

Université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen
2022

Faculté de médecine



Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme de

DOCTEUR EN MEDECINE

Intitulé

CARDIOMYOPATHIES DE L'ENFANT

Elaboré par

Hamza Zohir BENDAHANE

Mohammed Ali KAZI AOUAL

Travail réalisé sous la direction du

Docteur Abdellah KADDOUR

Table des matières

Introduction.....	5
Partie Théorique.....	6
1. Généralités.....	7
2. Epidémiologie.....	7
3. Cardiomyopathie dilatée.....	7
I. Définition et épidémiologie.....	7
II. Critères diagnostiques.....	8
III. Présentation cliniques et évaluation diagnostique.....	8
IV. Evaluation morphologique.....	9
A. Echocardiographie.....	9
B. IRM cardiaque.....	9
C. Tomodensitométrie cardiaque.....	10
D. Cathétérisme cardiaque.....	10
V. Etiologies.....	11
A. CMD Primaires.....	11
a. CMD idiopathique.....	11
b. Causes génétiques et familiales.....	12
c. CMD associée à des mutations sarcomériques.....	12
d. CMD associée aux maladies neuromusculaires.....	12
e. CMD associée aux laminopathies.....	13
f. CMD liée aux maladies mitochondriales.....	14
B. CMD Secondaires.....	14
a. CMD inflammatoires.....	15
b. CMD liée à l'exposition à des toxines.....	17
i. Cardiomyopathies secondaire à une surcharge en fer.....	17
ii. CMD secondaire au saturnisme.....	18
iii. CMD secondaire à l'exposition au cobalt.....	18
iv. CMD secondaire à l'intoxication à l'arsenic.....	19
v. CMD chimio et radio-induite.....	19
c. CMD secondaire aux maladies métaboliques.....	20
i. CMD secondaire aux endocrinopathies.....	20
ii. CMD secondaire à des troubles de l'oxydation des acides gras.....	22
iii. CMD secondaire aux glycogénoses.....	23
iv. CMD secondaire aux maladies de surcharges lysosomales.....	24
d. CMD secondaire aux carences nutritionnelles.....	24
i. Cardiomyopathie causée par une carence en thiamine.....	24
ii. CMD secondaire à une carence en sélénium.....	25
iii. CMD secondaire au Kwashiorkor (malnutrition protéino-calorique).....	25
VI. Evolution et Prédicteurs de Risque.....	26
VII. Traitement et Prise en Charge.....	27

A. Traitement médical.....	27
B. Traitement chirurgical.....	29
a. Resynchronisation.....	29
b. Dispositifs d'assistance ventriculaire.....	29
c. Transplantation cardiaque.....	29
4. Cardiomyopathie hypertrophique.....	29
I. Introduction.....	29
II. Définition.....	30
III. Histopathologie.....	30
IV. Epidémiologie.....	31
V. Physiopathologie.....	32
VI. Clinique.....	32
VII. Electrocardiographie.....	33
VIII. Echocardiographie.....	34
IX. IRM cardiaque.....	35
X. Etiologies.....	36
A. Coexistence de CMH et de cardiopathie congénitale.....	36
B. CMH sarcomériques.....	36
C. CMH causée par des maladies infiltrantes et autres maladies non sarcomériques.....	38
a. CMH causées par les glycogénoses (GSDs).....	38
b. CMH causées par les maladies de surcharge lysosomale.....	39
c. CMH syndromique.....	40
d. CMH secondaire à l'ataxie de Friedreich.....	41
e. CMH secondaire aux troubles d'oxydation des acides gras.....	41
f. CMH secondaire à l'hyperinsulinisme.....	41
g. CMH dans l'acromégalie.....	42
XI. Stratification du risque de la mort cardiaque subite.....	43
XII. Traitement.....	44
A. Ajustement du mode de vie.....	44
B. Thérapies pharmacologiques.....	44
C. Chirurgie.....	45
XIII. Dépistage.....	45
5. Cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène.....	45
I. Définition et épidémiologie.....	45
II. Pathogénie.....	45
A. Caractéristiques histo-pathologiques.....	45
B. Données génétiques et moléculaires.....	46
III. Etude clinique et diagnostic.....	48
A. Présentation clinique et histoire naturelle.....	48
B. Critères diagnostiques.....	50
IV. Pronostic et traitement.....	52
A. Stratification du risque.....	52
B. Traitement et prise en charge.....	53

6. Non compaction du ventricule gauche.....	55
I. Définition.....	55
II. Epidémiologie.....	56
III. Présentation clinique.....	56
IV. Critères diagnostiques.....	58
V. Etiologies.....	59
VI. Traitement.....	60
VII. Conclusion.....	61
7. Cardiomyopathie de Tako-Tsubo.....	61

Partie Pratique.....64

1. Cardiomyopathie dilatée chez les enfants et les nourrissons - une étude retrospective.....	65
I. Matériels et méthodes.....	65
II. Résultats.....	65
III. Discussion.....	67
IV. Limitations.....	68
V. Conclusion.....	68
2. Cardiomyopathie restrictive - case report et revue de la littérature.....	68
I. Introduction.....	68
II. Case report.....	69
III. Discussion.....	69
A. Epidémiologie.....	70
B. Physiopathologie.....	71
C. Présentation clinique.....	72
D. Examens paracliniques.....	72
E. Etiologies.....	73
a. CMR causée par des mutations sarcomériques.....	73
b. CMR causée par des mutations non sarcomériques.....	74
c. CMR causée par l'infiltration.....	75
d. CMR causée par des troubles de stockage.....	75
e. CMR causée par des processus fibrotiques.....	76
F. Traitement.....	76

Cocclusion.....78

Références bibliographiques.....79

Abréviations

ACCF : American College of Cardiology Foundation

AHA : American Heart Association

CMD : Cardiomyopathie dilatée

CMDF : Cardiomyopathie dilatée familiale

CMDI : Cardiomyopathie dilatée idiopathique

CMH : Cardiomyopathie hypertrophique

CMR : Cardiomyopathie restrictive

CRP : C-reactive protéine

CT : Cardiomyopathie de tako-tsubo

CVDA : Cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène

DAI : Défibrillateur Automatique Implantable

DTDVG : Diamètre télédiastolique du ventricule gauche

DTSVG : Diamètre télésystolique du ventricule gauche

ECG : Echocardiogramme

ESC : European Society of Cardiology

GAG : Glycosaminoglycanes

GSD : Glycogen Storage Disease

HVG : Hypertrophie du Ventricule Gauche

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRMc : Imagerie par résonance magnétique cardiaque

LGE : Late Gadolinium Enhancement

LVOT : Left Ventricular Outflow Tract

MLP : Muscle LIM protein

MNM : Maladies neuromusculaires

MPS : Mucopolysaccharidose

MYBPC : Myosin binding protein C

NCVG : Non-compaction du ventricule gauche

NT-proBNP : N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

NYHA : New York Heart Association

PCCD : Progressive Cardiac Conduction Disease

PCMR : Pediatric Cardiomyopathy Registry

PCR : Polymerase chain reaction

SAM : Systolic Anterior Motion

SCN5A : Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 5

SRT : Septal Reduction Therapy

TDM : Tomodensitométrie

TV : Tachycardie Ventriculaire

VD : Ventricule Droit

VG : Ventricule Gauche

VS : Vitesse de sédimentation

WPW : Wolf Parkinson White

ZASP : Z band alternatively spliced PDZ domain protein

Introduction

Les cardiomyopathies représentent un groupe hétérogène de maladies rares chez la population pédiatrique tout en comprenant un risque important de morbidité et de mortalité. Cette affection de diagnostic relativement aisé, pose un réel problème de diagnostic étiologique pour les praticiens dont la caractérisation conditionne le pronostic et la prise en charge justifiant la réalisation d'examens complexes et parfois invasifs. Elles comptent pour une partie majeure d'indications de transplantation cardiaque pendant l'enfance, quelquefois, le seul traitement possible devant un cœur défaillant. Les cardiomyopathies sont classées par phénotype morpho-fonctionnel. Les connaissances physiopathologiques et génétiques sont fondamentales et ont permis d'identifier de multiples étiologies curables, qui une fois traitées, permettent une restitution complète de la fonction myocardique.

De nombreuses études ont été réalisées chez les enfants atteints de cardiomyopathies mais très peu voire pas d'études, selon les régions, dans notre pays.

Dans ce travail, nous avons procédé à une analyse descriptive des cardiomyopathies dilatées chez les enfants dont le but était de déterminer leur fréquence ainsi que les différents aspects cliniques et étiologiques de la maladie et d'évaluer leur pronostic à court terme, ainsi qu'un case report sur la cardiomyopathie restrictive, une pathologie extrêmement rare, mais dont le pronostic est conditionné par la transplantation cardiaque.

PARTIE THEORIQUE

Généralités

La cardiomyopathie est rare chez les enfants mais, une fois diagnostiquée, comporte un risque important de morbidité et de mortalité.¹ C'est la cause la plus fréquente de transplantation cardiaque pendant l'enfance, en particulier chez les enfants de plus d'un an.⁴ L'importance des cardiomyopathies réside dans le fait qu'il y a eu peu de changement dans le pronostic des patients pédiatriques atteints de cette affection, bien que la mortalité des cardiopathies congénitales structurales ait été passée d'environ 40 % à 5 % au cours des 40 dernières années.² Et qu'environ un tiers des cardiomyopathies progressent jusqu'à la mort ou nécessitent une transplantation cardiaque.^{2,3}

Les causes des cardiomyopathies pédiatriques sont hétérogènes et vont des variations génétiques qui affectent les processus myocardiques de base aux maladies systémiques qui conduisent à des lésions myocardiques diffuses.¹

Epidémiologie

Des études démographiques aux États-Unis, en Finlande et en Australie estiment que l'incidence de cardiomyopathies primaires chez les enfants est d'environ un cas pour 100 000 personnes^{1,5,6,7}. L'estimation la plus basse, en Finlande, était de 0,74 cas pour 100 000 années-personnes, mais elle ne comprend que les cardiomyopathies idiopathiques.^{1,7} L'estimation la plus élevée, en Australie, était de 1,24 cas pour 100 000 enfants, mais ce rapport ne comprenait que les enfants de moins de 10 ans, période où la cardiomyopathie est le plus souvent diagnostiquée.^{1,6} L'incidence aux États-Unis était de 1,13 cas pour 100 000 enfants, mais l'incidence était 8 fois plus élevée (8,34 cas pour 100 000 enfants) chez les enfants diagnostiqués au cours de la première année de la vie.⁵ Les taux d'incidence étaient généralement plus élevés chez les hommes, les noirs et les enfants de moins d'un an.⁵ Dans ces grandes études démographiques, les sous-types de cardiomyopathie ont été classés par phénotype morpho-fonctionnel.¹ Environ 50 % des cas chez les enfants et les adolescents étaient caractérisés par une cardiomyopathie dilatée (DCM), et 10 % à 25 % des cas dans cette catégorie étaient attribuables à une myocardite aiguë.^{1,6,8,9} Les cardiomyopathies hypertrophiques (CMH) représentent 35 à 50 % des cas, et les cardiomyopathies restrictives (CMR) représentent moins de 5 % des cas chez les enfants.^{1,5,6,7} L'incidence de la CMH était trois fois plus élevée chez les enfants de moins d'un an que chez les enfants plus âgés.¹ La non-compaction du ventricule gauche (NCVG) représentait 5 % des cas.¹⁰

CARDIOMYOPATHIE DILATEE

Définition et épidémiologie

L'ESC spécifie que la CMD est définie par la présence d'une dilatation et d'un dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche en l'absence de conditions de charge anormales (hypertension, maladie valvulaire) ou d'une maladie coronarienne suffisante pour provoquer une déficience systolique globale. Une dilatation et un dysfonctionnement ventriculaires droits peuvent être présents, mais ne sont pas nécessaires au diagnostic.¹¹ C'est la cardiomyopathie la plus courante chez l'enfant, comptant pour au moins 50% des cas, et a une incidence de 0,58 pour 100 000 enfants.⁵

La CMD a de nombreuses étiologies, manifestations cliniques et issues qui varient selon la pathogénèse et la réponse de l'hôte.¹² Les associations décrites chez les enfants comprennent les maladies infectieuses,¹³ familiales,^{14,15} mitochondriales,^{16,17} métaboliques,¹⁸ arythmiques,¹⁹ toxiques,²⁰ et inflammatoires,²¹ mais la plupart des cas restent idiopathiques.¹²

Bien que la fréquence réelle des différentes causes de CMD est actuellement inconnue, de meilleures méthodes de diagnostic ont permis de déterminer la cause d'une proportion progressivement plus grande des cas précédemment idiopathiques. Entre un tiers et la moitié des cas sont considérés comme familiaux.¹² Les cardiomyopathies inflammatoires dues à une myocardite virale ou à une réponse immunologique à une infection virale^{12,22} représentent 35 à 48 % des cas.²³

Critères diagnostiques

Le principal critère de diagnostic de la CMD est une dilatation du ventricule gauche avec dysfonctionnement systolique. L'ajustement en fonction de la surface corporelle est obligatoire chez les enfants ; par conséquent, le diagnostic est basé sur des z-scores de DTVDG et de DTSVG > 2 de part et d'autre de la valeur moyenne ajustée à la surface corporelle dans une population normale et sur des mesures réduites de la fonction systolique dérivées de l'échocardiographie ou de l'imagerie multimodale.¹ Pour les cas limites, la prédisposition causale est utilisée pour évaluer la probabilité nette de la maladie. L'échocardiographie, l'ECG, l'IRM et le cathétérisme cardiaque aident tous à diagnostiquer la CMD et à déterminer la gravité fonctionnelle de la maladie. En outre, l'IRM et la biopsie myocardique peuvent aider à déterminer la cause de la maladie.¹

Présentation clinique et évaluation diagnostique

Quelle que soit la cause sous-jacente de la dysfonction ventriculaire, les cardiomyopathies dilatées ont des modes de présentation similaires. Les enfants plus âgés présentent une intolérance à l'effort, une dyspnée à l'effort, une tachycardie, des palpitations, des douleurs thoraciques, une distension abdominale, une syncope ou une lipothymie, et parfois un collapsus cardiovasculaire et une mort subite. Bien que de nombreux symptômes ressemblent à ceux observés chez les adultes, les œdèmes périphériques et la dyspnée paroxystique nocturne sont rares chez les jeunes enfants. Les nourrissons sont généralement reconnus sur la base d'une détresse respiratoire, d'une distension abdominale et d'un refus de tétés, mais parfois le processus est subaigu et un retard de croissance est présent au moment du diagnostic. Les cardiomyopathies secondaires peuvent manifester un large éventail d'anomalies non cardiaques, selon la nature de la cause.¹²

Les signes physiques dépendent de la gravité de l'atteinte clinique. Les patients souffrant d'un dysfonctionnement ventriculaire léger peuvent présenter une capacité d'exercice réduite sans présenter d'anomalies physiques. L'insuffisance cardiaque congestive est presque toujours accompagnée de polypnée et de tachycardie. La cyanose périphérique n'est observée qu'en cas d'atteinte grave. Les pouls périphériques sont souvent faibles et peuvent être difficiles à palper, reflétant une pression pulsée étroite et une hypotension. On peut noter des extrémités froides et un mauvais remplissage capillaire, en particulier chez les nourrissons. Les rétractions intercostales sont fréquentes chez les nourrissons et les jeunes enfants, mais contrairement aux adultes, l'auscultation pulmonaire révèle rarement des râles, même en présence d'un œdème pulmonaire franc sur la radiographie pulmonaire.¹² Des sifflements peuvent être entendus à tout âge en raison de la relaxation

atténuée des voies respiratoires, un processus qui semble résulter de la désensibilisation généralisée des récepteurs bêta-adrénergiques, caractéristique de l'insuffisance cardiaque congestive.^{12,24}

L'hépatomégalie peut être massive chez les nourrissons, et change rapidement en réponse à la thérapie. La distension des veines jugulaires et les œdèmes périphériques ne sont presque jamais détectés chez les nourrissons, mais deviennent plus fréquents avec l'âge. Le choc de pointe est souvent déplacé latéralement et est diffus. Le rythme de galop est fréquent, tout comme un souffle de régurgitation mitrale.¹² 75% à 80% des enfants se présentent avec les signes et les symptômes de l'insuffisance cardiaque.²³

La cardiomégalie, l'œdème pulmonaire, l'atélectasie et les épanchements pleuraux sont les principaux signes radiographiques, gravité dépendants. La cardiomégalie sur la radiographie du thorax peut être la seule découverte en cas de dysfonctionnement ventriculaire gauche asymptomatique, mais la sensibilité et la spécificité de cette découverte sont assez faibles chez les enfants. L'électrocardiogramme montre une tachycardie sinusale chez la plupart des patients. Des modifications non spécifiques du segment ST et des ondes T et une hypertrophie du ventricule gauche sont notées chez environ la moitié des patients, avec une hypertrophie de l'oreillette et du ventricule droit chez 25 % des patients. Près de 50 % des patients présentent des arythmies détectables par Holter-ECG au moment du diagnostic, notamment une fibrillation et un flutter auriculaires, des extrasystoles ventriculaires et une tachycardie ventriculaire non soutenue.¹²

Evaluation morphologique

Echocardiographie

Outre les renseignements anatomiques telles que les mesures des dimensions des cavités, des volumes et des parois,^{1,25} l'échocardiographie permet l'évaluation fonctionnelle du myocarde, notamment les tracés Doppler de la contractilité ventriculaire (dP/dt), le rapport systole / diastole,^{1,26} l'indice de performance myocardique, l'imagerie Doppler tissulaire et les mesures de la déformation du myocarde (déformation et vitesse de déformation).^{1,27}

L'échocardiogramme révèle un ventricule gauche dilaté avec une performance systolique diminuée (Figure 1). L'évaluation quantitative des paramètres fonctionnels systoliques et diastoliques et de la morphologie ventriculaire est utile pour le diagnostic et le pronostic.^{12,28}

Les épanchements péricardiques sont fréquents. Des thrombus intracardiaques ont été signalés chez 23 % des enfants, mais rarement chez les nourrissons. L'échocardiographie Doppler est utile pour évaluer la régurgitation mitrale et la fonction diastolique.

L'échocardiographie est également essentielle pour exclure les maladies cardiaques valvulaires et structurelles.¹² La détection d'un jet anormal dans le tronc pulmonaire et d'un flux rétrograde dans le système coronaire gauche par Doppler couleur est fiable pour diagnostiquer une origine anormale de l'artère coronaire gauche à partir de l'artère pulmonaire (ALCAPA).²⁹

IRM cardiaque

L'IRM cardiaque joue un rôle de plus en plus important dans l'imagerie des cardiopathies congénitales et acquises chez l'enfant.¹² Cette méthode est particulièrement utile chez les patients dont les images échocardiographiques sont de mauvaise qualité.³⁰

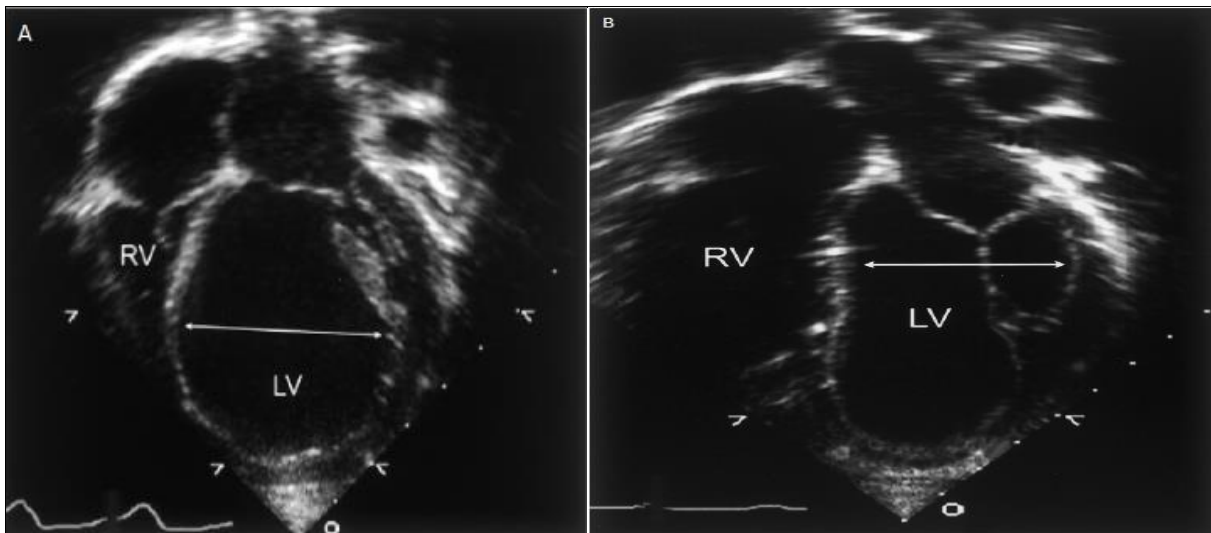


Figure 1. Comparaison de la configuration ventriculaire du ventricule gauche normal (A) et de la cardiomyopathie dilatée (B) en échocardiographie apicale et transversale.

Dans le cœur normal, la taille du ventricule droit (VD) est similaire à celle du ventricule gauche (VG), et la largeur transversale du VG (flèche) représente environ deux tiers de la dimension du grand axe. Chez les patients atteints de cardiomyopathie dilatée, le VG se dilate davantage que le VD, et le ventricule est plus sphérique avec une dimension transversale (flèche) presque aussi grande que la dimension du grand axe.

Note. Reproduit à partir de Keane et al.¹² Copyright © 2006, 1992 by Elsevier Inc.

Les dimensions et volumes des cavités cardiaques, l'épaisseur des parois, les fractions d'éjections et les masses ventriculaires peuvent être déterminées par l'IRM cardiaque.^{1,12,30} Les thrombus intracardiaques sont facilement documentés.¹² En outre, l'IRMc peut fournir une évaluation fonctionnelle de la performance du myocarde, y compris les débits, les shunts et dyskinésies de la paroi cardiaque.^{1,31} La caractérisation tissulaire de la fibrose cicatricielle, de la fibrose interstitielle, l'œdème et l'hyperémie peut aider à déterminer la cause de la CMD (par exemple, CMD idiopathique contre myocardite).¹ La fibrose, en particulier chez les patients atteints de dystrophies musculaires et exposés aux anthracyclines, est importante pour l'identification précoce de l'atteinte cardiaque.¹ La séquence T2* est importante pour évaluer les cardiomyopathies secondaires à une surcharge en fer.¹

Les principales limitations concernent l'exclusion des patients porteurs de stimulateurs cardiaques, dont la sécurité n'est pas établie, et la nécessité d'une anesthésie chez les jeunes enfants.¹²

Tomodensitométrie cardiaque

En plus d'évaluer le péricarde pour tout signe de constriction chez les patients ayant un phénotype restrictif possible,³² la tomodensitométrie (TDM) cardiaque, un choix d'imagerie de deuxième intention, est plus utile pour mettre en évidence les anomalies anatomiques cardiaques et coronariennes. Les patients ayant de mauvaises fenêtres échocardiographiques et des contre-indications à l'IRMc peuvent être imagés par TDM.¹

Cathétérisme cardiaque

Le cathétérisme cardiaque est effectué principalement pour obtenir des biopsies endomyocardiques. Parfois, la possibilité d'une anomalie coronaire reste douteuse, auquel cas la coronarographie est obligatoire. L'évaluation de l'hémodynamique est rarement utile

pour la prise en charge du patient, à moins que la présentation clinique ne diffère des résultats échocardiographiques, mais elle a des implications pronostiques importantes et est nécessaire si une transplantation est envisagée, en particulier la mesure de la pression de l'artère pulmonaire et de la résistance vasculaire.¹² Les résultats de la biopsie dans la cardiomyopathie dilatée idiopathique ne sont pas spécifiques, démontrant une hypertrophie des cardiomyocytes et une fibrose interstitielle focale sans preuve d'infiltrats inflammatoires.³⁴ L'importance primordiale de la biopsie est la détection des causes connues de la cardiomyopathie dilatée,^{12,33} notamment la mise en évidence histologique ou par PCR d'une myocardite, de maladies infiltratives ou mitochondriales, de défauts des protéines du cytosquelette et de fibroélastose endocardique.³⁴ De nombreux troubles tels que la cardiomyopathie histiocytoïde du nourrisson,^{12,35} bien que rares, ne peuvent être diagnostiqués que par l'analyse histologique du myocarde.

La sécurité de la biopsie endomyocardique a été amplement démontrée,^{36,37} et une grande expérience de son utilisation a été acquise par son application systématique chez les transplantés cardiaques.¹² Le risque le plus élevé est observé chez les nourrissons, où la perforation du myocarde est une complication reconnue (les facteurs de risque étant l'âge de moins de 6 mois et le poids de moins de 8 kg).³⁸ Cependant, c'est exactement le groupe de patients pour lequel les résultats peuvent être les plus utiles,¹² de même, ce geste reste le gold standard pour le diagnostic des pathologies du myocarde,³⁸ ce qui fait pencher le rapport risque-bénéfice en faveur de la biopsie même dans ce groupe d'âge.¹²

Etiologies

Pour de nombreuses formes, notamment la CMD familiale et sarcomérique, l'association est variable et tous les individus ne présentent pas le phénotype. Ces catégories pathogéniques comprennent des causes primaires (idiopathiques, familiales, mutations génétiques) et secondaires (inflammatoires, oncologiques, médiées par des toxines, systémiques et syndromiques), qui sont discutées ci-dessous. Comme indiqué dans la définition, le défi consiste à déterminer si le remodelage et le dysfonctionnement ventriculaires sont causés par un myocarde anormal ou uniquement par des conditions de charge anormales. Le diagnostic de CMD est le plus justifié lorsque la dilatation et la dysfonction ne disparaissent pas après le retour à la normale des facteurs hémodynamiques.¹

CMD primaires

En l'absence d'une mutation génétique familiale identifiée, un diagnostic de CMD primaire ne peut pas être basé uniquement sur la présentation clinique ou les résultats d'imagerie. Les causes secondaires de la CMD doivent être exclues avant qu'un patient puisse être classé comme ayant une CMD primaire.^{1,39,40}

CMD idiopathique

La CMDI est un diagnostic d'élimination. Dans une étude cohorte réalisée par Towbin et al⁹ La majorité des enfants (66%) avaient une forme idiopathique. Cette proportion a diminué à mesure que des examens plus poussés des patients ou des familles ont permis de reclasser certains cas de CMDI en CMDF. La plupart des cas de CMDI auraient une cause génétique. Aucune caractéristique morphologique ou fonctionnelle spécifique ne permet de distinguer les CMDF des CMDI.¹ Les directives suggèrent que les parents au premier degré des patients atteints de CMD idiopathique fassent l'objet d'un dépistage tous les deux ans. Cependant, si

un gène est identifié et qu'il n'est pas présent, il est raisonnable de ne pas continuer à suivre ce patient.⁴²

Causes génétiques et familiales

Il y a plus de 40 gènes qui ont été identifiés comme ayant un rôle causal dans la CMD.⁴² Environ 15 à 40 % des cas de CMD sont considérés d'origine familial,^{1,9,42} défini par le fait qu'au moins un parent au premier degré ayant une CMD ou une mort subite à un jeune âge.⁴² Le mode de transmission le plus courant est autosomique dominant, souvent avec une pénétration incomplète, mais des formes liées à X, autosomiques récessives et mitochondriales ont été décrites.^{14,41,42} Les gènes codants pour le cytosquelette et le disque Z comprennent le δ -sarcoglycane, le β -sarcoglycane, la desmine, la lamine A/C, la métavinculine, MLP, la titine, l' α -actinine-2, la nébulette, la myopalladine et la ZASP.^{1,14} Les mutations des gènes du cytosquelette sont supposées mener à des anomalies dans la transmission de la force. (desmine, δ -sarcoglycane, métavinculine et MLP).¹

Le diagnostic repose non seulement sur la présentation clinique et les résultats morphologiques de l'imagerie, mais il nécessite également une histoire familiale détaillée et une évaluation génétique.^{1,39} L'identification des cas familiaux de CMD est importante, car elle permet un suivi étroit des membres de la famille potentiellement affectée.⁴² Un patient peut être considéré comme atteint de CMD sans mutation génétique spécifique identifiée sur la base du seul pedigree si plusieurs membres de la famille sont touchés, d'où l'importance de dépister les parents du premier degré en l'absence de cause non familiale (ou secondaire).¹ Il a été démontré que des parents apparemment non affectés peuvent présenter des changements échocardiographiques avant de devenir symptomatiques, et aussi que les auto-anticorps cardiaques circulants peuvent prédire le développement de la maladie dans cette population. Une intervention thérapeutique avant le développement d'une insuffisance cardiaque cliniquement apparente est donc souvent possible.⁴²

L'hétérogénéité génétique peut compliquer le diagnostic de la CMD et contribue en partie à la reclassification des patients atteints de CMD à mesure que des membres de la famille sont identifiés au fil du temps ou que des mutations génétiques sont identifiées sur des panels génétiques actualisés de la CMD.^{1,41}

CMD associée à des mutations sarcomériques

Entre 35 et 40 % des cas de CMD familiale seraient dus à des mutations des gènes codant pour les protéines sarcomériques.²³ Les points discutés ci-dessus sur la CMD s'appliquent à la CMD sarcomérique, à l'exception des gènes impliqués. Les gènes codant pour le sarcomère comprennent l'actine, la troponine T, la chaîne lourde de β -myosine, MYBPC, l' α -tropomyosine, le phospholamban et le SCN5A. Les mutations de ces gènes entraîneraient un défaut de génération de force dans le myocyte.¹

CMD associée aux maladies neuromusculaires

Pour de nombreuses maladies neuromusculaires (MNM), les cardiomyopathies sont de découverte courante et représente une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les enfants.⁴⁴ Les MNM constituent une vaste catégorie de maladies causés par la mutation d'un seul gène qui affecte le muscle strié et entraîne une faiblesse progressive chez les personnes touchées par dégénérescence musculaire avec un large spectre d'atteintes cardiaques.^{1,44} La cardiomyopathie se développe souvent dans certaines MNM comme les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker, le syndrome de Barth, l'ataxie de Friedreich, les

dystrophies musculaires des ceintures et les myopathies myofibrillaires,^{1,44,45,46} mais elle est moins fréquente dans d'autres MNM comme les dystrophies d'Emery-Dreifuss et les dystrophies myotoniques.⁴⁴

Les anomalies de conduction cardiaque sont fréquentes dans la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss et peuvent entraîner des symptômes de palpitations, de syncope, voire de mort subite. Bien que le phénotype dilaté est la manifestation la plus courante de la cardiomyopathie dans les MNM autres que l'ataxie de Friedreich, des formes hypertrophiques, restrictives et mixtes ont également été décrites.¹ Les caractéristiques phénotypiques de nombreuses MNM sont similaires, mais la prise en charge peut être différente, d'où l'importance des tests génétiques pour établir un diagnostic correct.^{1,44}

Les MNM peuvent être transmises selon un mode autosomique-dominant, autosomique-récessif ou lié à l'X.⁴⁴ Elles peuvent également résulter de mutations spontanées de l'ADN nucléaire ou mitochondriales.¹ Les enfants atteints de MNM doivent subir une évaluation cardiaque, notamment une échocardiographie et un ECG, au moment du diagnostic. Les modalités de suivi et de surveillance cardiaque varient et sont adaptées précisément à chaque MNM.⁴⁴ L'AHA a précisé les directives de prise en charge de l'atteinte cardiaque associée aux MNM.⁴⁴

CMD associée aux laminopathies

Les mutations du gène LMNA peuvent être à l'origine d'un large éventail de maladies appelées laminopathies, notamment la neuropathie périphérique, les myopathies, les progéras et la CMD.^{1,47} Le gène LMNA code pour la lamine A et la lamine C, des protéines fibreuses qui sont des composants de la lamina nucléaire,⁴⁷ une structure marquant la membrane intérieure du noyau et participant aux liaisons chromatine/membrane nucléaire. Les mutations du gène LMNA sont à l'origine de la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss dans son mode de transmission autosomique dominant et se caractérise par une faiblesse musculaire et une CMD.⁴⁸ Les mutations du gène LMNA peuvent également provoquer une CMD chez les patients atteints de dystrophie des ceintures type 1B et chez les patients ne présentant aucune myopathie.¹ Les troubles du rythme de la conduction cardiaque sont fréquents et comprennent la bradycardie sinusale, le bloc auriculo-ventriculaire, la fibrillation auriculaire et la tachycardie ventriculaire (TV).^{1,49} Les défauts de conduction précèdent souvent l'apparition des symptômes de l'insuffisance cardiaque et peuvent être le premier signal clinique d'une atteinte cardiaque.¹

Environ un tiers des patients présentent des troubles du rythme avant l'âge de 20 ans, mais seulement 10% présentent des symptômes de l'insuffisance cardiaque avant l'âge de 30 ans.^{1,49} L'échocardiographie révèle souvent une dilatation du ventricule gauche ou des deux ventricules avec une fonction systolique réduite. Un anévrisme apical du ventricule gauche et un myocarde non compacté ont également été décrits.¹ Un taux élevé de mort subite a été rapporté chez les patients atteints de CMD secondaire à des mutations du gène LMNA.^{1,49} En fait, le risque de mort subite est beaucoup plus important que celui de la mort secondaire à d'une insuffisance cardiaque.⁴⁹ Les anomalies de la conduction cardiaque dans le contexte de CMD avec ou sans myopathie doivent faire suspecter des mutations du gène LMNA. Des tests génétiques doivent être effectués pour confirmer le diagnostic.¹

CMD liée aux maladies mitochondriales

Les mitochondriopathies, qui peuvent provenir de mutations génétiques mitochondriales (ADNmt) ou nucléaires (ADNn) qui affectent la phosphorylation oxydative cellulaire, altèrent le métabolisme énergétique.¹ Étant donné que le cœur est énergie-dépendant, il n'est pas surprenant que jusqu'à 20% à 25% voire même 40%, dans certaines séries, des patients atteints de cytopathie mitochondriale présentent une cardiomyopathie.⁵⁰ Certains présentent une CMD au moment de la révélation, tandis que d'autres peuvent évoluer d'une CMH ou NCVG vers une CMD au fil du temps.¹

Le déficit en carnitine palmitoyltransférase de type II (CPTII) est une maladie mitochondriale qui peut se manifester par une CMD ; d'autres maladies comprennent le syndrome de Kearns-Sayre, MELAS (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes), MERFF (myoclonic epilepsy with ragged red fibers), le déficit en NADH-coenzyme Q réductase (complexe I) et le déficit en cytochrome C oxydase.¹ Les tests de dépistage des cytopathies mitochondriales comprennent la lactatémie, la glycémie, le dosage des acides organiques urinaires et des acides aminés plasmatiques.⁵¹

