

# CARDIOPATHIES CONGÉNITALES DE L'ENFANT ET REMODELING MYOCARDIQUE

M.C. SEGHAÏE (1)

**RÉSUMÉ :** Le remodeling myocardique compliquant les cardiopathies congénitales chez l'enfant est étroitement lié à une perte de fonction myocardique, augmentant la morbidité et la mortalité. Les mécanismes complexes qui le caractérisent impliquent des signaux inflammatoires, de croissance et de mort cellulaire. Les études que nous avons conduites jusqu'à présent chez des nourrissons présentant une surcharge hémodynamique du ventricule droit, avec ou sans hypoxémie, montrent que le stress mécanique lié à la surcharge en pression du ventricule droit entraîne l'activation des voies de l'inflammation principalement par l'intermédiaire de p38MAPK, conduisant à l'expression myocardique de cytokines pro-inflammatoires comme TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et IL-6. Par ailleurs, l'hypoxémie à laquelle ces enfants sont soumis entraîne l'activation du facteur de transcription HIF-1, qui à son tour, induit ses gènes cibles VEGF et eNOS, ce qui peut être interprété comme une réponse adaptative. L'hypoxémie contribue également à la stimulation des signaux de croissance myocardique en induisant CT-1 via la voie d'activation JAK/STAT. Le fait que l'hypoxémie soit également associée à une dégradation plus importante de la troponine T semble indiquer une perte de la fonction protectrice de CT-1 sur le myocarde chez ces jeunes patients avec cardiopathie cyanogène.

**MOTS-CLÉS :** *Cardiopathies congénitales - Surcharge hémodynamique - Hypoxémie - Remodeling myocardique*

## INTRODUCTION

Le remodeling myocardique est un phénomène marqué par un remaniement cellulaire et, *in fine*, tissulaire, qui implique des signaux conduisant à l'inflammation, à l'hypertrophie et à la mort cellulaire. Il est étroitement lié à une perte de fonction myocardique et, donc, à la mortalité.

Les études visant à élucider ses mécanismes pathophysiologiques sont essentiellement conduites sur le ventricule gauche soumis soit à l'ischémie, soit à une surcharge de pression, comme on les rencontre chez l'adulte avec cardio(myo)pathie acquise.

Les enfants présentant une cardiopathie congénitale de répercussion significative ont, en règle générale, une surcharge hémodynamique en pression ou en volume d'un ou des 2 ventricules cardiaques qui peut conduire à l'insuffisance myocardique. S'y associe ou non une hypoxémie.

## MYOCARDIAL REMODELING IN PEDIATRIC CONGENITAL CARDIAC DISEASES

**SUMMARY :** Myocardial remodeling in pediatric congenital cardiac diseases is related to myocardial dysfunction and increases morbidity and mortality. The complex mechanisms that characterize this state involve inflammatory-, growth- and death signaling. The studies we have conducted in infants with hemodynamic overload of the right ventricle, associated or not with hypoxemia, show that mechanical stress related to pressure overload of the right ventricle leads to myocardial expression of pro-inflammatory cytokines such as TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6, mainly via the activation of p38MAPK signaling. Furthermore, hypoxemia induces activation of the transcription factor HIF-1 that, in turn, induces its target genes VEGF and eNOS. This might be interpreted as an adaptive response. Hypoxemia also contributes to stimulation of growth signaling as it induces CT-1 via the JAK/STAT pathway. The observation that hypoxemia is also associated with a higher degree of troponin T degradation might indicate a loss of the protective function of CT-1 to the myocardium in infants with cyanotic congenital cardiac diseases.

**KEYWORDS :** *Congenital cardiac diseases - Hemodynamical overload - Hypoxemia - Myocardial remodeling*

Les remaniements du tissu myocardique secondaires à la surcharge hémodynamique sont, dans un premier temps, adaptatifs. Si la surcharge persiste, ils conduisent à un état de décompensation qui conditionne à son tour la mortalité.

Il n'existe actuellement aucun marqueur qui permette de tirer l'alarme en cas de passage d'un état adaptatif à un état de décompensation.

