

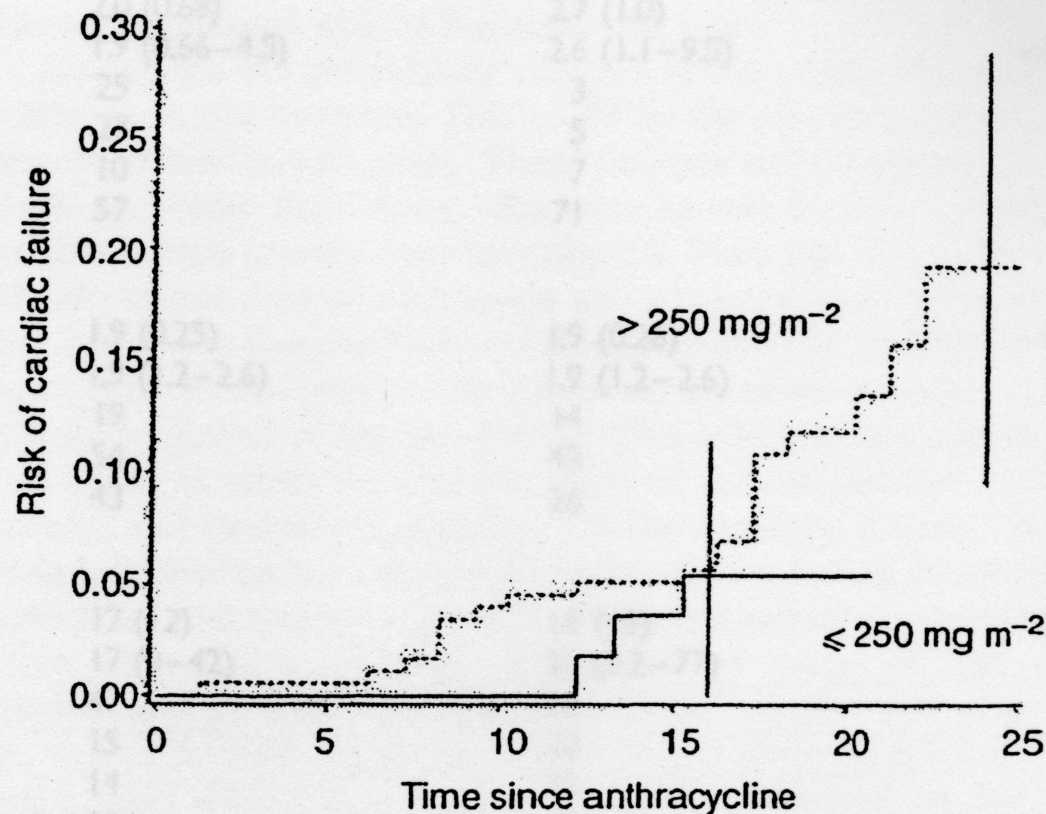


Figure 1 Risk of cardiac failure and time since anthracycline exposure.

Étude IGR

39% d'insuffisance cardiaque sévère dont:

-10% (24/229) au moins 1 épisode de défaillance cardiaque à 15 ans

-29% (65 /229)
« asymptomatiques »
avec critères écho
sévéres:

-FRVG < 25%

Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy. Pein F, Hartmann O.

Br J Cancer. 2004.

□ HRV / 9 enfants traités pour LAL par vincristine

- Altération des indices HRV lors des phases d'induction par vincristine (vs consolidation et maintenance sans vincristine)
- CC: analyse de la variabilité cardiaque souhaitable dans le monitoring des neuropathies autonomiques transitoires en cas d'administration de vincristine

Vincristine treatment of acute lymphoblastic leukemia induces transient autonomic cardioneuropathy. Hirvonen HE, Cancer. 1989 15;64(4):801-5.

■ Analyse du SNA / ☞ 34 patients en rémission de LAL

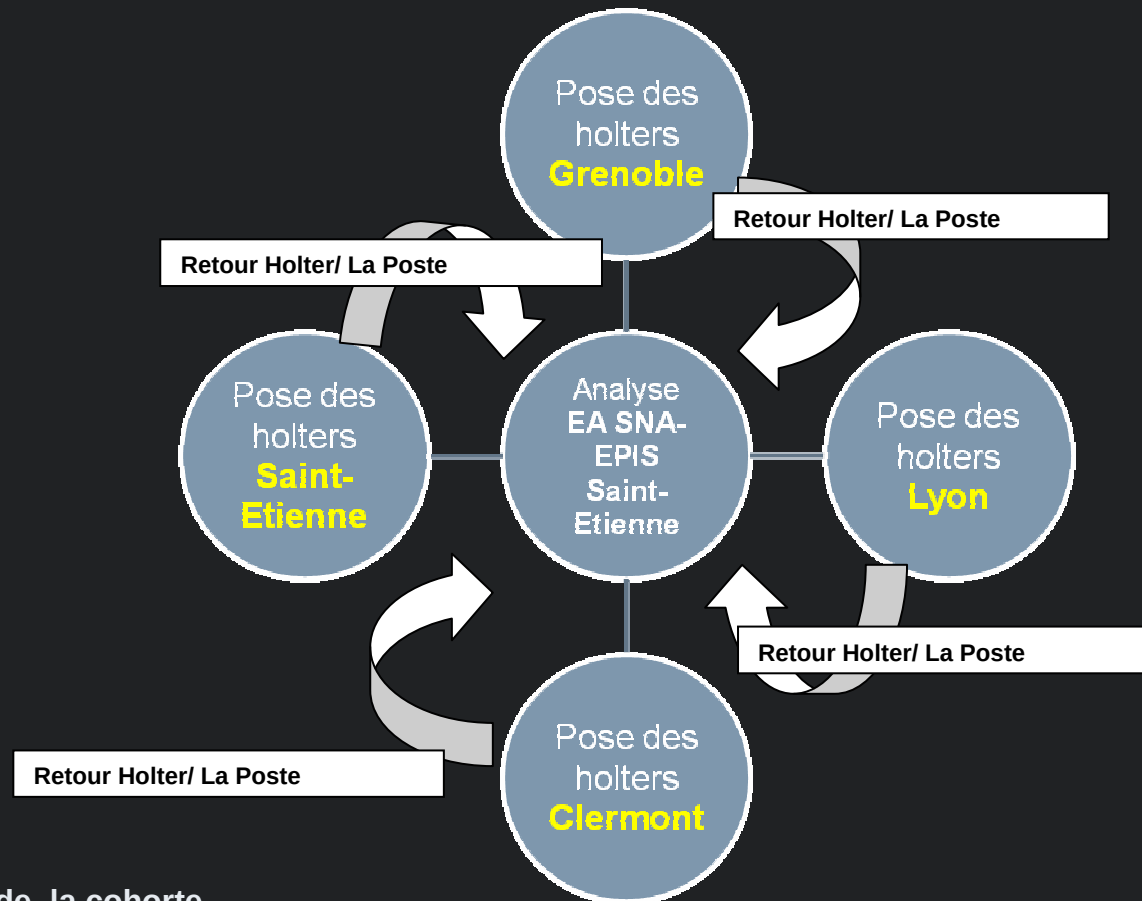
- A 20 mois de la dernière chimiothérapie
- 2 sous-groupes (Risque élevé (n=21) et risque standard (n=13), et contrôles (n=34)
- HRV / Holter 24 h + comparaison Échographique
- CC: SNA altéré dans le groupe traité et encore plus en cas de risque élevé (irradiation) même si les données échographiques restent similaires

Cardiac autonomic dysfunction in survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood. Kamath MV, Int J Oncol. 1998 Mar;12(3):635-40

- 29 patients (âge médian pour le traitement = 14.1 ans (7-18.7) traités par doxorubicine 360 mg/m² (225-550) pour tumeur osseuse. Âge médian au moment de l'étude 32.5 ans (19.7-52).
- Résultats: femmes = anomalies échographiques et ECG plus élevées (p = 0.006).
La variabilité cardiaque était altérée par rapport à un groupe contrôle
- CC: Si variables échographiques peu modifiées, HRV = test sensible de détection des lésions induites par anthracycline

Cardiac status in bone tumor survivors up to nearly 19 years after treatment with doxorubicin: a longitudinal study. Postma A, Med Pediatr Oncol. 2002 39(2):86-92.

SALTO-SNA (design)

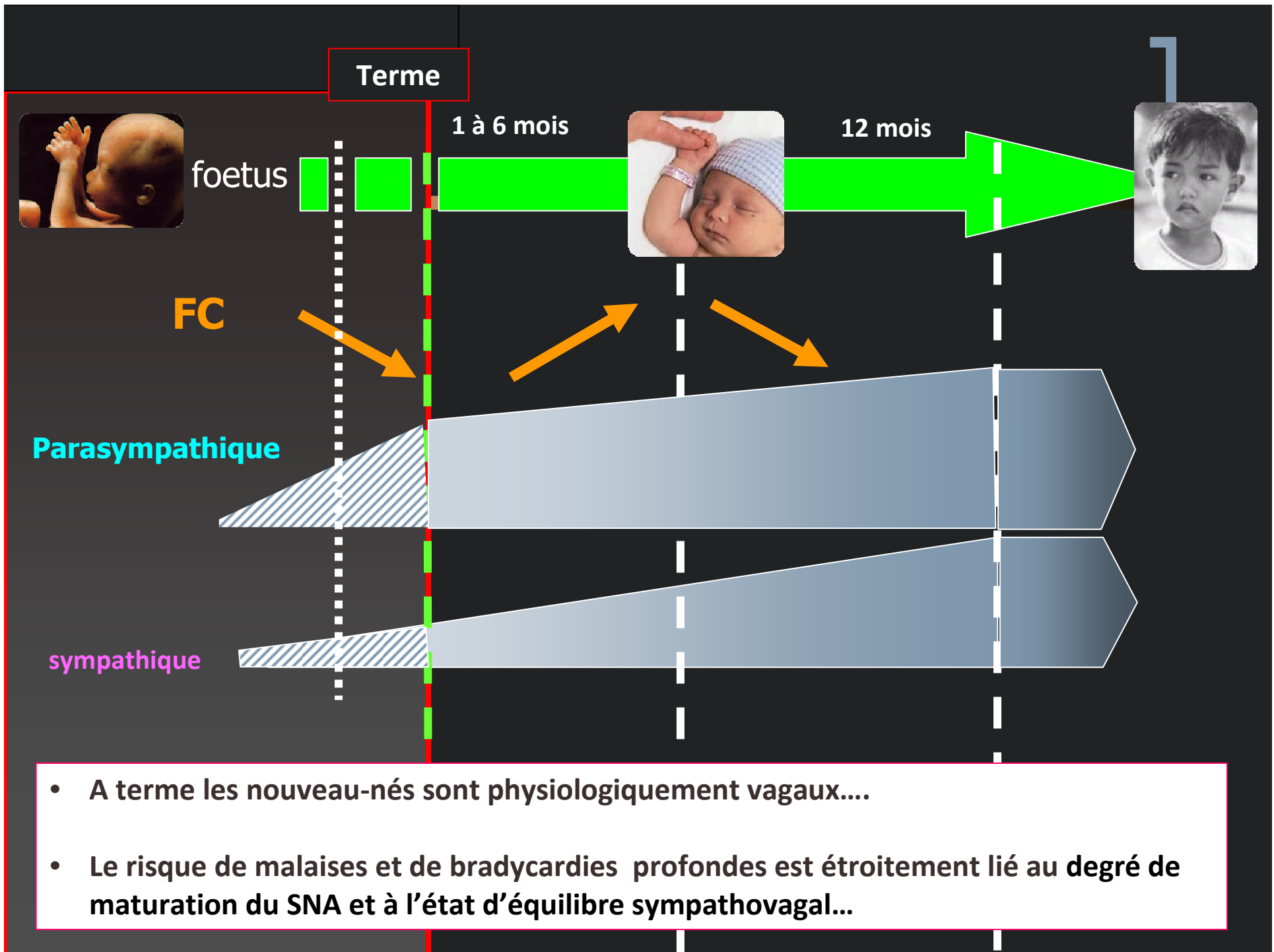


4 sous-groupes issus de la cohorte

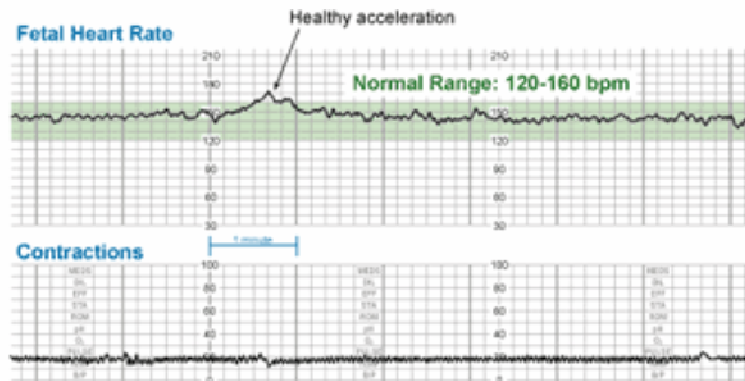
- G1 (témoin) : pas de chimio ni radiothérapie (ex: chirurgie seule)
- G2: chimio,
- G3: radiothérapie,
- G1: Chimio + radio