La biopsie musculaire, considérée comme le gold standard du diagnostic de maladies mitochondriales, les tests moléculaires (y compris le séquençage de l'ADNn et de l'ADNmt), et des tests à la recherche d'une atteinte d'autres organes peuvent également être indiqués.^{1,51}

Le syndrome de Barth est une maladie rare liée à l'X causée par une mutation du gène TAZ (G4.5), qui code pour la tafazzine, une acyltransférase impliquée dans le remodelage de la cardiolipine, un phospholipide fondamental de la membrane interne de la mitochondrie.⁵² Elle se présente le plus souvent chez des garçons présentant un retard de croissance, une neutropénie cyclique et une cardiomyopathie, qui peut être une CMD, CMH, NCVG ou mixte.^{1,52} Un taux anormal des acides organiques urinaires montre généralement des concentrations élevées d'acide 3-méthylglutaconique. Le diagnostic est confirmé par des concentrations basses de cardiolipine dans le muscle, les fibroblastes en culture ou les plaquettes ou par une mutation identifiée du gène TAZ (G4.5) sur le chromosome X.¹

L'ataxie de Friedrich peut également être considérée comme une mitochondriopathie, car elle est causée par une mutation du gène X25 qui entraîne une déficience de la protéine mitochondriale frataxine.^{1,53} Bien qu'elle soit le plus souvent associée à une CMH, dans de rares cas, des enfants ont présenté une CMD.¹

CMD secondaires

Les CMD ont plusieurs causes, comme expliqué ci-dessus. Les CMD secondaires diffèrent des CMD primaires par la possibilité de traitement des diverses causes identifiables, et par l'atteinte de plusieurs systèmes organiques, et pas seulement le cœur.¹ L'expression phénotypique se chevauche également de façon marquée au cours de la maladie. Par exemple, le système cardiovasculaire peut être tout à fait normal au moment du diagnostic, et une CMD sévère peut se développer plus tard. La cardiomyopathie peut également évoluer d'une variété à l'autre ou présenter des phénotypes combinés, dits mixtes.¹ Par conséquent, la manifestation peut aussi être très différente entre les adultes et les enfants.¹

CMD inflammatoires

Les CMD inflammatoires peuvent être de cause infectieuse ou non infectieuse (Tableau 1).¹

La myocardite infectieuse est la cause la plus fréquente de CMD inflammatoires chez

l'enfant. Dans les pays développés, les virus représentent l'agent causal le plus fréquent de la myocardite, en particulier les adénovirus et les entérovirus tels que les coxsackievirus, les parvovirus et les échovirus. À l'échelle mondiale, l'agent pathogène le plus courant est *Trypanosoma cruzi* (maladie de Chagas), bien que des formes bactériennes et fongiques aient également été signalées.⁴²

La myocardite virale est un bon exemple de la façon dont la morphologie du ventricule peut changer au cours d'une maladie. Dans les phases aiguës, le VG n'est pas forcément dilaté, malgré une dysfonction marquée. Cependant, avec le temps, le phénotype attribué à la myocardite est une forme dilatée avec hypokinésie.^{1,55} Les signes de myocardite virale sont fréquents chez les enfants atteints de CMD. Entre 35 et 48 % des enfants atteints de CMD qui subissent une biopsie endomyocardique présentent des signes de myocardite.²³ L'attribution de la cause de la myocardite à un virus n'est pas simple. Pour poser un diagnostic définitif de myocardite virale, il faut la découverte d'une inflammation et de lésions du myocarde suffisamment graves pour affecter de manière convaincante la morphologie et la fonction du myocarde.^{1,56} Un marqueur biologique d'un virus peut être trouvé dans le myocarde.⁵⁶ Dans la pratique clinique, aucun de ces deux critères n'est facile à satisfaire, en particulier chez les enfants

Tableau 1. Causes des cardiomyopathies inflammatoires	
Agent causal	
Origine infectieuse	
Bactérienne	Causes rares : Chlamydia, <i>Corynebacterium diphtheria</i> , legionella, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , mycoplasma, staphylococcus, <i>Streptococcus A</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> .
Fongique	Causes rares : Actinomyces, aspergillus, candida, <i>Cryptococcus helminthi</i> ; <i>Echinococcus granulosus</i> , <i>Trichinella spiralis</i> protozoal: <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i> .
Virale	Causes fréquentes : Adénovirus, entérovirus, virus de l'herpès simplex, virus varicelle-zona, cytomégalovirus humain, virus d'Epstein-Barr, herpèsvirus humain 6, virus de la grippe A et B, VIH, parvovirus B19. Causes rares : Virus de la variole, virus des oreillons, virus de la rougeole, virus de la rubéole, virus de l'hépatite C, coronavirus, virus respiratoire syncytial.
Rickettsies	Causes rares : <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Rickettsia typhi</i>
Spirochètes	Causes fréquentes : <i>Borrelia burgdorferi</i> . Causes rares : <i>Leptospira</i> , <i>Treponema pallidum</i> .
Origine non-infectieuse	
Maladies auto-immunes	Causes fréquentes : Dermatomyosite, syndrome hyperéosinophilique, maladie de Kawasaki, lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde. Causes rares : Maladie cœliaque, syndrome de Churg-Strauss, maladie de Crohn, myocardite à cellules géantes, myocardite lymphofolliculaire, sarcoïdose, sclérodémie, colite ulcéreuse.
Réactions d'hypersensibilité	Causes rares : AINS, benzodiazépines, clozapine, diurétiques de l'anse et diurétiques thiazidiques.
Réactions aux médicaments	Causes rares : Méthylodopa, vaccin antivariolique, anatoxine tétanique, antidépresseurs tricycliques.
Réactions toxiques aux médicaments	Causes fréquentes : Pénicilline, ampicilline, céphalosporines, tétracyclines, sulfonamides, anthracyclines. Causes rares : Amphétamines, catécholamines, cocaïne, cyclophosphamide, 5-fluorouracile, phénytoïne, trastuzumab, éthanol.
Autres causes	Causes rares : Arsenic, cuivre, fer, radiothérapie, thyrotoxicose
Note. Reproduit à partir de Kühl et al. ⁵⁴ Copyright © 2010, Elsevier.	

gravement malades chez qui les procédures invasives pour obtenir des échantillons myocardiques ou l'imagerie non invasive avancée pour détecter l'inflammation peuvent être impossibles à réaliser.¹

La biopsie endomyocardique reste toujours la référence en matière de la mise en évidence de l'inflammation et de la certitude diagnostique de la myocardite.⁵⁷ Les critères de Dallas exigent un diagnostic histologique dont un infiltrat inflammatoire associé à une nécrose des myocytes.⁵⁶ Cependant, un infiltrat lymphocytaire, avec ou sans cellules monocytaires, et une immunohistochimie montrant des lymphocytes CD3+ même sans dégénérescence des myocytes sont attribués à une myocardite et sont les critères établis par l'ESC.^{1,57}

Cependant, une biopsie négative n'exclut pas nécessairement une myocardite. En outre, non seulement l'inflammation peut être régionale, mais l'importance de l'inflammation indiquée par les critères traditionnels, tels que l'œdème, la quantité d'infiltrat lymphocytaire et la nécrose des myocytes, n'est pas nécessairement associée à une mauvaise réponse thérapeutique et à un mauvais pronostic. D'autres méthodes de diagnostic ont donc été utilisées. L'IRMc est désormais une modalité acceptée pour le diagnostic de la myocardite.¹

Friedrich et al⁵⁸ ont établi un consensus international précisant les critères de Lake Louise pour le diagnostic de la myocardite à l'aide de l'IRMc. Ses recommandations sont basées sur l'opinion d'experts, s'appuyant sur des données cliniques et d'IRMc sans confirmation histopathologique issue d'une biopsie. Deux des trois critères suivants sont requis pour un diagnostic d'inflammation myocardique : augmentation régionale ou globale de l'intensité des images pondérées en T2 indiquant un œdème, augmentation globale des images myocardiques pondérées en T1 avec rehaussement précoce du gadolinium comme signe d'hyperémie et de fuite capillaire, ou images pondérées en T1 avec rehaussement tardif du gadolinium avec une distribution régionale non ischémique (non attribuable à une maladie occlusive épicaudique) indiquant une lésion myocardique.

2 études, dont une prospective réalisée par Lurz et al⁵⁹ l'autre rétrospective réalisée par Banka et al⁶⁰ ont montré une concordance entre les données de l'IRMc et ceux de la biopsie du myocarde dans le diagnostic de myocardite.

Parmi les nombreuses causes de cardiomyopathie inflammatoire chez l'enfant, la myocardite à médiation virale est fréquente (Tableau 1). Des tests très sensibles et spécifiques basés sur la PCR dans le sang, les sécrétions respiratoires et les tissus, y compris le myocarde, peuvent souvent identifier un micro-organisme, soutenant le diagnostic de myocardite.¹

Contrairement à la PCR, il est peu probable que les sérologies virales soient utiles car elles sont obtenues uniquement à partir du sang et indiquent une exposition antérieure à un micro-organisme, par opposition à une virémie active ou à la présence du virus dans le tissu concerné. Chez les jeunes nourrissons, les sérologies ne sont pas d'une aide diagnostique non plus à cause de l'immunité obtenue passivement à partir de la mère.¹

L'identification des virus par PCR à partir du sang ou des sécrétions corporelles peut également fournir un diagnostic présomptif de myocardite virale lorsque les données cliniques sont favorables.^{1,61} L'autre biomarqueur sanguin qui soutient le diagnostic de myocardite est la troponine. Étant donné que le syndrome coronarien aigu et les contraintes myocardiques aiguës, comme celles causées par une embolie pulmonaire ou la consommation de drogues, sont rares chez les enfants, une concentration élevée de troponine peut soutenir le diagnostic de myocardite lorsque d'autres causes d'ischémie sont peu probables, surtout si la concentration est dans la fourchette indiquant un infarctus du myocarde.¹

Il y a un manque de données sur l'utilisation de la CRP ou de la VS pour aider au diagnostic de la myocardite. Bien qu'ils soient de bons marqueurs de l'inflammation systémique, comme dans les maladies auto-immunes ou les infections, ils ne sont pas spécifiques des tissus. De plus, les infections virales ou bactériennes concomitantes sont fréquentes pendant l'enfance, et la question reste de savoir comment identifier au mieux l'atteinte spécifique du myocarde.¹

CMD secondaire à l'exposition à des toxines

Cardiomyopathies secondaire à une surcharge en fer

La cardiomyopathie secondaire à une surcharge en fer se manifeste dans plusieurs conditions cliniques. L'hémochromatose primaire est une maladie héréditaire autosomique récessive liée à des mutations de diverses protéines impliquées dans le métabolisme du fer. Les quatre types primaires sont causés par des mutations dans les gènes HFE, HJV, TfR2 et SLC40A1.⁶²

Contrairement à l'hémochromatose primaire, la surcharge en fer secondaire survient principalement chez les patients atteints d'anémies héréditaires, notamment l' α -thalassémie, la β -thalassémie et la drépanocytose.⁶² Chez ces patients, une exposition excessive au fer et une surcharge en fer secondaire se produisent principalement en raison de transfusions sanguines répétées et d'une absorption gastro-intestinale accrue du fer dans le cadre d'une érythropoïèse inefficace.⁶³ Parmi les autres affections prédisposant à une surcharge en fer secondaire figurent les syndromes myélodysplasiques, l'insuffisance rénale terminale, les leucémies, l'anémie sidéroblastique et l'anémie dysérythropoïétique congénitale.⁶² La cardiomyopathie due à une surcharge en fer chez les enfants et les jeunes adultes présentant les pathologies susmentionnées commence par une CMR avec un dysfonctionnement diastolique sévère, puis évolue vers une CMD au stade terminal,⁶⁴ avec un dysfonctionnement systolique et diastolique mixte.¹

Dans les états de surcharge en fer, le fer circulant dépasse la capacité de fixation du fer de la transferrine, ce qui entraîne la présence de fer non lié hautement réactif, un puissant générateur de radicaux libres.¹ Cela entraîne la peroxydation des membranes lipidiques et des dommages oxydatifs aux acides nucléiques et aux protéines du cycle du calcium dans les cardiomyocytes.^{1,65} Non traité, ce phénomène peut finalement conduire à une altération de la fonction diastolique et à une cardiomyopathie.¹

La surcharge chronique en fer prédispose l'enfant à des arythmies potentiellement mortelles, notamment des défauts de conduction, des bradyarythmies, des tachyarythmies et des morts subites. Elle peut également potentialiser la cardiotoxicité des anthracyclines chez les patients atteints de leucémie et traités par chimiothérapie.¹

Une saturation de la transferrine sérique >45% et une ferritinémie >200 $\mu\text{g/L}$ chez les femmes ou >300 $\mu\text{g/L}$ chez les hommes suggèrent une hémochromatose primaire,¹ un diagnostic associé aux cardiomyopathies.⁶⁶

Des tests génétiques commerciaux pour les mutations C252Y et H52D de l'hémochromatose primaire sont maintenant disponibles. L'électrophorèse de l'hémoglobine est également facilement disponible pour le diagnostic des hémoglobinopathies congénitales.¹

L'échocardiographie, en particulier le Doppler tissulaire et le strain-strain rate avec ou sans speckle tracking, est utile pour le diagnostic précoce de la dysfonction systolique et diastolique ventriculaire.^{1,67} L'IRMc est utile pour diagnostiquer et surveiller la surcharge en fer.¹ La séquence T2* est fortement corrélée au dépôt de fer myocardique et est utile pour

évaluer la réponse à la chélation du fer.^{1,68} Les images T2* sont distinctes et plus sensibles que les images T2, car elles détectent l'hétérogénéité du champ magnétique caractéristique de la surcharge en fer. Une valeur T2* >10 secondes est sensible à 97 % et spécifique à 83 % pour prédire le risque d'insuffisance cardiaque due à une surcharge en fer.¹

CMD secondaire au saturnisme

Le plomb est un métal lourd et représente une toxine environnementale qui peut endommager, entre autres, les nerfs, les reins et le système cardiovasculaire.⁷⁰ Le degré de dommage dépend des concentrations sériques et tissulaires de plomb et de la durée de l'exposition.^{1,69} Par rapport aux nombreux rapports sur l'hypertension induite par le plomb, peu décrivent les effets négatifs du plomb sur le myocarde.¹ La myocardite figure parmi les complications cardiovasculaires signalées chez les patients exposés à des niveaux toxiques de plomb.⁷¹ La toxicité du plomb provoque des changements inflammatoires à court terme dans le myocarde, similaires à ceux de la myocardite.¹ Des changements histologiques correspondant à une myocardite interstitielle subaiguë ont été rapportés dans les autopsies de 5 enfants décédés d'un saturnisme.⁷²

CMD secondaire à l'exposition au cobalt

Comme le cobalt peut stimuler la production de globules rouges, il a été utilisé pour traiter les anémies réfractaires.¹ Le cobalt peut augmenter la masse des globules rouges et les performances à l'effort, et des athlètes ont utilisé cet agent pour le dopage sanguin.¹ Du coup, son utilisation médicale a fortement diminué pour éviter son abus. Les effets du cobalt sur le cœur sont délétères à des concentrations élevées.⁷³ Le cobalt interfère avec la liaison du calcium au sarcolemme ; il affecte donc le transfert du calcium dans le cardiomyocyte.⁷⁴ Le cobalt interrompt le cycle de l'acide citrique et la génération d'ATP par la respiration aérobie. Il inhibe également l'activité des enzymes de la chaîne respiratoire et la production d'ATP dans les mitochondries.¹ Le résultat net est une dépression rapidement progressive mais réversible du muscle cardiaque.⁷³ Elle affecte à la fois la fonction systolique et diastolique du ventricule et reflète des modifications de la structure des cardiomyocytes.¹

La présentation typique de la CMD secondaire à l'exposition au cobalt est l'installation subaiguë d'une insuffisance cardiaque grave, qui s'accompagne d'une hypotension, d'une cyanose, d'un épanchement péricardique, d'un micro-voltage sur l'ECG, d'une élévation marquée des enzymes sériques et d'une acidose lactique.⁷³ Les patients ont généralement des antécédents de léthargie, d'anorexie et de perte de poids dans les mois précédant la maladie et présentent d'autres signes des effets du cobalt sur l'organisme (par exemple, polyglobulie et hypothyroïdie).⁷³ Si non traitée, la CMD peut être rapidement progressive et fatale, mais ceux qui survivent et cessent d'être exposés présentent généralement une résolution complète des symptômes et une récupération de la fonction cardiaque.⁷³ Étant donné que les concentrations élevées de cobalt provoquent la polyglobulie et l'hypothyroïdie, la cardiotoxicité du cobalt doit être suspectée chez les patients présentant la triade de CMD, hypothyroïdie et polyglobulie.⁷³ Le diagnostic de cardiomyopathie secondaire à l'exposition au cobalt est fondé sur une dilatation et un dysfonctionnement biventriculaires documentés, associés à des concentrations élevées de cobalt dans le sang ou l'urine, et sur le retour à une structure et une fonction cardiaques normales lorsque l'exposition au cobalt cesse et que les concentrations reviennent dans la fourchette physiologique.^{1,73}

CMD secondaire à l'intoxication à l'arsenic

L'exposition à l'arsenic chez les enfants résulte principalement de la consommation d'eau et d'aliments contaminés.^{1,75} L'arsenic est toxique pour le système cardiovasculaire et entraîne généralement une dilatation capillaire qui se manifeste par une hypovolémie et une hypotension sévère.¹ Les autres manifestations cardiaques comprennent la CMD, l'allongement du QT, les modifications du segment ST, les troubles du rythme ventriculaire (Tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire), et l'insuffisance cardiaque.^{76,77}

Une exposition professionnelle chez des enfants plus âgés et des adultes a également été signalée. L'inhalation à long terme de trioxyde d'arsenic peut augmenter le risque de décès résultant d'une maladie cardiovasculaire chez l'homme.¹ L'inhalation à long terme d'arsenic inorganique pourrait provoquer une coronaropathie.⁷⁷ Plusieurs cas d'infarctus du myocarde et d'épaississement artériel ont été rapportés chez des enfants ayant bu de l'eau contenant approximativement 0,6 mg/L d'arsenic.^{1,75} La cardiotoxicité secondaire à l'intoxication aiguë ou chronique à l'arsenic serait responsable de trouble de dépolarisation et de repolarisation du myocarde et provoquent des arythmies pouvant conduire à l'insuffisance cardiaque.⁷⁶

CMD chimio et radio-induite

La survie des enfants atteints de cancer s'est considérablement améliorée au cours des dernières décennies.⁷⁸ Le taux de survie global à 5 ans est passé d'environ 60 % au milieu des années 1970 à plus de 80 % aujourd'hui,^{78,79}. L'augmentation de la survie s'accompagne d'une augmentation des effets indésirables tardifs des thérapies anticancéreuses.¹

Les complications cardiovasculaires figurent parmi les principales causes de morbidité et de mortalité chez les survivants d'un cancer infantile, après la récurrence cancéreuse et les tumeurs malignes secondaires.⁷⁹ Bien que les progrès réalisés dans les thérapies anticancéreuses ont permis d'améliorer les taux de survie à 5 ans, les mêmes traitements, qui guérissent le cancer augmentent également le risque d'effets cardiovasculaires indésirables,⁷⁹ Les effets cardiotoxiques comprennent, sans s'y limiter, les cardiomyopathies (initialement une CMD qui peut ensuite évoluer vers une CMR), l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde, les troubles de la conduction, les valvulopathies, les maladies du péricarde et l'hypertension artérielle.^{78,80} Ainsi, outre la recherche de traitements curatifs pour les 20 % d'enfants qui meurent actuellement du cancer, une autre priorité consiste à réduire les morbidités cardiovasculaires des survivants à long terme.¹

Les traitements anticancéreux sont généralement multimodaux et comportent des risques toxiques, notamment de cardiotoxicité.¹ La CMD chimio-induite est une cause relativement fréquente de cardiomyopathie dans ce groupe de patients et est généralement liée à l'utilisation d'anthracyclines,² telles que la doxorubicine, la daunorubicine et l'épirubicine, qui font partie des agents couramment utilisés pour traiter les hémopathies malignes et les tumeurs solides, y compris les sarcomes.⁸¹ Malgré la cardiotoxicité induite par les anthracyclines, ces médicaments demeurent des produits incontournables pour de nombreux patients cancéreux.¹

La radiothérapie peut également être cardiotoxique. L'irradiation du thorax peut provoquer un grand nombre des mêmes atteintes cardiaques que les anthracyclines, notamment les cardiomyopathies, les pathologies péricardiques, la fibrose myocardique, la coronaropathie et la valvulopathie.^{1,80} Des anomalies cardiovasculaires infracliniques ont été observés chez 47 patients qui ont été traités à un jeune âge par irradiation médiastinale (médiane, 40,0 Gy ; intervalle, 27,0 à 51,7 Gy).⁸² De nombreux autres médicaments de chimiothérapie,

notamment les agents alkylants, les inhibiteurs de tyrosine kinase et les anticorps monoclonaux, sont cardiotoxiques.^{1,81}

Les facteurs de risque d'atteinte cardiaque sont le sexe féminin, le jeune âge au moment du diagnostic, la race noire, la trisomie 21, les doses cumulatives élevées.^{79,81} Le risque de cardiotoxicité est 11 fois plus élevé chez les enfants qui reçoivent des doses cumulatives d'anthracycline >300 mg/m² par rapport à ceux qui reçoivent des doses plus faibles ; cependant, des anomalies cardiaques infracliniques sont évidentes à moindre doses, ce qui suggère qu'il n'existe pas de dose d'anthracycline sans danger.^{79,81} L'irradiation crânio-rachidienne, en plus de l'irradiation thoracique, peut être cardiotoxique lorsqu'elle est utilisée en même temps que les anthracyclines, probablement par son effet néfaste sur la voie hypothalamo-hypophysaire qui mène à une déficience en hormone de croissance.^{1,78}

L'identification du risque de cardiotoxicité chez les enfants survivants d'un cancer est impératif et nécessite une surveillance étroite.¹ Les biomarqueurs sériques cardiaques sont de plus en plus utilisés pour dépister une potentielle cardiotoxicité chez les enfants cancéreux.⁸¹ Les concentrations de troponine T cardiaque et de NT-proBNP étaient associées à des constatations échocardiographiques, notamment une réduction de la masse du ventricule gauche et de l'épaisseur de la paroi postérieure télédiastolique, ainsi qu'un rapport épaisseur/diamètre du ventricule gauche anormal, 4 ans après le traitement chez des patients atteints de leucémie lymphoblastique aiguë à haut risque traités par doxorubicine.⁸¹

Des mesures préventives doivent être envisagées pour réduire la cardiotoxicité induite par les anthracyclines. Le dexrazoxane a réduit la cardiotoxicité liée aux anthracyclines tout en maintenant l'efficacité oncologique de celles-ci et en permettant même une escalade plus sûre des doses d'anthracyclines.^{1,78} Le dexrazoxane a été approuvé par l'AHA et l'American Academy of Pediatrics pour être utilisé comme cardioprotecteur chez les enfants et les adolescents soumis à des protocoles contenant des anthracyclines.⁸⁴

Compte tenu des progrès réalisés dans la recherche pharmaceutique et l'amélioration de la survie des enfants cancéreux, nous devons également intensifier la prévention et traiter les effets nocifs chimio et radio-induits, y compris ceux d'origine cardiaque.

CMD secondaire aux maladies métaboliques

CMD secondaire aux endocrinopathies

Les CMD hypokinétiques secondaires à une pathologie endocrinienne existent mais ne sont pas courantes chez les enfants. Comme pour beaucoup d'affections cardiovasculaires pédiatriques, ces cardiomyopathies étant peu fréquentes, il est d'autant plus important de les prendre en compte dans le bilan et le diagnostic différentiel. Sachant qu'elles sont secondaires à une endocrinopathie sous-jacente, si elle est identifiée et traitée à temps, l'affection cardiaque peut, dans la plupart des cas, disparaître complètement.

Hypothyroïdie. Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans le métabolisme du myocarde, mais la question de savoir si une hypothyroïdie congénitale ou acquise entraîne une CMD fait sujet d'un débat.^{1,85,86} Le myxoédème et l'épanchement péricardique font partie des observations les plus courantes.¹ Parmi les autres manifestations, citons la macrosomie, un retard de croissance, la fatigue, la bradycardie, des pressions artérielles plus basses, une frilosité et des bruits cardiaques assourdis.¹ En fin de compte, le diagnostic nécessite bilan thyroïdien et son interprétation par un endocrinologue.¹

Il n'est pas clair si des changements échocardiographiques subtils évoluent vers une CMD si l'hypothyroïdie n'est pas prise en charge.^{1,85,86} Cependant, Rastogi et al⁸⁷ décrivent le cas d'une jeune fille qui s'est présentée avec des symptômes d'insuffisance cardiaque et a été diagnostiquée comme souffrant de CMD car l'échocardiographie a révélé une hypokinésie globale du ventricule gauche et une fonction systolique sévèrement déprimée. Le profil thyroïdien a révélé une valeur d'hormone thyroïdienne stimulante (TSH) grossièrement élevée de 313 µIU/ml ; la thyroxine libre (fT4) était de 0,220 ng/dl. Le présent cas présentait une CMD comme manifestation initiale de l'hypothyroïdie et s'est amélioré de manière significative après cinq mois de traitement de substitution par la lévothyroxine.

Hyperthyroïdie. Contrairement à l'hypothyroïdie, la production excessive de T3 ou de T4 accroît la stimulation et le travail cardiaques. Les manifestations cliniques de l'hyperthyroïdie sont donc la tachycardie, l'agitation, et l'irritabilité chez le nourrisson, l'hyperactivité, l'insomnie, les tremblements, les palpitations et l'élargissement de la pression différentielle chez les enfants plus âgés.¹ L'hyperthyroïdie fait partie également du diagnostic différentiel chez l'enfant qui présente une fibrillation auriculaire sans cardiopathie congénitale parce que cette arythmie supraventriculaire est extrêmement inhabituelle chez l'enfant.^{1,88}

Chez le nourrisson, la cause la plus fréquente est la maladie de Basedow maternelle, dans laquelle des anticorps anti-thyroïdiens sont transmis au fœtus par voie transplacentaire. Ainsi, l'affection se résout spontanément dans la petite enfance et ne présente généralement pas de cardiomyopathie résiduelle.¹ L'hyperthyroïdie primaire serait la pathogénie chez les enfants plus âgés.¹ Compte tenu de la stimulation cardiovasculaire continue, le cœur va se remodeler, passant d'un phénotype morphofonctionnel hyperdynamique et hypertrophique à un phénotype probablement dilaté et hypokinétique, similaire à la cardiomyopathie induite par la tachycardie.¹ Cependant, l'existence de la CMD au stade terminal n'est pas documentée dans la littérature médicale, probablement parce que ces patients sont volontiers pris en charge.^{1,89}

CMD secondaire aux tumeurs sécrétant des catécholamines. La sécrétion excessive de catécholamines par les tumeurs dérivées des cellules chromaffines neuroectodermiques provoque une hypertension paroxystique sévère et d'autres symptômes d'activation sympathique, comme les céphalées, les sueurs, les tremblements et les douleurs thoraciques.^{1,90} Bien que les autopsies de patients atteints de phéochromocytome ont permis de découvrir des anomalies myocardiques,¹ les cardiomyopathies ne sont pas couramment rapportées chez les enfants.⁹¹ La CMH et la CMD associées aux neuroblastomes, qui peuvent également sécréter des catécholamines, sont plus fréquemment signalées chez les enfants, conduisant peut-être plus insidieusement à un remodelage cardiaque sans les manifestations vasculaires périphériques sévères observées dans les phéochromocytomes.¹ Cette dysfonction cardiaque est réversible lorsque le neuroblastome est traité.⁹²

Dysparathyroïdies. Le dysfonctionnement et le remodelage cardiaques dus à l'hypoparathyroïdie proviendraient d'une hypocalcémie chronique.¹ Par exemple, l'hypoparathyroïdie congénitale, une affection rare, peut entraîner une hypocalcémie et provoquer une CMD.^{1,93} Une carence prolongée et sévère en vitamine D peut également provoquer une CMD chez les nourrissons.⁹⁴ Une hypoparathyroïdie primaire entraînant une hypocalcémie et une CMD peut également se produire dans le syndrome de délétion 22q11.¹ Des rapports de cas font preuve de la réversibilité de la cardiomyopathie grâce à un traitement efficace de l'affection sous-jacente.

Diabète sucré. La CMD et la dysfonction diastolique, ainsi que l'athérosclérose coronaire précoce conduisant à la cardiomyopathie ischémique^{1,95} sont bien connues chez les adultes. Le diabète sucré et une hyperglycémie mal contrôlée sont des facteurs de risque bien établis d'événements cardiovasculaires indésirables, dont l'insuffisance cardiaque.¹ Une dysfonction diastolique précoce chez les enfants diabétiques a été signalée dans deux études bien menées avec des sujets témoins du même groupe d'âge.^{96,97} Bien que des études épidémiologiques incluant des adolescents ont montré le développement de maladies cardiovasculaires, y compris la cardiomyopathie, plus tard dans la vie, il n'est pas clair si la dysfonction diastolique est un facteur prédictif.¹ La CMD secondaire au diabète sucré se présentant pendant l'enfance est extrêmement rare et décrite uniquement par des rapports de cas.¹

CMD secondaire à des troubles de l'oxydation des acides gras

Les troubles de l'oxydation des acides gras peuvent être à l'origine de cardiomyopathies, d'arythmies et de morts subites.¹ Non seulement la manifestation des maladies de l'oxydation des acides gras est variable, mais la morphologie de la cardiomyopathie peut également être variable, principalement CMD ou CMH.^{1,98} En se référant principalement à des rapports de cas ou à de petites études, la CMD ou la CMH peuvent être associées à plusieurs de ces troubles. Même dans ces rapports, la morphologie de la cardiomyopathie n'est pas toujours précisée, ce qui rend l'association du type de cardiomyopathie avec d'autres caractéristiques systémiques ou cardiovasculaires difficile à identifier.¹ Les exceptions sont la CMD, qui est associée à un déficit en malonyl coenzyme A (CoA) décarboxylase, et la CMH, qui est associée à un déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à très longue chaîne.¹

De nombreux patients se présentent au cours de la période néonatale avec une insuffisance cardiaque aigüe ou une défaillance multisystémique ou sont diagnostiqués de manière fortuite lors du dépistage néonatal.^{1,99} Cette catégories de pathologies doit être envisagée chez les enfants présentant une CMD inexplicée, en particulier chez les nourrissons et les nouveau-nés, et certainement en présence de d'un désordre métabolique.¹

Une description approfondie de la biochimie et des voies métaboliques de l'oxydation des acides gras dépasse le cadre de ce mémoire. En bref, les acides gras sont les substrats de la production d'énergie cellulaire par phosphorylation oxydative. Ces acides gras sont transférés du cytoplasme à la membrane mitochondriale interne. Cependant, dans le cœur, les acides gras à longue chaîne sont le substrat préféré.¹⁰⁰ Ces acides gras plus longs, étant donné leur charge fortement négative, nécessitent de la carnitine pour traverser la membrane mitochondriale interne.¹⁰¹ La carnitine palmitoyltransférase aide à transférer les groupes acyles des acides gras à la L-carnitine.¹ Ces étapes précèdent la β -oxydation et la production d'ATP dans la matrice de la mitochondrie.