Nous nous sommes, dès lors, donné comme but de contribuer à une meilleure compréhension des mécanismes «candidats» de la pathophysiologie du remodelage myocardique chez le nouveau-né et l'enfant.

## CARDIOPATHIE CONGÉNITALE, SURCHARGE HÉMODYNAMIQUE ET HYPOXÉMIE

Les cardiopathies congénitales sont les malformations congénitales les plus fréquentes de l'homme et touchent 0,8% des nouveau-nés vivants.

La lésion intracardiaque conditionne le type de surcharge hémodynamique auquel l'enfant est confronté. En effet, une communication inter-auriculaire entraîne un shunt gauche-droite avec surcharge en volume et dilatation du ventricule droit. Une communication inter-ven-

(1) Chef de Service, Service de Pédiatrie, Site NDB, CHU de Liège.

trriculaire (CIV) large entraîne un shunt gauche-droite avec surcharge en volume et dilatation du ventricule gauche et surcharge en pression et hypertrophie du ventricule droit. Les lésions obstructives significatives des chambres de chasse, quant à elles, conduisent à l'hypertrophie du ventricule sous-jacent. Dans le cadre de cardiopathies complexes avec shunt droit-gauche intracardiaque, comme par exemple la tétralogie de Fallot qui associe CIV large, déplacement de l'aorte vers l'avant et la droite et sténose infundibulaire et valvulaire pulmonaires, une hypoxémie de degré variable s'additionne à la surcharge en pression du ventricule droit hypertrophié.

#### **SURCHARGE HÉMODYNAMIQUE ET REMODELING MYOCARDIQUE**

Le remodeling myocardique est un phénomène complexe qui associe inflammation, croissance, mort cellulaire et fibrose. Si ses mécanismes sont bien étudiés dans le cadre de l'ischémie du ventricule gauche ou de la sténose valvulaire aortique de l'adulte, ils le sont très peu dans le cadre des cardiopathies congénitales. En raison de la fréquence relativement élevée des cardiopathies associées à une surcharge en pression du ventricule droit requérant une chirurgie cardiaque et de l'accessibilité du myocarde ventriculaire droit à la biopsie, c'est ce dernier qui a fait l'objet des études menées, entre autres, par notre groupe (1, 2).

Quelle que soit l'origine de la surcharge en pression du ventricule droit, l'hypertrophie adaptative évolue vers un état pathologique de remodeling. Cet état est caractérisé par une perte de cardiomyocytes due à leur mort ou à leur transformation phénotypique en myofibroblastes qui, à leur tour, amorcent, puis entretiennent la fibrose myocardique (3-5).

Le stress mécanique entraîne une activation du système rénine-angiotensine (RAS) dont l'effecteur est le «Tissue Growth Factor» (TGF)- $\beta$ . Ce dernier est à l'origine de l'hypertrophie des cardiomyocytes et de la synthèse de fibronectine et de collagène de type I et III par les myofibroblastes (5).

Le stress mécanique est également à l'origine de la stimulation des voies d'activation de l'inflammation. En particulier, la voie d'activation de la «Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription» (JAK/STAT) est stimulée partiellement par l'angiotensine II et, surtout, par les cytokines de la famille de l'interleukine (IL)-6, à laquelle la cardiotro-

phine (CT)-1 appartient (6). CT-1 est synthétisée dans le myocarde et joue normalement un rôle protecteur dans la mesure où ce facteur de croissance assure la prolifération et la survie cellulaire, un effet médié par les «heat shock proteins» protectrices. Néanmoins, CT-1 favorise également l'hypertrophie et la fibrose, contribuant également au remodeling pathologique (7).

Dans le cadre d'un stress mécanique sur surcharge en pression du myocarde, l'apoptose des cardiomyocytes et la fibrose myocardique peuvent être prévenues par des concentrations sub-inflammatoires d'IL-1 $\beta$ , un effet médié par l'«Insulin Growth Factor-1» (IGF-1) qui permet de maintenir une hypertrophie adaptative compensatrice (8).