**SNA en période néonatale:
malaise, bradycardie, prématurité**

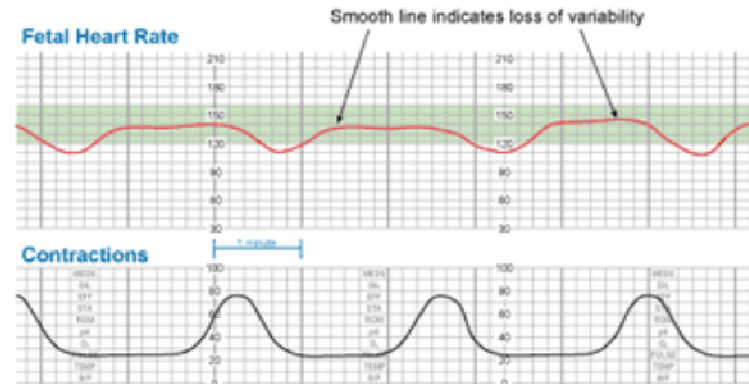


Fetal Monitor Patterns



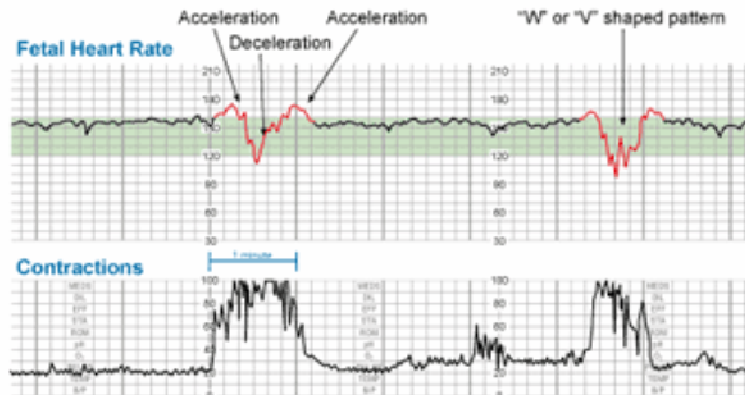
Reassuring Pattern

Baseline fetal heart rate is 120-160, preserved beat-to-beat and long-term variability. Accelerations last for 15 or more seconds above baseline, and peak to 15 or more bpm.



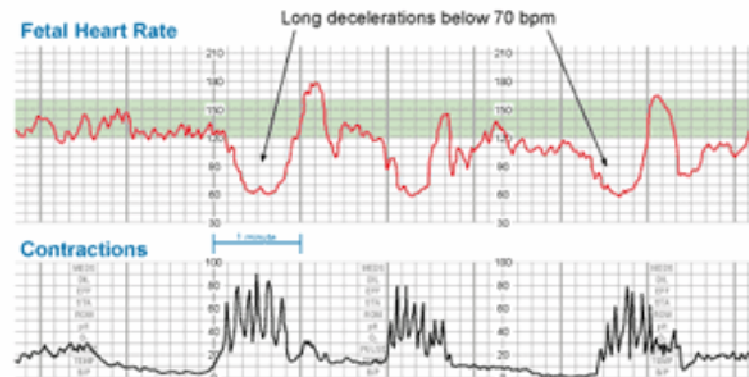
Late Deceleration with Variability Loss

Fetal heart rate lags behind contractions, with little or no variability in line. Persistent late decelerations associated with decreased variability is an ominous pattern.



Variable Decelerations

Variable decelerations are variable in duration, intensity, and timing. Acceleration-deceleration-acceleration is due to compression and decompression of cord.



Severe Variable Decelerations

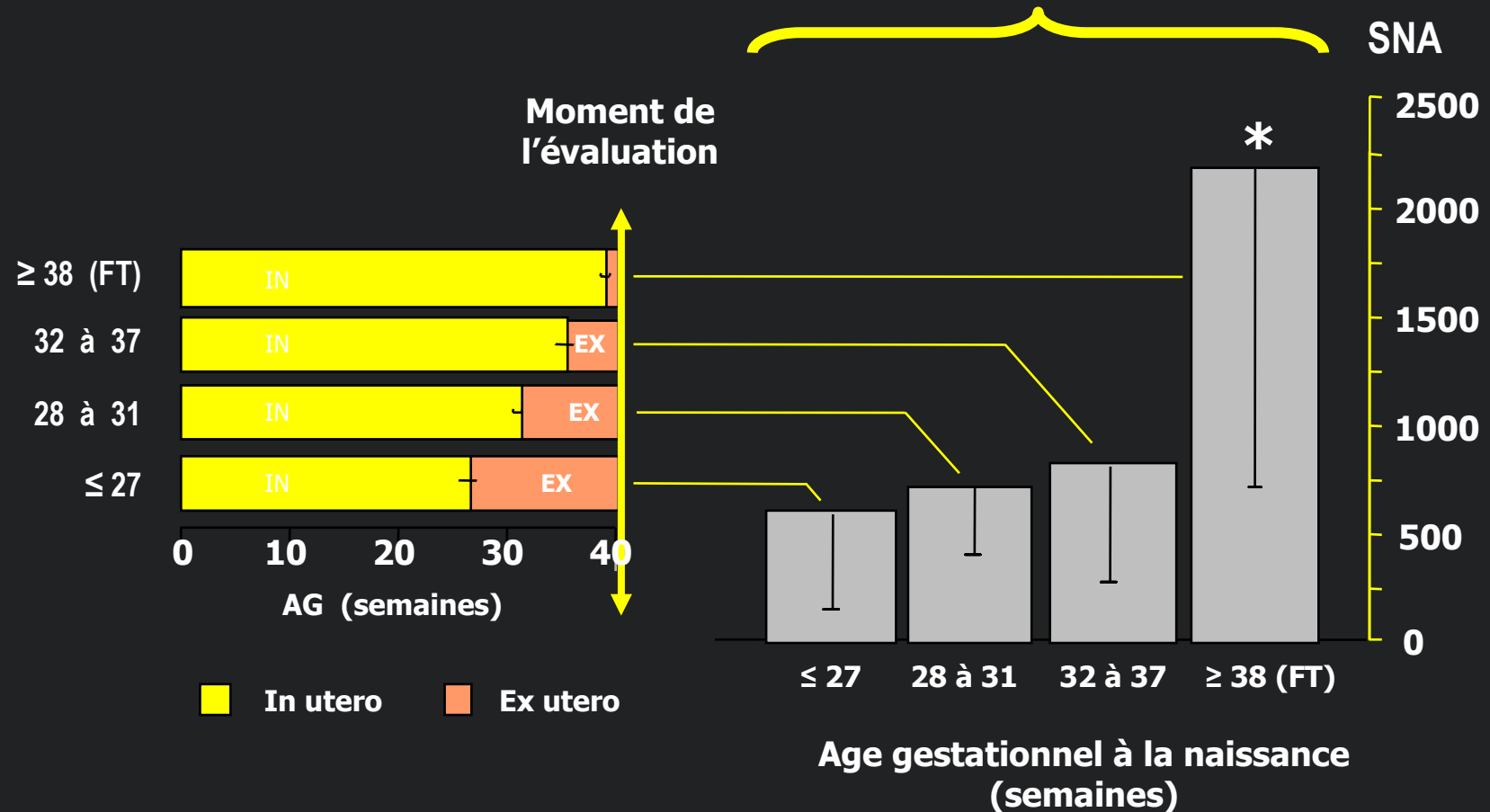
Severe decelerations have depth below 70 bpm, and a duration longer than 1 minute. Persistent variable decelerations may lead to acidosis and fetal distress.

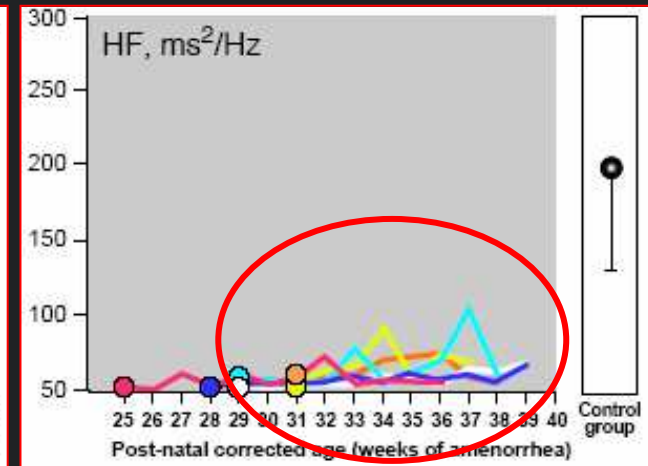
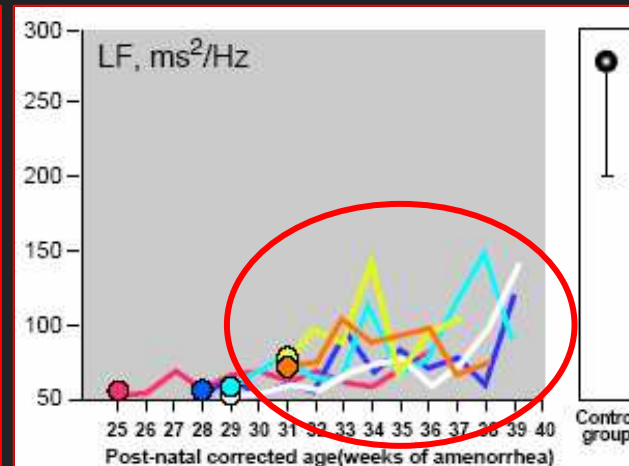
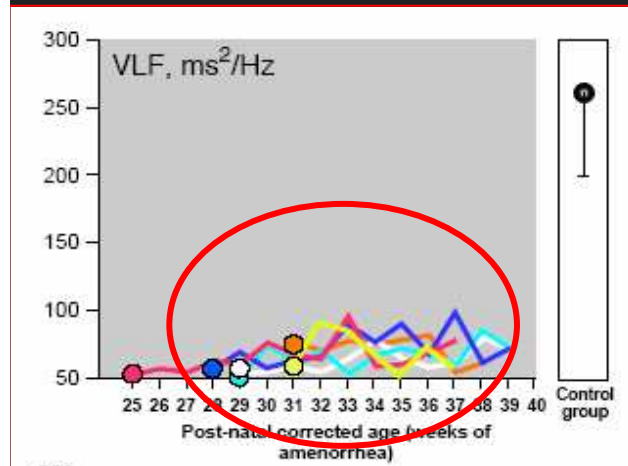
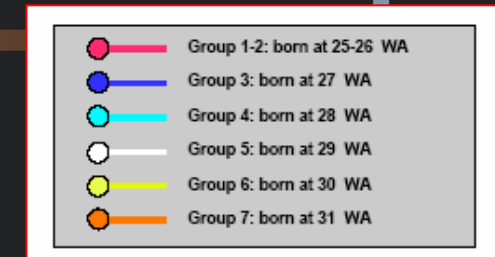
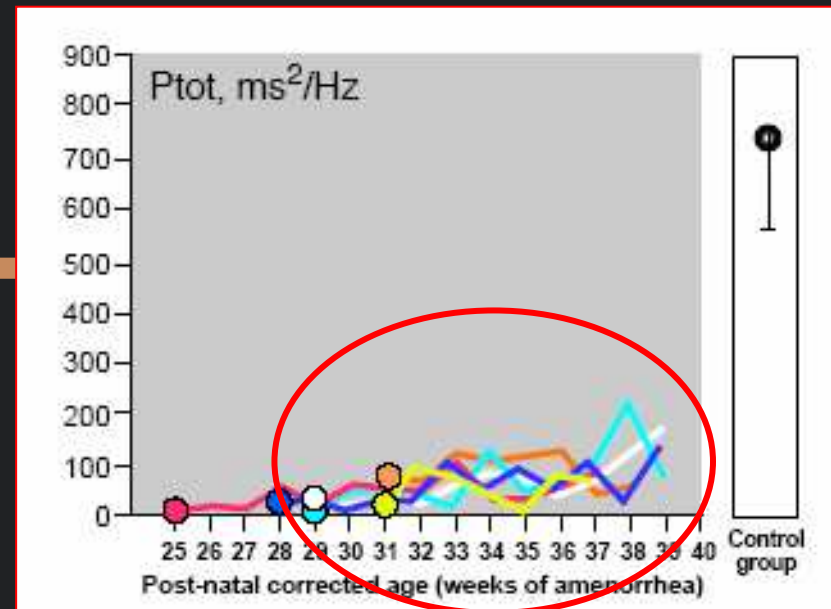
Birth prematurity determines prolonged autonomic Nervous System immaturity.