CMD secondaire à un déficit primaire en carnitine. Dans la cardiomyopathie associée au déficit primaire en carnitine,¹⁰¹ la carence est due à la perte de carnitine secondaire à un trouble génétique bien décrit dans le gène SLC22A5, qui code pour la famille des transporteurs de cations organiques de type 2 (OCTN2).¹⁰² Le transport de la carnitine à travers toutes les membranes cytoplasmiques nécessite un transporteur de cations organiques de type 2.¹ Lorsqu'une mutation du gène SLC22A5 rend le transporteur défectueux, ce dernier entraîne une déperdition urinaire, un faible taux sérique (<9 μ M, normal 25-50 μ M) et une diminution de l'accumulation intracellulaire de carnitine,

aboutissant à un déficit primaire systémique en carnitine.¹⁰² Son incidence est d'environ 1 sur 40 000 au Japon, 1 sur 120000 en Australie.¹⁰³ L'incidence aux États-Unis est estimée à 1 sur 50000 nouveau-nés, selon les données du dépistage néonatal.¹⁰³ Sa manifestation peut être très variable, en fonction de la mutation.¹ Chez les nourrissons, la présentation est assez grave, avec une décompensation métabolique se présentant typiquement entre l'âge de trois mois et deux ans avec des épisodes d'hypoglycémie hypocétosique, un refus de tétées, une irritabilité, une léthargie, une hépatomégalie, des transaminases hépatiques élevées, une hyperammoniémie et une éventuelle cardiomyopathie déclenchée par le jeûne ou des maladies courantes telles qu'une infection des voies respiratoires supérieures ou une gastro-entérite.¹⁰⁴ Chez les enfants plus âgés et les adultes, la présentation n'est pas aussi frappante et consiste principalement en une CMD, une faiblesse musculaire, un taux élevé de créatine kinase sérique et des troubles du rythme.^{1,104} Comme pour d'autres troubles de l'oxydation des acides gras, le jeûne peut exacerber les symptômes en raison de la dépendance du glucose comme substrat dans cette maladie.¹ L'affection peut être traitée par une gestion métabolique méticuleuse.¹

CMD secondaire à un déficit en malonyl-CoA décarboxylase et à d'autres troubles de l'oxydation des acides gras. En plus du déficit primaire en carnitine, d'autres troubles de cette classe peuvent être associés à la CMD. Plus précisément, le déficit en malonyl-CoA décarboxylase et en protéine trifonctionnelle mitochondriale sont associées à un phénotype de CMD.¹ Le déficit en malonyl-CoA décarboxylase peut également être associé à la NCVG.¹⁰⁵ Comme dans le cas du déficit primaire en carnitine, ces troubles peuvent être diagnostiqués par le dépistage néonatal et en les considérant dans le diagnostic différentiel d'une cardiomyopathie inexplicée chez l'enfant.^{1,105}

Cependant, d'autres troubles de l'oxydation des acides gras peuvent présenter une CMD ou une CMH.⁹⁸ De nombreuses descriptions de la cardiomyopathie dans les troubles de l'oxydation des acides gras sont des rapports de cas.^{1,105} D'autres cas sont décrits dans le cadre d'une étude plus vaste portant sur la biochimie, la génétique ou le métabolisme de cette maladie et font mention d'une atteinte cardiaque sans que l'on dispose de suffisamment d'informations pour vérifier le type de cardiomyopathie inclus dans les études.¹

Lorsque l'on considère les troubles de l'oxydation des acides gras associés à la cardiomyopathie, ceux qui sont principalement associés à la CMH sont le déficit en acyl-CoA déshydrogénase à très longue chaîne, le déficit en acyl-CoA déshydrogénase à chaînes multiples (acidurie glutarique de type II), le déficit en déshydrogénase des hydroxyacyl-CoA à longue chaîne, le déficit en carnitine-acylcarnitine translocase, le déficit en carnitine palmitoyltransférase II.^{1,98} Cependant, même lorsque la CMD semble avoir une bonne réponse thérapeutique, la possibilité de ces troubles métaboliques ne doit pas être écartée chez les patients présentant d'autres affections systémiques.¹

CMD secondaire aux glycoséses

Étant donné que les glycoséses (glycogen storage diseases, GSD) se présentent généralement avec une CMH, les détails de cette classe de cardiomyopathies sont décrits dans la section « CMH causée par les glycoséses ». La cardiomyopathie secondaire aux glycoséses garde une place dans le diagnostic étiologique de la CMD parce qu'elle peut évoluer vers un phénotype dilaté avec dysfonctionnement systolique.¹

CMD secondaire aux maladies de surcharge lysosomales

Les maladies de surcharge lysosomales (lysosomal storage disorders, LSD) constituent un vaste groupe de maladies métaboliques causées par des déficiences enzymatiques qui entraînent l'accumulation ou le stockage de diverses substances dans les différents tissus de l'organisme.^{1,106} Plusieurs maladies lysosomales entraînent des anomalies du myocarde, des valves, des artères coronaires et du système de la conduction.^{1,107} La maladie de Gaucher est un trouble du stockage lysosomal causé par un déficit de l'enzyme glucocérébrosidase, entraînant l'accumulation de glucocérébroside dans le cerveau, les poumons, le foie, la moelle osseuse, la rate et le système cardiovasculaire.^{1,107} La maladie de Gaucher se présente sous trois formes, chacune basée sur une mutation génétique, avec un spectre de manifestations neurologiques.¹ La calcification des feuillets valvulaires mitrale et aortique avec une mobilité réduite a été décrite chez des enfants.¹ Une calcification de l'aorte ascendante a également été rapportée.¹ Bien que rare, une CMD sévère accompagnée d'une hépatosplénomégalie peut se produire.¹⁰⁷ La confirmation du diagnostic de la maladie de Gaucher nécessite la mesure de l'activité enzymatique ou une analyse génétique.¹⁰⁷

CMD secondaire aux mucopolysaccharidoses. Les mucopolysaccharidoses (MPS) constituent un vaste groupe de maladies lysosomales causées par une déficience de l'activité enzymatique nécessaire au métabolisme des glycosaminoglycans (GAG) entraînant un dépôt de ces derniers dans les tissus conjonctifs, la peau, les os et la cornée.^{1,107} Des anomalies cardiovasculaires sont observées chez 70 à 95 % des enfants atteints de mucopolysaccharidoses.^{108,109} La valvulopathie est la pathologie cardiaque la plus courante et se manifeste généralement par des feuillets valvulaire mitrale épaissis et enroulés, avec un appareil sous-valvulaire anormal, provoquant une régurgitation mitrale. La valve aortique est également fréquemment touchée. Une hypertrophie ventriculaire gauche avec dysfonctionnement diastolique et hypertension pulmonaire (HP) a également été décrite. La CMD est moins fréquente (10 à 20 %) et n'est généralement pas associée à une dépression de la fonction systolique ventriculaire.

CMD secondaire aux sphingolipidoses. Les sphingolipidoses, y compris la maladie d'Anderson-Fabry, sont des troubles du stockage lysosomal caractérisés par un métabolisme anormal des sphingolipides causé par une activité enzymatique déficiente.¹ L'hypertrophie ventriculaire progressive est la manifestation cardiaque classique de la maladie d'Anderson-Fabry,¹⁰⁷ bien qu'aux stades ultérieurs de la maladie, les cavités puissent se dilater et la fonction systolique peut être déprimée.¹

CMD secondaire aux carences nutritionnelles

Cardiomyopathie causée par une carence en thiamine

La thiamine est importante pour la phosphorylation oxydative normale dans le cycle de l'acide citrique et donc pour la production d'énergie du myocarde.¹ La forme phosphorylée de la thiamine est un cofacteur important pour les enzymes impliquées dans le métabolisme des glucides et des acides aminés.¹¹⁰ En cas de carence en thiamine, le pyruvate et son précurseur, le lactate, s'accumulent dans le sang.^{1,111} L'atteinte cardiaque du Bériberi, causée par une carence sévère en thiamine (vitamine B1), est courante dans certaines régions d'Asie.¹ L'alimentation de base dans cette région consiste principalement en riz poli, qui est déficient en thiamine.¹¹¹ Plusieurs études ont suggéré que la carence infraclinique en thiamine est fréquente chez les patients hospitalisés souffrant de cardiomyopathie et d'insuffisance cardiaque, surtout s'ils sont traités avec des diurétiques de l'anse.^{112,113,114} Le

dysfonctionnement du VG et la cardiomyopathie se sont améliorés chez ces patients après une supplémentation en thiamine.^{112,114} La carence en thiamine peut également se produire comme une complication de la nutrition parentérale totale si des suppléments de thiamine adéquats ne sont pas fournis.¹

La carence en thiamine se présente initialement par une insuffisance cardiaque à haut débit secondaire à une vasodilatation excessive.¹¹³ Cet état est suivi d'une éventuelle dépression de la fonction myocardique et du développement d'une insuffisance cardiaque à bas débit.^{1,114} Le béribéri chez les nourrissons devient cliniquement apparent entre l'âge de 2 et 3 mois et touche principalement les nourrissons qui sont exclusivement allaités par des femmes ayant un régime alimentaire déficient en thiamine.¹ Les caractéristiques cliniques sont variables et peuvent inclure une atteinte cardiaque fulminante avec une cardiomégalie, une tachycardie, des pleurs incessants, une cyanose, une dyspnée et des vomissements.¹ Le diagnostic est établi à partir d'un historique alimentaire minutieux, de faibles concentrations de thiamine dans le sang, d'une faible activité de la thiamine transcétolase érythrocytaire et de la présence de concentrations élevées de lactate dans le sang.^{1,111,113} L'IRM pondérée en T2 est d'une aide précieuse pour le diagnostic en révélant un œdème myocardique diffus chez les patients atteints de béribéri humide.¹

CMD secondaire à une carence en sélénium

Le sélénium est un oligo-élément essentiel qui est nécessaire à divers processus métaboliques, notamment la protection contre le stress oxydatif, et à une fonction cardiovasculaire adéquate.¹¹⁵ Une carence en sélénium diminue l'activité de la glutathion peroxydase, ce qui augmente les radicaux libres qui sont toxiques pour les cardiomyocytes.^{1,116} La maladie de Keshan, une maladie endémique prévalente chez les enfants et les femmes en âge de procréer caractérisée par une cardiomyopathie et une insuffisance cardiaque était liée à une carence en sélénium.^{115,116,117,118} La maladie a été associée aux régimes alimentaires locaux, qui étaient presque exempts de sélénium,^{1,117} combinée à d'autres facteurs de stress tels que l'exposition à des produits chimiques ou la présence d'une souche mutée de coxsackievirus.¹¹⁷

Une carence en sélénium a également été décrite chez des enfants sous nutrition parentérale exclusive.¹ Historiquement, ces solutions n'étaient pas supplémentées en sélénium, et plusieurs cas de carence en sélénium et de cardiomyopathie ont été signalés chez des patients recevant une nutrition parentérale exclusive à long terme.^{1,119} Une carence en sélénium a également été décrite chez un enfant atteint de lymphangiome, secondaire à une perte de sélénium dans le liquide chyleux.¹ Le sélénium joue un rôle important dans les défenses antioxydantes de l'organisme¹¹⁵ et probablement dans les défenses antioxydantes des cardiomyocytes.^{1,115,116} Dans un case report, un enfant âgé de 14 ans a présenté une CMD associée à une carence sévère en sélénium. Le traitement de la CMD associé à une supplémentation en sélénium a permis le retour à une fonction cardiaque normale au bout de 4 semaines.¹²⁰

CMD secondaire au Kwashiorkor (malnutrition protéino-calorique)

La malnutrition aiguë sévère est associée à l'un des deux syndromes classiques, le marasme (malnutrition calorique totale) et le kwashiorkor (malnutrition protéino-calorique), et parfois une combinaison des deux.^{1,121} Les enfants atteints de kwashiorkor présentent une CMD légère et un déséquilibre hydro-électrolytiques. Les perfusions de sérum salé peuvent augmenter la pression veineuse et conduire à une insuffisance cardiaque aiguë, tandis

qu'une diminution du volume sanguin peut compromettre la perfusion tissulaire.¹ Les enfants souffrant de malnutrition sévère peuvent présenter des anomalies cardiovasculaires, notamment une hypotension, des troubles du rythme cardiaque, une cardiomyopathie, une insuffisance cardiaque et même une mort subite.¹ Les cardiomyocytes s'atrophient au cours de la malnutrition, tout comme les autres muscles de l'organisme.¹

Des études échocardiographiques ont montré une diminution de la masse du ventricule gauche chez les patients souffrant de malnutrition protéino-énergétique. En outre, les fonctions systoliques du ventricule gauche sont réduites, en particulier chez les enfants qui perdent plus de 40 % de leur poids attendu.¹ La malnutrition protéino-énergétique est un facteur de risque indépendant de décès chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.¹ Dans une étude comparative de 44 enfants atteints de kwashiorkor avec des sujets témoins sains, appariés selon l'âge et le sexe, Olowonyo et al¹²² ont montré que, chez les patients atteints de kwashiorkor, les valeurs moyennes du DTDVG (29,2 +/- 3,8 mm), du DTSVG (20,9 +/- 2,8 mm), de l'épaisseur de la paroi ventriculaire postérieure (5. 42 +/- 0,57 mm) et la fraction de raccourcissement (28,2 +/- 4,3 %) étaient significativement inférieures aux valeurs correspondantes obtenues chez les sujets témoins 38,0 +/- 5,8 mm (P<0,001), 27,6 +/- 4,5 mm (P<0,001), 7,07 +/- 0,71 mm (P<0,001), et 31,4 +/- 4,5 % (P<0,05), respectivement.

Parmi les différents facteurs impliqués comme causes de décès dans le kwashiorkor, on trouve les troubles du rythme et l'insuffisance cardiaque due à un dysfonctionnement ventriculaire.¹ Le petit volume ventriculaire, associé à une épaisseur de paroi réduite due à l'infiltration myocardique et à la nécrose cardiomyocytaire, entraîne une augmentation du stress des parois en cas de surcharge volémique.¹

Evolution et prédictors de risque

L'évolution après la survenue d'une CMD chez l'enfant n'est en aucun cas certaine, certains patients nécessitant une assistance mécanique urgente suivie d'une transplantation et d'autres retrouvant une fonction normale malgré une insuffisance cardiaque fulminante.²³ Si l'on utilise le décès ou la transplantation cardiaque comme critère d'évaluation clinique, la survie sans événement à 5 ans chez tous les enfants atteints de CMD primaire est de 50 à 60 % (Tableau 2).^{1,8,9} L'analyse des facteurs de risque a confirmé plusieurs prédictors évidents d'une évolution plus défavorable citant les enfants présentant une insuffisance cardiaque au moment du diagnostic initial, une présentation après l'âge d'un an, une plus grande dilatation du ventricule gauche et une fonction systolique effondrée ont un risque accru de décès ou de transplantation.⁹ Les enfants atteints de CMD associés aux MNM présentent la plus grande mortalité et le plus faible taux de transplantation 5 ans après le diagnostic de CMD.⁹

Les enfants atteints de CMDI ont de plus mauvaises chances de survie que ceux atteints

Tableau 2. Taux d'événements cumulatifs de décès et de transplantation cardiaque chez les enfants atteints de CMD.

Cause	Stade terminal	Temps écoulé du diagnostic de la CMD au stade terminal		
		6 mois	1 an	5 ans
CMDI (n=1192)	Décès	0.08	0.11	0.16
	Transplantation	0.18	0.24	0.33
	Aucun	0.74	0.66	0.51
MNM (n=139)	Décès	0.05	0.08	0.38
	Transplantation	0.03	0.06	0.07
	Aucun	0.92	0.87	0.55
CMDF (n=79)	Décès	0.07	0.08	0.10
	Transplantation	0.20	0.23	0.37
	Aucun	0.74	0.68	0.53
Myocardite (n=272)	Décès	0.087	0.087	0.087
	Transplantation	0.127	0.146	0.215
	Aucun	0.79	0.77	0.70

Note. Reproduit à partir de Lipshultz et al.¹

de myocardite aiguë ou de CMDF (Figure 2). Jusqu'à 20 % des enfants atteints de CMD peuvent retrouver des dimensions échocardiographiques normales au cours des 2 premières années après le diagnostic, bien que jusqu'à 10 % de ces enfants puissent mourir ou subir une transplantation au-delà de 2 ans après le diagnostic (Figure 3).^{1,123}

Les taux d'incidence cumulative estimés pour la normalisation échocardiographique en présence du risque concurrent de décès/transplantation sont présentés dans la figure 2. À 2 ans, 22 % des patients présentaient des valeurs échocardiographiques normales, 51 % étaient décédés ou avaient subi une transplantation, et 27 % restaient anormaux en ce qui concerne la taille et la fonction du ventricule gauche.

Les enfants atteints de myocardite aiguë ont un meilleur taux de survie à 5 ans que ceux atteints de CMDI.^{8,9} Les enfants atteints de myocardite qui présentaient la fonction ventriculaire gauche la plus sévèrement diminuée et la plus grande dilatation ventriculaire gauche et épaisseur septale à la présentation avaient le plus haut taux de récupération de dimensions échocardiographiques normales.¹

La survie était la même chez les enfants atteints de myocardite diagnostiquée cliniquement ou par biopsie myocardique.¹ La mort subite est rare (<3%) chez les enfants atteints de CMDI.¹ En utilisant les courbes de survie, le taux de décès pour tous les enfants atteints de CMD est le plus élevé chez ceux qui se présentent à moins d'un an, sauf pour ceux atteints de CMD associée aux MNM.⁸

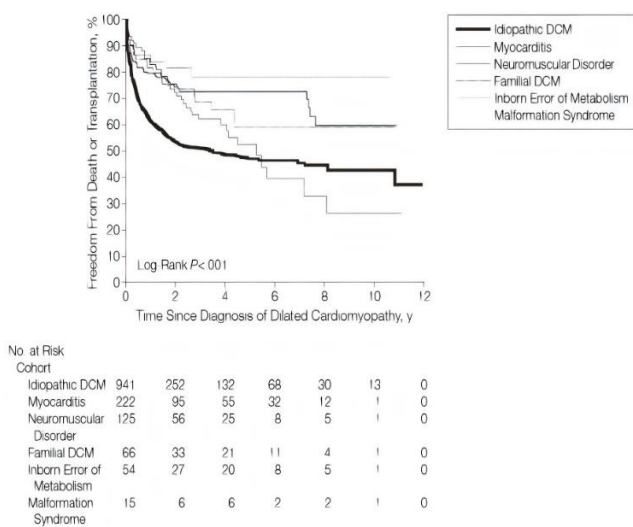


Figure 2. Délai avant le décès ou la transplantation cardiaque chez les enfants atteints de cardiomyopathie dilatée (CMD).

Note. Reproduit à partir de Towbin et al.⁹ Copyright © 2006, American Medical Association. All rights reserved.

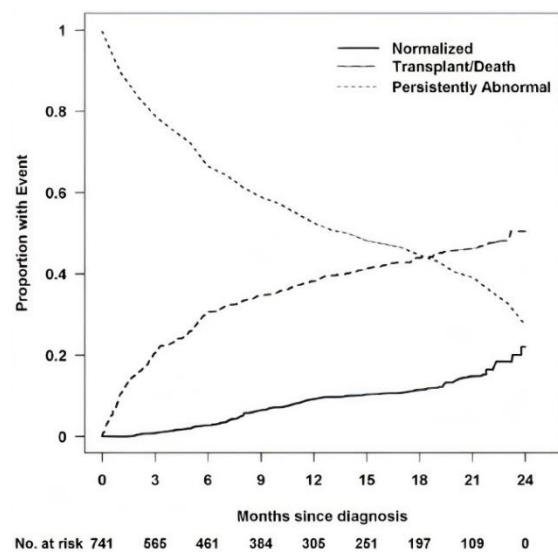


Figure 3. Incidence cumulative de la normalisation échocardiographique chez les enfants atteints de cardiomyopathie dilatée idiopathique (n=741) en présence des risques concurrents d'anomalie persistante ou de décès/transplantation.

Note. Reproduit à partir de Everitt et al.¹²³ Copyright © 2014, American College of Cardiology Foundation.

Traitement et prise en charge

Traitement médical

Les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les bêtabloquants à action non sélective constituent le pilier du traitement. La digoxine joue un rôle avec son effet inotrope positif et chronotrope négatif.² Les inhibiteurs de l'enzyme de

conversion de l'angiotensine (IEC) sont désormais largement utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque pédiatrique.⁴² L'insuffisance cardiaque est associée à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, une tentative de l'organisme de maintenir des pressions de perfusion systémique adéquates face à la baisse du débit cardiaque.⁴² Bien que cela puisse avoir des effets bénéfiques immédiats, des données chez l'adulte montrent que les effets à long terme peuvent exacerber les lésions myocardiques et aggraver l'insuffisance cardiaque.

En réduisant la résistance vasculaire systémique, les IEC améliorent à la fois le volume systémique et le débit cardiaque. Des études à petite échelle ont montré que cela peut se traduire par une amélioration clinique et que les IEC sont sûrs chez la majorité des enfants.⁴² Malgré les recommandations selon lesquelles tous les enfants présentant un dysfonctionnement ventriculaire devraient être mis sous traitement par des IEC, des études ont montré que seuls 66 à 70 % des enfants concernés reçoivent ces médicaments.⁴²

Les diurétiques sont largement utilisés chez les patients pédiatriques souffrant d'insuffisance cardiaque, malgré le peu de preuves d'une amélioration clinique ou d'un bénéfice à long terme.⁴² Les directives pour les patients adultes recommandent l'utilisation de diurétiques pour contrôler la surcharge liquidienne, et l'utilisation de la spironolactone, un antagoniste de l'aldostérone, présente des avantages spécifiques à long terme.⁴² Le mécanisme de ce bénéfice en termes de survie est considéré comme être distinct de son effet diurétique.⁴²

Le traitement par β -bloquants chez les enfants souffrant d'insuffisance cardiaque chronique due à une cardiomyopathie dilatée a montré une amélioration des symptômes et de la fraction d'éjection du ventricule gauche.¹²⁴ Comme pour les IEC, le mécanisme des β -bloquants consiste à contrecarrer la réponse adrénérgique naturelle de l'organisme à un mauvais état du débit cardiaque, ce qui entraîne une réduction des lésions des cardiomyocytes.⁴² Le carvedilol, un β -bloquant doté d'une action vasodilatatrice supplémentaire, est un traitement standard de la cardiomyopathie dilatée pédiatrique et améliore la fonction et les symptômes cardiaques avec des effets indésirables minimes.¹²⁴ Néanmoins, il peut exacerber l'insuffisance cardiaque congestive et induire de l'asthme.¹²⁵

Les perfusions intraveineuses d'inotropes, y compris la dopamine et la dobutamine, améliorent temporairement la fonction myocardique, mais une utilisation prolongée peut augmenter l'irritabilité myocardique et donc un risque important de troubles du rythme.¹²⁴

La digoxine a une action inotrope positive et chronotrope négative, et est utilisée dans l'insuffisance cardiaque dans le but d'augmenter le débit cardiaque et d'améliorer ainsi les symptômes.⁴² Il a été démontré qu'elle améliore les symptômes chez les adultes, mais il n'y a aucune preuve d'une réduction de la mortalité.⁴² Il y a encore moins de preuves de son utilisation chez les enfants, mais malgré cela, elle est couramment prescrite.⁴² La réduction de la fréquence cardiaque dans l'insuffisance cardiaque est devenue un objectif thérapeutique, comme en témoignent les effets bénéfiques de l'ivabradine chez les enfants atteints de CMD au stade d'insuffisance cardiaque chronique symptomatique.¹²⁶ Les avantages de l'utilisation de la digoxine ont fait preuve chez les patients souffrant de dysfonctionnement ventriculaire sévère lors du sevrage des inotropes et de la mise en place de médicaments oraux.⁴² La digoxine utilisée à faible dose pour réduire la fréquence cardiaque permet d'intensifier le traitement oral sans la toxicité qui pourrait autrement ternir sa réputation.⁴² Il convient d'attirer l'attention sur le risque de troubles du rythme cardiaque lié à des taux élevés de potassium lorsque d'autres agents provoquant une hyperkaliémie sont utilisés conjointement.⁴²

Traitement chirurgical

Resynchronisation

Il a été démontré que la stimulation biventriculaire améliore le pronostic chez les patients adultes souffrant d'insuffisance cardiaque.⁴² En améliorant la contraction synchrone de la paroi libre du ventricule gauche et du septum interventriculaire, la thérapie dite de "resynchronisation" vise à optimiser la fonction ventriculaire gauche et à maximiser le débit cardiaque.⁴² La thérapie de resynchronisation à base d'un stimulateur biventriculaire a donné des résultats précoces favorables chez les enfants atteints de cardiomyopathie dilatée.¹²⁴

Dispositifs d'assistance ventriculaire

La contre-pulsion par ballon intra-aortique peut être une mesure urgente de soutien cardiaque pour stabiliser le patient et maintenir la perfusion d'organes jusqu'à ce qu'un dispositif d'assistance ventriculaire soit placé, ou jusqu'à ce qu'une transplantation soit possible.¹²⁴

Les dispositifs d'assistance ventriculaire (DAV), tels que le dispositif Berlin Heart EXCOR, destinés à assurer le relais vers la transplantation font désormais partie de la pratique clinique courante dans de nombreux centres.^{42,124} Des données récentes indiquent qu'à l'échelle mondiale, environ 69 % des patients atteints de cardiomyopathie idiopathique et traités avec un dispositif Berlin Heart ont été transplantés, 24 % sont décédés alors qu'ils étaient sous dispositif et 8 % ont été sevrés avec succès après une récupération myocardique significative.⁴² L'utilisation de l'EXCOR pédiatrique n'est toutefois pas sans risque, et les patients sont exposés à un risque considérablement accru d'hémorragie (notamment intracrânienne), de thrombose et d'infection nosocomiale.⁴²

Transplantation cardiaque

La première transplantation cardiaque pédiatrique a été réalisée il y a plus de 40 ans.⁴² Actuellement, environ 350 transplantations sont réalisées chaque année dans le monde.⁴² La CMD est l'indication la plus fréquente de transplantation cardiaque pédiatrique, et le résultat est favorable par rapport aux transplantations réalisées pour d'autres indications.^{42,124} Les facteurs limitants sont la disponibilité d'un donneur compatible, les complications du rejet et l'immunosuppression à vie.¹²⁴ Des taux de survie allant jusqu'à 92% à 5 ans et 53% à 15 ans ont été rapportés.¹²⁴

CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE

Introduction

En 1958, Donald Teare, un pathologiste britannique de l'hôpital St. George a décrit une série de « huit cas d'hypertrophie asymétrique ou d'hamartome musculaire du cœur ». Dans les huit cas, il a trouvé un « arrangement bizarre et désorganisé des faisceaux musculaires associé à une hypertrophie des fibres musculaires individuelles et de leurs noyaux ». Dans sa série, les associations comprenaient la fibrose ischémique, les arythmies auriculaires, la maladie familiale et la syncope. Sept des huit patients ont subi une mort subite. «Les cas d'hypertrophie asymétrique du cœur chez des jeunes adultes sur lesquels j'ai publié des articles en 1958, ont joué un certain rôle dans la reconnaissance d'une anomalie qui a excité

les cardiologues et s'est avéré opérable dans certains cas. Cette anomalie est maintenant connue sous le nom de CMH obstructive ». ¹²⁷

Bien que la compréhension des mécanismes génétiques, moléculaires et physiologiques de la maladie dans la cardiomyopathie hypertrophique (CMH) se soit considérablement développée depuis cette description, les stratégies d'évaluation et de gestion continuent d'évoluer. La grande variabilité de la présentation clinique chez les nourrissons, les enfants et les adolescents est particulièrement intéressante pour le cardiologue pédiatrique.

Définition

La CMH est la présence d'un ventricule hypertrophié et non dilaté en l'absence d'une cause hémodynamique capable d'expliquer le degré d'épaississement de la paroi, excluant à la fois l'hypertrophie physiologique (c'est-à-dire secondaire à l'activité physique) et l'hypertrophie pathologique (c'est-à-dire secondaire à l'hypertension, la sténose valvulaire aortique et autres troubles).

Histopathologie

L'histopathologie de la CMH peut être remarquablement anormale. L'alignement bien ordonné des myocytes qui caractérise le myocarde normal est déformé dans la CMH par la croissance hypertrophique des myocytes, qui peut produire des myocytes agrandis et de forme bizarre ainsi qu'une désorientation (alignement oblique ou perpendiculaire) des cellules adjacentes. Ces découvertes, collectivement appelées troubles myocytaires, peuvent être focales et juxtaposées à côté d'un myocarde d'apparence normale ou peuvent être généralisées dans tout le ventricule. Avec l'apoptose précoce des myocytes hypertrophiques, les fibroblastes cardiaques et la matrice extracellulaire associée augmentent (fibrose de remplacement) et contribuent davantage à la distorsion de l'architecture des cellules myocardiques. ¹²⁸

En 2001, un groupe de chercheurs ont analysé l'impact du désordre myocytaire sur les résultats cliniques chez 75 patients atteints de CMH. Les cœurs malades ont été obtenus après la mort ou la transplantation. Les détails cliniques ont été corrélés avec les résultats macroscopiques et le pourcentage de fibrose, de désordre et de maladie des petits vaisseaux dans 19 sections de chaque cœur. 39 patients sont décédés subitement, 28 avaient une insuffisance cardiaque terminale et 8 sont décédés d'autres causes. Le désordre myocytaire était corrélé positivement avec des signes d'ischémie ($r = 0,5$, $p < 0,0001$) et était plus important chez les patients décédés avant l'âge de 21 ans (désordre moyen de 33 % contre 18 %, $p < 0,0001$) et chez ceux ayant une réponse vasculaire anormale à l'exercice (désordre moyen de 30% contre 19%, $p = 0,04$). La fibrose myocardique était plus importante chez les patients décédés des suites d'une insuffisance cardiaque (le pourcentage moyen de fibrose était de 2,8 % contre 0,9 %, $p = 0,003$) et chez les patients atteints de tachycardie ventriculaire non soutenue (4,9 % contre 2,7 %, $p = 0,04$). En conclusion, les jeunes patients qui meurent d'une CMH ont un plus grand désordre myocytaire que leurs homologues plus âgés. En revanche, la fibrose myocardique est le substrat des décès prématurés par insuffisance cardiaque et est associée à un risque accru d'arythmie ventriculaire primaire. ¹²⁹

Epidémiologie

Les données épidémiologiques sur la cardiomyopathie hypertrophique (CMH) pédiatrique doivent être périodiquement mises à jour à mesure que les techniques de diagnostic et les stratégies de prise en charge s'améliorent. Dans une étude américaine récente, l'incidence, la prévalence et les taux de mortalité de la CMH pédiatrique dans un système de traitement basé sur la population sont décrits. Les patients âgés de ≤ 17 ans et diagnostiqués avec une CMH lors de visites de service sur une période de 10 ans (2007-2016) ont été analysés. La cohorte comprenait 137 patients ; 64,2 % étaient de sexe masculin ; 40,9 % étaient des Afro-Américains ; 42,3% ont été diagnostiqués pour la première fois ≤ 24 mois. Le taux de prévalence cumulé sur 10 ans pour la CMH pédiatrique était de 1,2/1 000 000 et le taux d'incidence annuel était de 1,3/100 000. La mortalité cardiaque était de 2,9 % dans la cohorte des personnes décédées (N = 10); 70,0 % des personnes décédées avaient ≤ 13 mois. Une arythmie a été diagnostiquée dans 30,7 % de la cohorte, une insuffisance cardiaque dans 12,4 % et un faible poids à la naissance dans 8,8 %. Des troubles innés du métabolisme ont été diagnostiqués dans 8,0 % de la cohorte ; syndromes malformatifs dans 13,1 % et troubles neuromusculaires dans 2,9 % ; par conséquent, 75,9% ont été classés comme CMH idiopathique. Les résultats trouvés ont été un peu plus élevés que les estimations existantes.¹³⁰

Il existe des différences marquées entre la CMH pédiatrique et adulte qui doivent être gardées à l'esprit. La CMH de l'adulte est généralement considérée comme sarcomérique ou « CMH primaire », alors qu'une partie importante de la CMH d'apparition pédiatrique comprend des patients présentant des syndromes systémiques qui incluent un phénotype de CMH. Le registre américain de cardiomyopathie pédiatrique visant à étudier l'évolution clinique des enfants atteints de CMH (contenant des données prospectives et rétrospectives des enfants diagnostiqués avec une CMH depuis 1990) a trouvé une incidence annuelle de 4,7 pour 1 million. Dans ce registre, 855 patients atteints de CMH âgés moins de 18 ans ont été trouvés. Parmi ceux-ci, 8,7 % (n=74) avaient des troubles innés du métabolisme, 9,0 % (n=77) avaient des syndromes malformatifs, 7,5 % (n=64) avaient des troubles neuromusculaires et 74,2 % (n=634) avaient une CMH idiopathique. Les enfants atteints de CMH associée à des troubles innés du métabolisme et à des syndromes malformatifs ont une survie significativement réduite que les 2 autres groupes. Les patients atteints d'une CMH idiopathique diagnostiquée avant l'âge d'un an (n = 227) avaient une survie plus mauvaise à partir du moment du diagnostic que ceux diagnostiqués après l'âge d'un an (n = 407).¹³¹

Un registre australien similaire de 80 sujets atteints de CMH (diagnostiquée à l'âge de 0 à 10 ans entre le 1er janvier 1987 et le 31 décembre 1996) a identifié une affection sous-jacente syndromique, génétique ou métabolique chez 46 sujets (57,5 %). Il n'y a eu aucun cas de mort subite lors de la présentation. Une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche était présente chez 32 sujets (40 %) ; une obstruction à l'éjection du ventricule droit était présente dans 10 cas (12,5 %). L'absence de décès ou de transplantation était de 83 % 5 ans après la présentation et de 76 % 10 ans après la présentation.¹³²

Physiopathologie

La présence d'HVG accompagnée d'un désordre myofibrillaire et d'une fibrose entraîne un certain degré de dysfonction diastolique dans pratiquement tous les cas de CMH.¹³³ La dysfonction diastolique dans la CMH est secondaire à des troubles hémodynamiques, y compris une relaxation ventriculaire prolongée et non uniforme, une perte d'aspiration ventriculaire, diminution de la chambre de compliance et absorption anormale de calcium intracellulaire.¹³⁴

L'obstruction dynamique de la chambre de chasse du VG (LVOT :left ventricular outflow tract), définie comme un gradient LVOT ≥ 30 mm Hg,¹³⁵ est un déterminant d'une approche thérapeutique de la CMH. Le rétrécissement de la chambre de chasse du VG, par une hypertrophie septale ou un appareil mitral sous-valvulaire anormal, entraîne un flux turbulent qui « traîne » la valve mitrale redondante dans la chambre de chasse du VG, entraînant une régurgitation mitrale induite par le mouvement systolique antérieur (SAM). L'obstruction est associée à une augmentation de la morbidité cardiaque et la mortalité.¹³⁵ Cependant, l'obstruction de la chambre de chasse du VG dans la CMH est labile, variant avec les fluctuations de l'état du volume, l'activité nerveuse autonome, la variation diurne, la pharmacothérapie, l'exercice, l'anesthésie générale, l'état de conscience et la position physique, même au cours d'une seule évaluation diagnostique.¹³⁶

La CMH non obstructive a généralement un pronostic favorable, avec des symptômes résultant de la dysfonction diastolique, de grandes séries démontrent la survie similaire aux populations du même âge et du même sexe.^{137,138} L'exception est la « burned out » CMH, phase terminale de la maladie de mauvais pronostic, caractérisée par une fibrose myocardique, dysfonction systolique, amincissement des parois, dilatation de la cavité et hypertension pulmonaire secondaire.¹³⁶

Clinique

Malgré la présence d'une morphologie et d'une histopathologie ventriculaires même nettement anormales, la fonction contractile (systolique) dans la cardiomyopathie hypertrophique est généralement excellente et peut souvent apparaître supranormale. Pourtant, la plupart des personnes touchées développent des symptômes légers à modérés de dyspnée et de douleur thoracique (angine de poitrine) dus à une altération de la relaxation diastolique du cœur hypertrophique. De plus, les patients sont à risque d'insuffisance cardiaque, d'arythmies auriculaires et ventriculaires et de mort subite. Aux États-Unis, la cardiomyopathie hypertrophique non reconnue est la cause la plus fréquente de mort subite chez les athlètes.¹²⁸

Le diagnostic de CMH chez les nourrissons est souvent porté à l'attention lors de l'évaluation d'un souffle cardiaque, d'un électrocardiogramme anormal ou de symptômes d'insuffisance cardiaque congestive (en présence de cavités ventriculaires non dilatées et de contractilité ventriculaire gauche normale ou augmentée), notamment une dyspnée, une mauvaise alimentation, une transpiration excessive et un retard de croissance,¹³⁹ ces symptômes surviennent généralement en présence d'une fonction systolique ventriculaire gauche globale hyperkinétique avec obstruction de la voie d'éjection ventriculaire gauche (et

souvent concomitante à droite) et d'une altération de la performance diastolique du ventricule gauche.¹⁴⁰ Les enfants plus âgés sont généralement référés pour évaluation des symptômes (douleur thoracique, palpitations, arythmie, syncope et intolérance à l'exercice), anomalies de l'ECG ou souffle cardiaque, ou dans le cadre du dépistage des membres de la famille d'un parent atteint de CMH.