Notre groupe a étudié les effets de la surcharge hémodynamique sur l'expression myocardique des cytokines inflammatoires. Chez les nourrissons présentant une tétralogie de Fallot, les concentrations intramyocardiques de TNF- $\alpha$ , d'IL-1 $\beta$  et d'IL-6 étaient significativement plus élevées que chez ceux présentant une CIV large. Par ailleurs, nous avons rapporté, pour la première fois chez l'humain, une relation entre la pression ventriculaire droite et les concentrations myocardiques de TNF- $\alpha$ , suggérant que le stress mécanique induit l'expression de cytokines pro-inflammatoires chez le nourrisson avec cardiopathie congénitale. L'étude des voies d'activation stimulées par le stress mécanique a permis d'identifier la voie de p38 «Mitogen Activated Kinase» (MAP Kinase) comme étant impliquée dans l'expression différentielle myocardique des cytokines pro-inflammatoires dans ce contexte alors que celle du «Nuclear Factor kappa B» (NF-kappa-B) ne l'était pas (1).

L'apoptose joue un rôle majeur dans le remodeling myocardique. La famille des Bcl2 comprend des initiateurs, des régulateurs et des inhibiteurs de la voie intrinsèque de l'apoptose qui sont exprimés par les cardiomyocytes (3).

#### **HYPOXÉMIE ET REMODELING MYOCARDIQUE**

La réponse adaptative primaire à l'hypoxie est médiée par le facteur de transcription «Hypoxia Inducible Factor» (HIF)-1. HIF-1 est un hétérodimère composé de HIF-1 $\beta$ , qui est exprimé de façon constitutive et de HIF-1 $\alpha$ , qui est une fraction stabilisée par l'hypoxie. En situation de normoxie, HIF-1 $\alpha$  est dégradé. En cas d'hypoxie, cette dégradation est inhibée permettant la translocation de HIF-1 $\alpha$  et l'hété-

rodimerisation avec HIF-1 $\beta$ . Le complexe se lie aux «hypoxia-responsive elements» des promoteurs des gènes cibles, entre autres des gènes impliqués dans l'angiogenèse, le contrôle du tonus vasculaire ou encore le métabolisme (9).

HIF-1 peut, par ailleurs, être stimulé indépendamment de l'hypoxie par des protéines inflammatoires comme le TNF- $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$  (10). Le «Vascular Endothelial Growth Factor» (VEGF) fait partie des gènes cibles de HIF-1 et est un mitogène spécifique des cellules endothéliales. Il joue un rôle crucial dans le développement vasculaire, l'angiogenèse et la croissance des vaisseaux collatéraux (11). Ses effets sur la survie des cellules endothéliales sont médiés par l'«endothelial Nitric Oxide Synthase» (eNOS). eNOS inhibe l'apoptose des cardiomyocytes durant le développement fœtal (12). eNOS est lui-même induit par l'hypoxie et stimulé par HIF-1 (13, 14).

Indépendamment de l'hypoxie, la voie d'activation de la p38 MAP Kinase et celle de l'«Extracellular Receptor Kinase1/2» (ERK1/2) conduisent à l'activation du HIF-1 (15), de même que le stress mécanique induit HIF-1 de façon précoce en faisant intervenir les «stretch activated channels» et la voie d'activation de la phosphatidylinositol kinase (PI3K) (16).

Nous avons étudié l'impact de l'hypoxémie chez le nourrisson présentant une cardiopathie cyanogène sur l'expression et l'activation de HIF-1 et de ces gènes cibles dans le myocarde ventriculaire droit. Les nourrissons porteurs d'une tétralogie de Fallot (n=7) présentaient une saturation artérielle en oxygène (SaO<sub>2</sub>) significativement plus basse que ceux avec une CIV large (n=7) (17). Les concentrations de HIF-1 étaient significativement plus élevées chez les enfants avec cardiopathie cyanogène que chez les autres et corrélaient avec le degré d'hypoxémie. Ceci était accompagné d'une augmentation de l'activité de liaison de HIF-1 à l'ADN, témoignant donc d'une activité intranucléaire de HIF-1. Les gènes cibles de HIF-1 comme VEGF et eNOS étaient également exprimés de façon significativement plus importante chez les patients présentant une tétralogie de Fallot que chez ceux présentant une large CIV. Les concentrations de p38 MAP kinase phosphorylée étant également plus importantes chez les patients avec Fallot que chez les autres, l'implication de cette voie d'activation dans le remodeling myocardique chez les patients cyanosés est probable.