H. Patural, et al. Clin Auton Res. 2004

Les prématurés ont un déficit de maturation autonome à terme (23 Prem vs 8FT).

SNA à 40 semaines





Absence de maturation sur un suivi longitudinal (39 Prem vs 19FT, 331 enregistrements), quelque soit l'AG.. et l'indice autonome étudié..

Autonomic cardiac control of very preterm newborns: a prolonged dysfunction.

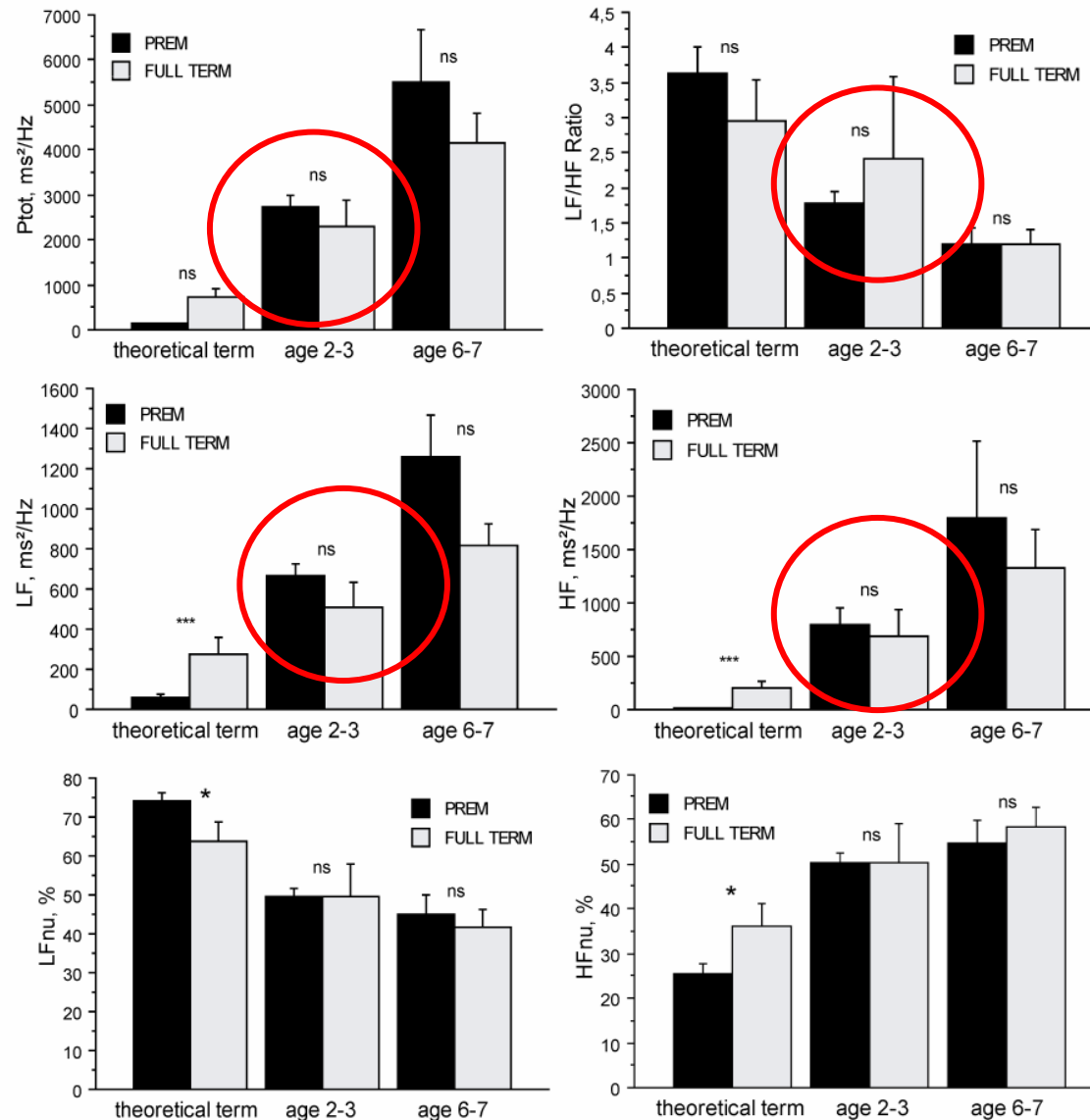
H Patural et al. Early Human Development. 2008

Autonomic nervous system activity in premature and full-term infants from theoretical term to seven years. *H. Patural et al. Autonomic Neurosciences. 2007*

**A 2-3 ans
et 6-7 ans:
(30 Prem vs 19 FT).**

- Augmentation
régulière de
Ptot, LF, HF
et
décroissance du
ratio LF/HF

- plus de différence
entre les deux
groupes quelque
soit l'âge ou l'index
évalué.



Le problème des bradycardies... le SNA, clé du système?



Bradycardies....

- Physiologique jusqu'à un certain point... (chute du débit sanguin cérébral et de l'oxygénation tissulaire si répétition)
(Eichenwald EC, pediatrics 2001, Di Fiore JM, pediatrics 2001, Dorostkar PC. Biol neonate 2005)
- Favorisée par des facteurs aggravants
 - - sepsis, ECUN, infection des VAIS
 - - hypoxie, hypothermie
 - - RGO ??????*(Poets K, pediatrics 2004, Kohelet Am J perinatol 2004, Finer NN, pediatrics 2005)*
 - - degré de prématurité ++++

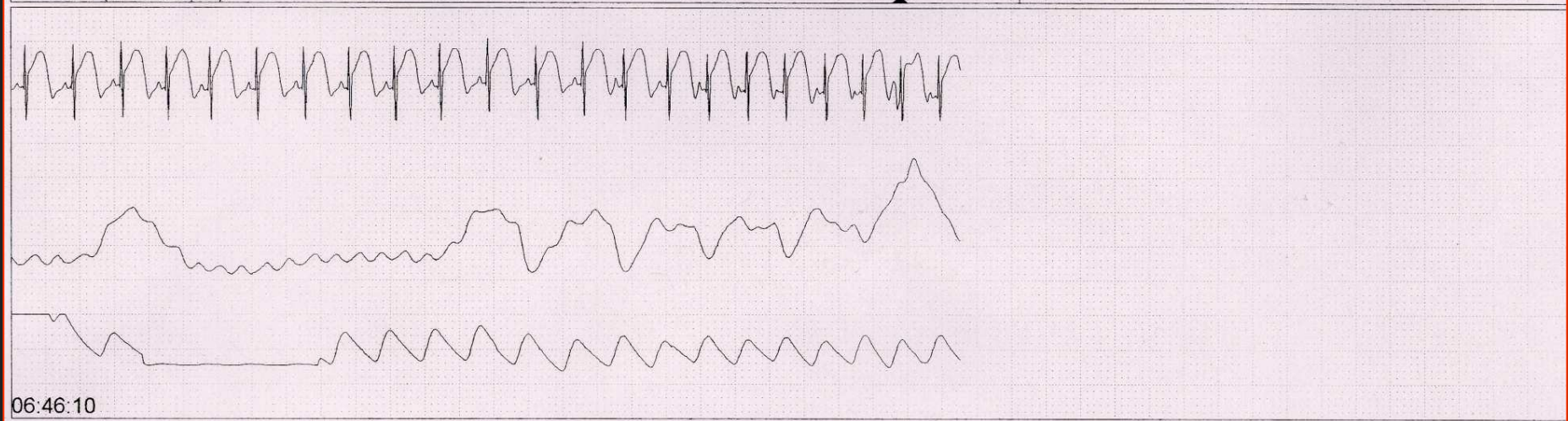
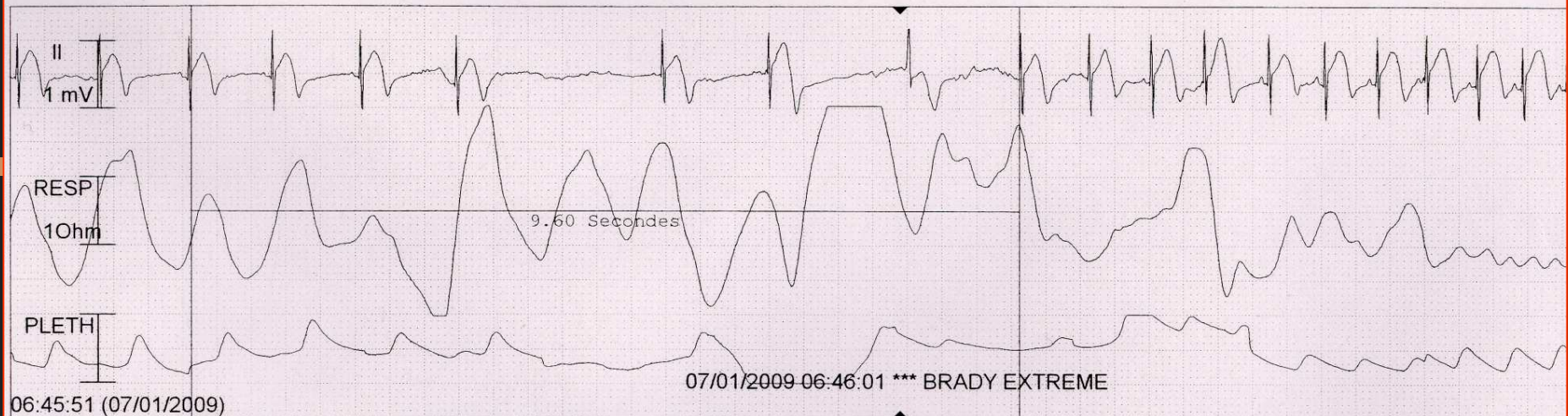
FC 68

%SpO2 85

PB ?/?(?)