Le souffle typique ausculté dans la CMH, est un souffle systolique crescendo-decrescendo bruyant qui est situé le long du bord sternal gauche, et irradie vers le cou. Le souffle est généralement plus fort avec des manœuvres qui diminuent la précharge du ventricule gauche (VG), comme la position debout et une manœuvre de Valsalva.¹⁴¹

La présence de symptômes d'insuffisance cardiaque, de syncope, des arythmies ou de mort subite avortée constitue des modes de présentation plus inquiétants et est associée à un plus grand risque de mauvais pronostic.¹⁴²

L'hétérogénéité de la présentation clinique, la variabilité quotidienne de la sévérité des symptômes et le grand nombre de diagnostics différentiels peut entraîner une méconnaissance de la maladie ou un diagnostic tardif.

La dyspnée est le résultat de pressions de remplissage élevées du cœur gauche, de la dysfonction diastolique, l'obstruction des voies d'éjection, la régurgitation mitrale et l'ischémie myocardique.¹⁴³ Les mécanismes de l'ischémie comprennent une augmentation de la demande (HVG), une réduction de l'apport sanguin du myocarde (obstruction de la chambre de chasse du VG, compression des vaisseaux intra-myocardiques), réponse vasomotrice anormale, et remodelage vasculaire.¹⁴⁴

Électrocardiographie

Des résultats ECG anormaux sont présents chez 75 à 95 % des patients atteints de CMH et sont généralement associés à une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG). Une étude faite chez 448 patients atteints de CMH a montré des corrélations significatives mais relativement faibles entre l'épaisseur maximale de la paroi VG et le voltage ECG : $r = 0,295$ ($p < 0,01$) pour la somme des voltages des ondes R et S dans les 12 dérivations, $r = 0,254$ ($p < 0,01$) pour l'onde R ou S maximale dans n'importe quelle dérivation, et $r = 0,210$ ($p < 0,01$) pour la somme de SV(1) (ou SV(2)) et RV(5) (ou RV(6)).¹⁴⁵

Bien que ces résultats ne soient pas universellement présents chez les personnes atteintes de CMH, et certainement pas spécifiques à la CMH, ils peuvent signaler la nécessité d'une évaluation plus approfondie. Chez les patients ayant des antécédents familiaux de CMH, l'HVG sur l'ECG peut signaler une hypertrophie imminente qui peut ne pas encore être évidente à l'échocardiogramme.¹⁴⁶

Les ondes Q pathologiques et les anomalies de repolarisation sont très spécifiques et sont souvent présentes chez les enfants présentant des mutations du gène de la protéine du sarcomère avant le développement de l'hypertrophie VG échocardiographique.¹⁴⁷

Echocardiographie

L'échocardiographie transthoracique reste le pilier de l'imagerie cardiaque dans la CMH. Une évaluation organisée est essentielle, comme indiqué ci-dessous.

Poser le diagnostic : Le diagnostic de la CMH est généralement posé par échocardiographie. La CMH est marquée par une hypertrophie inexpliquée du VG, définie par une épaisseur > 15 mm chez l'adulte et > 2 z-scores chez l'enfant.¹⁴¹ Classiquement, le schéma d'hypertrophie est asymétrique, affectant plus d'un segment cardiaque, et affectant préférentiellement le septum interventriculaire antérieur.¹⁴⁸ Cependant, le schéma de l'HVG est assez hétérogène, et il peut être présent dans pratiquement n'importe quel segment VG, y compris la paroi libre du VG, l'hypertrophie isolée de l'apex du VG et l'hypertrophie concentrique de l'ensemble du VG.^{148,149}

Démontrer la gravité et la distribution de l'HVG : L'HVG est la marque de fabrique du diagnostic de CMH. La sévérité de l'HVG joue un rôle important dans la prise de décision en matière de pronostic et d'évaluation du risque de mort subite. Une augmentation progressive du risque de mort subite est associée à une épaisseur de paroi croissante, avec un seuil de 30 mm en tant qu'hypertrophie « massive ». ¹⁵⁰ Définie à partir d'une vue grand axe, la morphologie septale est classée en sigmoïde, courbe inversée, neutre ou apicale. La CMH apicale, autrefois considérée comme une variante « bénigne » de la CMH, a des résultats équivalents à ceux d'autres morphologies.^{151,152} La forme septale guide l'approche et le type de thérapie de réduction septale (SRT:septal reduction therapy). Si la morphologie septale ou la gravité de l'HVG n'est pas claire, une imagerie de contraste doit être administrée. On privilégie l'utilisation d'un produit de contraste pour tous les patients atteints d'une CMH apicale pour évaluer les anévrismes apicaux, conformément aux lignes directrices.¹⁵³ L'évaluation du strain myocardique (déformation du tissu myocardique) fournit des informations supplémentaires sur la mécanique du myocarde et permet de les distinguer des phénocopies telles que l'amylose cardiaque.¹⁵⁴

Caractéristiques de la valve mitrale et de l'appareil sous-valvulaire et hémodynamique mitrale : Les anomalies de la valve mitrale et de l'appareil mitral sont courantes dans la CMH, avec des feuillets plus longs que ceux des patients témoins, indépendamment de l'épaisseur de la paroi ou de l'indice de masse. De nombreuses anomalies du muscle papillaire ont été décrites.¹⁵⁴ Dans l'obstruction de la chambre de chasse du VG, le mouvement systolique antérieur de la valve mitrale produit un jet de régurgitation dynamique, excentrique et dirigé vers l'arrière. D'autres mécanismes de régurgitation doivent également être contemplés, surtout si le jet n'est pas dirigé vers l'arrière. L'échocardiographie transœsophagienne doit être envisagée si le mécanisme n'est pas clair,¹⁵³ car une pathologie mitrale intrinsèque peut altérer l'approche thérapeutique. Les interventions de la valve mitrale sont rarement nécessaires pendant la myectomie (<4%), bien que dans certaines cohortes, les procédures concomitantes de la valve mitrale soient plus courantes.¹⁵⁴

Évaluer l'obstruction : La nature dynamique de l'obstruction de la chambre de chasse du VG dans la CMH ajoute de la complexité à l'évaluation de l'imagerie. Une approche systématique de la provocation doit être utilisée. Toutes les manœuvres peuvent être nécessaires pour provoquer une obstruction dynamique chez les patients symptomatiques.¹⁵⁵ Le gradient LVOT instantané maximal à l'échocardiographie a une excellente corrélation avec l'évaluation du gradient pic à pic lors du cathétérisme cardiaque. L'obstruction peut survenir au niveau ventriculaire médian ou avec plusieurs niveaux d'obstruction.¹⁵⁴

Évaluer la dysfonction diastolique : Les mesures échocardiographiques conventionnelles de la fonction diastolique, telles que l'indice du volume auriculaire gauche, présentent une large dispersion dans leur relation avec les pressions auriculaires gauches évaluées de manière invasive, de sorte qu'il n'est pas possible de prédire avec précision les pressions de remplissage pour un individu donné.¹³⁴ Les conséquences d'un dysfonctionnement diastolique, telles que l'hypertension pulmonaire, sont associées à une moins bonne survie.¹⁵⁰

IRM Cardiaque :

Tous les patients avec une CMH suspectée ou connue doivent subir au moins une IRM cardiaque, étant donné son rôle multiforme dans le diagnostic, la stratification du risque et le traitement.¹⁵⁶ Il a été démontré que l'IRM permet de prédire avec plus de précision le degré d'hypertrophie du ventricule gauche, et qu'elle est capable de diagnostiquer l'HVG chez certains patients dont on pensait auparavant que la morphologie du ventricule gauche était normale, et de diagnostiquer une hypertrophie extrême du ventricule gauche chez certains patients dont on pensait auparavant que l'hypertrophie du ventricule gauche était moins extrême.¹⁵⁹

L'IRM cardiaque offre des avantages distincts par rapport à l'échocardiographie, avec une résolution spatiale supérieure et une évaluation volumétrique précise de toutes les cavités cardiaques. De plus, les images sont indépendantes de l'habitus corporel, de la géométrie de la paroi thoracique et de la maladie pulmonaire parenchymateuse, qui limitent les fenêtres acoustiques échocardiographiques. Le manque de portabilité, de moyens et d'accessibilité pour le patient peut limiter son utilisation. Le produit de contraste à base de gadolinium, nécessaire à la LGE (late gadolinium enhancement), est contre-indiqué dans l'insuffisance rénale, compte tenu du risque de fibrose systémique néphrogénique.

Le calcul de la masse du VG par l'IRM est effectué par traçage direct des frontières myocardiques et ne dépend pas des hypothèses géométriques utilisées en échocardiographie. Bien que l'échocardiographie de contraste puisse détecter les anévrismes apicaux, qui augmentent le risque d'arythmies ventriculaires et de thrombus intracardiaque,¹⁵⁴ l'IRM cardiaque permet une meilleure identification.¹⁵²

La plus grande valeur additive de l'IRM cardiaque pour la CMH est peut-être la caractérisation des tissus. Des séquences telles que l'annulation myocardique et l'évaluation du T2* permettent d'exclure des phénomènes tels que l'amylose cardiaque et l'hémochromatose.¹⁵⁴ Les séquences LGE fournissent une définition in vivo de la fibrose myocardique.¹⁵⁸ Un LGE étendu laisse présager un pronostic défavorable dans la CMH, avec de multiples études démontrant des corrélations avec une épaisseur de paroi accrue, des preuves d'ischémie aux tests d'effort, une réduction de la fraction d'éjection, une tachycardie ventriculaire (TV) non soutenue et la mortalité.^{157,158} Dans une vaste étude prospective internationale, une relation a été mise en évidence entre le LGE en pourcentage de la masse ventriculaire gauche et le risque de mort subite chez les patients adultes atteints de CMH. L'étendue du LGE était associée à un risque accru de mort subite même après ajustement des autres variables pertinentes de la maladie. Un LGE ≥ 15 % de la masse du ventricule gauche a multiplié par deux le risque de mort subite chez les patients considérés

par ailleurs comme à faible risque, avec une probabilité estimée de mort subite de 6 % à 5 ans. L'absence de LGE était associée à un risque plus faible de mort subite. L'étendue du LGE prédisait également le développement d'une CMH au stade terminal avec dysfonction systolique.¹⁵⁷ L'incidence et les implications cliniques du LGE chez les enfants atteints de CMH n'ont, néanmoins, pas été spécifiquement étudiées.

Etiologies

Une grande variété de causes et d'associations ont été décrites pour la CMH. Pour beaucoup, y compris la CMH sarcomérique, l'association est variable, et tous les individus avec le substrat pathogénique potentiel ne manifestent pas le phénotype. Les catégories pathogénétiques comprennent les CMH sarcomériques, les syndromiques, les troubles du métabolisme du glycogène et des acides gras, le stockage lysosomal, les anomalies mitochondriales et les nourrissons de mères atteintes de diabète sucré. Ces causes sont discutées individuellement ci-dessous. Un grand nombre d'autres associations de maladies ont été signalées, principalement sous forme de rapports de cas. Compte tenu de l'absence d'expérience suffisante pour savoir si ces associations coexistent avec la CMH par hasard ou comme le résultat d'une relation causale, elles ne sont pas incluses ici.¹⁶⁰

Coexistence de CMH et de cardiopathie congénitale

La cardiopathie congénitale est parfois une caractéristique de certains syndromes associés à la CMH, comme le syndrome de Noonan, dans lequel la sténose pulmonaire valvulaire et le phénotype de la CMH sont généralement observés indépendamment ou ensemble. Par conséquent, l'hypertrophie extrême est attribuée à la cardiomyopathie, et non à l'anomalie hémodynamique liée à la sténose pulmonaire.¹⁶⁰ Plusieurs rapports de cas décrivent le phénotype de CMH en association avec un canal atrio-ventriculaire complet et parfois avec d'autres formes de cardiopathie congénitale. Dans ces cas, l'association n'a pas été suffisamment commune pour exclure une association fortuite ; par conséquent, ils sont considérés comme sans lien de causalité.

CMH sarcomérique

La CMH sarcomérique est la présence d'un phénotype morphofonctionnel répondant aux critères de la CMH en présence d'une mutation sarcomérique pathogène (causative) ou probablement pathogène. À proprement parler, la présence à la fois d'une mutation sarcomérique pathogène et des caractéristiques morphofonctionnelles de la CMH sur la base de l'imagerie et de l'évaluation fonctionnelle est nécessaire pour répondre à la définition de la CMH sarcomérique, malgré la pratique courante de classer les patients sans manifestations extracardiaques comme ayant une CMH sarcomérique, même en l'absence d'une mutation pathogène définie. La CMH idiopathique est diagnostiquée quand aucune cause génétique ou autre n'est connue après une évaluation minutieuse d'une liste de diagnostics différentiels pertinents. Le terme de CMH familiale est également couramment utilisé comme synonyme de CMH sarcomérique en raison du mode de transmission typiquement autosomique dominant de cette maladie. Néanmoins, actuellement, 40 à 50 % des individus répondant aux critères de diagnostic phénotypique sont négatifs pour une cause génétique, une cause non sarcomérique reste donc possible.¹⁶⁰ Les résultats et la

thérapie pour les individus à génotype négatif restent en grande partie les mêmes que pour ceux dont la cause génétique est définie, comme on pourrait s'y attendre pour une maladie dans laquelle le phénotype est le déterminant le plus important du résultat.

Les gènes regroupés sous le terme sarcomérique ont évolué au cours du temps, n'incluant initialement que les gènes codant pour 8 des protéines du myofilament (MYH7, MYL2, MYL3, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, TPM1 et ACTC1). Cependant, lorsque le même phénotype morphofonctionnel s'est avéré associé à des défauts dans les gènes codant pour d'autres protéines sarcomériques, dans les protéines du disque Z (telles que CSRP3 et ACTN2), et par la suite dans les protéines de signalisation du calcium (telles que PLN), le terme « CMH sarcomérique » a été élargi pour inclure également ces domaines.¹⁶⁰

Malgré le grand nombre de gènes et de mutations identifiés comme étant à l'origine de la CMH sarcomérique, les mécanismes moléculaires conduisant au phénotype restent incertains. La majorité des hypothèses soutient que les mutations de gain de fonction sont la cause principale. Des mutations dans la même famille de gènes sarcomériques sont associées à la fois à la CMD (hypocontractile) et à la CMH. Un mécanisme proposé est que les mutations qui altèrent la génération de tension sarcomérique dépendante du calcium entraînent le phénotype de CMD, tandis que celles qui améliorent le développement de la tension sont associées à la CMH.¹⁶¹ Cependant, la CMH a également été associée à une diminution de la capacité de génération de force contractile et à une augmentation ou une diminution de la sensibilité au calcium. Cette association a conduit à l'hypothèse que le phénotype de CMH est secondaire à un déséquilibre fonctionnel entre les myocytes individuels en raison de l'expression aléatoire d'allèles mutants et de type sauvage.¹⁶² Cette hypothèse explique potentiellement le désordre myocardique couramment observé dans la CMH sarcomérique, qui est plus difficile à expliquer sur la base d'un comportement purement de gain de fonction ; Au sein du réseau cellulaire du myocarde, le déséquilibre fonctionnel avec une génération de force inégale entre les cardiomyocytes adjacents entraînera des distorsions des cardiomyocytes et des cellules non myocytaires. Certaines de ces cellules seront trop étirées ou déformées par des cardiomyocytes générant une force plus importante et se contractant eux-mêmes de manière excessive. De telles distorsions pourraient non seulement provoquer un désordre des cardiomyocytes et des myofibrilles, mais aussi déclencher une signalisation induite par l'étirement, par exemple la signalisation Tgf- β 14, conduisant au développement de la fibrose interstitielle et de l'hypertrophie.¹⁶²

À l'heure actuelle, aucune explication de la façon dont une telle gamme de mutations génétiques peut entraîner un phénotype uniforme n'est uniformément acceptée.

Le diagnostic de la CMH sarcomérique repose sur l'identification d'une mutation sarcomérique pathogène ou probablement pathogène connue pour être associée au phénotype de la CMH chez un individu qui répond aux critères morphofonctionnels de la CMH. Sans test génétique confirmant une cause sarcomérique, certaines caractéristiques de la CMH sarcomérique conduisent généralement à supposer qu'il s'agit du diagnostic. La maladie n'a pas de manifestations extracardiaques autres que celles qui représentent ses conséquences physiologiques telles que les résultats associés à l'insuffisance cardiaque. Bien que de nombreuses formes non sarcomériques de CMH manifestent des anomalies primaires extracardiaques, toutes ne le font pas. Par conséquent, l'absence de

manifestations extracardiaques ne peut pas être utilisée comme critère diagnostique définitif. Le phénotype cardiaque de la CMH sarcomérique est similaire à celui de nombreuses autres formes de CMH, y compris une variation régionale substantielle de l'épaisseur de la paroi ventriculaire, une fonction ventriculaire globale qui est généralement normale ou hyperkinétique et autres anomalies cardiaques structurelles, y compris des fixations anormales de la valve mitrale, un allongement du feuillet mitral et des cryptes myocardiques.¹⁶⁰

CMH causée par des maladies infiltrantes et autres maladies non sarcomériques

Au-delà des mutations des gènes du sarcomère, de nombreuses causes de CMH sont souvent identifiées chez les enfants et les jeunes adultes. Ces formes secondaires de CMH comprennent les troubles de stockage, les maladies infiltrantes et d'autres causes métaboliques. Ces troubles partagent tous le phénotype commun d'un ventricule hypertrophié, non dilaté sans cause hémodynamique, ainsi que le risque de progression clinique vers une insuffisance cardiaque. L'identification de ces diverses origines est importante pour orienter le traitement et le pronostic spécifiques à la maladie.

CMH causée par les glycoséses (GSDs)

Les GSD sont des troubles innés du métabolisme avec un stockage ou une utilisation anormal(e) du glycogène. Ceux qui sont le plus souvent associés à un phénotype de CMH comprennent la GSD de type II (maladie de Pompe), la maladie de Danon (anciennement appelée GSD de type IIb) et la cardiomyopathie PRKAG2. La GSD de type III (maladie de Cori-Forbes) peut également se présenter avec la CMH.¹⁶⁰

La maladie de Pompe est une maladie autosomique récessive causée par un déficit de l'activité α -1,4 glucosidase. Des formes infantiles, juvéniles et adultes ont été décrites, la forme infantile étant la plus susceptible de se manifester par une hypertrophie cardiaque précoce et sévère.¹⁶⁰ Un diagnostic de maladie de Pompe doit être suspecté chez tout nourrisson qui présente une cardiomégalie massive, des signes électrocardiographiques caractéristiques (intervalle PR court, voltages QRS importants) et une hypotonie associée, d'autres symptômes fréquents de la maladie sont la faiblesse musculaire, la détresse respiratoire, les infections respiratoires, les difficultés d'alimentation et le retard de croissance.¹⁶³ Le dépistage néonatal de l'activité de l'enzyme GAA effectué dans de nombreux États Américains peut conduire à l'identification pré-symptomatique de toutes les formes de la maladie, avec confirmation ultérieure par des tests enzymatiques et génétiques répétés. L'évaluation clinique des nourrissons suspectés atteints de maladie de Pompe doit inclure les concentrations urinaires d'hexose tétrasaccharide et de créatine kinase, ainsi qu'un ECG et un échocardiogramme.¹⁶⁰

La maladie de Danon est un trouble musculaire de transmission dominante liée à l'X causé par des anomalies du gène LAMP2, une protéine principale de la membrane lysosomale, il s'agit du premier exemple de cardiopathie-myopathie humaine causée par des mutations dans une protéine structurale lysosomale plutôt que dans une protéine enzymatique, La caractéristique pathologique de la maladie est la présence de vacuoles intracytoplasmiques contenant du matériel autophagique et du glycogène dans les cellules des muscles

squelettiques et cardiaques.¹⁶⁴ Les manifestations les plus importantes de la maladie de Danon sont la CMH, la myopathie squelettique et les difficultés intellectuelles légères. Un modèle de pré-excitation de Wolf-Parkinson-White sur l'ECG est également fréquemment observé dans la maladie de Danon et l'association CMH, myopathie squelettique et WPW est caractéristique de la maladie.¹⁶⁵ Les hommes ont tendance à présenter une atteinte cardiaque plus précoce et plus grave que les femmes, bien que les femmes atteintes de la maladie de Danon puissent certainement présenter un début précoce, avec un phénotype hypertrophique ou dilaté. Étant donné la progression relativement rapide de la maladie et l'implication fréquente d'arythmies réfractaires au traitement, la suspicion précoce de maladie de Danon doit être confirmée par le test génétique LAMP2 dans la mesure du possible.¹⁶⁰

Des mutations dans le gène du PRKAG2 provoquent une accumulation de glycogène et une hypertrophie cardiaque, ainsi que des anomalies électrophysiologiques ; Une cardiomyopathie PRKAG2 doit être suspectée chez toute personne présentant la triade classique CMH, pré-excitation ventriculaire (WPW) et maladie progressive du tissu de conduction cardiaque (PCCD). Le diagnostic est confirmé par des tests génétiques.¹⁶⁶

CMH causée par les maladies de surcharge lysosomale

Les maladies de surcharge lysosomale sont un groupe hétérogène de maladies héréditaires caractérisées par l'accumulation de macromolécules non digérées ou partiellement digérées, conduisant à un dysfonctionnement cellulaire et à une organomégalie. Les formes qui causent le plus souvent la CMH comprennent la mucopolysaccharidose (MPS), la mucopolipidose et la sphingolipidose.¹⁶⁰

Les mucopolysaccharidoses sont causés par l'absence d'enzymes fonctionnelles qui contribuent à la dégradation des glycosaminoglycanes (GAG). Le dépôt systémique progressif des GAG entraîne un dysfonctionnement de plusieurs organes qui varie selon la GAG déposée et la ou les mutations enzymatiques spécifiques présentes. L'atteinte cardiaque a été signalée dans tous les syndromes MPS et constitue une caractéristique commune et précoce, en particulier chez les personnes atteintes de MPS I, II et VI. La mucopolysaccharidose I (syndrome de Hurler ou déficit en α -liduronidase) est une affection de transmission autosomique récessive, tandis que la mucopolysaccharidose II (syndrome de Hunter ou déficit en iduronate sulfatase) est une affection de transmission récessive liée à l'X.¹⁶⁷ Les deux sont caractérisées par une petite taille, un faciès grossier, des changements squelettiques et une CMH. Les anomalies cardiaques observées peut-être encore plus fréquemment que l'hypertrophie sont des anomalies valvulaires résultant d'un dépôt de glycosaminoglycanes dans les tissus valvulaires. Le diagnostic est étayé par des concentrations urinaires élevées de glycosaminoglycanes et est confirmé par des tests génétiques.¹⁶⁰

La mucopolipidose qui provoque le plus souvent une CMH est de type II (I-cell disease). Cette maladie de transmission autosomique récessive est causée par un déficit en N acétylglucosamine-1-phosphotransférase, entraînant une sécrétion d'hydrolase acide dans le plasma plutôt qu'une incorporation lysosomale.¹⁶⁰ La maladie est caractérisée histologiquement par la présence des I-cells, qui sont des fibroblastes avec des corps

d'inclusion. Les caractéristiques cliniques autres que la CMH comprennent un faciès grossier, une peau épaissie, des anomalies orthopédiques (y compris une dysostose multiplex) et des anomalies valvulaires (y compris un épaissement mitral avec régurgitation). Les tests de diagnostic comprennent les concentrations urinaires élevées d'oligosaccharides et d'hydrolase lysosomale plasmatique, ainsi que des tests moléculaires pour les variantes du gène GNPTAB.¹⁶⁰

La maladie d'Anderson-Fabry (également appelée maladie de Fabry) est une sphingolipidose de transmission récessive liée à l'X causée par des mutations du gène codant pour l'enzyme lysosomale α -galactosidase A. Le déficit de l'activité α -galactosidase A qui en résulte entraîne une accumulation intra-lysosomale de glycosphingolipides neutres, principalement le globotriaosylcéramide (glycosphingolipide ubiquitaire de l'organisme), dans divers systèmes organiques. La maladie se caractérise par des manifestations cliniques progressives et un décès prématuré dû à une insuffisance rénale, un accident vasculaire cérébral et une cardiopathie.¹⁶⁸ Les signes et symptômes de cette maladie multiorganique peuvent survenir chez les adolescents, généralement sous forme d'angiokératomes et de douleurs gastro-intestinales. L'atteinte cardiaque comprend une hypertrophie concentrique, le plus souvent identifiée au cours des quatrième et cinquième décennies de la vie, cependant, des anomalies cardiaques subtiles peuvent être détectées même chez les enfants.¹⁶⁰

L'hypertrophie ventriculaire progressive est la manifestation cardiaque classique de la maladie, à mesure que la maladie progresse, les anomalies interstitielles et la fibrose myocardique de remplacement deviennent importantes entraînant un dysfonctionnement diastolique et une insuffisance cardiaque avec une fonction systolique initialement préservée et plus tard une dilatation ventriculaire avec un dysfonctionnement systolique.¹⁶⁸

L'atteinte valvulaire est moins fréquente mais peut entraîner une insuffisance ou une sténose. Une hypertension systémique peut survenir chez les adultes atteints d'insuffisance rénale. Un diagnostic peut être confirmé chez les patients de sexe masculin en testant l'activité enzymatique de la galactosidase-A. Une analyse mutationnelle du gène GLA est nécessaire pour la confirmation chez les patientes.¹⁶⁰

CMH syndromique

La CMH se produit dans une variété de troubles et de syndromes cliniques qui se présentent dans la période néonatale ou la petite enfance. Des anomalies cardiovasculaires supplémentaires, telles qu'une sténose de la valve pulmonaire, une dysplasie de la valve mitrale et des anomalies du septum auriculaire et ventriculaire, peuvent survenir chez les enfants atteints du syndrome de Noonan et de troubles similaires.¹⁶⁰ Le syndrome de Noonan est une maladie de transmission autosomique dominante qui se manifeste par des caractéristiques dysmorphiques caractéristiques, notamment une petite taille, retard de développement, hypertélorisme, cou palmé, fentes palpébrales inclinées vers le bas et ptosis.¹⁶⁰ Des mutations dans plusieurs gènes sont liées au syndrome de Noonan et aux troubles associés. Les tests génétiques peuvent être utiles pour le diagnostic lorsque des caractéristiques phénotypiques sont présentes.¹⁶⁰ La prévalence de la CMH dans le syndrome de Noonan est $\approx 22\%$, et environ la moitié de ces patients sont diagnostiqués à l'âge de 6 mois, beaucoup plus tôt que les enfants atteints de CMH non syndromique, Le syndrome de Noonan et la CMH coexistent fréquemment avec des malformations

cardiaques structurelles, alors que ce n'est pas le cas pour la CMH non syndromique ; leurs histoires naturelles peuvent donc être différentes.^{160,169} En comparant les données de 74 enfants atteints de syndrome de Noonan et d'une CMH avec celle de 792 enfants atteints d'une CMH idiopathique ou familiale isolée, les patients atteints du syndrome de Noonan et d'une CMH sont plus susceptibles de présenter une insuffisance cardiaque congestive (24 % contre 9 %), d'avoir une obstruction de la chambre de chasse du VG (30 % contre 9 %) et d'avoir un taux de mortalité plus élevé à 3 ans (26 % contre 11 %).¹⁷⁰ D'autres syndromes tels que le syndrome de Noonan avec plusieurs lentigos (anciennement appelé syndrome de LEOPARD) sont également associés à la CMH. De multiples taches cutanées brunes (café au lait) se développent sur le visage, le cou et le tronc des patients atteints de cette maladie. Dans une petite cohorte de 26 patients, 19 (73 %) ont présenté des anomalies électrocardiographiques. Une hypertrophie du ventricule gauche (VG) était présente chez 19 patients également (73%), dont 9 avec des obstructions de la chambre de chasse du VG.¹⁷¹ La CMH est également fréquente dans le syndrome de Costello, survenant chez plus de la moitié des patients diagnostiqués. Semblable au syndrome de Noonan, l'hypertrophie septale asymétrique est la morphologie typique et une obstruction de la chambre de chasse du VG peut survenir. Ce trouble survient rarement, mais l'incidence de la CMH est élevée (44 %).¹⁶⁰ D'autres troubles et syndromes rares dans lesquels la CMH survient comprennent le syndrome de Donohue, le syndrome de Sawyer et le syndrome de BeckwithWiedemann.¹⁶⁰

CMH secondaire à l'ataxie de Friedreich

L'ataxie de Friedreich est une maladie autosomique récessive causée le plus souvent par des expansions répétées des trinuécléotides GAA dans le gène FXN. Cette expansion provoque une déficience en frataxine, une protéine impliquée dans l'homéostasie du fer mitochondrial et cellulaire. L'ataxie de Friedreich doit être suspectée chez les enfants présentant une ataxie progressive, absence de réflexes et HCM. Des arythmies et des DCM sont parfois observés, plus fréquemment à l'âge adulte.¹⁶⁰

CMH secondaire aux troubles d'oxydation des acides gras

De nombreux troubles d'oxydation des acides gras peuvent être associés à la CMD ou à la CMH. L'affection qui semble être principalement liée à la CMH est le déficit en acyl-coA déshydrogénase des acides gras à chaînes très longues. La CMH peut être complètement réversible avec une gestion métabolique adéquate.¹⁶⁰

CMH secondaire à l'hyperinsulinisme

La cardiomyopathie qui résulte de la surproduction d'insuline survient uniquement chez les nouveau-nés. L'hyperinsulinisme peut être divisé en primaire et secondaire. Dans les deux formes, il est considéré comme une cardiomyopathie congénitale.

Dans l'hyperinsulinisme primaire, les cellules bêta des îlots du pancréas peuvent prendre une transformation adénomateuse focale, une hyperplasie ou un hyperfonctionnement diffus, entraînant une surproduction d'insuline.¹⁷² Les nouveaux nés et les nourrissons de moins d'un an présentent une hypoglycémie sévère et peuvent développer des convulsions, une hypothermie, une hypotonie et une léthargie. Ces bébés ont tendance à être gros pour

l'âge gestationnel, mais ne sont pas nécessairement macrosomiques. Certains répondent au traitement médical et beaucoup nécessitent une pancréatectomie partielle ou totale. Une seule grande étude bien décrite a été réalisée sur la cardiomyopathie associée à l'hyperinsulinisme ; Dans cette étude portant sur 68 nouveaux nés et nourrissons de moins de 3 mois atteints de cette maladie, 58 ont nécessité une pancréatectomie pour une maladie diffuse (n=28) ou focale (n=30), 10 étaient sensibles au diazoxide. Vingt-cinq 25 ont eu des échocardiogrammes après des signes de détresse respiratoire, des radiographies thoraciques anormales, des souffles ou des arythmies. Sur ces 25, 10 ont été diagnostiqués comme ayant une CMH. Tous ont été traités pour hyperinsulinisme et leur CMH a été résolue.¹⁷³

Dans l'hyperinsulinisme secondaire, les nourrissons ne sont pas présumés présenter des anomalies histologiques du pancréas, mais ils ont une surproduction d'insuline en réponse à l'hyperglycémie due au diabète sucré maternel ou gestationnel. Ces nourrissons sont très grands pour l'âge gestationnel et présentent une hypoglycémie. Cependant, leur hypoglycémie peut être contrôlée par une perfusion de dextrose et les praticiens sont généralement conscients de leur état, compte tenu des soins prénatals de la mère.¹⁶⁰

La première description de la CMH dans l'hyperinsulinisme secondaire a été rendue possible par l'échocardiographie en mode M. Un mouvement antérieur systolique de la valve mitrale a également été identifié chez ces nourrissons. Des rapports isolés de détérioration cardiaque clinique avec l'utilisation de la digoxine et de furosémide, par opposition à une amélioration avec le propranolol, ont été publiés au cours de cette première période.¹⁷⁴ Des études supplémentaires ont vérifié que de nombreux nourrissons présentaient une hypertrophie « asymétrique » impliquant principalement le septum interventriculaire, une hypertrophie du ventricule droit et Obstruction dynamique des voies d'éjection du ventricule gauche ou du ventricule droit.¹⁷⁵ Les nourrissons peuvent également présenter des signes et des symptômes d'IC, notamment un faible débit cardiaque. La gravité du diabète sucré maternel et la présence d'une obstruction des voies d'éjection étaient respectivement associées au degré d'hypertrophie ventriculaire gauche et à la présence d'une insuffisance cardiaque. Des études ultérieures suggèrent que le diabète sucré de type 1 ou 2 maternel peut être associé à un risque plus élevé de CMH que le diabète sucré gestationnel. De toute évidence, l'identification du diabète sucré maternel et la surveillance glycémique sont importantes et aideront à prendre en charge le nouveau-né. Bien que ces nourrissons puissent présenter une insuffisance cardiaque, la CMH se résout au cours de la première année de vie, souvent beaucoup plus tôt.¹⁶⁰

CMH dans l'acromégalie :

L'acromégalie est une maladie rare résultant d'une sursécrétion d'hormone de croissance par un adénome de l'hypophyse. Le dérèglement métabolique du métabolisme des glucides avec hyperinsulinisme et intolérance au glucose est à la base des anomalies multisystémiques qui incluent le système cardiovasculaire. Les manifestations cliniques incluent une hypertrophie de la tête, des mains, des pieds, de la poitrine, du thorax et du cœur. Lors de périodes prolongées d'excès d'hormone de croissance, une hypertension, une maladie coronarienne et une hypertrophie cardiaque peuvent survenir. Même dans des périodes d'excès plus courtes, une hypertrophie du VG peut se développer. Ces

changements sont réversibles lorsque l'affection endocrinienne est traitée. Sans acromégalie, la question de savoir si l'administration d'hormone de croissance recombinante pour une petite taille sans déficit en hormone de croissance a des effets cardiovasculaires cliniquement importants est controversée.¹⁶⁰

Stratification du risque de la mort cardiaque subite

La mort cardiaque subite et le décès par insuffisance cardiaque sont les complications les plus redoutées de la CMH. En tant que cause la plus fréquente de décès chez les jeunes athlètes, la CMH est une source constante d'inquiétude pour les parents, les entraîneurs, les enseignants et la communauté médicale.¹⁴¹ La mort subite résulte d'arythmies ventriculaires causées par une hyperactivité autonome secondaire à une obstruction de la chambre de chasse du VG, une ischémie microvasculaire, une fibrose myocardique et un désordre myocytaire.¹⁵⁴ Il est communément admis que les patients atteints de CMH présentant des tachyarythmies ventriculaires soutenues et/ou une mort cardiaque subite avortée doivent recevoir un défibrillateur cardiaque implantable (DCI) (prévention secondaire ; une indication de classe I dans les directives de l'American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association (AHA) et une recommandation tout aussi forte dans les directives de la Société européenne de cardiologie (ESC)).¹⁵⁴ Les facteurs de risque de mort subite ont été largement étudiés chez les adultes et constituent la base des directives concernant le moment où il convient de placer un DCI pour la prévention primaire de la mort subite. Ces facteurs de risque comprennent des antécédents familiaux de mort subite liée à la CMH, une hypertrophie ventriculaire gauche extrême (30 mm), une tachycardie ventriculaire non soutenue, une syncope récente inexplicée et une réponse hypotensive ou atténuée de la pression artérielle à l'exercice.¹⁴¹

Dans la population adulte, il existe des données en faveur de l'implantation d'un DAI en présence d'un seul des facteurs de risque susmentionnés, bien que la décision d'implanter un DAI doit toujours être prise en fonction du contexte clinique du patient, de son espérance de vie globale et de sa tolérance aux effets secondaires indésirables.