CT-1 appartient, comme indiqué plus haut, à la famille de l'IL-6 (7). Ses nombreuses acti-

vités en termes de croissance et de différenciation sont médiées par un système de récepteur unique comprenant le récepteur de l'IL-6 et un transducteur de signal commun, la glycoprotéine 130 (gp130) (18). En aval, CT-1 active la voie JAK/STAT, celle de ERK1/2 et de la P3IK/Akt (7). JAK/STAT conduit à l'activation du facteur STAT-3, qui est probablement impliqué dans la réponse hypertrophique, alors que ERK-1/2 joue un rôle central dans la transduction du signal des cytokines et P3IK/Akt peut agir comme inhibiteur de l'apoptose (19).

CT-1 est exprimée dans de nombreux tissus, mais principalement par le myocarde qu'elle protège, par exemple de l'hypoxie ou de l'ischémie. Des études *in vitro* ont montré que cet effet protecteur est lié à une inhibition de l'apoptose et à une accumulation de «heat shock protéines» protectrices (20). CT-1 est également responsable de l'hypertrophie adaptatrice, et, au contraire du stimulus  $\alpha$ -adrénergique, elle entraîne non pas une augmentation de la largeur du cardiomyocyte, mais de sa longueur, ainsi qu'un assemblage excentrique et non concentrique des unités sarcomériques (21). Finalement, CT-1 a également des effets négatifs sur le myocarde puisqu'elle stimule la synthèse d'ADN et de collagène dans les cardiomyofibroblastes, contribuant, par là, à la fibrose du myocarde (22).

Dans une série récente (2), nous avons étudié l'expression de CT-1 dans le myocarde ventriculaire droit chez des nourrissons avec tétralogie de Fallot (n = 8) ou CIV (n = 8). Les concentrations de CT-1, mesurées par Western blot étaient significativement plus élevées chez les patients avec Fallot que chez les autres. Ces concentrations corrôlaient de façon négative avec la SaO<sub>2</sub> préopératoire. Par ailleurs, les patients avec Fallot avaient des concentrations plus importantes de STAT-3 phosphorylé, de VEGF et de produits de dégradation de la troponine T.

La figure 1 montre, à titre exemplatif, l'étude immunohistochimique du myocarde ventriculaire droit d'un enfant avec tétralogie de Fallot, objectivant la présence de CT-1 et l'activation de STAT-3 dans le myocarde.

Dans l'ensemble, ces résultats montrent une expression différentielle de CT-1 chez les patients présentant une cardiopathie cyanogène avec activation plus importante d'une des voies d'activation d'aval, le JAK/STAT. L'expression plus importante de VEGF confirme nos résultats antérieurs qui signent la réponse à HIF-1. La dégradation plus importante de troponine T chez les enfants avec cardiopathie congénitale cyanogène suggère, que