POULS 105

RESP 33



Fréquence du sd apnées-bradycardies (récurrentes > 20 s)

(Eichewald, *pediatrics* 1997 – Janvier, 2004, Finer 2005)

- 7% des enfants nés à 34–35 SA,
- 54% à 30–31 SA,
- 78% à 100% 26–27 SA.

Revue Alarme

19/07/2012 15:18:18 *** BRADY EXTREME

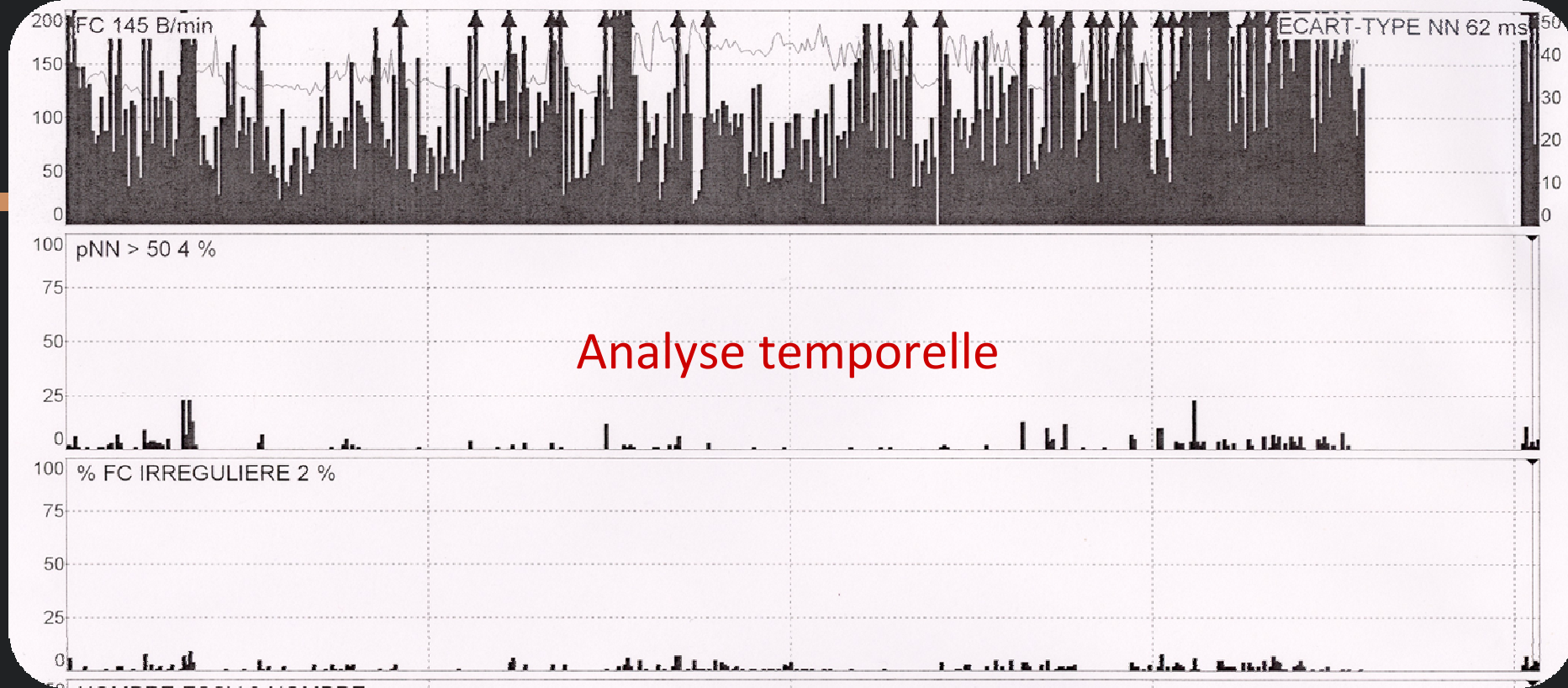
PR: 2.32 (s)

FC 125

PB ?/?(?)

RÈSP 30



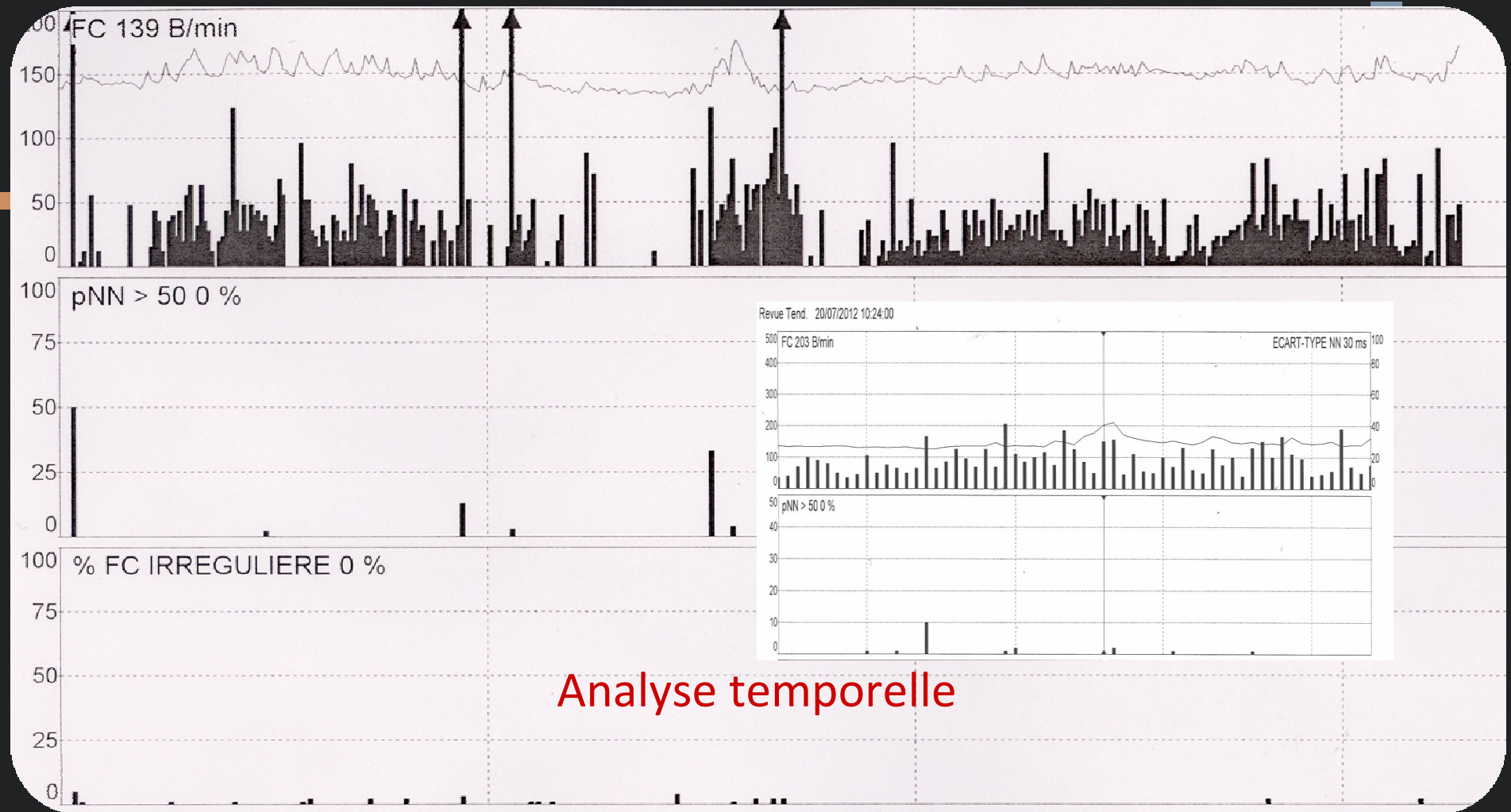


Nouveau-né à terme: analyse temporelle automatisée de la variabilité cardiaque (moniteur Phillips MP20®).

bonne variabilité à court terme

(SDNN : écart-type) = 62 ms

indice pNN50 (variations de RR > 50 ms / valeur moyenne) = 4%



Analyse temporelle

Nouveau-né à 27 SA enregistré à 36 SC (moniteur Phillips MP20®).

SDNN et pNN50 bas traduisent un déficit de régulation autonome

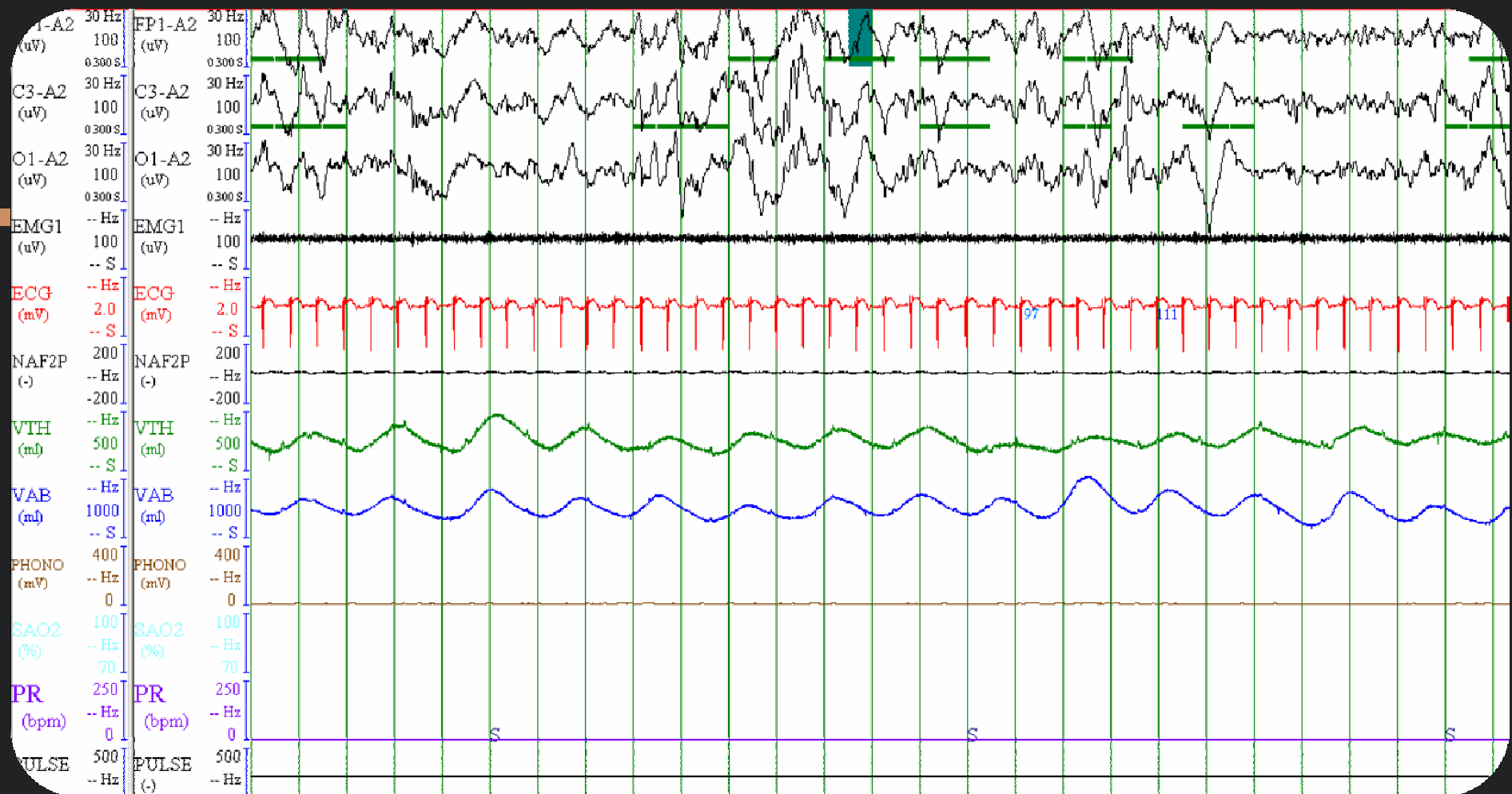
(Short term heart rate variability in healthy neonates: normative data. Longin E. et al, Early Human dev, 2005)

Les outils....