La décision de placer un DAI est un véritable casse-tête dans la population pédiatrique. D'une part, le décès dû à la CMH est rare avant l'adolescence, et lorsqu'il survient, il s'agit généralement d'un décès lié à une insuffisance cardiaque.^{139,176} D'autre part, la CMH est la cause la plus fréquente de mort cardiaque subite chez les jeunes athlètes, et le nombre d'années gagnées dans un épisode de mort subite évitée est plus élevé chez les enfants que chez les adultes. Il est donc recommandé, depuis la 36e Conférence de Bethesda, de restreindre l'accès des patients atteints de CMH à l'athlétisme de compétition afin de réduire le risque de mort subite inattendue.¹⁷⁷

Traitement

Ajustement du mode de vie

Quel que soit le statut des symptômes, une optimisation du mode de vie est recommandée lors du diagnostic de CMH. L'éducation du patient est fondamentale pour le traitement, car il y a souvent des idées fausses. Les recommandations actuelles des lignes directrices de

l'ACCF/AHA encouragent les activités aérobiques de faible intensité pour atteindre et maintenir la santé cardiovasculaire.¹⁵⁴ La participation à des sports de compétition est par ailleurs contre-indiquée. Au-delà de l'exercice, il est recommandé d'éviter la consommation excessive d'alcool ou de stimulants, la déshydratation et les températures extrêmes (par exemple, les saunas et les bains à remous).

Thérapies pharmacologiques

L'objectif des thérapies médicales dans la CMH est la réduction des symptômes, sans rôle clair pour les thérapies médicales chez les patients asymptomatiques en dehors du traitement des comorbidités indépendantes de la CMH (obésité et autres facteurs).¹⁵⁴ Les pharmacothérapies de la CMH visent en grande partie à réduire l'obstruction de la chambre de chasse du VG. L'évaluation initiale doit inclure une réévaluation des médicaments qui aggravent l'obstruction dynamique de la chambre de chasse du VG, y compris les digitaliques, les vasodilatateurs et les diurétiques. Les bêtabloquants sont le pilier du traitement ; l'effet inotrope négatif réduit l'obstruction dynamique de la chambre de chasse du VG, tandis que l'effet chronotrope négatif prolonge la diastole (ce qui peut améliorer l'hémodynamique de remplissage) et atténue la tachycardie à médiation adrénérgique.¹⁵⁴ Ces effets minimisent l'inadéquation ischémique entre l'offre et la demande. Il existe des preuves que les bêtabloquants chez les patients pédiatriques asymptomatiques atteints de CMH sont efficaces pour réduire le risque de mort subite. Ces résultats ont incité certains centres à utiliser systématiquement les bêtabloquants chez tous les patients diagnostiqués comme atteints de CMH, avec d'excellents résultats dans l'ensemble. On ne sait cependant pas si l'utilisation systématique des bêtabloquants chez les patients asymptomatiques atteints de CMH est définitivement bénéfique.¹⁴¹

Les inhibiteurs calciques sont couramment utilisés comme traitement d'appoint chez les adultes symptomatiques atteints de CMH. Bien que certains centres pédiatriques rapportent une amélioration symptomatique avec le traitement au vérapamil chez les enfants atteints de CMH (52), d'autres études ont soulevé la suspicion d'une augmentation de la mortalité associée au vérapamil chez les patients présentant une HVG extrême.¹⁷⁹

Le disopyramide, un antiarythmique de classe Ia avec des effets inotropes négatifs, peut être utilisé seul ou en association avec d'autres thérapies ; nous privilégions cette dernière.¹⁵⁴ Il entraîne souvent des effets anticholinergiques importants. L'initiation du disopyramide nécessite une hospitalisation pour surveiller les effets proarythmiques (survenue de troubles du rythme plus graves que ceux à l'origine de la prescription des antiarythmiques). D'autres agents thérapeutiques pour la CMH sont à l'étude. Le rôle de la perhexiline, un faible inhibiteur calcique avec une puissante inhibition de la carnitine palmitoyltransférase-1 et des propriétés anti-inflammatoires, reste mal défini dans la CMH. Des recherches sont en cours sur les thérapies médicales susceptibles de réduire l'HVG (comme les anti-aldostérones), bien qu'aucun rôle clinique ne soit encore établi dans la CMH.¹⁵⁴

Chirurgie

La myectomie septale chirurgicale est le principal traitement des patients adultes atteints de CMH obstructive et des symptômes d'insuffisance cardiaque sévère réfractaires à la prise en charge médicale. Elle s'est avérée efficace pour améliorer l'obstruction et le stade de

classification de la New York Heart Association (NYHA), mais le bénéfice en termes de mortalité n'a pas été démontré de manière convaincante.¹⁴¹ Bien que certaines études sur la myectomie chirurgicale incluent des patients pédiatriques, les données portant exclusivement sur la population pédiatrique font défaut. Une revue de 25 patients âgés de 2 mois à 20 ans a démontré une amélioration des symptômes et du gradient LVOT après un suivi médian de 4,4 ans.¹⁸⁰

Dépistage

Il est généralement admis que les membres de la famille immédiate des patients atteints de CMH doivent faire l'objet d'une surveillance périodique de la CMH, comprenant échocardiographie, ECG, anamnèse et examen physique.^{131,132} Malheureusement, il n'y a pas d'âge auquel un test de dépistage négatif exclut la présence d'une CMH. Par conséquent, il est prudent de dépister les membres de la famille des patients atteints de CMH tout au long de l'âge adulte.

Le dépistage universel de la CMH avant la pratique de l'athlétisme de compétition est un sujet particulièrement controversé, qui fait l'objet d'une attention médiatique depuis des années. En raison de la nature indolente de la maladie, de l'hétérogénéité de la présentation clinique et du risque de mort subite et inattendue lors d'un exercice intense, les directives de Bethesda recommandent un dépistage universel comprenant une anamnèse et un examen physique avant la participation à des compétitions sportives.¹⁷⁷ En raison de l'incidence relativement faible de la maladie, du taux élevé de faux positifs et du risque de faux négatifs chez les patients qui développent ensuite une HCM, le dépistage échocardiographique systématique de la CMH n'est actuellement pas recommandé.¹⁸¹ Il est certain que le débat se poursuit sur la manière appropriée de dépister les jeunes athlètes. Les différences d'incidence de la maladie, de politique de soins de santé et de perspectives culturelles peuvent finalement conduire à des différences de politique entre les pays du monde.¹⁴¹

CARDIOMYOPATHIE VENTRICULAIRE DROITE ARYTHMOGENE

Définition et épidémiologie

La CVDA est définie par la présence d'un dysfonctionnement du ventricule droit (régional ou global) en présence de preuves histologiques de remplacement fibro-graisseux du myocarde du ventricule droit et d'anomalies ECG conformément aux critères publiés.¹¹ Une atteinte biventriculaire et, moins souvent, une atteinte isolée du ventricule gauche peuvent être présentes chez une proportion considérable de patients.¹⁸² Sa prévalence est estimée à 1 cas sur 5000 personnes.^{11,183} Environ 50 % des patients atteints ont des antécédents familiaux positifs, mais la pénétrance incomplète et l'expression phénotypique limitée sont courantes et expliquent probablement la sous-estimation de la prévalence.¹⁸³

Pathogénie

Caractéristiques histo-pathologiques

La principale caractéristique anatomopathologique de la CVDA est le remplacement des myocytes par du tissu fibreux ou fibro-adipeux dans la paroi libre du ventricule droit (Figure

4A et 4B).¹⁸⁴ Les lésions s'étendent de l'épicarde à l'endocarde et concernent principalement la zone située entre la partie antérieure de l'infundibulum pulmonaire, l'apex et la paroi inféro-postérieure (le "triangle de dysplasie"). La perte de myocytes et le remplacement fibreux sont le plus souvent segmentaires et ne concernent généralement pas le septum interventriculaire. Dans la forme typique de la CVDA, le ventricule gauche est moins touché que le ventricule droit ; il existe cependant des variantes de la maladie caractérisées par une atteinte équivalente, voire prédominante, du ventricule gauche.¹⁸³

Différentes formes histologiques ont été décrites en fonction de la prédominance du tissu fibreux ou adipeux.¹⁸⁴ Néanmoins, une étude systématique de spécimens de biopsies myocardiques a révélé l'absence d'infiltration graisseuse spécifique du ventricule droit, contrairement à un tissu fibreux étendu et à une perte de myocytes.¹⁸⁶ L'infiltration graisseuse n'est donc pas nécessaire comme critère diagnostique histologique.¹⁸⁴ Des infiltrats inflammatoires parcellaires (principalement des lymphocytes T) sont souvent observés en association avec une nécrose focale, et des signes d'apoptose, ce qui suggère que le processus pathologique pourrait être à médiation immunologique.¹⁸³

Le rendement diagnostique des biopsies endomyocardiques est relativement faible et dépend largement de la localisation et du nombre de sites ciblés en raison de la nature parcellaire du remplacement fibreux et de la localisation sous-épicaudique des lésions.¹⁸⁴ Le fait que le septum interventriculaire est rarement affecté par une infiltration fibro-graisseuse est un inconvénient important des biopsies endomyocardiques habituellement obtenues à partir du septum, qui peuvent souvent donner des résultats faussement négatifs.¹ Si une biopsie est envisagée, une biopsie guidée par échocardiographie ou par IRM de la paroi libre du ventricule droit augmente probablement le rendement diagnostique, mais des questions subsistent quant à la sécurité de la réalisation de biopsies sur la paroi libre du ventricule droit.^{1,184}

Données génétiques et moléculaires

Le CVDA est le plus souvent transmise selon un mode autosomique-dominant à pénétration incomplète,¹ bien que 2 formes autosomiques-récessives aient également été décrites.¹⁸³

Des mutations des gènes codant pour les desmosomes ou les protéines interagissant avec les desmosomes sont observées dans 40 à 50 % des cas.^{1,183} Plusieurs mutations génétiques ont été décrites,¹⁸⁷ notamment : DSC2, DSG2, DSP, JUP, PKP2, RYR2, TMEM43, MIB1 et TTN. Une adhésion cellulaire défectueuse causée par des mutations dans les gènes codant pour les protéines desmosomales a été impliquée dans la pathogenèse de la CVDA.¹ Il en résulte une perturbation de l'appareil de jonction cardiaque, qui serait à l'origine à la fois d'une déficience fonctionnelle et d'une défaillance de la transmission des impulsions, avec arythmogénèse secondaire.¹ Les tests génétiques sont indiqués pour les patients symptomatiques atteints de CVDA et pour les membres de la famille d'un patient dont le test est positif pour une mutation.^{1,183}

Des études ultrastructurales d'échantillons de biopsie myocardique obtenus chez des patients atteints de CVDA ont montré un remodelage du disque intercalaire avec des anomalies et une perte des desmosomes.¹⁸³ Ces résultats soutiennent la théorie selon laquelle des desmosomes génétiquement anormaux entraînent une perturbation des jonctions intercellulaires, avec un détachement des myocytes et une mort cellulaire (Figure 4C et 4D).¹⁸³ En plus leur fonction de structures spécialisées qui assurent la fixation mécanique des cellules, les desmosomes sont des médiateurs importants de la transduction

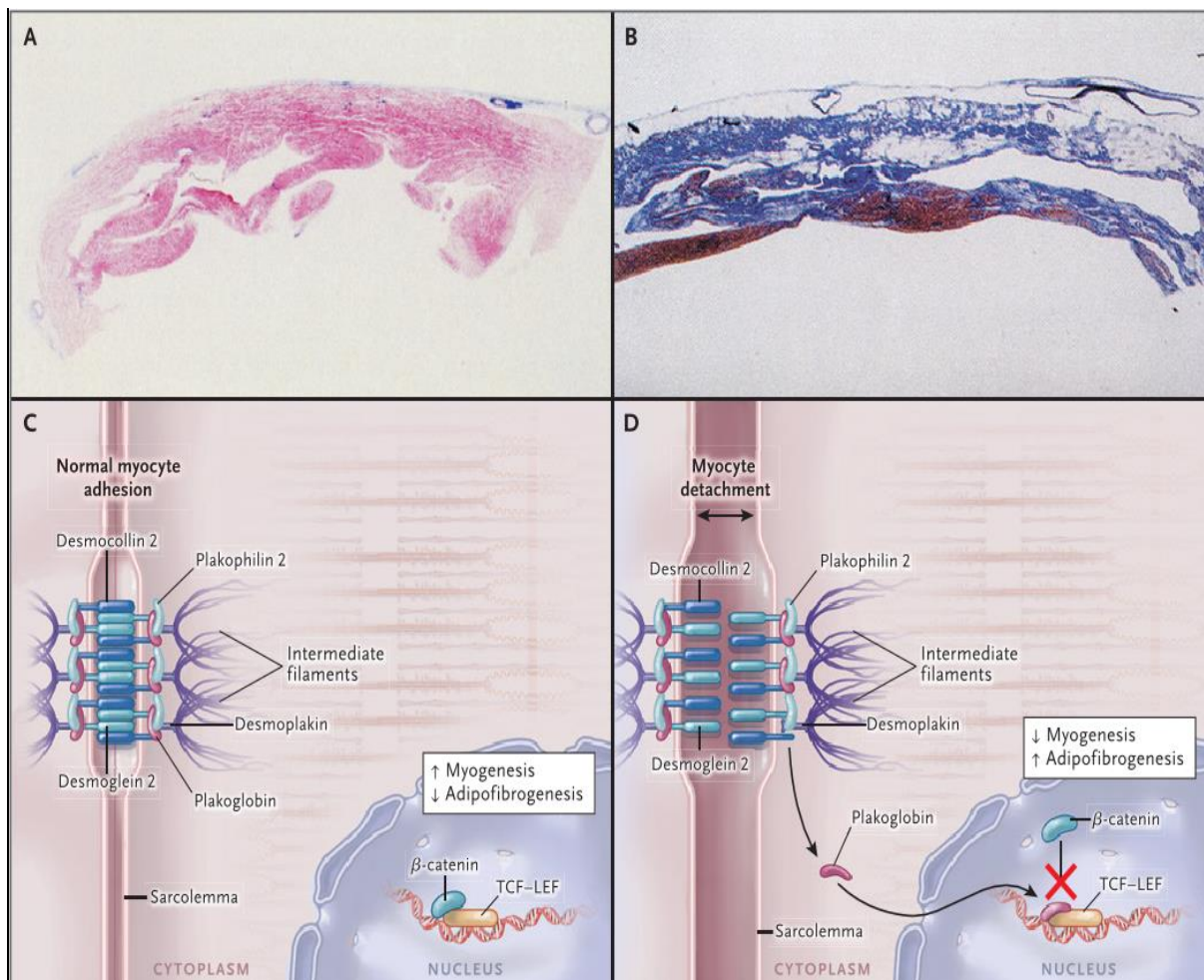


Figure 4. Caractéristiques histopathologiques et pathogénie de la cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène

La caractéristique histopathologique distinctive de la cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène (CVDA) est la perte du myocarde du ventricule droit et la substitution par du tissu fibreux et graisseux.¹⁸³ Le panneau A montre une coupe histologique pleine épaisseur (coloration au trichrome d'azan) de la paroi ventriculaire droite antérieure d'un cœur normal ; le panneau B montre une coupe similaire du cœur d'un patient atteint de CVAA, décédé soudainement. Avec la coloration trichrome azan, les myocytes apparaissent en rouge, le tissu fibreux en bleu et le tissu adipeux en blanc. L'ARVC est causée par une déficience génétique des desmosomes, qui sont des structures adhésives de cellule à cellule. Le desmosome contient trois composants principaux : la desmoplakine, qui se lie aux filaments intermédiaires (c'est-à-dire la desmine cardiaque) ; les protéines transmembranaires (c'est-à-dire les cadhérines desmosomales), dont la desmocolline 2 et la desmogléine 2 ; et les protéines de liaison (c'est-à-dire les protéines de la famille armadillo), dont la plakoglobine et la plakophiline 2, qui médient les interactions entre les queues des cadhérines desmosomales et la desmoplakine, comme le montre le panneau C. Les desmosomes anormaux confèrent une prédisposition au fil du temps à la rupture de la jonction intercellulaire, comme le montre le panneau D (flèche à double tête), principalement dans des conditions de stress mécanique accru, comme l'activité sportive. Un mécanisme pathogène parallèle implique la voie de signalisation canonique Wnt-β-caténine. Cette voie conservée au cours de l'évolution joue un rôle central dans le développement cardiaque, la différenciation des myocytes et l'architecture normale du myocarde. Au cours de la signalisation canonique Wnt-β-caténine, la β-caténine forme des complexes avec les membres de la famille des facteurs de transcription TCF-LEF (T-cell factor-lymphocyte-enhancing factor) dans le noyau pour empêcher la différenciation des précurseurs mésodermiques en adipocytes et en fibrocytes en supprimant l'expression des gènes adipogènes et fibrogènes (panneau C). L'altération de l'assemblage desmosomal par des protéines génétiquement défectueuses provoque la translocation de la plakoglobine du sarcolemme vers le noyau (flèches dans le panneau D), où elle peut antagoniser les effets de la β-caténine. En entrant en compétition avec la β-caténine, la plakoglobine intranucléaire supprime la signalisation Wnt-β-caténine et induit une commutation transcriptionnelle des gènes de la myogenèse vers l'adipogenèse et la fibrogenèse (panneau D).

Note. Les panneaux A et B ont été reproduit à partir de Thiene et al.¹⁸⁵ Copyright © 1988, Massachusetts Medical Society. Les panneaux C et D ont été reproduit à partir de Corrado et al.¹⁸³ Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

des signaux intracellulaires et intercellulaires.¹⁸³ Des études immunohistochimiques ont montré que la forme mutante de la protéine plakoglobine ne parvient pas à s'intégrer dans les desmosomes et se déplace des disques intercalaires vers le cytosol et les pools nucléaires, où elle provoque des changements dans la signalisation nucléaire et l'activité transcriptionnelle, en particulier par des voies régulées par la protéine β -caténine¹⁷. Des études menées sur des souris déficientes en DSP indiquent que l'inhibition de la voie de signalisation canonique Wnt- β -caténine induite par la translocation nucléaire de la plakoglobine peut augmenter l'expression de gènes adipogéniques et fibrogéniques et contribuer au développement de cicatrices myocardiques fibro-adipeuses (Figure 4C et 4D).¹⁸³

Etude clinique et diagnostic

Présentation clinique et histoire naturelle

La CVDA devient généralement cliniquement apparente entre la deuxième et la quatrième décennie de la vie.¹⁸³ La maladie cliniquement manifeste est précédée d'une phase préclinique, qui se caractérise par des anomalies structurelles minimales ou inexistantes.¹⁸³ La mort cardiaque subite peut être la première manifestation clinique de la maladie.^{1,183} Jusqu'à 20% des cas de mort subite chez les jeunes et les athlètes sont attribués à une CVDA méconnue.¹⁸³

La présentation clinique la plus courante de la CVDA consiste en des arythmies ventriculaires et des symptômes ou événements associés, qui comprennent des palpitations, des épisodes de syncope (survenant le plus souvent pendant l'exercice physique), une dyspnée et une douleur ou une gêne thoracique atypique,¹ avec inversion de l'onde T dans les dérivations précordiales droites (V1 à V4) sur l'électrocardiogramme, arythmies ventriculaires avec bloc de branche gauche, et des anomalies du ventricule droit sur les examens d'imagerie.¹⁸³ Des anomalies de dépolarisation électrocardiographiques, qui reflètent une conduction défectueuse à travers le myocarde ventriculaire droit malade, peuvent également être présentes (Figure 5).^{183,184} Les arythmies ventriculaires vont des extrasystoles ventriculaires fréquentes à la tachycardie ventriculaire, qui peut dégénérer en fibrillation ventriculaire ; les arythmies sont typiquement déclenchées ou aggravées par la stimulation adrénergique.¹⁸³ Les altérations du ventricule droit constatées à l'imagerie consistent en une dilatation et un dysfonctionnement globaux et en des anomalies régionales du mouvement de la paroi, telles qu'une akinésie ou une dyskinésie systolique ou un bombement diastolique ; le ventricule gauche et le septum sont généralement impliqués dans une moindre mesure, voire pas du tout.^{183,184} L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque est devenue la technique d'imagerie privilégiée parce qu'elle combine l'évaluation des anomalies ventriculaires structurelles et fonctionnelles avec une caractérisation non invasive des tissus grâce à l'utilisation d'un rehaussement tardif au gadolinium, qui fournit des informations sur la présence et la quantité de cicatrices myocardiques fibreuses.^{183,188} Un épaississement ou un amincissement de la paroi du ventricule droit et des trabéculations proéminentes sont également observés dans la CVDA.¹⁸⁷ Une insuffisance ventriculaire droite ou biventriculaire terminale peut se développer chez les patients atteints de la maladie depuis longtemps.¹⁸³ Les études de corrélation génotype-phénotype et l'utilisation croissante de l'IRM cardiaque ont permis d'identifier des variantes cliniques caractérisées par une atteinte précoce du ventricule gauche, notamment chez les patients présentant des mutations du gène DSP,¹⁸⁹ qui peuvent être aussi grave voire même plus sévère que l'atteinte du ventricule droit.¹⁹⁰ Les

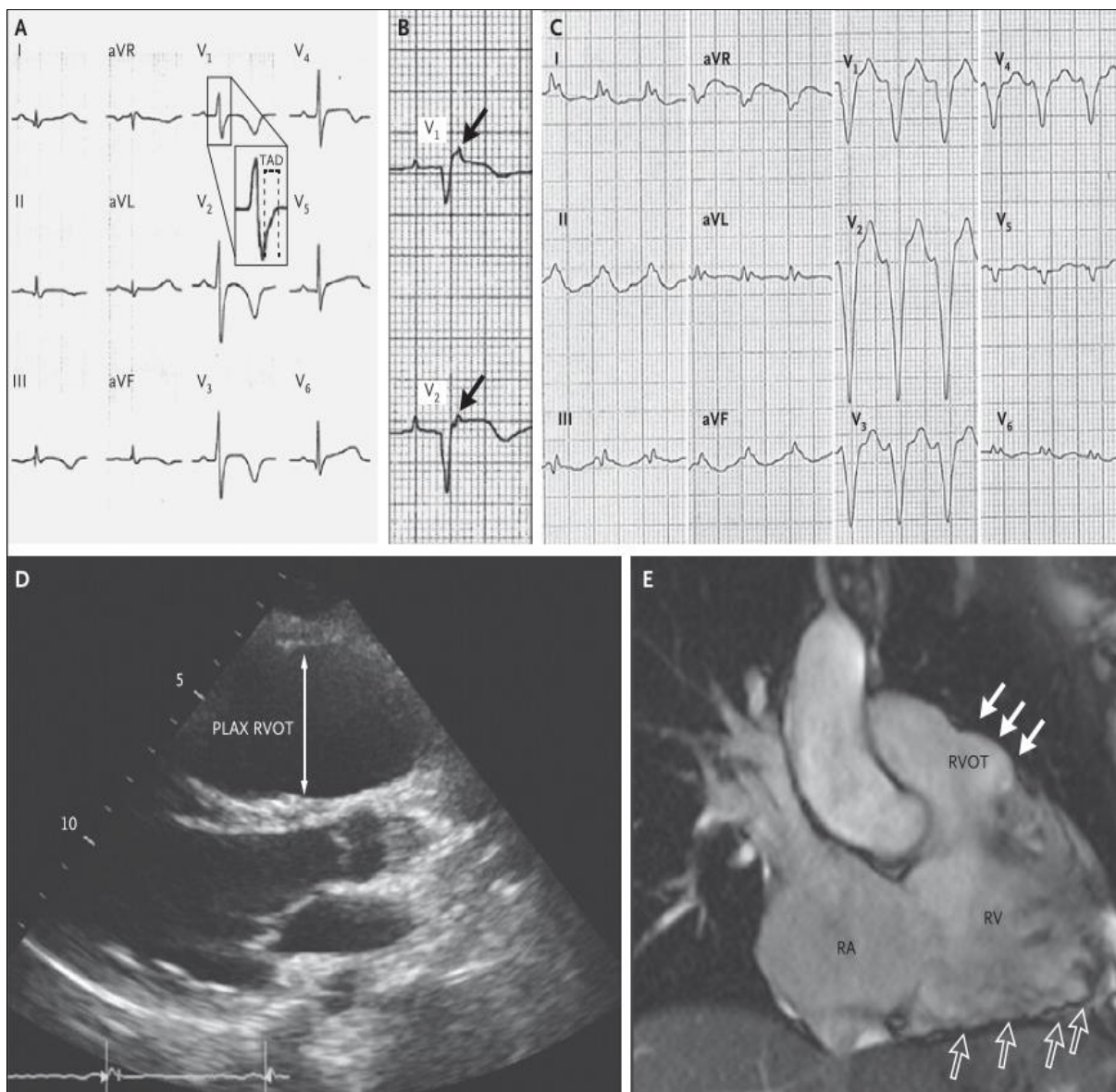


Figure 5. Caractéristiques électrocardiographiques et d'imagerie de la CVDA.

L'électrocardiogramme standard à 12 dérivations du panneau A montre une anomalie de repolarisation caractéristique de la CVDA, avec des ondes T négatives dans les dérivations V_1 à V_4 et des modifications de la dépolarisation, y compris un micro-voltage des complexes QRS ($<0,5$ mV) dans les dérivations frontales et une prolongation du complexe QRS précordial droit, avec une remontée retardée de l'onde S. La durée d'activation terminale (DAT), qui est l'intervalle entre le nadir de l'onde S et la fin de toutes les déviations de dépolarisation, est prolongée, à 80 msec, dans la dérivation V_1 (encadré) ; la valeur normale est inférieure à 55 msec. Le panneau B montre un exemple d'ondes epsilon (c'est-à-dire des potentiels distincts de faible amplitude entre la fin du complexe QRS et le début de l'onde T) dans les dérivations V_1 et V_2 . Il s'agit d'une anomalie électrocardiographique très spécifique qui est observée chez une minorité de patients à un stade avancé de la maladie. L'électrocardiogramme standard à 12 dérivations du panneau C montre une tachycardie ventriculaire (160 battements par minute) avec un aspect de bloc de branche gauche. L'échocardiographie bidimensionnelle, vue parasternale grand axe (PLAX), dans le panneau D, montre une dilatation de la voie de sortie du ventricule droit (RVOT), à 38 mm (valeur normale, <32 mm). L'IRM cardiaque (cadre systolique de la vue grand axe du ventricule droit à deux chambres sur des séquences ciné) du panneau E montre un anévrisme du RVOT (flèches pleines) et de multiples saccades des régions inférieures et apicales (flèches ouvertes). RA désigne l'oreillette droite (Right atrium) et RV le ventricule droit (Right ventricle).

Note. Reproduit à partir de Corrado et al.¹⁸³ Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

caractéristiques cliniques des variantes gauches comprennent des ondes T inversées dans les dérivations inféro-latérales, des troubles du rythme ventriculaires avec un bloc de branche droit, une dilatation et un dysfonctionnement du ventricule gauche, et un rehaussement tardif au gadolinium de la paroi ventriculaire gauche avec une distribution sous-épicaudique ou médio-myocardique. Ces résultats soutiennent le concept selon lequel la CVDA peut être une maladie musculaire biventriculaire et ont conduit certains à utiliser le terme plus large de "cardiomyopathie arythmogène".¹⁹⁰

Critères diagnostiques

Afin de normaliser le diagnostic clinique de la CVDA, un groupe de travail international a proposé en 1994 des directives sous la forme d'un système de notation qualitative avec des critères majeurs et mineurs.¹⁹¹ En 2010, le groupe de travail a révisé les directives pour améliorer la sensibilité du diagnostic, principalement pour le dépistage clinique des membres de la famille, en fournissant des critères quantitatifs pour le diagnostic des anomalies ventriculaires droites et en ajoutant des critères de génétique moléculaire.¹⁹² Un diagnostic définitif de CVDA requiert la présence de 2 critères majeurs, 1 critère majeur et 2 critères mineurs, ou 4 critères mineurs de différentes catégories (Tableau 3).¹⁹²

Bien que ces critères sont fondés sur des données concernant les adultes,¹ une étude pédiatrique réalisée par Etoom et al¹⁹³ en 2015 a réaffirmé le rôle de l'IRMc dans le diagnostic de la CVDA chez les enfants et les adolescents. Ils ont conclu que, même avec les critères révisés de 2010 du groupe de travail (Tableau 3), le diagnostic de la CVDA chez les patients pédiatriques restait assez difficile, notamment parce que les enfants porteurs de gènes mutés peuvent ne pas présenter toutes les caractéristiques phénotypiques de la maladie avant l'âge adulte. Leur étude a montré que les résultats anormaux de l'IRMc étaient fréquents chez les enfants et les adolescents soupçonnés de souffrir de CVDA. Parmi les paramètres d'IRMc énumérés dans les critères révisés de 2010 du groupe de travail, le volume télé-diastolique du ventricule droit et les anomalies du mouvement de la paroi étaient les deux éléments d'IRMc les plus importants pour diagnostiquer une CVDA chez les enfants.

Bien que largement mesurées, l'infiltration graisseuse et la fibrose myocardique sont rarement présentes chez les enfants étudiés. En revanche, l'élargissement du ventricule gauche et le dysfonctionnement systolique étaient des résultats courants de l'IRMc. De manière surprenante, il y avait très peu de corrélation entre les résultats de l'IRMc et l'échocardiographie pour le diagnostic de la CVDA dans la population pédiatrique étudiée. L'échocardiographie s'est avérée relativement insensible aux changements précoces de la CVDA en raison des limitations des fenêtres acoustiques de la paroi libre du ventricule droit par rapport à l'IRMc.¹⁹³

L'une des plus grandes études sur la CVDA chez l'enfant a porté sur 75 patients, dont 55 étaient des probands et 20 des membres de la famille qui répondaient aux critères de diagnostic lors du dépistage.¹⁹⁴ Les critères cliniques et d'évaluation primaires (tachycardie ventriculaire soutenue, transplantation cardiaque et décès) ont été recherchés. Sur les 75 enfants, 41 (64%) ont présenté des événements cliniques indésirables majeurs, définis comme étant au moins 1 des critères d'évaluation primaires. La plupart des enfants touchés dans cette étude étaient de sexe masculin (55%), et la CVDA était associée à une mutation génétique dans 80% des cas. Un quart des enfants ont présenté soit une mort subite (15 %), soit une mort subite réanimé (11 %).¹⁹⁴

Tableau 3. Critères de l'International Task Force pour le diagnostic de la cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène

	Critères majeurs	Critères mineurs
I. Dysfonctionnement global ou régional et altérations structurelles	<p>Par échocardiographie 2D :</p> <p>Akinésie, dyskinesie ou anévrisme régionaux du VD et 1 des éléments suivants (télé-diastole) :</p> <p>PLAX RVOT ≥ 32 mm (PLAX/BSA ≥ 19 mm/m²)</p> <p>PSAX RVOT ≥ 36 mm (PSAX/BSA ≥ 21 mm/m²)</p> <p>Ou RFAC $\leq 33\%$</p> <p>Par IRM :</p> <p>Akinésie ou dyskinesie régionale du VD ou contraction dyssynchrone du VD et 1 des éléments suivants :</p> <p>Volume télé-diastolique VD/BSA ≥ 110 ml/m² (homme) ou ≥ 100 ml/m² (femme)</p> <p>Ou fraction d'éjection du VD $\leq 40\%$.</p> <p>Par angiographie du VD :</p> <p>Akinésie, dyskinesie ou anévrisme régionaux du VD.</p>	<p>Par échocardiographie 2D :</p> <p>Akinésie ou dyskinesie régionale du VD, et 1 des éléments suivants (télé-diastole) :</p> <p>29 \leq PLAX RVOT < 32 mm (16 \leq PLAX/BSA < 19 mm/m²)</p> <p>32 \leq PSAX RVOT < 36 mm (18 \leq PSAX/BSA < 21 mm/m²)</p> <p>Ou 33% $<$ RFAC $\leq 40\%$</p> <p>Par IRM :</p> <p>Akinésie ou dyskinesie régionale du VD ou contraction dyssynchrone du VD et 1 des éléments (télé-diastole) :</p> <p>100 ml/m² \leq Volume télé-diastolique VD/BSA < 110 ml/m² (homme) ou 90 ml/m² \leq volume télé-diastolique VD/BSA < 100 ml/m² (femme)</p> <p>Ou 40% $<$ fraction d'éjection VR $\leq 45\%$</p>
II. Caractérisation tissulaire de la paroi	<p>Myocytes résiduels $< 60\%$ par analyse morphométrique (ou $< 50\%$ si estimés), avec remplacement fibreux du myocarde de la paroi libre du VR dans ≥ 1 échantillon, avec ou sans remplacement graisseux du tissu sur la biopsie endomyocardique.</p>	<p>Myocytes résiduels 60 % à 75 % par analyse morphométrique (ou 50 % à 65 % si estimés), avec remplacement fibreux du myocarde de la paroi libre du VD dans ≥ 1 échantillon avec ou sans remplacement graisseux du tissu sur la biopsie endomyocardique.</p>
III. Anomalies de la repolarisation	<p>Ondes T inversées dans les dérivations précordiales droites (V₁, V₂ et V₃) ou au-delà chez les personnes âgées de plus de 14 ans (en l'absence de BBD complet, QRS ≥ 120 ms).</p>	<p>Ondes T inversées dans les dérivations V₁ et V₂ chez les individus âgés de plus de 14 ans (en l'absence d'un BBD complet) ou dans les dérivations V₄, V₅ ou V₆</p> <p>Ondes T inversées dans les dérivations V₁, V₂, V₃ et V₄ chez les individus âgés de plus de 14 ans en présence d'un BBD complet.</p>
IV. Anomalies de dépolarisation/conduction	<p>Onde Epsilon dans les dérivations précordiales droites (V₁ à V₃)</p>	<p>Potentiels tardifs par SAECC dans ≥ 1 de 3 paramètres en l'absence d'une durée de QRS ≥ 110 ms sur l'ECG standard</p> <p>Durée du QRS filtré ≥ 114 ms</p> <p>Durée du QRS terminal < 40 μV (durée du signal de faible amplitude) ≥ 38 ms</p> <p>RMS voltage of terminal 40 ms ≤ 20 μV</p>
V. Arythmies ventriculaires	<p>TV non soutenue ou soutenue de morphologie BBG avec axe supérieur (QRS négatif ou indéterminé dans les dérivations II, III et aVF et positif dans la dérivation aVL)</p>	<p>Durée de l'activation terminale du QRS ≤ 55 ms mesurée du nadir de l'onde S à la fin du QRS, y compris R', dans V₁, V₂ ou V₃, en l'absence de BBR complet.</p>
VI. Antécédents familiaux	<p>CVDA confirmée chez un parent au premier degré qui répond aux critères actuels de la TFC</p> <p>CVDA confirmée histo-pathologiquement à l'autopsie ou en chirurgie chez un parent au premier degré</p> <p>Identification d'une mutation pathogène catégorisée comme étant associée ou probablement associée à la CVDA chez le patient</p>	<p>TV non soutenue ou soutenue du RVOT de morphologie BBG avec axe inférieur (QRS positif dans les dérivations II, III et aVF et négatif dans la dérivation aVL) ou d'axe inconnu.</p> <p>> 500 extrasystoles ventriculaires par 24 h (Holter)</p> <p>Antécédents de CVDA chez un parent du premier degré chez qui il n'est pas possible ou pratique de déterminer si le membre de la famille répond aux critères actuels de la TFC.</p> <p>Mort subite prématurée (< 35 ans) due à une suspicion de CVDA chez un parent du premier degré.</p> <p>CVDA confirmé histo-pathologiquement ou par le TFC actuel chez un parent du deuxième degré.</p>

Note. Adapté à partir de Marcus et al.¹⁹² Copyright © 2010 American Heart Association, Inc. and European Society of Cardiology. 2D = deux dimensions; CVDA = cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène; ECG = électrocardiographie; BSA = body surface area; BBG = Block de branche gauche; IRM = imagerie par résonance magnétique; PLAX = parasternal long-axis view; PSAX = parasternal short-axis view; BBD = Block de branche droit; RFAC = right fractional area change; RVOT = right ventricular outflow tract; SAECC = signal-averaged electrocardiography; TFC = task force criteria; TV = tachycardie ventriculaire.

