du nombre de patients symptomatiques),

biologiques (diminution du NT-proBNP) et échocardiographiques (augmentation de la FEVG, diminution du Z-score du DTDVG et diminution de la dysfonction VD associée). Nous n'avons pas obtenu de significativité concernant l'amélioration de la sévérité de la fuite mitrale, probablement par manque de puissance et par la présence de biais de classement.

Il nous semble donc raisonnable de proposer une modification des pratiques de l'incrémentation thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque systolique en population pédiatrique, pour un passage vers des consultations dédiées. Ces consultations contiendraient un interrogatoire rigoureux de l'enfant et des parents sur la présence de symptômes potentiels, un examen clinique standardisé avec la prise des constantes et la recherche de signes cliniques d'insuffisance cardiaque, un ECG, un dosage du NT-proBNP avec la méthode « rapide » et enfin une échocardiographie standardisée.

Bibliographie

1. Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Chioncel O, et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* juill 2017;19(7):821-36.
2. Mille F, Burstein D. Diagnosis and Management of Pediatric Heart Failure. *Indian J Pediatr.* mai 2023;90(5):492-500.
3. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP - PubMed [Internet]. [cité 8 mars 2025]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14987573/>
4. McGrath MF, de Bold MLK, de Bold AJ. The endocrine function of the heart. *Trends Endocrinol Metab TEM.* déc 2005;16(10):469-77.
5. Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L, et al. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol.* janv 2009;30(1):3-8.
6. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP - PubMed [Internet]. [cité 30 mars 2025]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14987573/>
7. LumiraDx [Internet]. [cité 13 mars 2025]. Test NT-proBNP. Disponible sur: <https://www.lumiradx.com/fr-fr/produits/nt-probnp>
8. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* janv 2017;14(1):30-8.
9. Loss KL, Shaddy RE, Kantor PF. Recent and Upcoming Drug Therapies for Pediatric Heart Failure. *Front Pediatr.* 2021;9:681224.
10. Yuan Y, Pan B, Wang F, Chen Z, Guo Y, Shen X, et al. Age-Based Classification and Outcomes in Pediatric Heart Failure: Findings From a Retrospective Multicenter Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 18 févr 2025;14(4):e038129.
11. Khoshnood B, Lelong N, Vodovar V, Kassis M, Goffinet F. [Registries of birth defects: a tool for monitoring, research, and evaluation of interventions]. *Bull Acad Natl Med.* févr 2013;197(2):329-40; discussion 340-341.
12. Les premières données nationales sur les cardiopathies congénitales montrent qu'elles concernent 1% des naissances [Internet]. [cité 9 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/Depeches/premieres-donnees-nationales-cardiopathies-congenitales-concernent-1-naissances>
13. Nydegger SBD Nicole Sekarski, Andreas. Insuffisance cardiaque chez l'enfant; reconnaître et diagnostiquer [Internet]. *pädiatrie schweiz.* 2015 [cité 18 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.paediatricschweiz.ch/fr/insuffisance-cardiaque-chez-lenfant-reconnaitre-et-diagnostiquer/>

14. Hinton RB, Ware SM. Heart Failure in Pediatric Patients With Congenital Heart Disease. *Circ Res.* 17 mars 2017;120(6):978-94.
15. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med.* 24 avr 2003;348(17):1647-55.
16. Shaddy RE, George AT, Jaecklin T, Lochlainn EN, Thakur L, Agrawal R, et al. Systematic Literature Review on the Incidence and Prevalence of Heart Failure in Children and Adolescents. *Pediatr Cardiol.* mars 2018;39(3):415-36.
17. Burstein DS, Shamszad P, Dai D, Almond CS, Price JF, Lin KY, et al. Significant mortality, morbidity and resource utilization associated with advanced heart failure in congenital heart disease in children and young adults. *Am Heart J.* mars 2019;209:9-19.
18. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* janv 2001;37(1):183-8.
19. Butnariu A, Iancu M, Samaşca G, Chira M, Lupan I. Changes in NT-proBNP in young children with congenital heart malformations. *Lab Med.* 2014;45(1):43-7.
20. Cantinotti M, Law Y, Vittorini S, Crocetti M, Marco M, Murzi B, et al. The potential and limitations of plasma BNP measurement in the diagnosis, prognosis, and management of children with heart failure due to congenital cardiac disease: an update. *Heart Fail Rev.* nov 2014;19(6):727-42.
21. Clerico A, Giannoni A, Vittorini S, Passino C. Thirty years of the heart as an endocrine organ: physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* juill 2011;301(1):H12-20.
22. Pincott ES, Burch M. New biomarkers in heart failure. *Prog Pediatr Cardiol.* 1 janv 2011;31(1):49-52.
23. McKie PM, Burnett JC. NT-proBNP: The Gold Standard Biomarker in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 6 déc 2016;68(22):2437-9.
24. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med.* juill 2001;39(7):571-88.
25. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart Br Card Soc.* août 2003;89(8):875-8.
26. Mir TS, Flato M, Falkenberg J, Haddad M, Budden R, Weil J, et al. Plasma concentrations of N-terminal brain natriuretic peptide in healthy children, adolescents, and young adults: effect of age and gender. *Pediatr Cardiol.* 2006;27(1):73-7.