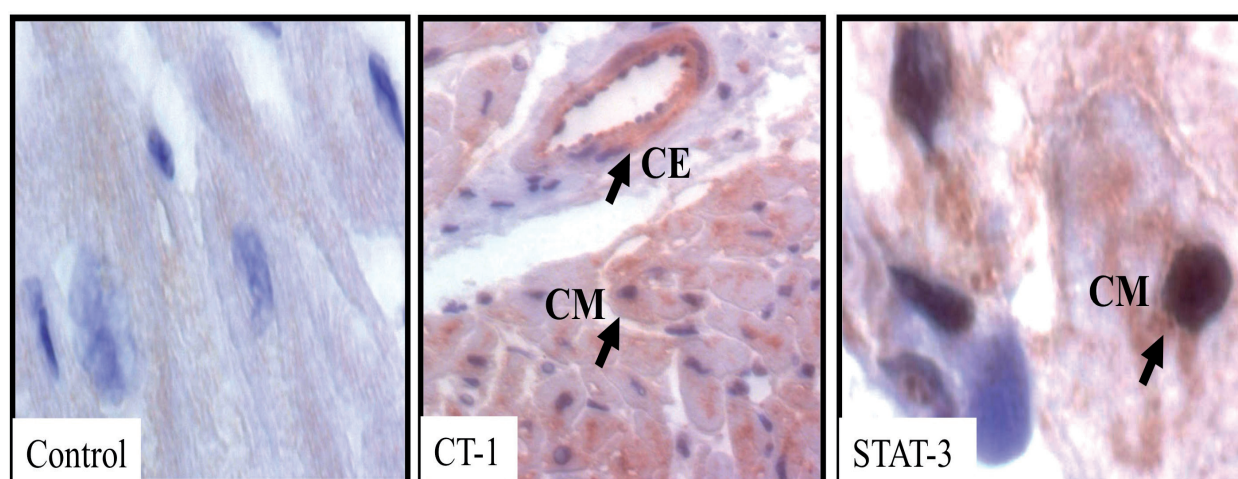


Figure 1. Etude immunohistochimique du myocarde ventriculaire droit chez un nourrisson avec tétralogie de Fallot, montrant la présence de cardiotrophine-1 (CT-1) dans les cardiomyocytes (CM) et cellules endothéliales (CE), et du «Signal Transducer and Activator of Transcription» (STAT)-3 dans le noyau de cardiomyocytes (CM). Control : contrôle négatif (absence d'anticorps primaire).

dans ce contexte, CT-1 n'est plus exclusivement protecteur du myocarde.

## PERSPECTIVES

L'étude clinique des mécanismes pathophysiologiques du remodeling myocardique chez l'enfant avec cardiopathie congénitale est limitée par le fait que le myocarde ne peut être recueilli pour analyse qu'au cours d'une intervention cardiaque, l'indication de biopsies n'étant jamais donnée chez l'enfant dans ce contexte. Seuls, les myocardes de l'oreillette et du ventricule droits sont facilement accessibles au prélèvement opératoire, ce qui limite les recherches à la surcharge du cœur droit et ne permet d'obtenir qu'une image ponctuelle des altérations liées au remodeling. La comparaison avec un groupe contrôle sain est bien entendu exclue.

Il paraît donc important de développer un modèle animal permettant d'étudier chronologiquement les mécanismes du remodeling afin d'identifier le passage des mécanismes d'adaptation aux mécanismes de décompensation des cardiopathies congénitales soumises à une surcharge spécifique. Partant de la probabilité d'une « communication » entre les cellules myocardiques et circulantes, la recherche d'une corrélation entre l'expression myocardique et celle systémique des marqueurs d'adaptation et de décompensation permettraient d'identifier aisément les patients à risque d'entrer en phase de remodeling décompensatoire.

## CONCLUSION

Le remodeling myocardique compliquant les cardiopathies congénitales chez l'enfant est induit par la surcharge hémodynamique et par l'hypoxémie. Il implique une activation des voies de l'inflammation, de la croissance et de la mort cellulaire et conduit, avec le temps, au passage d'un état d'adaptation à un état de décompensation cardiaque. Le remodeling myocardique est étroitement lié à la majoration de la mortalité et de la morbidité. Il est donc indispensable d'en éclaircir les mécanismes et d'en reconnaître la chronologie afin d'intervenir sur le plan thérapeutique avant que les phénomènes adaptatifs ne soient dépassés.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Qing M, Schumacher K, Heise R, et al.— Intramyocardial synthesis of pro- and anti-inflammatory cytokines in infants with congenital cardiac defect. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **41**, 2266-2274.
2. Heying R, Qing M, Schumacher K, et al.— Cardiotrophin-1 is differentially induced in congenital cardiac defects depending on hypoxemia. *Future Cardiol*, 2014, **10**, 53-62.
3. Dorn GW.— Apoptotic and non-apoptotic programmed cardiomyocyte death in ventricular remodelling. 2nd. *Cardiovasc Res*, 2009, **81**, 465-473.
4. Gustafsson AB, Gottlieb RA.— Recycle or die : the role of autophagy in cardioprotection. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, **44**, 654-661.
5. Weber KT, Sun Y, Bhattacharya SK, et al.— Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodeling of the heart. *Nat Rev Cardiol*, 2013, **10**, 15-26.
6. Pan J, Fukuda K, Saito M, et al.— Mechanical stretch activates the JAK/STAT pathway in rat cardiomyocytes. *Circ Res*, 1999, **84**, 1127-1136.