-Polysomnographie veille-sommeil /24h

-ou Holter/24h

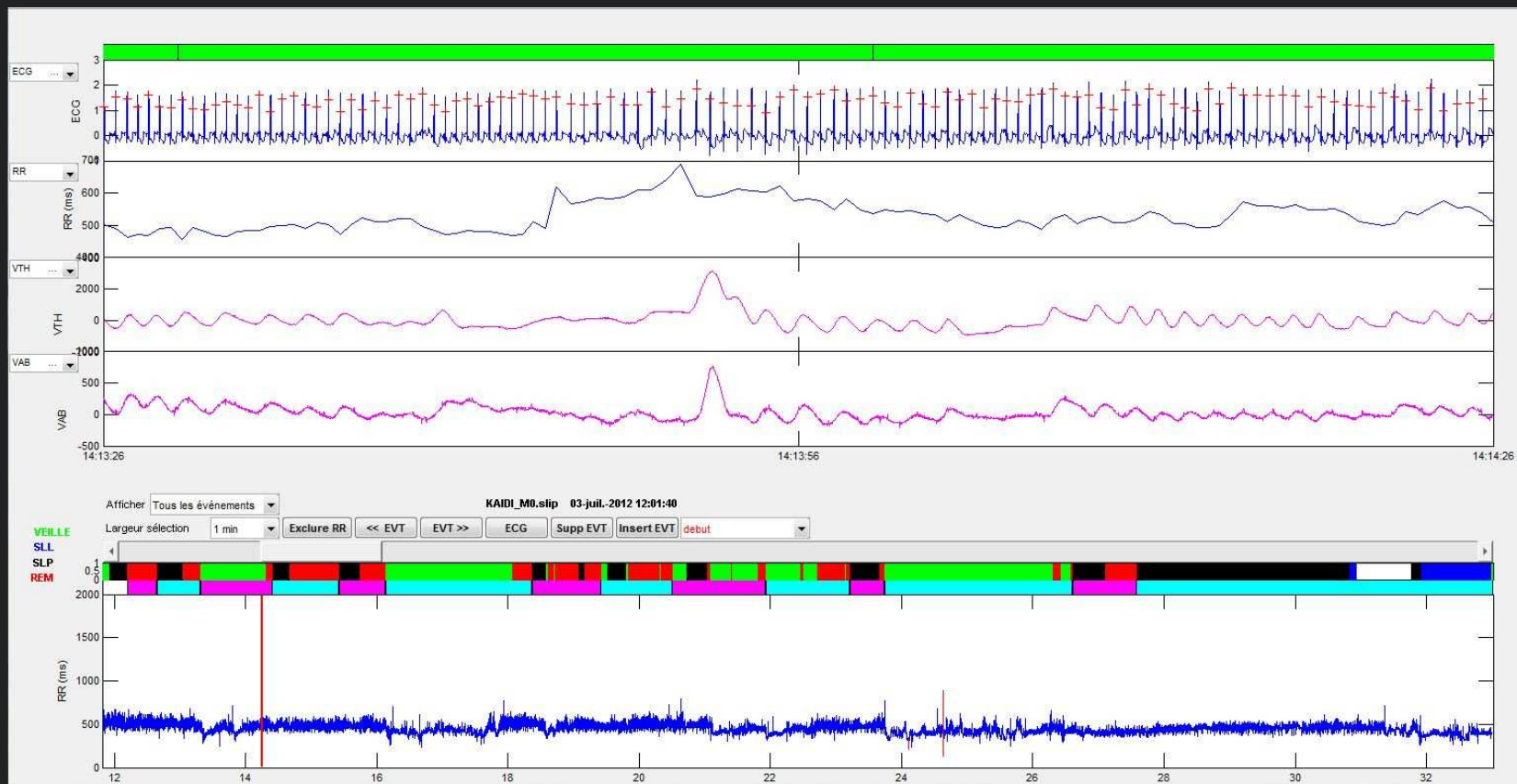




Analyse polysomnographique veille-sommeil / 24 heures (cohorte AuBE)

Etude de maturation du SNA de 0 à 2 ans (HRV / stades veilles –sommeil)

■ Détection automatisée des stades de sommeil et analyse de HRV (VP NM)



Variabilité du SNA (Terme corrigé)
entre Prématurés Sains, Immature (BA), après Malaise (M), Décès

H. Patural, P. Franco, E.Collinet (2012)

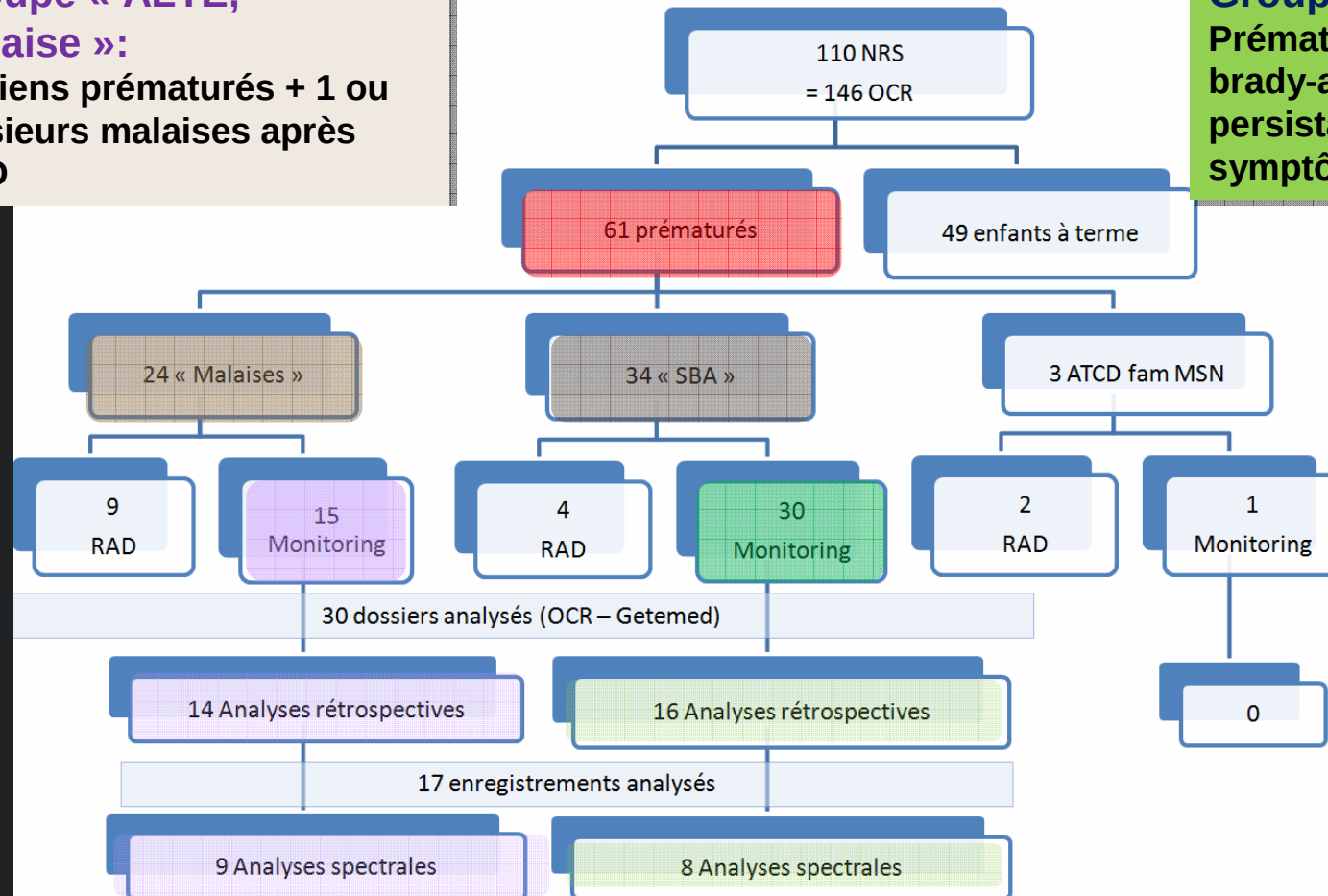
Etude rétrospective / 110 enfants ayant bénéficié d'un ECR

Groupe « ALTE, malaise »:

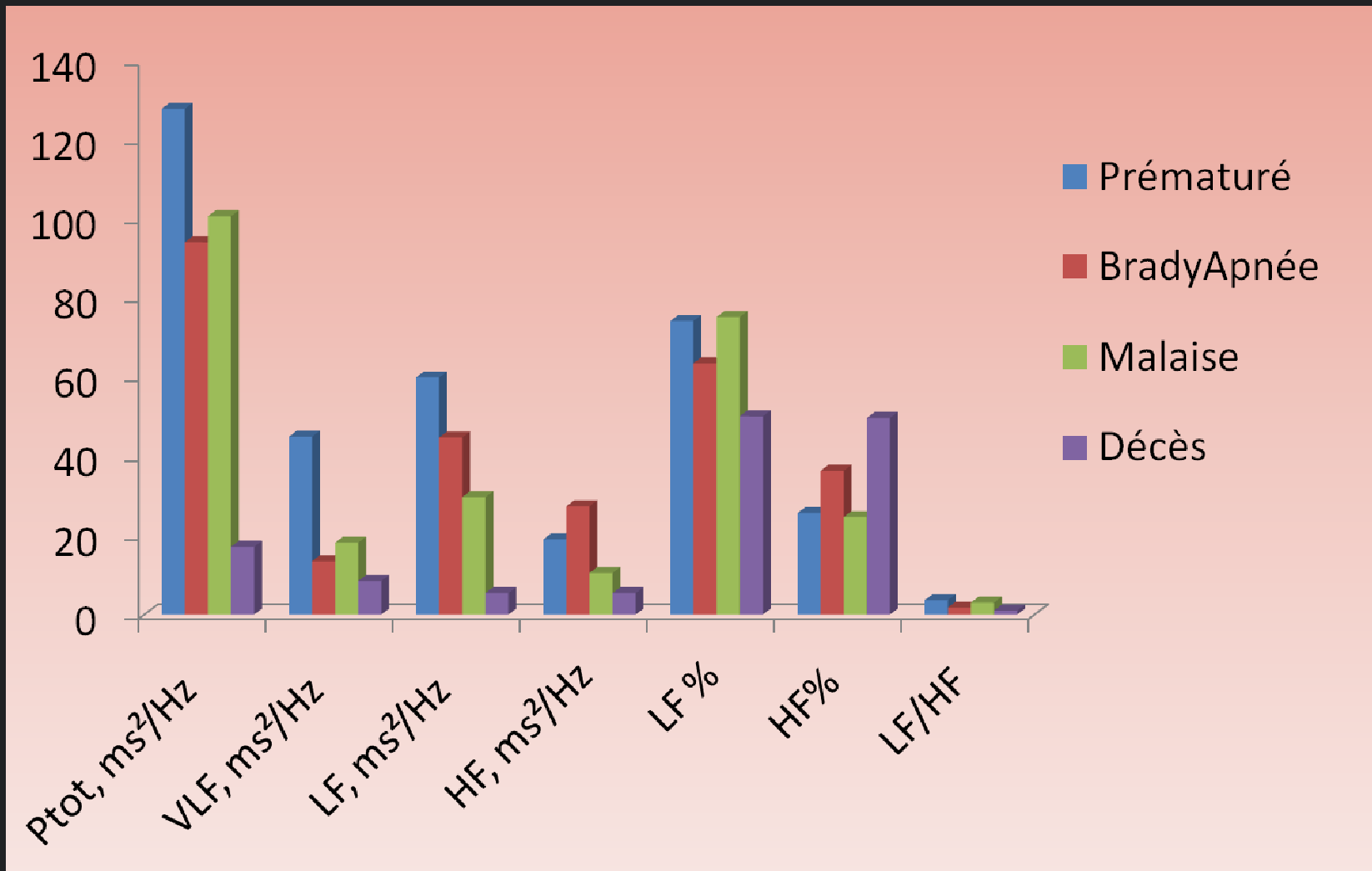
Anciens prématurés + 1 ou plusieurs malaises après RAD