27. Mir TS, Marohn S, Läer S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics*. déc 2002;110(6):e76.
28. Januzzi JL, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, Doros G, Hollander JE, Levy PD, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study. *J Am Coll Cardiol*. 20 mars 2018;71(11):1191-200.
29. Burke MA, Cotts WG. Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions. *Heart Fail Rev*. mars 2007;12(1):23-36.
30. Serial measurements of serum NT-proBNP as markers of left ventricular systolic function and remodeling in children with heart failure - PubMed [Internet]. [cité 25 nov 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20934575/>
31. Iacob D, Butnariu A, Leucuța DC, Samașca G, Deleanu D, Lupan I. Evaluation of NT-proBNP in children with heart failure younger than 3 years old. *Romanian J Intern Med Rev Roum Med Interne*. 1 juin 2017;55(2):69-74.
32. Holmgren D, Westerlind A, Lundberg PA, Wåhlander H. Increased plasma levels of natriuretic peptide type B and A in children with congenital heart defects with left compared with right ventricular volume overload or pressure overload. *Clin Physiol Funct Imaging*. sept 2005;25(5):263-9.
33. Nir A, Nasser N. Clinical value of NT-ProBNP and BNP in pediatric cardiology. *J Card Fail*. juin 2005;11(5 Suppl):S76-80.
34. Price JF, Thomas AK, Grenier M, Eidem BW, O'Brian Smith E, Denfield SW, et al. B-type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation*. 5 sept 2006;114(10):1063-9.
35. Sugimoto M, Kuwata S, Kurishima C, Kim JH, Iwamoto Y, Senzaki H. Cardiac biomarkers in children with congenital heart disease. *World J Pediatr WJP*. nov 2015;11(4):309-15.
36. Cantinotti M, Storti S, Ripoli A, Zyw L, Crocetti M, Assanta N, et al. Diagnostic accuracy of B-type natriuretic hormone for congenital heart disease in the first month of life. *Clin Chem Lab Med*. sept 2010;48(9):1333-8.
37. Şahin M, Portakal O, Karagöz T, Haşçelik G, Özkutlu S. Diagnostic performance of BNP and NT-ProBNP measurements in children with heart failure based on congenital heart defects and cardiomyopathies. *Clin Biochem*. nov 2010;43(16-17):1278-81.
38. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ*. 4 mars 2015;350:h910.

39. Taylor CJ, Roalfe AK, Iles R, Hobbs FDR. The potential role of NT-proBNP in screening for and predicting prognosis in heart failure: a survival analysis. *BMJ Open*. 19 avr 2014;4(4):e004675.
40. Eindhoven JA, van den Bosch AE, Jansen PR, Boersma E, Roos-Hesselink JW. The usefulness of brain natriuretic peptide in complex congenital heart disease: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 20 nov 2012;60(21):2140-9.
41. Chowdhury RR, Kaur S, Gera R. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide as a Marker of Severity of Heart Failure in Children with Congenital Heart Diseases. *Pediatr Cardiol*. déc 2023;44(8):1716-20.
42. Coutance G, Le Page O, Lo T, Hamon M. Prognostic value of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Crit Care Lond Engl*. 2008;12(4):R109.
43. Núñez J, Núñez E, Robles R, Bodí V, Sanchis J, Carratalá A, et al. Prognostic value of brain natriuretic peptide in acute heart failure: mortality and hospital readmission. *Rev Esp Cardiol*. déc 2008;61(12):1332-7.
44. Mangat J, Carter C, Riley G, Foo Y, Burch M. The clinical utility of brain natriuretic peptide in paediatric left ventricular failure. *Eur J Heart Fail*. janv 2009;11(1):48-52.
45. O'Connor CM, Whellan DJ, Wojdyla D, Leifer E, Clare RM, Ellis SJ, et al. Factors related to morbidity and mortality in patients with chronic heart failure with systolic dysfunction: the HF-ACTION predictive risk score model. *Circ Heart Fail*. janv 2012;5(1):63-71.
46. Eda Y, Nabeta T, Iikura S, Takigami Y, Fujita T, Iida Y, et al. Non-dilated left ventricular cardiomyopathy vs. dilated cardiomyopathy: clinical background and outcomes. *ESC Heart Fail*. juin 2024;11(3):1463-71.
47. Rossi A, Dini FL, Agricola E, Faggiano P, Benfari G, Temporelli PL, et al. Left atrial dilatation in systolic heart failure: a marker of poor prognosis, not just a buffer between the left ventricle and pulmonary circulation. *J Echocardiogr*. déc 2018;16(4):155-61.
48. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol*. 31 mars 2015;65(12):1231-48.
49. Lopez L, Frommelt PC, Colan SD, Trachtenberg FL, Gongwer R, Stylianou M, et al. Pediatric Heart Network Echocardiographic Z Scores: Comparison with Other Published Models. *J Am Soc Echocardiogr*. 1 févr 2021;34(2):185-92.
50. Zhang XX, Wang L. Distribution characteristics and prognostic value of 12-lead ECG PR interval in hospitalized patients with heart failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. juin 2023;27(11):5136-44.
51. A D, O M, C E, G C, Ba D, A D, et al. Prognostic significance of ECG abnormalities for mortality risk in acute heart failure: insight from the Sub-