7. Calabro P, Limongelli G, Riegler L, et al.— Novel insights into the role of cardiotrophin-1 in cardiovascular diseases. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, **46**, 142-148.
8. Honsho S, Nishikawa S, Amano K, et al.— Pressure-mediated hypertrophy and mechanical stretch induces IL-1 release and subsequent IGF-1 generation to maintain compensative hypertrophy by affecting Akt and JNK pathways. *Circ Res*, 2009, **105**, 1149-1158.
9. Bogoyevitch MA, Gillespie-Brown J, Ketterman AJ, et al.— Stimulation of the stress-activated mitogen-activated protein kinase subfamilies in perfused heart. P38/RK mitogen-activated protein kinases and c-Jun N-terminal kinases are activated by ischemia/reperfusion. *Circ Res*, 1996, **79**, 162-173.
10. Hellwig-Burgel T, Stiehl DP, Wagner AE, et al.— Review : hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) : a novel transcription factor in immune reactions. *J Interferon Cytokine Res*, 2005, **25**, 297-310.
11. Ferrara N.— Vascular endothelial growth factor : basic science and clinical progress. *Endocr Rev*, 2004, **25**, 581-611.
12. Feng Q, Song W, Lu X, et al.— Development of heart failure and congenital septal defects in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*, 2002, **106**, 873-879.
13. Forkel J, Chen X, Wandinger S, et al.— Responses of chronically hypoxic rat hearts to ischemia : KATP channel blockade does not abolish increased RV tolerance to ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, **286**, 545-551.
14. Coulet F, Nadaud S, Agrapart M, et al.— Identification of hypoxia-response element in the human endothelial nitric-oxide synthase gene promoter. *J Biol Chem*, 2003, **278**, 46230-46240.
15. Mazure NM, Brahimi-Horn MC, Pouyssegur J.— Protein kinases and the hypoxia-inducible factor-1, two switches in angiogenesis. *Curr Pharm Des*, 2003, **9**, 531-541.
16. Kim C, Cho YS, Chun YS, et al. Early expression of myocardial HIF-1 $\alpha$  in response to mechanical stresses. *Circ Res*, 2002, **90**, E25-E33.
17. Qing M, Görlach A, Schumacher K, et al.— The hypoxia-inducible factor HIF-1 promotes intramyocardial expression of VEGF in infants with congenital cardiac defects. *Basic Res Cardiol*, 2007, **102**, 224-232.
18. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, et al.— Principles of interleukin (IL)-type cytokine signaling and its regulation. *Biochem J*, 2003, **374**, 1-20.
19. Franke T, Hornik CP, Segev L, et al.— PI3K/Akt and apoptosis: size matters. *Oncogene*, 2003, **22**, 8983-8998.
20. Stephanou A, Brar B, Heads R, et al.— Cardiotrophin-1 induces heat shock protein accumulation in cultured cardiac cells and protects them from stressful stimuli. *J Mol Cell Cardiol*, 1998, **30**, 189-196.
21. Wollert KC, Taga T, Saito M, et al.— Cardiotrophin-1 activates a distinct form of cardiac muscle cell hypertrophy. Assembly of sarcomeric units in series VIA gp130/leukemia inhibitory factor receptor-dependent pathways. *J Biol Chem*, 1996, **271**, 9535-9545.
22. Freed DH, Borowiec AM, Angelovska T, et al.— Induction of protein synthesis in cardiac fibroblasts by cardiotrophin-1 : integration of multiple signalling pathways. *Cardiovasc Res*, 2003, **60**, 365-375.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au  
Pr. M.C. Seghaye, Service de Pédiatrie, Site Notre  
Dame des Bruyères, CHU de Liège, Belgique.  
Email : mcseghaye@chu.ulg.ac.be