Les maladies qui peuvent être difficiles à différencier de la CVDA comprennent la tachycardie ventriculaire idiopathique, la sarcoïdose cardiaque et les cardiopathies congénitales entraînant une surcharge du volumétrique du ventricule droit.¹⁸³ Les variantes biventriculaires de la maladie avec une atteinte sévère du ventricule gauche peuvent être difficiles à distinguer de la cardiomyopathie dilatée.¹⁸³

Pronostic et traitement

Stratification du Risque

L'évolution clinique de la CVDA est caractérisée par la survenue d'événements arythmiques, qui peuvent être à l'origine d'une mort subite, et par l'altération de la fonction systolique biventriculaire, qui peut être fatale suite à une insuffisance cardiaque.¹⁸³ La

mortalité globale estimée varie selon les études, allant de 0,08 à 3,6 % par an.¹⁹⁵

Le pronostic des patients atteints de CVDA dépend largement de la gravité des arythmies et du dysfonctionnement ventriculaire (Figure 6).^{183,195} Un arrêt cardiaque antérieur dû à une fibrillation ventriculaire et une tachycardie ventriculaire soutenue sont les prédicteurs les plus importants d'événements arythmiques mettant en danger la vie du patient au cours du suivi.¹⁸³ Les facteurs de risque majeurs comprennent une syncope inexpliquée, une tachycardie ventriculaire non soutenue lors d'une surveillance ambulatoire ou d'une épreuve d'effort, et une dysfonction systolique grave du ventricule droit, du ventricule gauche ou des deux.¹⁸³ Plusieurs facteurs de

risque mineurs ont été identifiés, mais leur association avec une issue défavorable repose sur des preuves scientifiques limitées ou des données contradictoires.^{183,195} Bien que les tests électrophysiologiques intracardiaques sont traditionnellement utilisés pour évaluer le risque d'arythmies ventriculaires, la valeur pronostique d'une tachycardie ventriculaire ou d'une fibrillation ventriculaire induite par une stimulation ventriculaire programmée chez les patients atteints de CVDA asymptomatique reste incertaine.¹⁸³

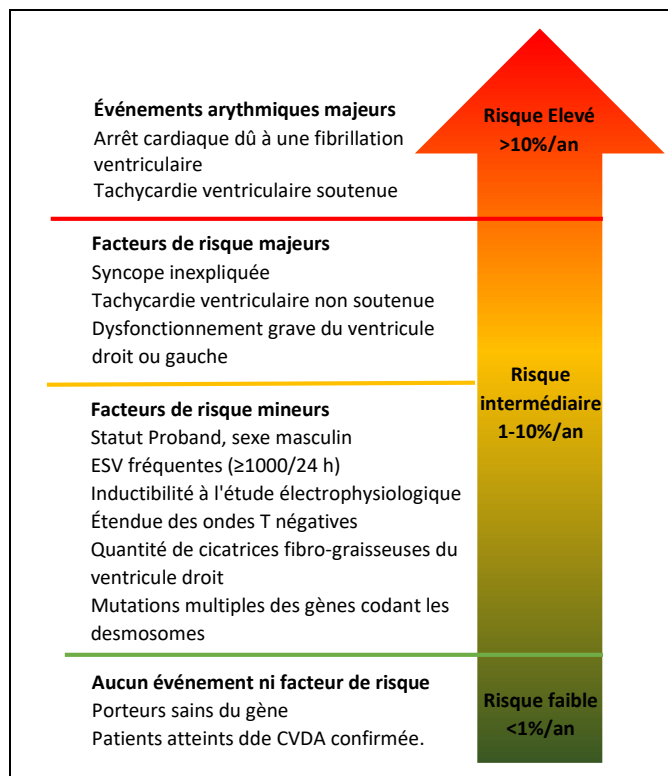


Figure 6. Schéma proposé pour la stratification pronostique des patients atteints de CVDA en fonction de la présentation clinique.

Les sous-groupes de risque présentés dans la figure ont été définis sur la base de la probabilité estimée d'un événement arythmique majeur (c'est-à-dire une mort subite, un arrêt cardiaque dû à une fibrillation ventriculaire, une tachycardie ventriculaire soutenue ou un événement nécessitant l'intervention d'un défibrillateur) au cours du suivi, par rapport aux événements arythmiques ou aux facteurs de risque antérieurs. Un risque annuel estimé à plus de 10% définit le groupe à haut risque, un risque compris entre 1% et 10% le groupe à risque intermédiaire, et un risque inférieur à 1% le groupe à faible risque.

EST désigne extrasystoles ventriculaires.

Note. Adapté à paritr de Corrado et al.¹⁸³ Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Traitement et prise en charge

Les objectifs de la prise en charge clinique de la CVDA sont de réduire le risque de mort cardiaque subite et d'améliorer la qualité de vie en soulageant les symptômes d'arythmie et d'insuffisance cardiaque. La restriction de l'activité sportive intense est considérée comme un outil préventif important, tant pour les porteurs de gènes sains que pour les personnes cliniquement affectées, afin de les protéger du risque d'événements arythmiques malins liés à l'exercice et du développement ou de la progression de la maladie.^{183,195} Les données disponibles indiquent que les membres de la famille présentant un phénotype négatif (soit les porteurs sains du gène, soit ceux dont le génotype est inconnu) n'ont pas besoin d'un traitement spécifique autre que la restriction des activités sportives ; cependant, une évaluation clinique permanente avec utilisation de tests non invasifs au moins tous les 2 ans est justifiée en raison de la pénétrance liée à l'âge et de la nature progressive de la CVDA.¹⁸³ Malgré des données factuelles limitées, les bêta-bloquants sont actuellement recommandés pour toutes les personnes cliniquement concernées, à la fois pour la prévention des arythmies et pour la réduction du stress de la paroi du ventricule droit.¹⁹⁵ Chez les patients souffrant d'arythmies ventriculaires, le traitement antiarythmique offre la possibilité d'améliorer les symptômes, bien qu'il n'y ait aucune preuve qu'il confère une protection contre la mort subite. L'amiodarone, seule ou en association avec des bêta-bloquants, et le sotalol sont les médicaments les plus efficaces, combinant les effets synergiques des propriétés antiarythmiques de classe III et du blocage bêta-adrénergique.¹⁸³ Le risque d'effets toxiques cumulatifs graves ne justifie pas un traitement à long terme par l'amiodarone, surtout chez les jeunes patients.¹⁸³

L'ablation par cathéter est une option thérapeutique pour les patients qui présentent des épisodes de tachycardie ventriculaire monomorphe soutenue (Figure 7).¹⁸³ Cependant, elle doit être considérée comme une approche thérapeutique palliative plutôt que curative en raison de la fréquence élevée des récurrences de tachycardie ventriculaire et de l'efficacité non prouvée de l'ablation comme moyen de prévention de la mort subite.^{183,196} Le mauvais pronostic à long terme a été attribué à la nature progressive de la CVDA, qui entraîne le développement de multiples foyers arythmogènes au fil du temps. La localisation épiscardique de certains circuits de réentrée de la tachycardie ventriculaire, qui reflète la tendance des lésions de la CVDA à naître et à progresser à partir de l'épicarde, peut également expliquer l'échec de la cartographie endocardique conventionnelle et de l'ablation par cathéter.¹⁸³ Plusieurs études ont montré la faisabilité et l'efficacité de l'ablation par cathéter épiscardique pour les patients chez qui une ou plusieurs procédures endocardiques ont échoué.

Les patients qui bénéficient le plus des défibrillateurs automatiques implantables sont ceux qui ont subi un épisode de fibrillation ventriculaire ou de tachycardie ventriculaire soutenue. Il n'est pas encore certain que le traitement par défibrillateur soit approprié pour la prévention primaire de la mort subite chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque et n'ayant jamais subi d'événement arythmique majeur.¹⁴⁰ Chez les patients asymptomatiques sans facteurs de risque et chez les porteurs sains du gène, il n'y a généralement pas d'indication pour l'implantation prophylactique d'un défibrillateur en raison du faible risque d'arythmie et du risque significatif de complications liées au dispositif et aux électrodes au cours du suivi à long terme (taux estimé à 3,7 % par an).¹⁸³ Il est devenu évident que des défibrillateurs peuvent être implantés de manière inappropriée chez des

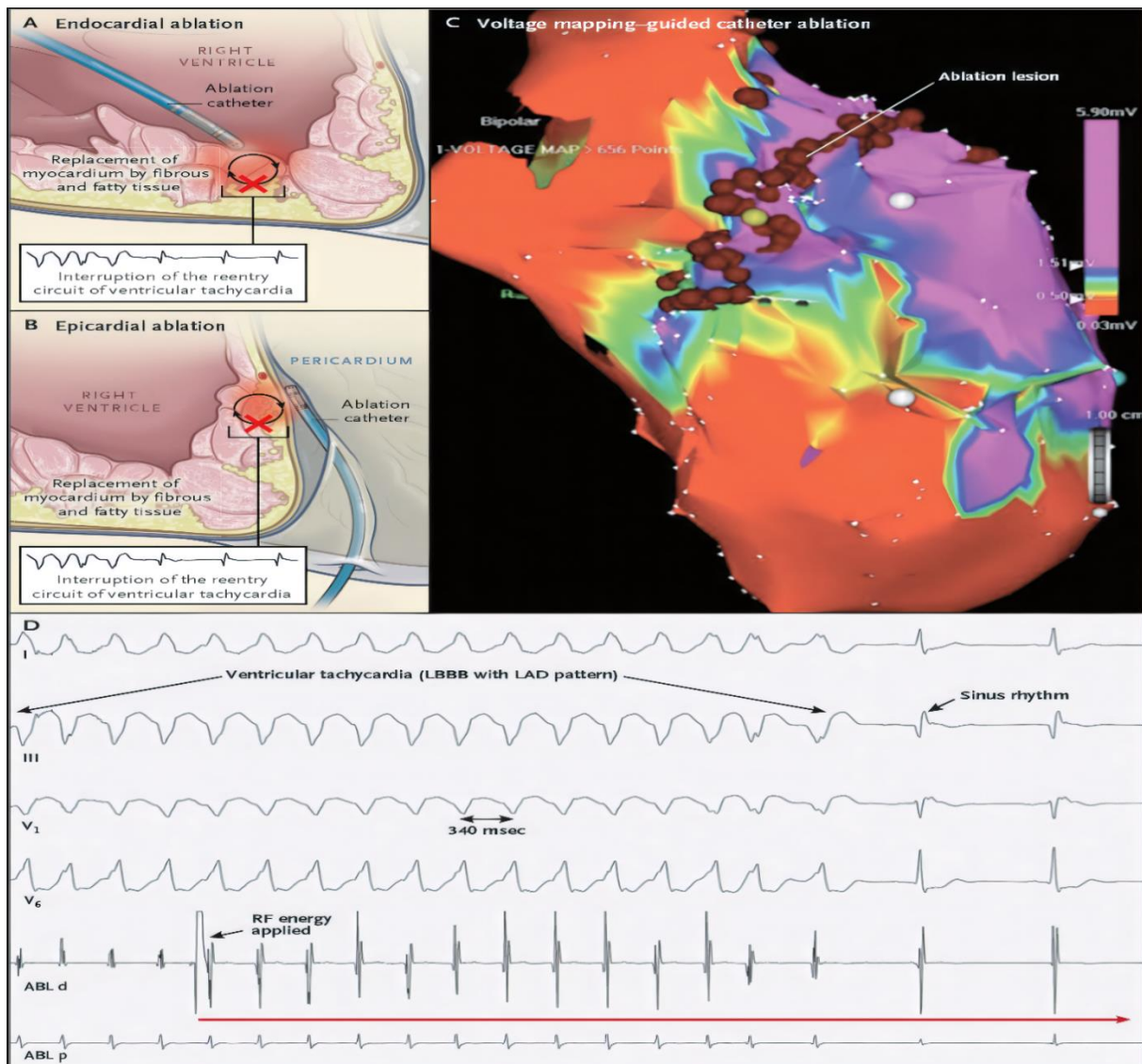


Figure 7. Ablation par cathéter de la tachycardie ventriculaire chez les patients atteints de CVDA.

Chez les patients atteints de CVDA, la tachycardie ventriculaire peut être traitée par ablation par cathéter en utilisant une approche endocardique ou épiscopardique, selon le site du substrat de l'arythmie. Pour l'ablation endocardique (panneau A), le cathéter est introduit dans la cavité ventriculaire droite par le système veineux ; la flèche circulaire noire montre un circuit de réentrée de tachycardie ventriculaire, et la croix rouge indique l'interruption par l'ablation par cathéter endocardique du circuit de réentrée de la tachycardie ventriculaire (encadré). L'ablation épiscopardique (panneau B) nécessite l'introduction du cathéter dans l'espace péricardique au moyen d'une ponction péricardique ; la flèche circulaire noire montre un circuit de réentrée, et la croix rouge indique l'interruption par l'ablation épiscopardique du circuit de réentrée (encadré). Les sites cibles de l'ablation par cathéter peuvent être identifiés à l'aide d'une cartographie électro-anatomique tridimensionnelle (panneau C) pour reconstruire les régions de cicatrisation du ventricule droit (c'est-à-dire les zones de faible voltage endocardiques ou épiscopardiques présentant une amplitude de signal bipolaire de $<0,5$ mV, indiquées par un code de couleur rouge), qui représentent le substrat du mécanisme de réentrée de la tachycardie ventriculaire. Le circuit de réentrée est interrompu en délivrant de l'énergie de radiofréquence par le cathéter d'ablation pour créer des lésions linéaires point par point (cercles rouges), éliminant les voies conductrices intrascales ou interscales. L'échelle de droite montre le codage couleur de la carte électroanatomique en fonction de l'amplitude du signal myocardique, allant de 0,03 mV (rouge) à 5,90 mV (magenta). Sur un enregistrement électrophysiologique obtenu pendant l'ablation par cathéter (panneau D), la tachycardie ventriculaire est interrompue brusquement après l'application de l'énergie de radiofréquence (flèche rouge). Les dérivations électrocardiographiques standard I, III, V1 et V6 sont représentées, ainsi que les enregistrements du cathéter d'ablation lui-même aux sites proximal (ABL p) et distal (ABL d). LAD désigne la déviation de l'axe gauche, LBBB le bloc de branche gauche, et RF la radiofréquence.

Note. Reproduit à partir de Corrado et al.¹⁸³ Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

patients ayant reçu un faux diagnostic de CVDA basé sur une mauvaise interprétation des études d'IRM cardiaque.^{183,196}

Les patients chez qui une insuffisance cardiaque droite ou gauche se développe sont traités par un traitement pharmacologique standard, comprenant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, des bêta-bloquants et des diurétiques.^{183,195} Le traitement par anticoagulants oraux est réservé aux patients souffrant de fibrillation auriculaire ou de complications thromboemboliques.¹⁸³ La transplantation cardiaque est le traitement ultime pour les patients souffrant d'arythmies non traitables (par exemple, des tempêtes incessantes de tachycardie ou de fibrillation ventriculaire) ou d'insuffisance cardiaque congestive réfractaire aux traitements pharmacologiques et non pharmacologiques.¹⁸³

Les approches thérapeutiques actuelles de la CVDA sont palliatives et atténuent partiellement les symptômes et le risque de mort subite, mais elles n'empêchent pas le développement ou la progression du processus pathologique.¹⁸³ Un traitement curatif définitif nécessitera une connaissance plus approfondie des mécanismes biologiques et des facteurs environnementaux impliqués dans la pathogenèse de la CVDA. Une observation récente concerne une petite molécule appelée SB216763, qui est un activateur de la voie de signalisation Wnt. Cette molécule s'est avérée capable de prévenir ou d'inverser les manifestations phénotypiques de la CVDA induites par la surexpression de la plakoglobine défectueuse dans un modèle de poisson-zèbre, ainsi que dans les cardiomyocytes des rats.¹⁹⁷ Bien que ce médicament soit intéressant en tant que thérapie potentielle basée sur un mécanisme de la CVDA, il n'a pas encore été étudié chez l'homme.

NON COMPACTION DU VENTRICULE GAUCHE

Définition

La NCVG chez les enfants a été décrite en association avec des cardiopathies congénitales complexes et des anomalies des artères coronaires et comme une découverte isolée dans le cœur, avec ou sans anomalies musculo-squelettiques et d'autres systèmes.¹⁶⁰ L'ESC (société européenne de cardiologie) et l'AHA utilisent toutes deux l'aspect distinctif des trabéculations importantes du VG et des profonds récessus intratrabéculaires détectés par des études d'imagerie ou un examen pathologique pour identifier les patients atteints de NCVG.¹¹ L'ESC considère la NCVG comme une cardiomyopathie non classée et souligne le fait que la NCVG avec une fonction cardiaque normale peut ne pas répondre aux critères de la cardiomyopathie car de nombreux patients ne présentent pas de signes d'altération de la fonction cardiaque.¹¹ La classification de l'AHA, qui repose en grande partie sur des informations moléculaires et génomiques, considère la NCVG comme une cardiomyopathie congénitale qui peut être profilée génétiquement.

La NCVG peut représenter un échec de maturation, et l'hypertrabéculatation peut représenter un état plus primitif du myocarde. Plusieurs chercheurs s'opposent toutefois à cette hypothèse. Des preuves histologiques récentes indiquent que le myocarde fœtal avec NCVG n'a pas le même profil immunohistochimique que le myocarde embryonnaire normal. D'autres preuves suggèrent que la NCVG n'est rien de plus que des trabéculations excessives qui, à elles seules, ne causent pas de maladie. Par exemple, la controverse demeure quant à

savoir si la découverte de trabéculations dans le VG répondant aux critères d'imagerie pour la NCVG est une cardiomyopathie (maladie) ou simplement un trait morphologique.¹⁶⁰

Epidémiologie

L'incidence de la NCVG est estimée à 0,12 pour 100000 chez les enfants de la naissance à 10 ans et $\leq 0,81$ pour 100000 chez les nourrissons de la naissance à 12 mois (2). Dans le PCMR, la NCVG représentait 4,8 % des cardiomyopathies pédiatriques, bien que plus de deux fois plus d'enfants aient été diagnostiqués au cours de l'ère la plus récente, ce qui suggère qu'au fur et à mesure que la définition de la NCVG se standardise, l'incidence réelle pourrait être plus élevée qu'on ne le pensait auparavant.²⁰ La NCVG peut se présenter comme un phénotype isolé (23 %), un phénotype mixte NCVG/CMD (59 %), un phénotype mixte NCVG/CMH (11 %) ou un phénotype indéterminé (8 %).²³

La NCVG peut se présenter comme une maladie sporadique ou familiale. Chin et ses collègues ont trouvé 50% de familiarité avec une NCVG isolée.¹⁹⁸ Ichida et ses collègues ont décrit 44% de familiarité avec la NCVG.¹⁹⁹ En outre, une variabilité intrafamiliale a été signalée. Johnson et ses collègues ont étudié une famille de trois générations présentant une NCVG et ont attiré l'attention sur le fait que, bien qu'il puisse y avoir une étiologie génétique commune, le phénotype peut varier considérablement au sein d'une même famille, allant de la létalité prénatale précoce jusqu'à l'adulte asymptomatique avec des signes de NCVG.²⁰⁰

Présentation clinique

Les principaux signes cliniques retrouvés chez les enfants comme chez les adultes atteints de NCGV peuvent être résumés en une triade de manifestations : insuffisance cardiaque, arythmies et événements emboliques.²⁰³

Comme chez les patients adultes, l'insuffisance cardiaque représente l'une des présentations cliniques les plus fréquentes, allant dans différentes études de 22 % à 55 % des patients.²⁰³

Un retard de croissance, une cyanose, des douleurs thoraciques, des palpitations et une syncope peuvent également être présents.²⁰³ L'altération de la fonction ventriculaire est une caractéristique de la NCVG. Elle peut être présente au moment du diagnostic ou apparaître progressivement au cours du suivi. Des mécanismes différents sont probablement impliqués. La présence d'un myocarde non compacté peut ne pas permettre une contraction efficace du myocarde. Ichida et ses collègues ont étudié 16 patients dans leur cohorte avec une ventriculographie gauche et ont montré une rétention marquée du produit de contraste dans les récessus intertrabéculaires pendant la systole.¹⁹⁹ Cependant, la réduction de la fonction systolique ne se limite pas aux segments non compactés, mais est également présente dans le myocarde compacté. La corrélation entre le nombre de segments non compactés et la FE du ventricule gauche ou le volume télé-diastolique a été étudiée. Lofiego et ses collègues ont analysé 65 patients présentant une NCVG isolée et ont conclu que, paradoxalement, le nombre de segments non compactés par patient corrélait positivement avec la FE du ventricule gauche et négativement avec le volume télé-diastolique.²⁰³ De plus, Johnson et ses collègues n'ont trouvé dans une famille de huit individus affectés qu'une faible corrélation entre l'étendue de la non-compactation et le dysfonctionnement ventriculaire ou les symptômes.²⁰⁰

L'ischémie sous-jacente des trabécules est un autre facteur qui contribue à la dysfonction ventriculaire. Les artères coronaires épocardiques sont généralement normalement développées chez les patients atteints de NCVG. Cependant, la présence d'un dysfonctionnement microcirculatoire a été mise en évidence dans différentes études avec le TEP scanner, l'imagerie myocardique au thallium ou l'IRMc et joue un rôle dans la détermination de la dysfonction systolique.²⁰³

Les patients atteints de NCVG présentent également une dysfonction diastolique. Pignatelli et ses collègues ont décrit 15 patients (42%) avec une physiologie restrictive,²⁰¹ McMahon et ses collègues ont étudié la relaxation diastolique chez des enfants atteints de NCVG et ont constaté une réduction des vitesses diastoliques au Doppler tissulaire chez ces patients par rapport aux témoins normaux.²⁰⁴ Johnson et ses collègues ont constaté que si les individus symptomatiques présentaient des dysfonctionnements systoliques et diastoliques restrictifs, les individus asymptomatiques ne présentaient aucun signe de dysfonctionnement ventriculaire ou seulement une relaxation ventriculaire altérée.²⁰⁰

Parmi les patients asymptomatiques, certains sont adressés en raison de la découverte occasionnelle d'une cardiomégalie à la radiographie thoracique, mais plus fréquemment en raison d'un ECG anormal. Il s'agit avant tout d'une déviation de l'axe gauche ou droit, d'ondes P larges ou en pointe, d'un bloc atrio-ventriculaire du premier degré, d'un défaut de conduction intraventriculaire gauche.¹⁹⁸ Des anomalies de repolarisation et des ondes T négatives dans les dérivations inféro-latérales, un bloc de branche droit,¹⁹⁹ une hypertrophie biventriculaire marquée et complexes QRS amples sont également décrits.²⁰¹ Les tachyarythmies supraventriculaires et ventriculaires, comme les complexes prématurés (extrasystoles) et le syndrome de Wolff-Parkinson-White sont fréquents. Il est intéressant de noter que le syndrome de Wolff-Parkinson-White est fréquemment observé chez les enfants atteints de NCVG, mais pas chez les patients adultes (le patient décrit le plus âgé semble avoir 33 ans) avec un pourcentage allant jusqu'à 13% et 17%.^{198,199,201} Par ailleurs, la fibrillation auriculaire est décrite chez les patients adultes, mais ne semble pas être aussi fréquente dans la population pédiatrique.²⁰³ Les arythmies ventriculaires menaçant le pronostic vital sont présentes dans un pourcentage différent selon les études et sont généralement réfractaires à la thérapie médicale et peuvent nécessiter l'implantation d'un DAI.^{201,203,204} La bradycardie sinusale est une autre constatation relativement courante chez les patients atteints de NCVG.^{198,199} Celiker et ses collègues ont étudié 11 enfants présentant une NCVG isolée et des arythmies. Une bradycardie sinusale était présente chez cinq patients, mais chez trois sujets seulement, il y avait une bradycardie sinusale isolée sans autres symptômes ou anomalies de l'ECG. Ces trois enfants avaient une fonction systolique ventriculaire gauche préservée et n'ont pas montré de détérioration au cours des 4 années de suivi.²⁰⁵

Le troisième aspect clinique important de la NCVG est la manifestation thromboembolique. La dysfonction ventriculaire associée à la présence de récessus intertrabéculaires où le sang est retenu, ainsi que la présence de zones de fibrose et de tissu élastique sur la surface endocardique peuvent favoriser la formation de thrombus.²⁰³ De plus, surtout chez les patients adultes, la fibrillation auriculaire peut représenter un facteur de risque supplémentaire. Chez les enfants, l'embolie systémique semble être moins fréquente que

chez les patients adultes. En 1990, Chin et ses collègues ont décrit trois enfants sur huit (38 %) présentant une embolie systémique cliniquement évidente. Deux patients présentaient des embolies cérébrales tandis qu'un patient présentait une embolie en selle à la bifurcation de l'aorte abdominale. Chez deux d'entre eux, des thrombus muraux du ventricule gauche ont été identifiés (à l'échocardiographie pour un patient et à l'autopsie pour l'autre).¹⁹⁸ Des études ultérieures chez des enfants atteints de NCVG n'ont pas montré la même prévalence d'embolie. Ichida,¹⁹⁹ Pignatelli²⁰¹ et Wald²⁰² et n'ont pas trouvé d'événements emboliques systémiques parmi les patients de leurs études pendant la période de suivi. Ces études ont utilisé différents critères pour commencer un traitement anticoagulant.

Les enfants atteints de NCVG peuvent présenter un dysmorphisme facial, qui n'est pas décrit chez les patients adultes. Chin et ses collègues ont décrit trois patients sur huit (38 %) présentant un front proéminent, un strabisme, des oreilles décollées, un palais haut et une micrognathie. Ils présentaient également des troubles moteurs et de la parole.¹⁹⁸ Pignatelli et ses collègues ont trouvé 5 patients sur 36 (14 %) présentant des caractéristiques dysmorphiques,²⁰¹ tandis que Wald et ses collègues ont identifié 7 enfants sur 22 (32 %) présentant des anomalies chromosomiques ou des signes syndromiques. Deux patients avaient un syndrome de Barth, un patient avait une myopathie centronucléaire, un patient avait une délétion du chromosome 1 et un autre patient avait un syndrome de Roifman. Deux patients présentaient une dysmorphie faciale et un retard de développement mais il n'a pas été possible d'identifier de syndrome connu.²⁰²

Critères diagnostiques

Les trabéculations du ventricule gauche sont assez courantes dans les cœurs normaux. En 1987, Boyd et ses collègues ont étudié 474 spécimens d'autopsie de cœurs normaux et ont constaté qu'environ 36 % d'entre eux présentaient 2 trabéculations ventriculaires gauches ou plus.²⁰³ La présence de trabéculations, même dans les cœurs normaux, doit être distinguée des modèles pathologiques. Depuis 1990 (1ers critères proposés par Chin), différents critères de diagnostic ont été proposés.

En 2001, Jenni et al²⁰³ ont proposé de nouveaux critères de diagnostic basés sur la comparaison entre les résultats de l'échocardiogramme et l'examen anatomique des patients adultes atteints de NCVG. La satisfaction de quatre critères a permis de poser le diagnostic :

- L'absence de toute anomalie cardiaque coexistante ;
- Des trabéculations nombreuses et des profonds récessus intertrabéculaires ;
- Des espaces intertrabéculaires remplis par un flux sanguin direct provenant de la cavité ventriculaire, visualisés par l'imagerie Doppler couleur ;
- Présence d'une paroi ventriculaire à deux couches avec un rapport non compacté/compacté (rapport NC/C) >2 à l'endroit de l'épaisseur maximale de la paroi en vue petit axe en fin de systole.

Les résultats obtenus chez ces patients ont été comparés aux mesures effectuées chez les patients atteints de cardiomyopathie dilatée et les patients souffrant d'hypertrophie ventriculaire gauche due à l'HTA, car des trabéculations importantes peuvent également être trouvées chez ces patients.²⁰³

Pignatelli et ses collègues ont revu rétrospectivement une population pédiatrique de 36 enfants avec un diagnostic échocardiographique de NCVG se présentant entre 1 jour et 17 ans. Dans la population pédiatrique, le diagnostic était possible en présence d'un rapport NC/C > 1,4 bien que la majorité des patients avaient un rapport > 2. De plus, la présence d'une cardiopathie congénitale n'a pas influencé le diagnostic de NCVG car les deux peuvent coexister.²⁰⁴

En 2002, Stöllberger et ses collègues ont concentré leur attention sur l'étude des hypertrabéculations du ventricule gauche chez des patients adultes associés à d'autres anomalies cardiaques et à des troubles neuromusculaires. Ils ont appliqué deux critères de diagnostic pour distinguer les trabéculations pathologiques :

- > 3 trabéculations qui font saillie de la paroi ventriculaire gauche, apicalement aux muscles papillaires, visibles dans un plan d'image ;
- Des espaces intertrabéculaires perfusés à partir de la cavité ventriculaire, tels que visualisés par l'imagerie Doppler couleur.²⁰³

Environ 46% de leurs patients présentaient des troubles neuromusculaires, raison pour laquelle ils recommandent un dépistage neurologique systématique. Comme mentionné ci-dessus, ils préfèrent ne pas utiliser le terme NCVG mais "hypertrabéculations ventriculaires gauches" pour souligner leur perplexité quant à l'origine de la maladie.