- Saharan Africa Survey of Heart Failure (THESUS-HF). *J Card Fail* [Internet]. janv 2014 [cité 13 mars 2025];20(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24269854/>
52. Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, Addonizio L, Burch M, Chrisant M, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 1 sept 2014;33(9):888-909.
 53. Kantor PF, Lougheed J, Dancea A, McGillion M, Barbosa N, Chan C, et al. Presentation, Diagnosis, and Medical Management of Heart Failure in Children: Canadian Cardiovascular Society Guidelines. *Can J Cardiol*. 1 déc 2013;29(12):1535-52.
 54. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [Internet]. [cité 30 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure>
 55. Dávila DF, Núñez TJ, Odreman R, de Dávila CAM. Mechanisms of neurohormonal activation in chronic congestive heart failure: pathophysiology and therapeutic implications. *Int J Cardiol*. 8 juin 2005;101(3):343-6.
 56. di Bernardo S, Boulos T, Mivelaz Y, Sekarski N. Insuffisance cardiaque chez l'enfant, état des connaissances, perspectives de traitement. 2011;22(1).
 57. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 10 mai 1995;273(18):1450-6.
 58. Enalapril for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 19 nov 1987;317(21):1349-51.
 59. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1 août 1991;325(5):293-302.
 60. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 7 déc 1999;100(23):2312-8.
 61. Lewis AB, Chabot M. The effect of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors on survival of pediatric patients with dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol*. janv 1993;14(1):9-12.
 62. Kantor PF, Abraham JR, Dipchand AI, Benson LN, Redington AN. The Impact of Changing Medical Therapy on Transplantation-Free Survival in Pediatric Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 30 mars 2010;55(13):1377-84.

63. Del Castillo S, Shaddy RE, Kantor PF. Update on pediatric heart failure. *Curr Opin Pediatr.* oct 2019;31(5):598-603.
64. Masarone D, Valente F, Rubino M, Vastarella R, Gravino R, Rea A, et al. Pediatric Heart Failure: A Practical Guide to Diagnosis and Management. *Pediatr Neonatol.* 1 août 2017;58(4):303-12.
65. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet Lond Engl.* 12 juin 1999;353(9169):2001-7.
66. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 23 mai 1996;334(21):1349-55.
67. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 31 mai 2001;344(22):1651-8.
68. Hjalmarsen A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA.* 8 mars 2000;283(10):1295-302.
69. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* 22 oct 2002;106(17):2194-9.
70. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2 janv 1999;353(9146):9-13.
71. Fowler MB. Effects of beta blockers on symptoms and functional capacity in heart failure. *Am J Cardiol.* 4 déc 1997;80(11A):55L-58L.
72. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* févr 2005;26(3):215-25.
73. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, Boucek RJ, Canter CE, Mahony L, et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 12 sept 2007;298(10):1171-9.
74. Azeka E, Franchini Ramires JA, Valler C, Alcides Bocchi E. Delisting of infants and children from the heart transplantation waiting list after carvedilol treatment. *J Am Coll Cardiol.* 4 déc 2002;40(11):2034-8.

75. Bruns LA, Chrisant MK, Lamour JM, Shaddy RE, Pahl E, Blume ED, et al. Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: an initial multicenter experience. *J Pediatr.* avr 2001;138(4):505-11.
76. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2 sept 1999;341(10):709-17.
77. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 6 janv 2011;364(1):11-21.
78. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJV, Packer M, Rouleau JL, et al. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 6 déc 2016;68(22):2425-36.
79. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 11 sept 2014;371(11):993-1004.
80. Shaddy R, Burch M, Kantor PF, Solar-Yohay S, Garito T, Zhang S, et al. Sacubitril/Valsartan in Pediatric Heart Failure (PANORAMA-HF): A Randomized, Multicenter, Double-Blind Trial. *Circulation.* 26 nov 2024;150(22):1756-66.
81. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 20 févr 1997;336(8):525-33.
82. 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.
83. Ekman I, Chassany O, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J.* oct 2011;32(19):2395-404.
84. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J.* oct 2011;32(20):2507-15.
85. M P, Sd A, J B, G F, Sj P, P C, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 10 août 2020 [cité 30 mars 2025];383(15). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865377/>
86. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 21 nov 2019;381(21):1995-2008.