Groupe « SBA »:

Prématurés + syndrome brady-apnéique persistant sans symptôme clinique



Variabilité du SNA (Terme corrigé)
entre Prématurés Sains, Immature (BA), après Malaise (M), Décès
H. Patural, P. Franco, E.Collinet (2012)



Variabilité du SNA (Terme corrigé)
entre Prématurés Sains, Immature (BA), après Malaise (M), Décès
H. Patural, P. Franco, E. Collinet (2012)

	ALTE	SBA	Terme (AuBE)	p
Nombre d'enfants	14	16	28	
Moy (RR) (ms)	414 (350,8 - 484)	441,6 (406,3 - 766)	512 (472-602)	0,28
Moy (FC) (bpm)	145 (124 -171)	134 (78 - 146)	117 (91 - 132)	<0.001
Ptot RR				
(ms²/Hz)	193,3 (7,9 - 504)	175,6 (47,6 - 2104,2)	739+/-189	<0.0001
VLF (ms ² /Hz)	43 (1,8 - 207,6)	41,2 (8,6 - 835,1)	262+/-62	<0.001
LF (ms ² /Hz)	61,7 (1,2 - 237,7)	94,5 (34,5 - 545,4)	278+/-79	<0.001
HF (ms ² /Hz)	13 (1 - 85,3)	37,3 (4,5 - 523,7)	199+/-68	<0.001
LF nu %	77 (25 - 85,5)	64,4 (41,7 - 79,5)	63+/-4.9	<0.001
HF nu %	22,9 (19,5 - 75)	35,6 (20,5 - 58,3)	36+/-4.9	<0.001
LF/HF	3,9 (0,6 - 8,7)	2,8 (0,8 - 4,6)	2,95+/-0.6	0,24

- Groupe « preterm ALTE + SBA » : **déséquilibre sympatho-vagal +++**
(pΣ baissé / Σ plus élevé)

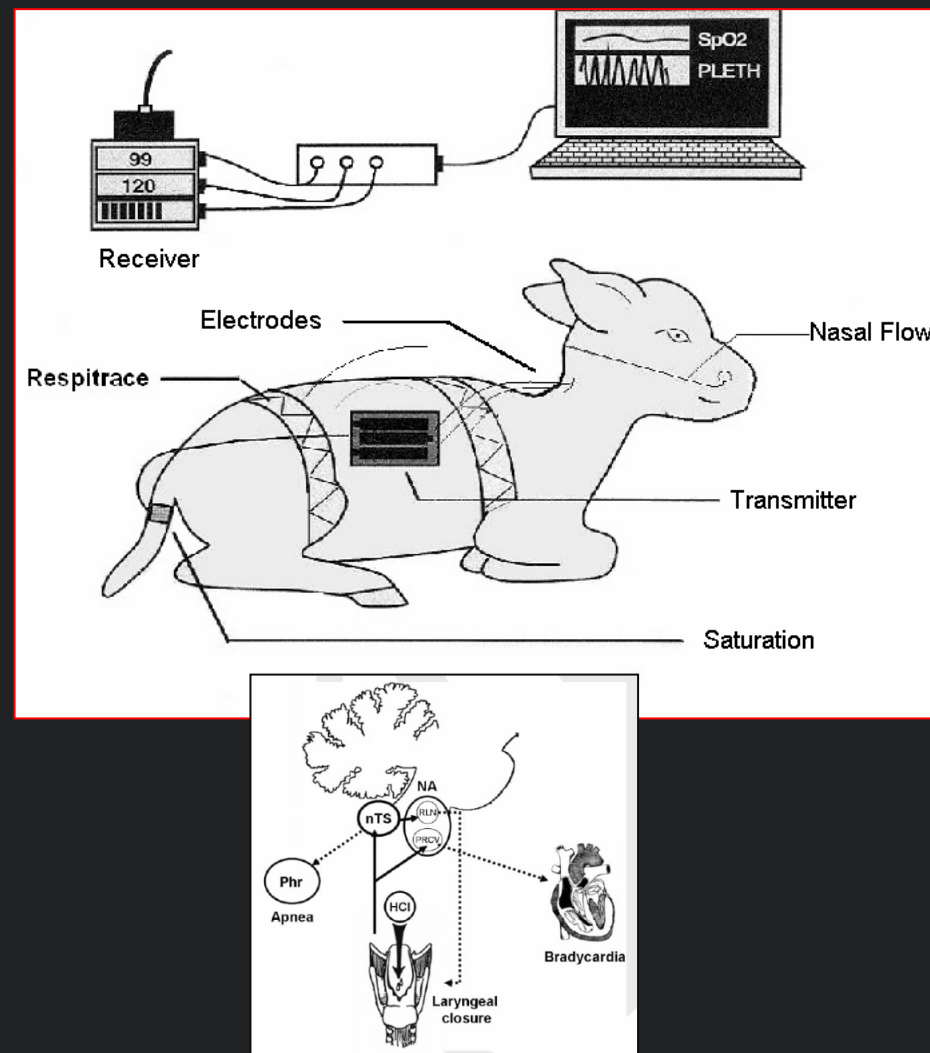
Risque de malaise et dysautonomie du nouveau-né...?

- **Enregistrements et prédiction du risque de malaise**
 - Tracé normal: risque de malaise faible, VPP>95%
Subhani et al J Perinatol 2000
- Mort subite du nourrisson
 - ↗ LF/HF (prédominance sympathique)
 - ↘ Apen *Pincus 1993*
 - anomalie de la variabilité resp. (↗ oscillations lentes) *Rantonen 1998*
- ALTE
 - Perte de propriété fractales *Lemerling P 2003*
 - Altérations des régulations dans la DBP *Viskari 2007*
- HIV
 - Altérations de la structure fractale du rythme cardiaque pouvant précéder l'évènement *Tuzcu 2009*

Postnatal autonomic activity in the preterm lamb

Patural H et al. Research in Veterinary Science 2009

- **Objectif:** Évaluer sur modèle ovin prématuré non sédaté, la réponse autonome cardiovasculaire à l'état basal et après LCR induit (réactivité autonome).
- **Méthode:** Etude prospective
 - - 5 agneaux prématuré (133j de gestation)
 - - Chirurgie à J2 (instrumentation) sous AG
 - - à J7 et J14 de vie: polysomnographie par télémetrie (activité musculaire glottique, oculaire, EEG, cardiaque, TA continue invasive, respiratoire).
 - - LCR induit (administration supraglottique de 0.5 ml de sérum phys. / eau distillée/ HCl, au cours de 3 stades de veille (QS, AS, W).



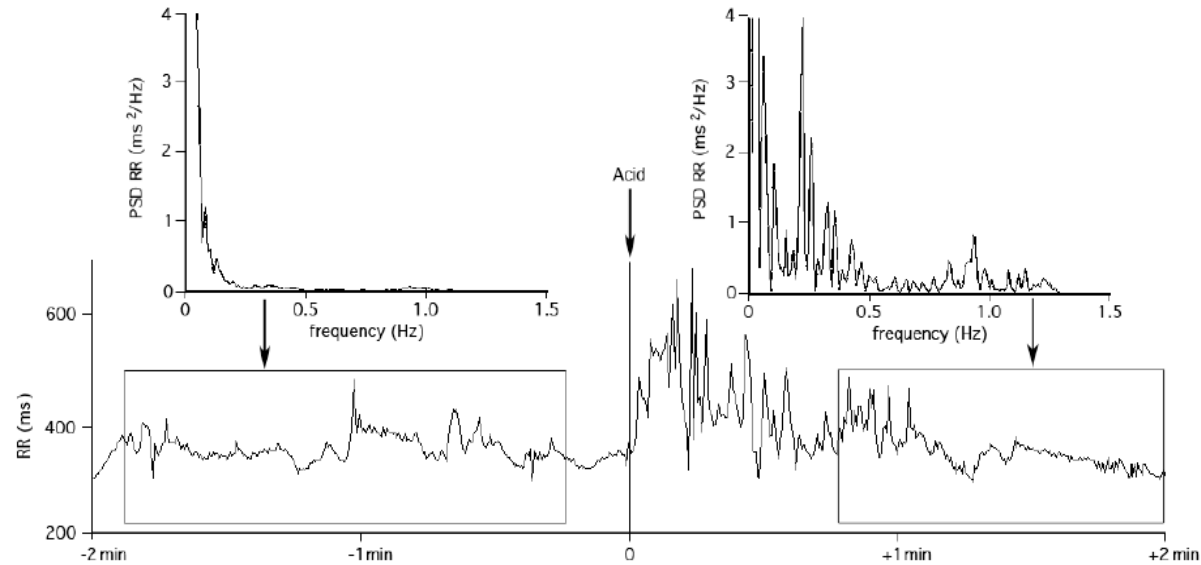
Modèle ovin

Postnatal autonomic activity in the preterm lamb

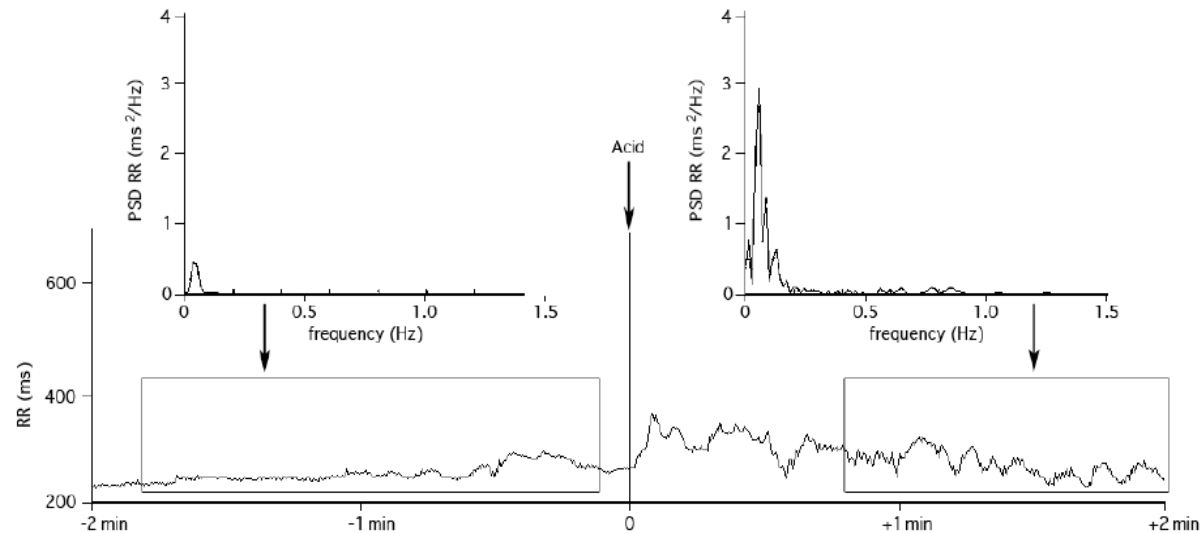
Patural H et al. Research in Veterinary Science 2009



D7



D14



Modèle ovin (2)

Surgical stress - related autonomic dysfunction in the full-term lamb.