Les critères de Stöllberger et de Jenni sont les plus répandus dans la pratique clinique. Pour cette raison, une approche intéressante consiste à les utiliser tous les deux pour différencier trois catégories de patients : maladie certaine (les deux définitions sont complètement remplies), maladie probable (un seul critère est rempli) et maladie possible (le nombre de trabéculations est inférieur à 4 ou le rapport NC/C < 2).²⁰³

Etiologies

Une hétérogénéité marquée caractérise les gènes contrôlant les fonctions sarcomériques, mitochondriales et du cytosquelette chez les patients atteints de NCVG. Chez 79 patients japonais atteints de NCVG familiale, l'hérédité autosomique dominante était le mode de transmission prédominant, l'hérédité liée au chromosome X et l'hérédité mitochondriale étant moins fréquemment décrites. Le séquençage de nouvelle génération a identifié des variants pathogènes chez 38 % des 102 patients non apparentés atteints de NCVG. Les variants pathogènes sarcomériques, les plus courants, ont été trouvés chez 63 % des patients, et les gènes associés aux canalopathies (maladies en rapport avec un dysfonctionnement des canaux ioniques membranaires) ont été trouvés chez 12 % d'entre eux. Les variants pathogènes étaient plus fréquents chez les patients qui étaient plus jeunes, avaient une fraction d'éjection plus faible et présentaient des symptômes d'insuffisance cardiaque. Dans une autre série de 190 patients non consanguins, le séquençage de l'exome entier a identifié des variants d'intérêt dans les gènes connus de la NCVG ou d'autres cardiomyopathies chez 59 % des patients. Des variants d'intérêt dans les mutations du gène sarcomérique ont également été retrouvés chez 45 % des patients. Le nombre de variants d'intérêt chez un patient donné est fortement corrélé avec le rapport entre le myocarde non compacté et compacté et avec la fraction d'éjection du VG.¹⁶⁰

Le syndrome de Barth, un trouble inné du métabolisme causé par une mutation du locus du gène de la Taffazine (Protéine codée par le gène *TAZ*, intervenant dans le métabolisme du cardiolipide) sur le chromosome X, a été particulièrement bien caractérisé sur le plan clinique. Il s'agit d'un trouble récessif lié au chromosome X qui présente les caractéristiques cardiaques de la NCVG et de la CMD. L'anomalie pathologique sous-jacente résulte d'une acétylation altérée de la cardiolipine (ou cardiolipide, un lipide qui représente 18 % des molécules de la membrane interne de la mitochondrie), de changements dans le contenu et la composition de la cardiolipine qui altèrent la membrane mitochondriale interne en perturbant l'assemblage des sarcomères.¹⁶⁰

Les signes cliniques caractéristiques du syndrome de Barth, outre l'insuffisance cardiaque, comprennent une myopathie squelettique, une acidose lactique et une neutropénie. Dans des rapports récents du Royaume-Uni et de la France, 49% à 55% des nourrissons présentant le syndrome de Barth avaient subi une transplantation cardiaque ou étaient décédés dans leur enfance, avec des rapports de stabilisation et même de récupération de la fonction cardiaque normale après 3 ans chez les survivants sans transplantation.¹⁶⁰

La NCVG a été associée à des arythmies, y compris un bloc cardiaque complet, des défauts de conduction interventriculaire, une fibrillation auriculaire, une bradycardie sinusale et une tachycardie ventriculaire. Lorsqu'elle est associée à un bloc cardiaque complet, la NCVG a un mauvais pronostic, en particulier chez les fœtus. Des défauts de conduction interventriculaire ont été décrits chez des patients atteints de NCVG et de mutations de *ZASP*, l'un des principaux composants des protéines du disque Z dans le muscle cardiaque. Un variant pathogène de l' α -actinine-2 a été trouvé chez une famille présentant une NCVG et une fibrillation auriculaire d'apparition juvénile. Des mutations de *HCN4* ont été trouvées dans plusieurs séries de patients présentant un dysfonctionnement du nœud sinusal et une NCVG. Des arythmies ventriculaires ont été signalées principalement chez les adultes atteints de NCVG.¹⁶⁰

Traitement

Le traitement des patients atteints de la NCVG dépend de la manifestation clinique de la maladie. Les fonctions systolique et diastolique s'aggravent généralement toutes les deux et, dans la majorité des cas, elles nécessitent un traitement médical de l'insuffisance cardiaque (différentes combinaisons de diurétiques, de glycosides cardiaques, de b-bloquants, d'enzyme de conversion de l'angiotensine et de vasodilatateurs ont été utilisées dans plusieurs études).^{199,201,202,204} Les anomalies du rythme ont nécessité chez certains patients le recours à un traitement médical (b-bloquants, amiodarone, sotalol, mexilétine), ainsi que l'implantation d'un défibrillateur intracardiaque ou d'un stimulateur cardiaque transveineux.^{198,199,201,204} L'ACC/AHA suggère l'utilisation de défibrillateurs cardioverters implantables chez les patients atteints de NCVG comme recommandation de classe IIb.²⁰⁵ De plus, l'utilisation réussie de la resynchronisation cardiaque chez des enfants souffrant d'insuffisance cardiaque réfractaire a été décrite.²⁰³

La manifestation thromboembolique est un autre aspect clinique important de la NCVG. Chin et ses collègues ont décrit 38% d'embolie systémique (trois enfants sur huit) et ont recommandé une anticoagulation lorsque des thrombus sont observés.¹⁹⁸ Cependant, des

études ultérieures chez les enfants n'ont pas trouvé la même incidence.^{199,201,202} L'analyse de 22 études et les résultats anatomopathologiques de 37 cœurs ont conduit Stöllberger et ses collègues à conclure que la formation de thrombus est un événement rare et que la présence d'une hypertrabéculatation n'est pas en soi une indication pour une anticoagulation orale.²⁰³ Ichida et ses collègues ont instauré un traitement anticoagulant chez deux enfants présentant des thrombus intramuraux dans le ventricule gauche, mais aucune embolie systémique n'a été cliniquement constatée chez aucun des patients.¹⁹⁹ Pignatelli et ses collègues ont instauré l'aspirine chez les 36 enfants en prévention primaire et ont suggéré l'administration d'héparine de faible poids moléculaire ou de Coumadine uniquement si une embolie systémique était confirmée. Même dans leur cohorte, aucune embolie systémique n'est survenue.²⁰¹ Wald et ses collègues ont commencé à administrer empiriquement de l'aspirine, de la warfarine ou de l'héparine de faible poids moléculaire lorsque la FE était <20% et aucun enfant n'a développé d'embolie systémique pendant la période d'étude.²⁰²

Conclusion

La NCVG est une forme relativement nouvelle de cardiomyopathie qui n'est pas encore complètement comprise. Elle semble être le résultat d'un défaut de compaction du myocarde pendant la vie fœtale, avec une aggravation progressive de la fonction cardiaque. Elle peut toucher aussi bien les enfants que les adultes, mais les différences cliniques entre les deux groupes laissent certains auteurs penser à une étiologie sous-jacente différente. Une hérédité autosomique dominante ou récessive, liée au chromosome X et matrilineaire peut se produire et être associée à des maladies systémiques (telles que le syndrome génétique, les maladies métaboliques, les myopathies mitochondriales et les maladies neuromusculaires). Pour démasquer la cause sous-jacente de la maladie, il peut être important d'orienter le diagnostic et la prise en charge clinique des patients. De plus, le dépistage des parents au premier degré est souhaitable pour démasquer les personnes asymptomatiques affectées en raison de la présence possible de la maladie dans la famille. Le suivi des patients est très important, même s'ils sont asymptomatiques, car l'évolution de la maladie n'est pas toujours prévisible et le pronostic peut être mauvais dans un sous-groupe de patients atteints.²⁰³

CARDIOMYOPATHIE DE TAKO-TSUBO

La cardiomyopathie de tako-tsubo, également appelée cardiomyopathie de stress, syndrome du cœur brisé ou syndrome du ballonnement apical, a été décrite pour la première fois au Japon en 1990.²⁰⁶ La CT se caractérise par un dysfonctionnement systolique transitoire du ventricule gauche avec des anomalies du mouvement de la paroi ressemblant à un infarctus du myocarde, sans preuve angiographique d'obstruction des artères coronaires.²⁰⁷ Le nom de cette affection provient du terme japonais désignant un piège à poulpe, " tako-tsubo ", qui est un pot de pêche au col étroit et au fond rond décrivant la forme du ballonnement apical du ventricule gauche pendant la systole.²⁰⁶ Bien que les patients atteints de CT ne présentent généralement pas de lésions coronaires sténosantes, les résultats électrocardiographiques et les signes et symptômes sont souvent similaires à ceux des syndromes coronariens aigus.²⁰⁸ Les symptômes les plus courants du CT sont représentés par la douleur thoracique, la dyspnée, les palpitations ou la syncope.^{207,208} Cependant, certains

patients peuvent être diagnostiqués par des modifications inaugurales de l'ECG ou une élévation des biomarqueurs cardiaques.^{207,208} La CT est fréquemment déclenchée par divers stress émotionnels ou physiques et est le plus souvent signalée chez les femmes adultes post-ménopausées.²⁰⁷ La mortalité chez les adultes est d'environ 4 %, et chez les survivants adultes, l'état se normalise en 1 à 4 semaines.²⁰⁷

La cardiomyopathie de tako-tsubo est une affection rare chez les enfants. Cependant, des rapports de cas décrivant des enfants et des jeunes adultes atteints de CT ont été récemment publiés.^{209,210} La prévalence de CT chez les enfants est estimée à 3,1 cas par 100000 enfants hospitalisés.²⁰⁷ Les facteurs déclenchants les plus fréquents sont le stress émotionnel,²⁰⁸ des troubles neurologiques ou psychiatriques sous-jacents,²⁰⁹ la toxicomanie,²⁰⁷ et d'autres facteurs plus rares notamment, le phéochromocytome, infections et sepsis, traumatismes et interventions chirurgicales. Comme chez l'adulte, les peptides natriurétiques et la troponine sont souvent élevés dans la population jeune, et les anomalies de l'ECG sont fréquentes, impliquant principalement la repolarisation cardiaque dans son ensemble²⁰⁸ (sus et sous décalage du segment ST, inversion de l'onde T, allongement de l'intervalle QTc, etc...).²⁰⁹ Les anomalies échocardiographiques sont représentés par le dysfonctionnement transitoire du ventricule gauche ou droit (hypokinésie, akinésie ou dyskinésie) et le ballonnement apical ou anomalies du mouvement de la paroi (médio-ventriculaire, focale, basale).²⁰⁸ Les médicaments inotropes sont le plus souvent utilisés pendant la phase aiguë.²⁰⁹ Les diurétiques de l'anse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les β -bloquants sont les médicaments les plus prescrits. Cependant, il n'est pas clair s'il existe un bénéfice potentiel de ce traitement, et si ce traitement aurait un effet favorable sur le pronostic. La récurrence de la CT est possible chez les enfants comme le décrit Srivastava et al.²¹¹ Jusqu'aujourd'hui, il n'y a pas de directives ni de recommandations précisant les modalités diagnostiques et thérapeutiques de la cardiomyopathie de tako-tsubo chez la population pédiatrique.

La physiopathologie sous-jacente au développement de la cardiomyopathie de tako-tsubo secondaire au stress n'est pas bien comprise, mais il est postulé qu'une stimulation sympathique exagérée entraînant un excès de catécholamines pourrait jouer un rôle.²⁰⁷ Des études ont mis en évidence des taux plus élevés de catécholamines circulantes et des taux élevés de norépinephrine dans les échantillons de sang du sinus coronaire de patients atteints de cardiomyopathie de tako-tsubo.²⁰⁷ Quelques mécanismes peuvent expliquer l'association entre la stimulation sympathique et la CT. L'augmentation du tonus sympathique due à un stress mental ou physique est connue pour provoquer une vasoconstriction coronaire chez des patients ne présentant aucun signe de maladie coronarienne.²⁰⁷ Le spasme micro-vasculaire coronaire peut provoquer un flux coronaire anormal en l'absence d'obstruction coronaire.^{207,209} Un autre mécanisme possible est une lésion directe des myocytes due à des taux élevés de catécholamines.²⁰⁷ Les biopsies myocardiques de patients atteints de CT ont révélé une nécrose de la bande de contraction,²⁰⁷ généralement observée dans les états de production excessive de catécholamines tels que le phéochromocytome ou à la suite d'un événement neurologique aigu.²⁰⁶ Les patients souffrant de dépression ont une réponse exagérée de la norépinephrine au stress émotionnel, et ceux souffrant de troubles anxieux ont une diminution de la recapture des catécholamines.²⁰⁷ La combinaison de réponse sympathique exagérée au stress ainsi qu'une augmentation de la sensibilité cardiaque à la réponse sympathique rend ces patients vulnérables au développement d'une cardiomyopathie de tako-tsubo.²⁰⁷

Un nombre considérable des enfants, dans une étude réalisée par Sendi et al²⁰⁷, présentait un trouble lié à l'usage de substances. La toxicomanie peut entraîner une CT par plusieurs mécanismes. Une étude de Kido et al²¹² a montré que 68,2 % des cas de CT induite par la prise de drogues étaient liés à des états d'excès de catécholamines. Le cannabis est connu pour provoquer une tachycardie aiguë, une bradycardie et une hypotension en cas de consommation chronique, et il peut altérer la contractilité du myocarde. Le tabagisme est un facteur de risque connu chez les adultes pour le développement de la CT. Le sevrage des opiacés est connu pour induire un état de surcharge en catécholamines qui peut entraîner des symptômes de sevrage, ce qui peut contribuer au développement de la cardiomyopathie de tako-tsubo.²⁰⁷

La mortalité dans cette affection chez l'enfant n'a pas été bien établie en raison de la rareté des données publiées. Toutefois, une étude rétrospective a rapporté une mortalité de 7% chez les enfants,²⁰⁷ contre 4% chez les adultes.

PARTIE PRATIQUE

CARDIOMYOPATHIE DILATEE CHEZ LES ENFANTS ET LES NOURRISSONS – UNE ETUDE RETROSPECTIVE

Matériels et Méthodes

Pour identifier les cas de CMD au niveau du service de « Pédiatrie A » - EHS Mère et Enfants - Tlemcen, nous avons procédé à une recherche des dossiers archivés correspondant à la période janvier 2014 – Décembre 2021 à partir desquelles les données cliniques et paracliniques ont été obtenus. Les critères d'inclusion correspondaient au diagnostic de la CMD ou de myocardite (incluse pour ne pas passer à côté de CMD viro-induites) via échocardiographie, chez les enfants âgés de 1 mois à 15 ans. Le diagnostic échocardiographique de la CMD est défini par une dilatation du ventricule gauche et une dysfonction systolique du ventricule gauche. Chez les enfants et les nourrissons, le diagnostic est basé sur des z-scores de DTDVG et de DTSVG > 2 de part et d'autre de la valeur moyenne ajustée à la surface corporelle et sur des mesures réduites de la fonction systolique.¹ Les nourrissons étaient considérés comme âgés de 1 mois à 2 ans et les enfants au-delà.

Au total, 17 événements survenus chez des patients ont été trouvés. 4 cas répétés ont été exclus. Un patient exclu présentait une cardiomyopathie dilatée ne répondant pas aux critères d'inclusion. Douze patients ont été inclus dans l'étude, et leurs dossiers cliniques ont été examinés minutieusement.

Les données enregistrées comprenaient des données épidémiologiques, notamment le sexe, l'âge, l'origine du patient ; la présentation clinique, les résultats biologiques, ECG et radiographie thoracique, les rapports d'échocardiographie et les modalités thérapeutiques. Le diagnostic a été confirmé si le ventricule gauche était à la fois dilaté (>2DS par surface corporelle) et dysfonctionnel (fraction d'éjection inférieure à 50%), sans aucune maladie congénitale ou autre maladie structurelle.

Résultats

Un total de 12 patients a été inclus dans cette étude (tableau 1). Notre série a compté 7 filles et 5 garçons avec un nombre égal de garçons et de filles parmi les nourrissons (n = 3). 6 patients sont originaires de Tlemcen, 3 de Maghnia, 1 de Ghazaouat, 1 de Sebdou et 1 de Bechar. L'âge du diagnostic était connu chez 9 patients allant de 5 mois à 12 ans (moyenne ± DS, 51 ± 53 mois ; médiane, 15 mois). L'âge moyen chez les garçons était de 41 mois, celui des filles était de 5 ans. 5 des 12 patients ont été hospitalisés pour décompensation d'une CMD connue (insuffisance cardiaque). Des 7 patients qui ont présenté un tableau inaugural de CMD, 5 se sont présentés avec un tableau clinique d'insuffisance cardiaque, 2 ont présenté un choc cardiogénique dont 1 est survenu en peropératoire lors d'une appendicectomie (découverte fortuite). Après revue de toutes les investigations, le diagnostic final était une CMD idiopathique chez 9 enfants contre une myocardite présumée chez 3/12 (25%) basée sur la notion d'infection virale récente ou concomitante. Aucun patient n'a bénéficié d'une biopsie myocardique. Parmi les 11 patients symptomatiques, les plaintes les plus courantes

Tableau 1. Caractéristiques épidémiologiques, présentation initiale, étiologie et évolution chez 12 enfants diagnostiqués avec une cardiomyopathie dilatée

Numéro du cas	Sexe	Age	Origine	Con-sanguinité	Présentation initiale	Etiologie	Evolution
1	♀	12 ans	Tlemcen	+	IC ⁱ	Idiopathique	
2	♀	7 mois	Tlemcen	-	IC ⁱ	Myocardite	
3	♀	3,5 ans	Bechar	+	IC	Idiopathique	décès
4	♂	15 mois	Tlemcen	-	CC ⁱ	Myocardite	
5	♀	5 mois	Tlemcen	-	IC ⁱ	Idiopathique	
6	♀	11 ans	Ghazaouat	+	IC ⁱ	Idiopathique	
7	♀	18 mois	Maghnia	-	IC	Myocardite	
8	♂	8 mois	Tlemcen	-	IC ⁱ	Idiopathique	
9	♂	7 mois	Maghnia	-	IC	Idiopathique	
10	♀	12 ans	Maghnia	-	IC	Idiopathique	
11	♂	7 ans	Sebdou	-	CC ⁱ	Idiopathique	
12	♂	6 ans	Tlemcen	+	IC	Idiopathique	décès

IC, insuffisance cardiaque ; CC, choc cardiogénique ; i en exposant, inaugural.

étaient les suivantes : dyspnée (n = 5), toux (n = 3), cyanose (n = 3), fièvre (n = 2), pâleur (n = 1) et œdème (n = 1). À l'admission, 7 des 12 patients présentaient des signes de lutte respiratoire, les anomalies auscultatoires détectés durant l'examen physique comprenaient : souffle systolique d'insuffisance mitrale (n = 6), râles crépitants (n = 5), râles sibilants (n = 1), 8 présentaient une hépatomégalie. 2 patients ont bénéficié d'un ECG à l'admission révélant une tachycardie sinusale chez les deux et une HVG. Une radiographie thoracique a révélé une cardiomégalie (ICT > 0,55) chez 10 patients associée à une surcharge pulmonaire chez 3/10.

L'échocardiographie a été réalisée chez tous les patients mettant en évidence une dilatation ventriculaire sévère et une fraction d'éjection effondrée (tableau 2). La pression artérielle pulmonaire a été mesurée chez 10 patients et a objectivé une HTAP chez 9 patients allant de 36 mmHg à 66 mmHg, dont une HTAP sévère chez 6/9. Un décollement péricardique a été objectivé chez 2 patients. Une échocardiographie de contrôle a été réalisée chez 3 patients dont 2 au bout d'une semaine révélant un accroissement des DTDVG et DTSVG avec une détérioration de la fraction d'éjection, et 1 après 6 semaines révélant une légère réduction du DTSVG avec amélioration de la fraction d'éjection.

La mesure de la CRP s'est révélée positive chez 7 malades dont 4 présentant une hyperleucocytose associée ; et un ayant une hyperleucocytose isolée. Une anémie était

Tableau 2. Résultats échocardiographiques chez 12 enfants diagnostiqués avec une cardiomyopathie dilatée.

Numéro du cas	DTDVG (mm)	DTSVG (mm)	F.E (%)	PAPs (mmHg)
1	51	43	32	39
2	34	28	41	
3	53	47	21	48
4	39	32	40	45
5	47	40	32	36
6	48	40	35	37
7	51	43	34	53
8	44	36	36	48
9	43	34	37	50
10				66
11	59	51	29	
12			30	23

DTDVG, diamètre télé-diastolique du ventricule gauche ; DTSVG, diamètre télé-systolique du ventricule gauche ; F.E, fraction d'éjection ; PAPs, pression artérielle pulmonaire systolique

présente chez 4 enfants au cours de leur hospitalisation dont 2 nécessitant une transfusion. La troponine I cardiaque a été mesurée chez un patient revenant normale.

Un traitement standard de l'insuffisance cardiaque a été instauré chez tous les patients avec association et posologie variables de furosémide (n = 10), captopril (n = 10), digoxine (n = 4), β -bloquants (n = 1), candésartan (n = 1) et spironolactone (n = 1). Les 2 patients ayant présentés un choc cardiogénique à l'admission ont reçu de la dobutamine (n = 2). La formation d'une thrombose veineuse profonde était présente chez un patient (thrombose des veines sous-clavières et profondes du membre supérieur droit), il a reçu un traitement anticoagulant. Une antibiothérapie était introduite chez 4 patients au cours de leur hospitalisation. 7 patients ont présenté des effets secondaires liés au traitement dont : hyponatrémie (n = 4), insuffisance rénale (n = 2), déshydratation extracellulaire (n = 1), hypocalcémie (n = 1), hyperkaliémie (n = 1). 2 patients sont décédés au cours de leur hospitalisation.

Parmi les 10 autres enfants ayant eu une bonne évolution à court terme (bonne fonction cardiaque), un seul a été suivi à long terme avec des contrôles échocardiographiques mensuels montrant une amélioration progressive jusqu'à stabilisation de la fraction d'éjection à 46% après 9 mois de l'installation de la CMD.

Discussion

À notre connaissance, cette étude représente la première série de cas de CMD réalisée dans la région de Tlemcen. L'étiologie la plus courante était la myocardite 3/12 (25%) conformément à la littérature,^{213,214} cependant, le diagnostic étiologique n'était que présumé car aucun des patients n'a bénéficié de biopsie endomyocardique ou de PCR à la recherche d'une infection virale concomitante et le chiffre réel peut être significativement plus important. Il est plausible que certains de ces cas aient pu avoir un déclencheur viral pour la CMD.

Aucun cas de CMD familiale n'a été identifié vu la non-réalisation du dépistage génétique. Selon la littérature, environ 15% à 40% des cas de CMD sont considérés d'origine familiale.^{1,9,42} Les investigations familiales, lorsque faites, révèlent plusieurs cas de patients asymptomatiques.²¹⁵ Même si nous devons d'abord reconnaître que nous n'avons pas procédé au dépistage génétique, nous pouvons conclure qu'il s'agit d'un exercice utile lorsqu'il est effectué. En l'absence de myocardite prouvée par biopsie endomyocardique, une enquête familiale doit être effectuée chez tous les enfants présentant une CMD, même si une étiologie virale est suspectée au départ.²¹⁶ Il est possible qu'il y ait une interaction entre les déclencheurs viraux et le développement ultérieur de la CMD, qui pourrait potentiellement avoir une tendance familiale.

Le mode de transmission est le plus souvent autosomique dominant et des études génétiques ont identifié des mutations dans plus de 40 gènes.⁴² Des études de redépistage chez des parents initialement sains ont montré que certains d'entre eux présentaient des signes de la maladie lors du suivi.³ L'ACC suggère, pour tous les cas de CMD idiopathique inaugurale, de noter les antécédents familiaux sur 3 ou 4 générations. En outre, ils recommandent un dépistage clinique des parents au premier degré.²¹⁷

Tous les patients ont reçu un traitement standard de l'insuffisance cardiaque et l'évolution à court terme était favorable chez 10/12 patients marquée par une amélioration clinique et échocardiographique. La plupart des patients n'ont pas été suivi à long terme et d'autres études seraient nécessaires pour évaluer le pronostic de la CMD chez la population pédiatrique.

Limitations

Les limites de cette étude sont celles d'une étude rétrospective et le fait qu'elle soit basée sur une population d'enfants hospitalisés plutôt qu'une population communautaire. La population totale incluse dans notre série était peu nombreuse. Cela est justifié non seulement par la rareté de la maladie mais aussi par la non-disponibilité d'un registre de cardiomyopathies à notre niveau et l'absence d'informatisation des données des patients hospitalisés. Par conséquent, nous n'excluons pas la possibilité d'avoir manqué d'autres cas de CMD dans la période de notre étude.

Conclusion

Bien que la CMD soit une maladie rare chez la population pédiatrique, son pronostic demeure sombre. La pratique de la biopsie endomyocardique et des examens virologiques spécifiques ainsi que du dépistage génétique est fortement recommandée pour aboutir à un diagnostic étiologique précis et donc à une prise en charge adaptée. Un registre de cardiomyopathies est nécessaire afin d'estimer de façon précise l'incidence et la prévalence de cette maladie ainsi que la mortalité qui peut en découler. Le dépistage familial pour tous les patients avec un diagnostic récent devrait être obligatoire et, s'il est effectué rapidement, il peut aider à éviter d'autres investigations coûteuses et invasives à la recherche de causes rares lorsqu'une cause familiale est identifiée.

CARDIOMYOPATHIE RESTRICTIVE - CASE REPORT ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

Introduction

La cardiomyopathie restrictive (CMR) définit un phénotype qui peut être primaire ou secondaire à une autre maladie. Selon la région du monde où l'on vit, il s'agit soit d'une des formes les plus rares de cardiomyopathie dans l'enfance, sans qu'aucune cause ne soit habituellement identifiée,^{5,218} soit d'une forme secondaire à une maladie mal comprise, la fibrose endomyocardique, qui est endémique dans certaines populations avec une prévalence pouvant atteindre 20 %.²¹⁹ Quelle que soit la cause sous-jacente, le résultat est mauvais au moment où la plupart des cas deviennent cliniquement apparents.²²⁰

Les CMR primaires et secondaires et la physiologie restrictive chez l'enfant ont fait l'objet d'une reconnaissance accrue récemment, mais peu de progrès ont été réalisés dans la compréhension des origines de cette affection, l'identification des facteurs de risque pour un pronostic défavorable ou le développement de nouvelles thérapies. Un regain d'intérêt pour la recherche sur les cardiomyopathies pédiatriques s'est développé au cours des 10 à 15

dernières années, en grande partie grâce au PCMR. Cependant, les progrès les moins importants ont été réalisés dans la compréhension de la CMR par rapport aux autres cardiomyopathies, en partie à cause de la rareté de cette affection dans les pays développés.²²⁰

Case Report

Nous rapportons ici le cas d'une petite fille âgée de 3 ans qui s'est présentée, accompagnée par ses parents, aux urgences pédiatriques dans un tableau d'insuffisance cardiaque droite. Les antécédents médicaux et chirurgicaux étaient sans particularité. Il n'y avait pas d'antécédents familiaux significatifs. La patiente était suivie pour une péricardite constrictive présumée diagnostiquée 2 mois auparavant sur la base d'une échocardiographie objectivant une dilatation biauriculaire motivant la réalisation d'un angioscanner cardiothoracique montrant une dilatation biauriculaire associée à une dilatation et un reflux au niveau des veines sus-hépatiques et un épaissement des feuillets péricardiques avec une prise de contraste anormale, sans pour autant trancher sur le diagnostic de péricardite constrictive. La patiente a reçu un traitement symptomatique à base de furosémide et de spironolactone. L'examen clinique à l'admission a mis en évidence une altération de l'état général, une dyspnée, une tachycardie à 180 bpm, une turgescence des veines jugulaires. L'examen abdominal a objectivé une hépatomégalie associée à un reflux hépatojugulaire. Un ECG a été fait révélant une tachycardie sinusale et un aspect d'hypertrophie bi-atriale. La radiographie thoracique a montré une cardiomégalie et une dilatation atriale gauche. Une échocardiographie a été demandée objectivant, en plus de la dilatation biauriculaire, une dilatation importante des cavités droites avec insuffisance tricuspide associée à une cinétique paradoxale du septum interventriculaire et une adiaastolie faisant suspecter le diagnostic de cardiomyopathie restrictive d'où une indication d'IRM cardiaque a été retenue. L'IRM cardiaque a mis en évidence une dilatation bi-atriale majorée sur l'oreillette droite (le grand axe longitudinal à 68 mm et le grand axe vertical à 57mm), un thrombus intéressant l'auricule droit, un dysfonctionnement systolodiastolique majoré sur la fonction diastolique, une fuite tricuspide grade III, un épanchement péricardique de petite abondance avec ascite et foie de stase et un péricarde non épaissi. Cette aspect était donc compatible avec une cardiomyopathie restrictive associée à des signes de décompensation droite sous la forme d'une polysérite. La patiente a été mise sous un traitement à base de furosémide, captopril, spironolactone, digoxine et aspirine. Le seul traitement efficace devant ce tableau est la transplantation cardiaque voire cardiopulmonaire. La non disponibilité de ce traitement dans l'immédiat et la gravité de l'état de la patiente laissaient présager un très mauvais pronostic. Le traitement symptomatique était inefficace et quelques jours après la patiente a eu un choc cardiogénique et est décédée.

Discussion

La CMR est la présence d'une compliance anormale sans un autre phénotype prédominant de dilatation, hypertrophie ou dysfonctionnement systolique du VG ou du VD. Dans certains cas, une légère hypertrophie ou un léger dysfonctionnement systolique coexistent avec la CMR.

En 1995, le groupe de travail de l'Organisation mondiale de la santé, de la Société et de la Fédération internationale de cardiologie sur la définition et la classification des cardiomyopathies a défini la CMR comme une affection " caractérisée par un remplissage restrictif et un volume diastolique réduit de l'un ou l'autre ou des deux ventricules, avec une fonction systolique et une épaisseur de paroi normales ou presque normales ".²²¹ Il a également été précisé qu'une fibrose interstitielle accrue pouvait être présente et que le trouble pouvait être idiopathique ou associé à une autre maladie (par exemple, l'amyloïdose).

En 2006, un groupe de consensus organisé par l'American Heart Association (AHA) a attiré l'attention sur les progrès rapides de la génétique moléculaire en cardiologie et a estimé qu'il était nécessaire d'élaborer des "définitions et une classification contemporaines des cardiomyopathies ".²²² La déclaration de consensus de l'AHA a défini la CMR primaire comme une forme rare de cardiopathie caractérisée par " un volume normal ou réduit des deux ventricules associé à une hypertrophie bi-auriculaire, une épaisseur de la paroi ventriculaire gauche et des valves auriculo-ventriculaires normales, un remplissage ventriculaire altéré avec une physiologie restrictive et une fonction systolique normale (ou presque normale) ".²²² Le groupe d'experts a placé la CMR dans une catégorie " mixte ", par opposition aux maladies génétiques ou acquises, parce que l'on pense que ces maladies sont principalement non génétiques. Au fur et à mesure que l'on en apprend davantage sur la CMR, il est probable que l'on change de catégorie, car les causes génétiques et acquises sont reconnues.

Epidémiologie

Chez les enfants des États-Unis et d'Australie, la CMR représente 2,5 % à 5 % des cardiomyopathies diagnostiquées, la plupart n'ayant pas de cause spécifique identifiée.^{5,223} Trois études différentes menées dans un seul établissement ont rapporté 5 %, ce qui peut être dû à un biais d'orientation.^{223,224,225} Dans l'étude australienne de Nugent et al,⁶ la CMR représentait 2,5 % des cardiomyopathies diagnostiquées chez les enfants de moins de 10 ans. Ce résultat est similaire à celui d'une étude américaine portant sur deux régions géographiques, dans laquelle Lipshultz et al⁵ ont rapporté que la CMR ou d'autres types spécifiés (non dilatés ou hypertrophiques) représentaient 3 % des cardiomyopathies chez les enfants de moins de 18 ans. L'incidence annuelle estimée aux États-Unis et en Australie est respectivement de 0,04 et 0,03 pour 100 000 enfants.

Des cas sporadiques et familiaux de CMR sont rapportés. Parmi les cas publiés qui ne sont pas secondaires à la fibrose endomyocardique, environ 30 % des patients avaient des antécédents familiaux positifs.²²⁰

L'origine la plus courante de la CMR dans le monde est secondaire à la fibrose endomyocardique. On estime que la fibrose endomyocardique affecte 10 millions de personnes dans le monde, et qu'elle survient le plus souvent chez les enfants et les adolescents.²¹⁹ La présence familiale, et dans certains pays une incidence élevée dans certains groupes ethniques, suggère une possible prédisposition génétique. Dans une zone rurale du Mozambique, la prévalence globale de la maladie était de 20 % dans la population,

mais augmentait à 28 % lorsque deux membres de la famille étaient affectés, et à 39 % lorsque trois membres ou plus étaient affectés.²¹⁹

Physiopathologie

Le principal critère de diagnostic est l'altération de la compliance myocardique. Cette compliance anormale des ventricules est causée par des anomalies myocytaires ou de la matrice intercellulaire, telles qu'une infiltration interstitielle ou une fibrose.²²⁶ Le diagnostic de CMR avec une altération du remplissage des ventricules secondaire à un myocarde rigide et non compliant doit être distingué de l'altération du remplissage causée par une péricardite constrictive. Dans la péricardite constrictive, le péricarde entrave le remplissage des oreillettes et des ventricules. Typiquement, le péricarde est épaissi et calcifié, mais les gammes normales d'épaisseur du péricarde permettant de diagnostiquer une péricardite constrictive n'ont pas été établies pour les nourrissons et les jeunes enfants. En outre, des cas de péricardite constrictive ont été signalés chez des adultes dont l'épaisseur du péricarde était histologiquement normale. Dans ces cas, les symptômes d'altération du remplissage cardiaque ont disparu lorsque le péricarde a été enlevé. L'examen microscopique du tissu après péricardiectomie a révélé une fibrose, une inflammation, une calcification, un dépôt de fibrine et des granulomes focaux non caséux.²²⁷ Dans la CMR, l'altération de la compliance ventriculaire est causée par un dysfonctionnement de la relaxation active du ventricule. Bien que la CMR puisse résulter d'anomalies des myocytes ou de la matrice, après exclusion de la péricardite, la relaxation active du ventricule est attribuée à des mécanismes myocytaires dépendants de l'ATP, et non à des anomalies de la matrice, qui peut être infiltrée et non active.²²⁸

La compliance anormale des ventricules dans la CMR augmente la pression de remplissage télé-diastolique, qui est transmise aux oreillettes pendant la diastole. Comme les oreillettes ont des parois fines et sont distensibles, le résultat est une dilatation marquée des oreillettes. Bien qu'une régurgitation mitrale et tricuspide puisse se développer chez les patients atteints de CMR avancée, la dilatation auriculaire dans la CMR n'est pas causée par une régurgitation auriculo-ventriculaire ou par une obstruction de l'entrée telle qu'une sténose mitrale ou un anneau supramitral. Les anomalies anatomiques de l'entrée doivent être exclues lorsque la dilatation auriculaire est le signe échocardiographique prédominant et qu'un diagnostic de CMR est envisagé. L'hypertrophie auriculaire caractéristique de la CMR est généralement reconnue par une hypertrophie bi-auriculaire marquée, qui indique une altération diastolique ou une compliance anormale du VD et du VG. Cependant, le VD ou le VG peuvent être principalement impliqués.¹⁶⁰

Le phénotype fonctionnel comprend une variété de présentations cliniques, allant de l'insuffisance cardiaque asymptomatique à l'IC droite ou gauche symptomatique, la syncope, les arythmies, les complications thromboemboliques et la mort subite. Les anomalies de la conduction et les arythmies auriculaires ou ventriculaires peuvent également être la première caractéristique de la CMR. L'HTP (hypertension pulmonaire) peut être légère et réversible ou grave et irréversible lors de la présentation. Les autres phénotypes cardiaques prédominants peuvent avoir une physiologie restrictive mais sont généralement classés en fonction de leurs autres caractéristiques telles que la CMH restrictive, la NCVG restrictive ou la CMD avec physiologie restrictive, comme on l'observe fréquemment dans la

cardiomyopathie oncologique, notamment la cardiomyopathie due à l'exposition aux anthracyclines ou aux radiations.¹⁶⁰

Présentation clinique

Les enfants atteints de CMR présentent fréquemment des troubles respiratoires, une dyspnée à l'effort, de l'asthme et des infections récurrentes des voies respiratoires basses, ainsi qu'une intolérance à l'effort.²²⁹ Des résultats anormaux de l'examen physique sont fréquents, notamment des bruits cardiaques anormaux, tels qu'un galop, un fort B2 ou un souffle, une hépatomégalie et parfois une ascite. La douleur thoracique, la syncope et la mort subite ont également été des symptômes de présentation.²³⁰

Examens paracliniques

L'échocardiographie, l'ECG, l'IRMc et le cathétérisme cardiaque sont tous utiles pour identifier la CMR, distinguer la CMR de la péricardite constrictive et déterminer la gravité fonctionnelle de la maladie. Les biomarqueurs sériques, tels que le NT-proBNP, peuvent fournir des éléments de preuve à l'appui d'une CMR par rapport à une péricardite constrictive. De plus, l'IRMc et la biopsie cardiaque peuvent aider à déterminer la cause.¹⁶⁰

L'électrocardiogramme est anormal dans environ 98 % des cas.²²⁹ Les anomalies les plus courantes sont l'hypertrophie de l'oreillette droite ou gauche ; cependant, la dépression du segment ST et les anomalies de l'onde ST-T sont fréquemment présentes. Une hypertrophie ventriculaire droite ou gauche et des anomalies de conduction peuvent également être observées.