87. Newland DM, Law YM, Albers EL, Friedland-Little JM, Ahmed H, Kemna MS, et al. Early Clinical Experience with Dapagliflozin in Children with Heart Failure. *Pediatr Cardiol.* janv 2023;44(1):146-52.
88. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol.* févr 2002;82(2):149-58.
89. Ko MSM, Poh PF, Heng KYC, Sultana R, Murphy B, Ng RWL, et al. Assessment of Long-term Psychological Outcomes After Pediatric Intensive Care Unit Admission: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 1 mars 2022;176(3):e215767.
90. Hordijk JA, Verbruggen SC, Buysse CM, Utens EM, Joosten KF, Dulfer K. Neurocognitive functioning and health-related quality of life of children after pediatric intensive care admission: a systematic review. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* sept 2022;31(9):2601-14.
91. Takase H, Dohi Y. Kidney function crucially affects B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal proBNP and their relationship. *Eur J Clin Invest.* 2014;44(3):303-8.
92. Patel J, Rassekh N, Fonarow GC, Deedwania P, Sheikh FH, Ahmed A, et al. Guideline-Directed Medical Therapy for the Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Drugs.* juin 2023;83(9):747-59.
93. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol.* 31 mars 2015;65(12):1231-48.

AUTEURE : Nom : CANOVI

Prénom : Louise

Date de soutenance : Lundi 28 avril 2025

Titre de la thèse : Incrémentation thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque pédiatrique : évaluation des pratiques lilloises

Thèse - Médecine - Lille 2025

Cadre de classement : *Pédiatrie*

DES + FST/option : *Pédiatrie + cardiologie pédiatrique et congénitale*

Mots-clés : NT-proBNP, insuffisance cardiaque, incrémentation thérapeutique, événements iatrogéniques

Résumé :

Contexte - L'insuffisance cardiaque systolique chez l'enfant est une pathologie rare, nécessitant une prise en charge étiologique et symptomatique de la dysfonction ventriculaire gauche. L'incrémentation thérapeutique repose souvent sur des hospitalisations répétées, lourdes sur le plan médical, familial et institutionnel. Notre étude vise à valider l'utilisation du dispositif de dosage « rapide » du NT-proBNP proposé par LumiraDx® et à analyser les pratiques locales d'incrémentation thérapeutique au CHU de Lille, dans l'objectif d'évaluer la faisabilité d'un suivi en consultation spécialisée.

Méthode - La performance de la méthode « rapide » du NT-proBNP a été évaluée en comparant les résultats obtenus par cet automate à ceux du laboratoire de référence, chez des patients pris en charge dans notre service entre octobre et décembre 2023. Les pratiques d'incrémentation thérapeutique ont été analysées rétrospectivement entre janvier 2010 et décembre 2023 chez des patients de moins de 18 ans présentant une insuffisance cardiaque systolique. Les événements indésirables liés à ces incrémentations ont été recensés, ainsi que les caractéristiques des patients concernés.

Résultats - 79 prélèvements ont été effectués chez 59 patients, avec une corrélation de 98 % entre la méthode « rapide » et la méthode de référence et une cinétique de dosage comparable. Sur la période étudiée, 378 séances d'incrémentation ont été réalisées chez 54 patients atteints d'insuffisance cardiaque systolique. 23 événements iatrogéniques (6,1 %) ont été observés, majoritairement non graves. La présence de symptômes cliniques au moment de l'incrémentation thérapeutique augmente significativement le risque de survenue d'un événement iatrogénique d'un facteur 3 (IC : 1,201–7,548). Aucun autre facteur de risque n'a été identifié. Enfin, les paramètres cliniques, biologiques et échocardiographiques sont améliorés en fin d'incrémentation thérapeutique.

Conclusion - La méthode « rapide » de dosage du NT-proBNP fournit une mesure fiable et rapide, utile dans le suivi des patients. L'incrémentation thérapeutique, lorsqu'elle est encadrée par une évaluation clinique rigoureuse et réalisée chez des patients asymptomatiques, s'avère peu iatrogène. Ces résultats suggèrent qu'une partie des incrémentations pourrait être réalisée en consultation spécialisée, permettant une prise en charge plus légère et mieux adaptée.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Stéphane LETEURTRE

Asseseurs : Madame le Docteur Olivia DOMANSKI-CHATILLON

Madame le Docteur Charlotte PORDES

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Alexandre DELARUE