- 15 agneaux à terme,
- répartis en 3 groupes



•Groupe 1 « Contrôle»
stress douloureux mineur

- Pas d' AG,
- Instr. mini.

Groupe 2 « Anesthésie »

- AG calibrée,
- Instr. mini.

Évaluation de l'effet
« Anesthésie Générale »
sur SNA

Groupe 3 « Chirurgie »

- AG calibrée
+ instrumentation
standard

Évaluation de l'effet
«inflammation »
sur SNA

Enregistrements
polysomno
de base

(15 minutes)



BRs et
HRV
basal

Enregistrements polysomnographiques
de « réactivité autonome »

« Cold face test » pendant 1 minute

para Σ
spontané

nitroprussiate de sodium (Nipride)
en bolus de 2 $\mu\text{g/kg}$

Réponse BR Σ

phényléphrine,
en bolus de 3 $\mu\text{g/kg}$

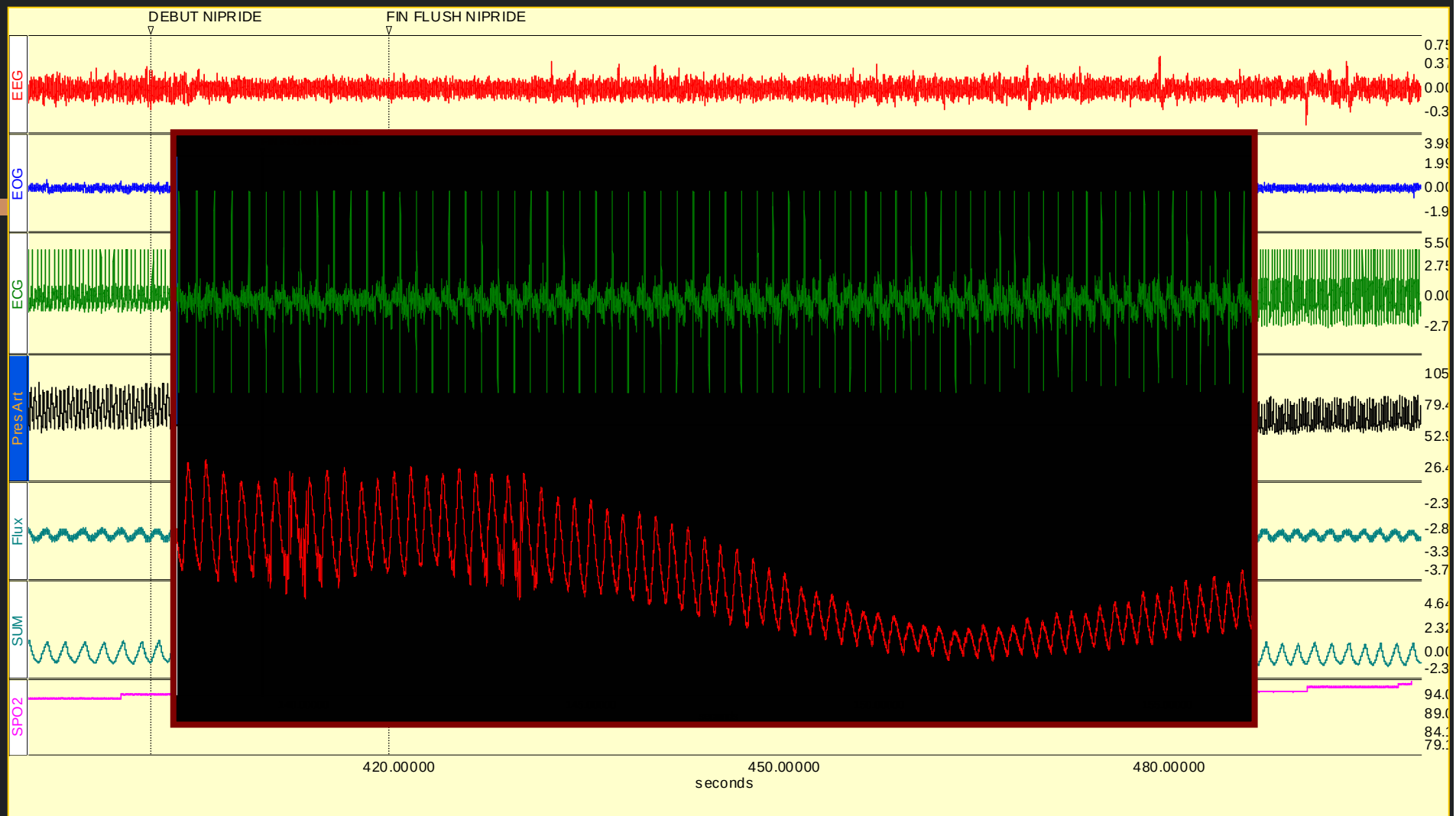
esmolol
500 $\mu\text{g/kg}$ en IVL

HRV/
blocage adrénergique
puis cholinergique

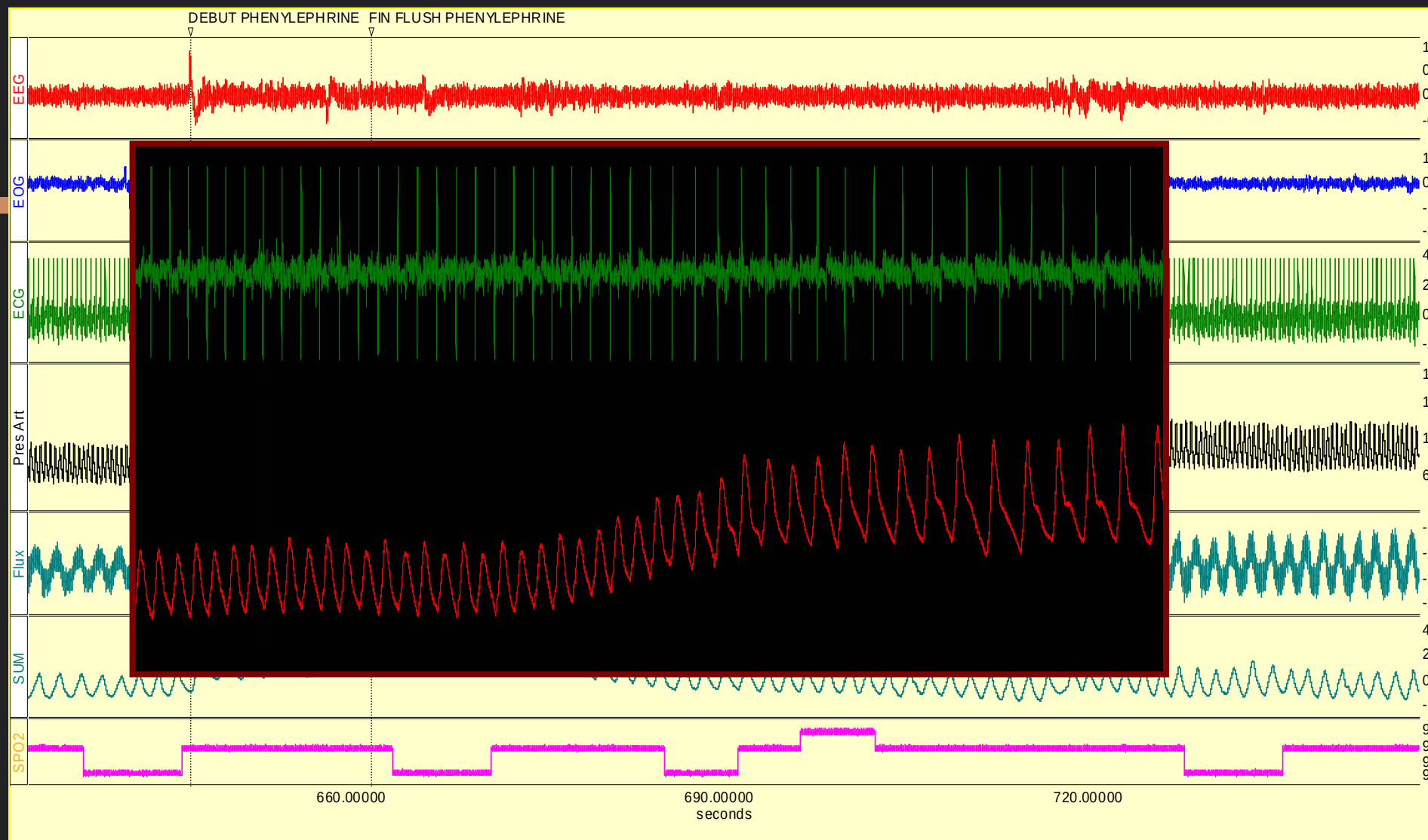
Esmolol + sulfate d'atropine
200 $\mu\text{g/kg}$ en IVL

Déroulement des phases d'enregistrements à J0, J1, J2, J6 post-op

QS : Quiet Sleep

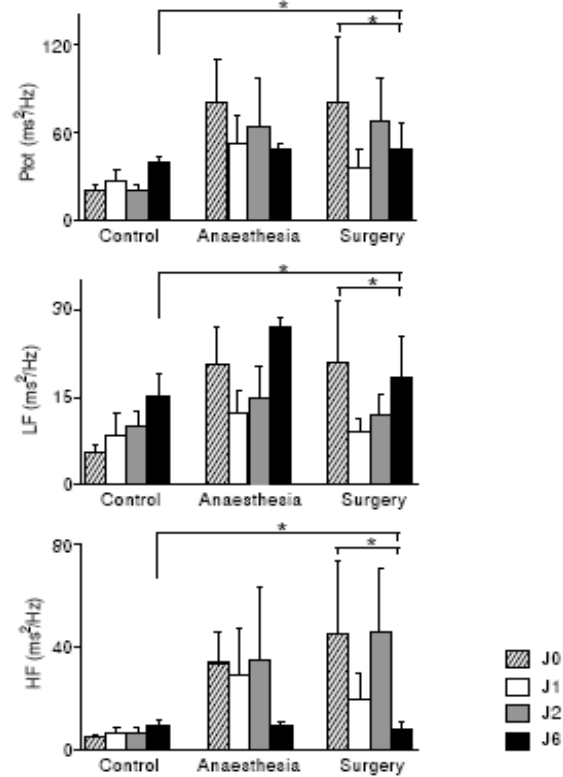


Injection de Nipride® (Quiet sleep) à J1 (agneau du groupe « anesthésie »):
hypotension marquée et transitoire et accélération de la fréquence cardiaque (2')

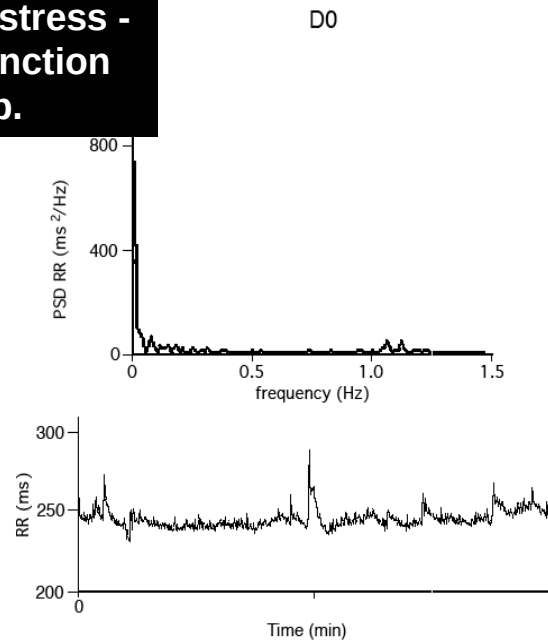


Injection de Phényléphrine® (Quiet sleep) à J1 (agneau du groupe « chirurgie »):
hypertension systolodiastolique prononcée et décélération cardiaque réflexe.

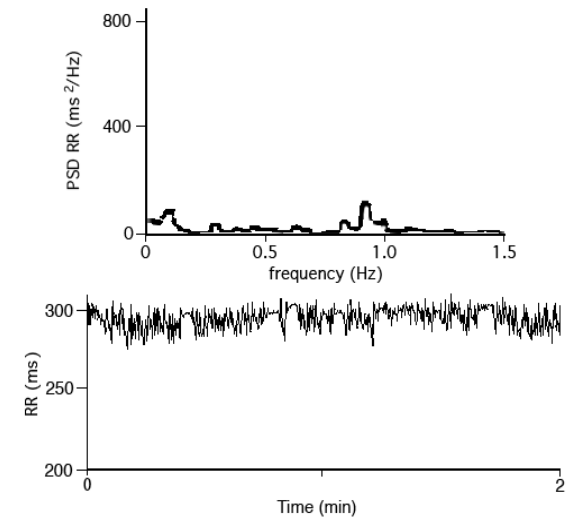
Modèle ovin (2) Surgical stress - related autonomic dysfunction in the full-term lamb.



Control

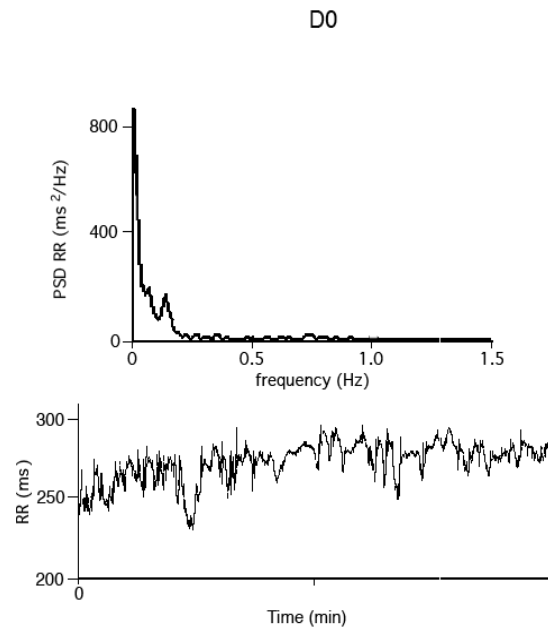


D6

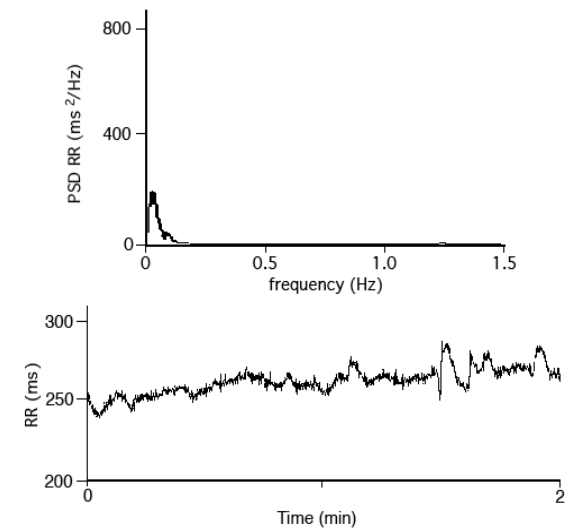


D0

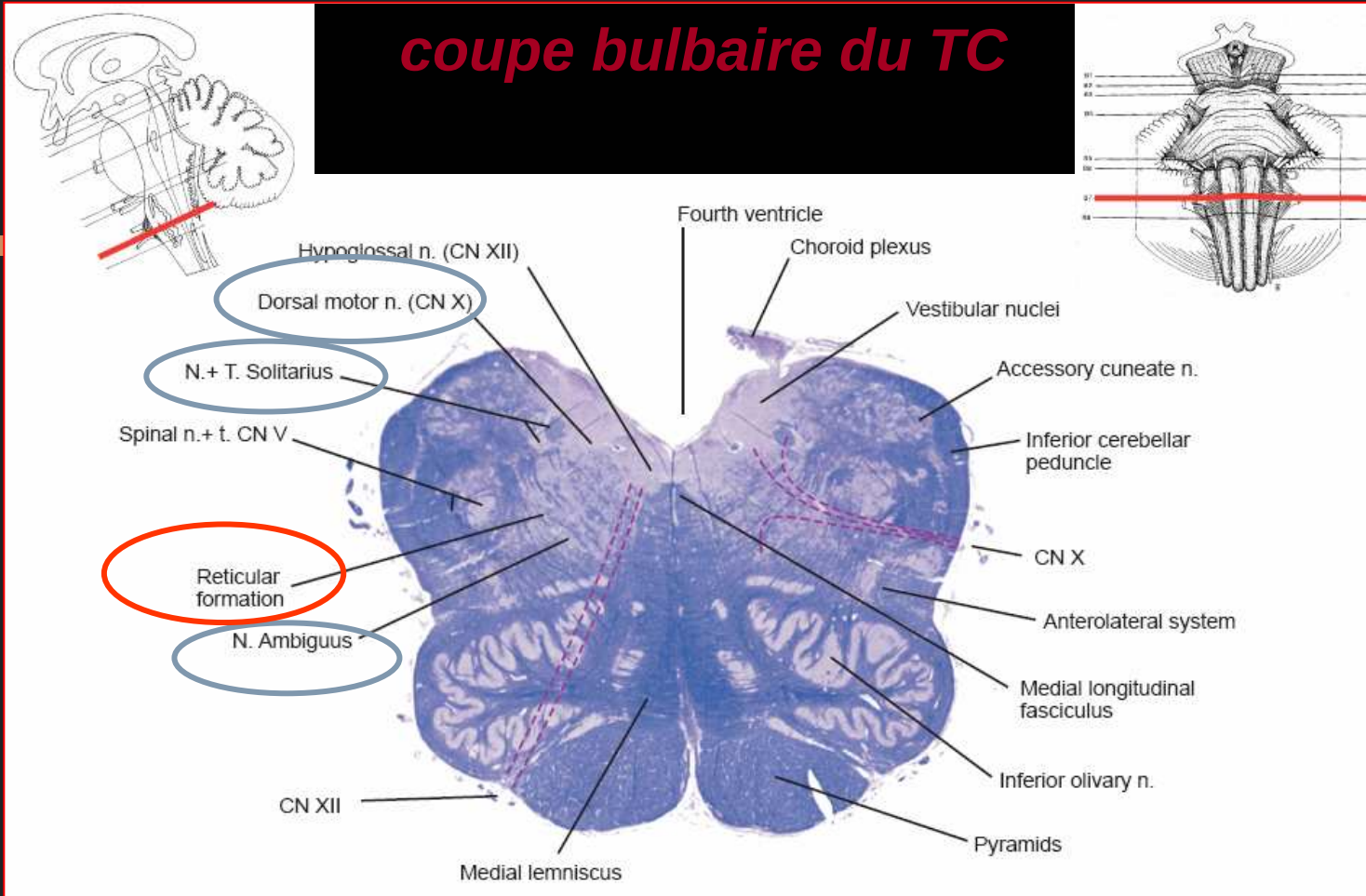
Surgical



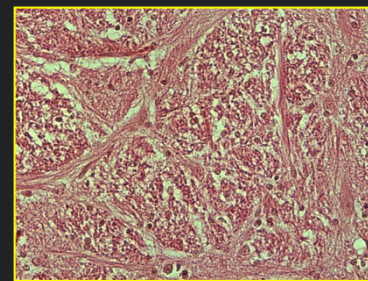
D6



coupe bulbaire du TC

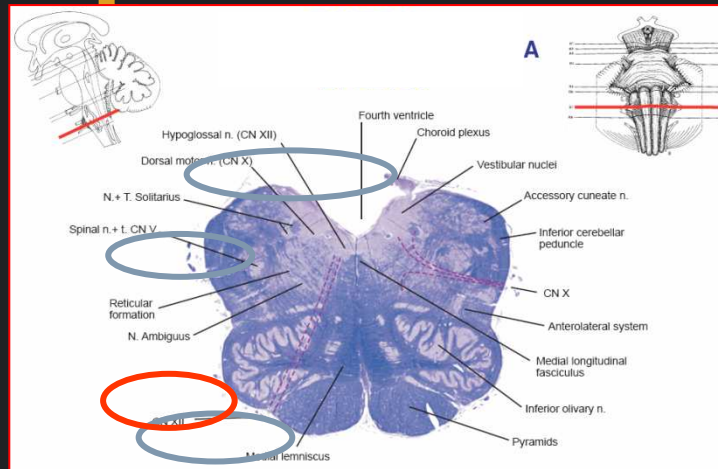


noyau dorsal du X

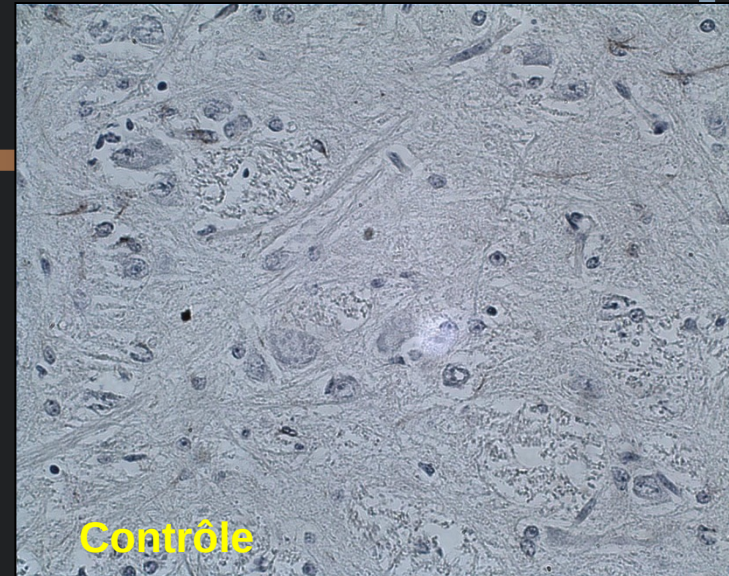


noyau du Tractus solitaire

NTS ovin



Prolifération astrocytaire / NTS



Conclusion...

- **La prématurité est un bon modèle de dysfonctionnement** basal et de mauvaise réactivité du système nerveux autonome....
- **Des stress itératifs ou une cascade inflammatoire (chirurgie, sepsis, infection virale) pourraient** expliquer au niveau du tronc cérébral un dysfonctionnement (transitoire?) des centres de régulation cardiorespiratoire.
- Nécessité d'une évaluation de la fonction autonome avant toute décision d'arrêt ou de poursuite de monitoring.



Attitude pratique quotidienne en néonatalogie (CHU de Saint-Etienne)

- Bradycardie + stimulation =
 - poursuite du monitoring et de l'hospitalisation !!
 - PEC d'un facteur surajouté ?(RGO, vaccin, infection ...)
- Bradycardie sans stimulation =
 - PEC d'un facteur surajouté ?(RGO, vaccin, ...)
 - Évaluation du capital autonome (ECG, monitoring CR +/- Holter 24h avec analyse de variabilité RR)
 - Arrêt monitoring vers 36-37 SC , après ablation SNG...
- Pas de bradycardie mais pas de variabilité = **méfiance +++**, bilan de dysautonomie



Autres applications et projet de Recherche...

- *Metrodoloris* (ANI): analgésie au sucrose?, hypnose, Ipad...
- Pleurs des bébés, douleurs et SNA (ENES)
- Cohorte AuBE, tabac, dépression maternelle etc...
- SNA et obésité?
- SNA et diabète ?
- SNA et ...



Merçi pour votre attention...