Les moniteurs Holter sont utiles pour évaluer les troubles du rythme, les anomalies de conduction et les signes d'ischémie basés sur l'analyse du segment ST.²³⁰ Des arythmies ont été signalées chez environ 15 % des patients pédiatriques et comprennent le flutter auriculaire, le bloc auriculaire du deuxième et du troisième degré, la fibrillation auriculaire, les tachycardies auriculaires, le syndrome de Wolff-Parkinson-White avec tachycardie supraventriculaire et ventriculaire et les torsades. Des bradycardies sinusales symptomatiques nécessitant une stimulation ont également été signalées.²³⁰

Sur la radiographie du thorax, les anomalies les plus courantes sont la cardiomégalie, en particulier l'hypertrophie auriculaire, et la congestion veineuse pulmonaire. La radiographie pulmonaire est un examen utile parce qu'elle est généralement anormale.²²⁹

La CMR peut généralement être diagnostiquée par échocardiographie sur la base de la dilatation marquée des oreillettes en l'absence de régurgitation significative de la valve auriculo-ventriculaire. Chez les enfants, les résultats compatibles avec un remplissage restrictif et une augmentation de la pression télé-diastolique du ventricule gauche comprennent des rapports E/A élevés au doppler de la valve mitrale, des temps de décélération mitrale courts, une vitesse et une durée accrues de l'inversion auriculaire dans la veine pulmonaire et une durée d'inversion auriculaire dans la veine pulmonaire supérieure à la durée A mitrale.²²⁰ La fonction systolique est généralement préservée, bien qu'un certain degré de dysfonctionnement systolique ait été observé chez certains patients lors de la présentation, et une détérioration de la fonction systolique au fil du temps a également été signalée chez des enfants.^{220,224} L'hypertrophie ventriculaire (par définition) n'est pas

importante, mais un certain degré d'augmentation concentrique de l'épaisseur de la paroi septale et postérieure du ventricule gauche est observé chez une proportion significative de patients remplissant tous les autres critères de la CMR.

Le cathétérisme cardiaque est une partie importante de l'évaluation des patients atteints de la CMR et doit être effectué dès le diagnostic. L'hypertension pulmonaire est souvent présente lors du cathétérisme initial, en plus des pressions télé-diastoliques élevées du ventricule gauche ou droit.^{220,224} Le système vasculaire pulmonaire peut rester réactif, avec quelques études suggérant la meilleure réponse à l'oxyde nitrique.²³¹ Cependant, dans l'étude de Weller et de ses collègues,²³² 40 % des patients n'ont pas pu bénéficier d'une transplantation cardiaque orthotopique en raison d'une résistance vasculaire pulmonaire élevée et non réactive lors de leur évaluation. Aucune de ces études n'a prédit quand, ni chez qui, une résistance vasculaire pulmonaire fixe se développerait. Les échantillons de biopsie endomyocardique ne sont généralement pas diagnostiqués, et la procédure n'est pas sans risque chez ces patients fragiles.^{220,224} Les techniques spéciales d'IRMc permettent de voir la fibrose ou les dépôts anormaux dans l'interstitium.¹⁶⁰

En ce qui concerne l'utilité des biomarqueurs pour distinguer la CMR de la péricardite constrictive, il a été démontré que les peptides natriurétiques sont élevés de manière significative chez les adultes atteints de CMR. Une étude portant sur 49 adultes (20 atteints de CMR et 29 de péricardite constrictive) a montré que le taux plasmatique médian de NT-proBNP était de 1775 (208-7500) pg/mL chez les personnes atteintes de CMR contre 124 (68-718) pg/mL chez les personnes atteintes de péricardite constrictive (P=0,001).²³³ Une étude plus petite chez 5 adultes atteints de CMR et 6 de péricardite constrictive a trouvé des résultats similaires pour le peptide natriurétique de type B, les patients atteints de CMR ayant des taux de BNP significativement plus élevés que les patients atteints de péricardite constrictive malgré des élévations similaires des pressions intracardiaques.²³⁴ Ces mêmes résultats n'ont pas été validés chez les enfants.

Etiologies

Les chercheurs du PCMR (Pediatric Cardiomyopathy Registry) ont récemment publié les résultats préliminaires du séquençage de l'exome entier de 36 gènes impliqués dans le développement de la cardiomyopathie. Des variants pathogènes ou probablement pathogènes qui affectent la fonction des protéines ont été trouvés chez 50 % des enfants atteints de CMR, soit le rendement diagnostique le plus élevé des phénotypes de cardiomyopathie dans cette cohorte.²³⁵

Des mutations dans les gènes sarcomériques et non sarcomériques ont été associées à la CMR. L'hérédité est autosomique dominante avec une pénétrance et une expressivité variables. Les causes non familiales ou secondaires de la CMR sont variées et comprennent les maladies infiltrantes, les troubles du stockage et les processus fibrotiques.¹⁶⁰

CMR causée par des mutations sarcomériques

Des mutations sarcomériques associées à la CMR ont été trouvées chez des patients présentant des symptômes de la petite enfance à l'âge adulte. Des mutations de la myosin-binding protein (MYBPC3), β -myosin heavy chain (MYH7), myosin light chain genes (MYL3), troponine I (TNNI3), et troponine T (TNNT2) ont été associées à la CMR.¹⁶⁰ Cette

perturbation au sein de l'appareil contractile du myocyte est censée augmenter la sensibilité au calcium et altérer la relaxation. Chez 12 enfants atteints de CMR isolée et non syndromique, ceux qui présentaient des mutations sarcomériques ne différaient pas de manière significative en termes de variables cliniques, échocardiographiques, histopathologiques ou hémodynamiques de ceux qui n'en présentaient pas.²³⁶

D'autres mutations dans les gènes sarcomériques peuvent être associées à la CMR pédiatrique. Il s'agit notamment de mutations de l' α actine cardiaque (ACTC) et d'une mutation autosomique récessive impliquant la troponine C (TNNC1).¹⁶⁰ Ces deux mutations ont été signalées dans des familles présentant des phénotypes mixtes de CMD et CMH respectivement. D'autres rapports de mutations dans les gènes sarcomériques comprennent des anomalies de la tropomyosine 1 (TPM1) et de la chaîne légère de la myosine (MYL3 et MYL2) dans la CMR isolée. Des données supplémentaires sont nécessaires pour établir la pathogénicité de ces variantes.¹⁶⁰

CMR causée par des mutations non sarcomériques

Des mutations non sarcomériques ont été identifiées dans les CMR pédiatriques, bien que moins fréquemment que les mutations sarcomériques. Les mutations décrites comprennent celles de la desmine, un filament intermédiaire qui forme un réseau intracytoplasmique reliant les myofibrilles entre elles, à d'autres organites et à la membrane plasmique. La desmine joue un rôle important dans la structure et la fonction des muscles cardiaques, squelettiques et lisses. Elle est également présente dans les fibres de Purkinje. Les mutations de la desmine qui causent la CMR présentent généralement des caractéristiques de myopathie squelettique, en particulier les myopathies distales, et des anomalies de conduction telles qu'un bloc auriculo-ventriculaire avancé nécessitant un stimulateur cardiaque ou des arythmies ventriculaires.¹⁶⁰ Cependant, dans 4 générations d'une famille présentant une CMR associée à la desmine, la desmine ne s'est pas accumulée dans le muscle squelettique, bien qu'elle se soit accumulée dans le cœur dans la CMR grave. Dans cette famille, l'apparition de la CMR est survenue dès l'âge de 5 ans et jusqu'à la cinquième décennie de vie, et l'apparition semblait être plus précoce dans les générations successives.²³⁷ Cette CMR familiale a été liée à une anomalie du chromosome 10.²³⁸

Des mutations de la filamine C (FLNC) ont également été décrites dans la CMR. Comme la desmine, la FLNC est importante pour la réticulation aux protéines membranaires. La filamine C est principalement exprimée dans le cœur et les muscles squelettiques, où elle assure la liaison transversale de l'actine à la membrane et soutient plusieurs protéines de signalisation. Malgré son expression dans les muscles squelettiques, aucune atteinte du squelette cliniquement détectable n'a été signalée dans les familles atteintes de CMR.¹⁶⁰ La filamine C peut provoquer un début précoce de la CMR, le plus jeune membre d'une famille de 4 générations atteinte de CMR ayant été diagnostiqué avant l'âge de 2 ans.²³⁹ Il peut y avoir un large éventail de mutations différentes identifiées avec ce phénotype morphofonctionnel clinique, et par conséquent, des manifestations larges peuvent être impliquées dans différentes familles.¹⁶⁰

CMR causée par l'infiltration

Dans la CMR infiltrante, la maladie est caractérisée par des dépôts anormaux de protéines telles que l'amyloïde dans l'interstitium. L'amylose cardiaque est causée par le dépôt d'amyloïde, une protéine fibrillaire insoluble, dans l'interstitium. L'amylose est une cause peu fréquente de cardiomyopathie, et la plupart des formes surviennent à un âge avancé. L'amyloïdose héréditaire à transthyrétine est celle qui se déclare le plus tôt, à 30 ans en moyenne. Les patients présentent également des manifestations extracardiaques de neuropathie sensorielle, de dysfonctionnement autonome et de syndrome du canal carpien. La détection et le traitement précoce peuvent améliorer la fonction cardiaque et la survie. L'échocardiographie peut révéler un myocarde épaissi ou moucheté, et les ECG ont tendance à présenter un faible voltage. Le diagnostic peut être établi par biopsie endomyocardique et coloration du myocarde au rouge Congo.¹⁶⁰

Dans l'amylose, l'excès de protéine amyloïde se dépose globalement dans le myocarde, mais les dépôts se produisent d'abord et, dans une plus large mesure, dans le sous-endocarde. Ce gradient intramyocardique est visible par l'imagerie IRM T1 et a une valeur pronostique dans l'amylose.¹⁶⁰

Bien que l'amylose soit remarquable en tant que forme classique de CMR infiltrante avec des caractéristiques distinctives sur l'échocardiographie, l'IRM et la biopsie, elle est extrêmement rare dans l'enfance.¹⁶⁰

CMR causée par des troubles de stockage

Dans les troubles de stockage, des dépôts anormaux dans les myocytes cardiaques provoquent un dysfonctionnement diastolique. La CMR causée par des troubles de stockage peut d'abord être reconnue par un dysfonctionnement diastolique, mais le phénotype cardiaque progresse pour inclure l'hypertrophie du VG.

La maladie d'Anderson-Fabry est le trouble du stockage lysosomal le plus courant. Les enfants atteints de cette maladie ont une activité absente ou réduite de l'enzyme α -galactosidase et sont incapables de décomposer les glycosphingolipides, qui s'accumulent dans le cœur, les reins et les nerfs. La mesure des concentrations sériques d' α -galactoside est nécessaire pour un diagnostic définitif. Les résultats échocardiographiques comprennent une dysfonction diastolique avec ou sans hypertrophie du ventricule gauche. L'IRMc montre un rehaussement retardé du myocarde moyen et une relaxation T2 prolongée du myocarde.¹⁶⁰

Dans la cardiomyopathie de surcharge en fer, le fer excédentaire, non lié à la transferrine, est absorbé rapidement par certaines cellules, notamment les myocytes cardiaques. La surcharge en fer peut se produire dans le cœur, le foie, le pancréas et les gonades des enfants atteints d'hémochromatose, ainsi que chez ceux qui reçoivent de multiples transfusions sanguines. Les enfants atteints d'anémie de Diamond-Blackfan dépendante des transfusions et d'anémie sidéroblastique sont particulièrement exposés au risque de dépôt de fer et de toxicité cardiaque.¹⁶⁰

Dans les premiers stades de la surcharge en fer, les enfants présentent un phénotype de CMR. Cependant, au fur et à mesure que le dépôt de fer progresse, la dysfonction systolique s'installe et le phénotype du patient peut être caractérisé comme une CMD avec une

physiologie restrictive. L'IRMc diagnostique avec précision la surcharge en fer du myocarde en montrant des temps T2 plus faibles. Ces temps sont en corrélation avec la gravité du dépôt et peuvent être mesurés en série pour déterminer la réponse au traitement. Les résultats pathologiques des biopsies cardiaques obtenues chez des patients souffrant de surcharge en fer comprennent une coloration positive du fer au bleu de Prusse et la présence de dépôts granulaires jaune-gris dans le sarcoplasme des myocytes.¹⁶⁰

CMR causée par des processus fibrotiques

La fibrose endomyocardique est une cause importante de CMR dans le monde entier, notamment en Afrique, en Asie et en Amérique du Sud, où elle est causée par des parasites qui vivent dans les régions tropicales. Les infections parasitaires, les troubles auto-immuns, certaines carences alimentaires, les toxines ingérées et les tumeurs malignes peuvent provoquer une hyperéosinophilie. Dans les cas graves, le syndrome hyperéosinophilique se caractérise par une première phase inflammatoire aiguë avec pancardite, puis par une phase thrombotique et enfin par une phase d'hypersensibilité avec une fibrose endocardique irréversible. La fibrose prédomine dans les valves auriculo-ventriculaires et les apex ventriculaires. Le ventricule droit a tendance à être plus touché que le ventricule gauche, bien que plus de la moitié des patients présentent une atteinte biventriculaire. Le stade fibrotique peut être évité en traitant la cause et en réduisant l'éosinophilie et l'inflammation aiguë.¹⁶⁰

Le diagnostic de fibrose endomyocardique peut être établi par la mise en évidence échocardiographique d'un endocarde épaissi, d'oreillettes sévèrement dilatées et de thrombus intracardiaques. La fibrose peut également être diagnostiquée par IRMc. Bien que l'éosinophilie soit présente au stade précoce de la maladie, elle peut être absente aux stades ultérieurs lorsque les symptômes cardiaques deviennent apparents.¹⁶⁰

Traitement

Aucune thérapie médicale n'améliore clairement les résultats chez les enfants atteints de CMR. Les thérapies sont principalement basées sur les symptômes. Les enfants présentant des signes et des symptômes de congestion veineuse pulmonaire ou systémique peuvent bénéficier de l'utilisation prudente de diurétiques. Il faut veiller à éviter une diurèse excessive, car ces patients sont dépendants de la précharge pour le maintien du débit cardiaque.²²⁰

Les enfants atteints de CMR présentent un risque accru d'événements thromboemboliques.^{220,223,224,232} Par conséquent, une certaine forme d'anticoagulation est justifiée chez tous les patients qui ne présentent pas de contre-indications spécifiques.

Au fur et à mesure que la maladie progresse, une dysfonction systolique peut se développer. L'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) peut être envisagée. Cependant, la vasodilatation chez les patients dont la capacité à augmenter le volume systolique est minime ou nulle, peut entraîner une hypotension sans augmentation du débit cardiaque. Ce phénomène a été observé lors de tests dans le laboratoire de cathétérisme cardiaque dans une petite série.²⁴⁰

Les b-bloquants ont été suggérés pour les enfants qui présentent des signes d'ischémie à des fréquences cardiaques plus élevées sur la base de l'analyse du segment ST sur électrocardiogramme ou Holter.²³⁰ Il faut faire preuve de prudence avec ces agents, car une augmentation de la fréquence cardiaque peut être le seul moyen d'augmenter le débit cardiaque chez les patients ayant un volume systolique relativement fixe. Si des b-bloquants doivent être utilisés, une évaluation minutieuse des signes de dysfonctionnement du nœud sinusal ou de bloc auriculo-ventriculaire doit être entreprise avant et après leur institution. Les défibrillateurs cardiaques implantables peuvent être envisagés chez les patients présentant des signes d'ischémie, de syncope inexplicée ou de tachycardie ventriculaire. À l'hôpital, la surveillance est prudente au début d'un traitement par b-bloquants ou IEC.²²⁰

La transplantation cardiaque est le traitement définitif de la CMR. Lorsque l'on compare la survie après un diagnostic de CMR avec la survie après une transplantation cardiaque, la transplantation cardiaque entraîne clairement une survie plus longue si l'on considère la population dans son ensemble.²³² Les résultats contemporains de la transplantation dépassent de loin l'histoire naturelle de cette maladie, ce qui a conduit certains groupes à recommander l'inscription pour transplantation à la présentation, même chez les patients asymptomatiques. Les experts s'accordent largement à dire que l'élévation progressive de la résistance vasculaire pulmonaire devrait conduire à envisager rapidement la transplantation.^{220,232} Une résistance vasculaire pulmonaire élevée se normalise généralement après la transplantation.

Il existe une controverse sur la prise en charge des patients présentant peu ou pas de symptômes et une faible résistance vasculaire pulmonaire au moment de la présentation. Cependant, même ces patients ont une faible survie sans greffe, et c'est peut-être le seul groupe d'enfants chez qui la transplantation cardiaque devrait être envisagée en l'absence de symptômes graves. Des enfants survivant 10 ans après le diagnostic ont été signalés, mais ils sont minoritaires et il n'existe aucun prédicteur bien défini pour déterminer qui sont ces enfants de manière prospective.²²⁰

Conclusion

Les cardiomyopathies sont rares dans la population pédiatrique, mais ont un impact significatif sur la morbidité et la mortalité. Elles peuvent survenir chez les enfants à tout âge, et elles représentent une cause fréquente d'insuffisance cardiaque et de transplantation cardiaque chez les enfants. Leur incidence ne cesse d'augmenter avec le temps. Les moyens d'imagerie médicale, notamment l'échocardiographie, l'imagerie par résonance magnétique cardiaque, sont utiles pour établir un diagnostic positif. Néanmoins, la biopsie endomyocardique demeure l'outil diagnostique de référence devant cette pathologie. Des stratégies thérapeutiques individuelles en fonction des caractéristiques de cette population, des facteurs génétiques et de la pathogenèse peuvent améliorer les effets du traitement et la survie des patients.

La cardiomyopathie dilatée, caractérisée par une dilatation du ventricule gauche et un dysfonctionnement systolique avec une épaisseur normale de la paroi du ventricule gauche, est la plus fréquente des cardiomyopathies. C'est l'une des nombreux phénotypes de cette affection. Vient ensuite la cardiomyopathie hypertrophique, qui se caractérise par un épaissement anormal du myocarde en l'absence d'une autre cause d'hypertrophie, avec un ventricule gauche non dilaté. Les autres étant la cardiomyopathie restrictive, la non-compaction du ventricule gauche, la cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit et la cardiomyopathie de Tako-Tsubo. Les mutations génétiques jouent un rôle dominant dans le développement des cardiomyopathies pédiatriques.

Notre étude vise à déterminer la fréquence ainsi que les différents aspects cliniques et étiologiques de la maladie et d'évaluer son pronostic à court terme.

Nous avons ainsi identifié une étiologie dans 25% des cas de cardiomyopathies dilatées, le tableau clinique de présentation le plus fréquent était l'insuffisance cardiaque et le pronostic à court terme était globalement favorable. Nous avons procédé également à une description d'un cas de cardiomyopathie restrictive.

Une étude prospective permettrait de conforter les résultats de ce travail et de préciser d'autres paramètres quant aux cardiomyopathies notamment l'incidence, les étiologies et le pronostic à long terme.

Il est de ce fait nécessaire de réaliser chez ces patients des bilans complets comportant des biopsies du myocarde et des tests génétiques et enzymatiques pour avoir une équation plus complète dans de prochaines études.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Lipshultz SE, Law YM, Asante-Korang A, Austin ED, Dipchand AI, Everitt MD, Hsu DT, Lin KY, Price JF, Wilkinson JD, Colan SD. Cardiomyopathy in Children: Classification and Diagnosis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Jul 2;140(1):e9-e68
2. Roberts, P., & Burch, M. (2009). Cardiomyopathy in childhood. *Paediatrics and Child Health*, 19(1), 15–24.
3. Boucek MM, Faro A, Novick RJ, Bennett LE, Keck BM, Hosenpud JD. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Fourth Official Pediatric Report--2000. *J Heart Lung Transplant*. 2001 Jan;20(1):39-52
4. Kirk, R., Edwards, L. B., Kucheryavaya, A. Y., Aurora, P., Christie, J. D., Dobbels, F., ... Hertz, M. I. (2010). The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirteenth official pediatric heart transplantation report—2010. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 29(10), 1119–1128.
5. Lipshultz, S. E., Sleeper, L. A., Towbin, J. A., Lowe, A. M., Orav, E. J., Cox, G. F., ... Colan, S. D. (2003). The Incidence of Pediatric Cardiomyopathy in Two Regions of the United States. *New England Journal of Medicine*, 348(17), 1647–1655.
6. Nugent, A. W., Daubeney, P. E. F., Chondros, P., Carlin, J. B., Cheung, M., Wilkinson, L. C., ... Weintraub, R. G. (2003). The Epidemiology of Childhood Cardiomyopathy in Australia. *New England Journal of Medicine*, 348(17), 1639–1646.
7. Arola, A., Jokinen, E., Ruuskanen, O., Saraste, M., Pesonen, E., Kuusela, A.-L., ... Simell, O. (1997). Epidemiology of Idiopathic Cardiomyopathies in Children and Adolescents: A Nationwide Study in Finland. *American Journal of Epidemiology*, 146(5), 385–393.
8. Alvarez, J. A., Orav, E. J., Wilkinson, J. D., Fleming, L. E., Lee, D. J., ... Sleeper, L. A. (2011). Competing Risks for Death and Cardiac Transplantation in Children With Dilated Cardiomyopathy: Results From the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation*, 124(7), 814–823.
9. Towbin, J. A., Lowe, A. M., Colan, S. D., Sleeper, L. A., Orav, E. J., Clunie, S., ... Lipshultz, S. E. (2006). Incidence, Causes, and Outcomes of Dilated Cardiomyopathy in Children. *JAMA*, 296(15), 1867.
10. Jefferies, J. L., Wilkinson, J. D., Sleeper, L. A., Colan, S. D., Lu, M., Pahl, E., ... Towbin, J. A. (2015). Cardiomyopathy Phenotypes and Outcomes for Children With Left Ventricular Myocardial Noncompaction: Results From the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Journal of Cardiac Failure*, 21(11), 877–884.
11. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(2):270-6.
12. Keane JF, Lock JE, Fyler DC, eds. *Nadas' Pediatric Cardiology*. Philadelphia, PA; Hanley and Belfus; 2006.
13. Wheeler DS, Kooy NW. A formidable challenge: the diagnosis and treatment of viral myocarditis in children. *Crit Care Clin* 19:365, 2003.
14. Bowles KR, Bowles NE. Genetics of inherited cardiomyopathies. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2:683, 2004.
15. Towbin JA, Solaro RJ. Genetics of dilated cardiomyopathy: more genes that kill. *J Am Coll Cardiol* 44:2041, 2004.
16. Holmgren D, Wahlander H, Eriksson BO, et al. Cardiomyopathy in children with mitochondrial disease; clinical course and cardiological findings. *Eur Heart J* 24:280,2003.
17. Chinnery PF, DiMauro S, Shanske S, et al. Risk of developing a mitochondrial DNA deletion disorder. *Lancet* 364:592, 2004.
18. Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, et al. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics* 114:925, 2004.

19. Fishberger SB, Colan SD, Saul JP, et al. Myocardial mechanics before and after ablation of chronic tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 19:42, 1996.
20. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 332:1738, 1995.
21. Calabrese F, Thiene G. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: microbiological and molecular biological aspects. *Cardiovasc Res* 60:11, 2003.
22. Luppi P, Rudert WA, Zanone MM, Stassi G, Trucco G, Finegold D, Boyle GJ, Del Nido P, McGowan FX Jr, Trucco M. Idiopathic dilated cardiomyopathy: a superantigen-driven autoimmune disease. *Circulation*. 1998 Aug 25;98(8):777-85.
23. Lee TM, Hsu DT, Kantor P, Towbin JA, Ware SM, Colan SD, Chung WK, Jefferies JL, Rossano JW, Castleberry CD, Addonizio LJ, Lal AK, Lamour JM, Miller EM, Thrush PT, Czachor JD, Razoky H, Hill A, Lipshultz SE. Pediatric Cardiomyopathies. *Circ Res*. 2017.
24. Borst MM, Beuthien W, Schwencke C, LaRosée P, Marquetant R, Haass M, Kübler W, Strasser RH. Desensitization of the pulmonary adenylyl cyclase system: a cause of airway hyperresponsiveness in congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 1999 Sep;34(3):848-56.
25. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2:358–367.
26. Sarnari R, Kamal RY, Friedberg MK, Silverman NH. Doppler assessment of the ratio of the systolic to diastolic duration in normal children: relation to heart rate, age and body surface area. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:928–932. doi: 10.1016/j.echo.2009.05.004.
27. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J*. 2016;37:1196–1207. doi: 10.1093/eurheartj/ehv529.
28. Chen SC. Echocardiography of dilated cardiomyopathy in children. *Echocardiography*. 1991 Mar;8(2):207-17.
29. Karr SS, Parness IA, Spevak PJ, van der Velde ME, Colan SD, Sanders SP. Diagnosis of anomalous left coronary artery by Doppler color flow mapping: distinction from other causes of dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1992 May;19(6):1271-5.
30. Windram, J. D., Dragelescu, A., Benson, L., Forsey, J., Shariat, M., Yoo, S.-J., ... Grosse-Wortmann, L. (2016). Myocardial Dimensions in Children With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Comparison Between Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Canadian Journal of Cardiology*, 32(12), 1507–1512.
31. Buechel, E., Kaiser, T., Jackson, C., Schmitz, A., & Kellenberger, C. J. (2009). Normal right and left ventricular volumes and myocardial mass in children measured by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 11(1), 19.
32. Habib G, Bucciarelli-Ducci C, Caforio ALP, Cardim N, Charron P, Cosyns B, Dehaene A, Derumeaux G, Donal E, Dweck MR, Edvardsen T, Erba PA, Ernande L, Gaemperli O, Galderisi M, Grapsa J, Jacquier A, Klingel K, Lancellotti P, Neglia D, Pepe A, Perrone-Filardi P, Petersen SE, Plein S, Popescu BA, Reant P, Sade LE, Salaun E, Slart RHJA, Tribouilloy C, Zamorano J; EACVI Scientific Documents Committee; Indian Academy of Echocardiography. Multimodality Imaging in Restrictive Cardiomyopathies: An EACVI expert consensus document In collaboration with the "Working Group on myocardial and pericardial diseases" of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Oct 1;18(10):1090-1121.
33. Ardehali H, Qasim A, Cappola T, Howard D, Hruban R, Hare JM, Baughman KL, Kasper EK. Endomyocardial biopsy plays a role in diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2004 May;147(5):919-23.
34. Matitiau A, Perez-Atayde A, Sanders SP, Sluysmans T, Parness IA, Spevak PJ, Colan SD. Infantile dilated cardiomyopathy. Relation of outcome to left ventricular mechanics, hemodynamics, and histology at the time of presentation. *Circulation*. 1994 Sep;90(3):1310-8.

35. Malhotra V, Ferrans VJ, Virmani R. Infantile histiocytoid cardiomyopathy: Three cases and literature review. *Am Heart J* 128:1009, 1994.
36. Zhorne D, Petit CJ, Ing FF, Justino H, Jefferies JL, Dreyer WJ, Kearney D, Crystal MA. A 25-year experience of endomyocardial biopsy safety in infants. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013 Nov 1;82(5):797-801.
37. Mueller GC, Michel-Behnke I, Knirsch W, Haas NA, Abdul-Khaliq H, Gitter R, Dittrich S, Dähnert I, Uhlemann F, Schubert S, Tarusinov G, Happel C, Bertram H, Sieverding L, Eicken A, Kozlik-Feldmann R, Weil J. Feasibility, safety and diagnostic impact of endomyocardial biopsies for the diagnosis of myocardial disease in children and adolescents. *EuroIntervention.* 2018 Nov 20;14(10):1089-1095.
38. Mills KI, Vincent JA, Zuckerman WA, Hoffman TM, Canter CE, Marshall AC, Blume ED, Bergersen L, Daly KP. Is Endomyocardial Biopsy a Safe and Useful Procedure in Children with Suspected Cardiomyopathy? *Pediatr Cardiol.* 2016 Oct;37(7):1200-10.
39. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, Marwick T, Pinney S, Bellazzi R, Favalli V, Kramer C, Roberts R, Zoghbi WA, Bonow R, Tavazzi L, Fuster V, Narula J. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 3;62(22):2046-72.
40. Braunwald E. Cardiomyopathies: An Overview. *Circ Res.* 2017 Sep 15;121(7):711-721.
41. Ware SM. Genetics of paediatric cardiomyopathies. *Curr Opin Pediatr.* 2017 Oct;29(5):534-540.
42. Day, T. G., & Fenton, M. (2013). Dilated cardiomyopathy in children. *Paediatrics and Child Health*, 23(2), 59–63.
43. Lakdawala NK, Thune JJ, Colan SD, Cirino AL, Farrohi F, Rivero J, McDonough B, Sparks E, Orav EJ, Seidman JG, Seidman CE, Ho CY. Subtle abnormalities in contractile function are an early manifestation of sarcomere mutations in dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012 Oct 1;5(5):503-10.
44. Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, Clemens P, Domenighetti AA, Jefferies JL, Judge DP, Lal AK, Markham LW, Parks WJ, Tsuda T, Wang PJ, Yoo SJ; American Heart Association Pediatric Heart Failure Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke Council. Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2017 Sep 26;136(13):e200-e231.
45. Connuck DM, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF, Towbin JA, Lowe AM, Wilkinson JD, Orav EJ, Cuniberti L, Salbert BA, Lipshultz SE; Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. Characteristics and outcomes of cardiomyopathy in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy: a comparative study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J.* 2008 Jun;155(6):998-1005.
46. Norwood F, de Visser M, Eymard B, Lochmüller H, Bushby K; EFNS Guideline Task Force. EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies. *Eur J Neurol.* 2007 Dec;14(12):1305-12.
47. Lu JT, Muchir A, Nagy PL, Worman HJ. LMNA cardiomyopathy: cell biology and genetics meet clinical medicine. *Dis Model Mech.* 2011 Sep;4(5):562-8.
48. Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, Bécane HM, Hammouda EH, Merlini L, Muntoni F, Greenberg CR, Gary F, Urtizbera JA, Duboc D, Fardeau M, Toniolo D, Schwartz K. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet.* 1999 Mar;21(3):285-8.
49. van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooi AJ, van Tintelen JP, Bonne G, Yaou RB, Duboc D, Rossenbacker T, Heidebüchel H, de Visser M, Crijns HJ, Pinto YM. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med (Berl).* 2005 Jan;83(1):79-83.
50. Brunel-Guitton C, Levtova A, Sasarman F. Mitochondrial Diseases and Cardiomyopathies. *Can J Cardiol.* 2015 Nov;31(11):1360-76.

51. El-Hattab AW, Scaglia F. Mitochondrial Cardiomyopathies. *Front Cardiovasc Med*. 2016 Jul 25;3:25.
52. Sandler Y, Mercier K, Pathmasiri W, Carlson J, McRitchie S, Sumner S, Vernon HJ. Metabolomics Reveals New Mechanisms for Pathogenesis in Barth Syndrome and Introduces Novel Roles for Cardiolipin in Cellular Function. *PLoS One*. 2016 Mar 25;11(3):e0151802.
53. Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, Pianese L, Cossée M, Cavalcanti F, Monros E, Rodius F, Duclos F, Monticelli A, Zara F, Cañizares J, Koutnikova H, Bidichandani SI, Gellera C, Brice A, Trouillas P, De Michele G, Filla A, De Frutos R, Palau F, Patel PI, Di Donato S, Mandel JL, Coccozza S, Koenig M, Pandolfo M. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science*. 1996 Mar 8;271(5254):1423-7.
54. Kühl U, Schultheiss HP. Myocarditis in children. *Heart Fail Clin*. 2010 Oct;6(4):483-96, viii-ix.
55. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation*. 1999 Mar 2;99(8):1091-100.
56. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation*. 2006 Jan 31;113(4):593-5.
57. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Heliö T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(33):2636-48, 2648a-2648d.
58. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy JP, Paterson I, Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P; International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 28;53(17):1475-87.
59. Lurz P, Luecke C, Eitel I, Föhrenbach F, Frank C, Grothoff M, de Waha S, Rommel KP, Lurz JA, Klingel K, Kandolf R, Schuler G, Thiele H, Gutberlet M. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis: The MyoRacer-Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr 19;67(15):1800-1811.
60. Banka P, Robinson JD, Uppu SC, Harris MA, Hasbani K, Lai WW, Richmond ME, Fratz S, Jain S, Johnson TR, Maskatia SA, Lu JC, Samyn MM, Patton D, Powell AJ. Cardiovascular magnetic resonance techniques and findings in children with myocarditis: a multicenter retrospective study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015 Nov 17;17:96.
61. Simpson KE, Storch GA, Lee CK, Ward KE, Danon S, Simon CM, Delaney JW, Tong A, Canter CE. High Frequency of Detection by PCR of Viral Nucleic Acid in The Blood of Infants Presenting with Clinical Myocarditis. *Pediatr Cardiol*. 2016 Feb;37(2):399-404.
62. Murphy CJ, Oudit GY. Iron-overload cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Card Fail*. 2010 Nov;16(11):888-900.
63. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 May 21;5:11. doi: 10.1186/1750-1172-5-11.
64. Oudit GY, Trivieri MG, Khaper N, Liu PP, Backx PH. Role of L-type Ca²⁺ channels in iron transport and iron-overload cardiomyopathy. *J Mol Med (Berl)*. 2006 May;84(5):349-64.
65. Walter PB, Fung EB, Killilea DW, Jiang Q, Hudes M, Madden J, Porter J, Evans P, Vichinsky E, Harmatz P. Oxidative stress and inflammation in iron-overloaded patients with beta-thalassaemia or sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2006 Oct;135(2):254-63.
66. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis--a new look at an old disease. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2383-97.
67. Abraham TP, Dimaano VL, Liang HY. Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. *Circulation*. 2007 Nov 27;116(22):2597-609.

68. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, Firmin DN, Wonke B, Porter J, Walker JM, Pennell DJ. Cardiovascular T2star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22:2171–2179.
69. Lustberg M, Silbergeld E. Blood lead levels and mortality. *Arch Intern Med*. 2002;162:2443–2449.
70. Patrick L. Lead toxicity part II: the role of free radical damage and the use of antioxidants in the pathology and treatment of lead toxicity. *Altern Med Rev*. 2006 Jun;11(2):114-27.
71. Kopp SJ, Barron JT, Tow JP. Cardiovascular actions of lead and relationship to hypertension: a review. *Environ Health Perspect*. 1988 Jun;78:91-9.
72. KLINE TS. Myocardial changes in lead poisoning. *AMA J Dis Child*. 1960 Jan;99:48-54.
73. Packer M. Cobalt Cardiomyopathy: A Critical Reappraisal in Light of a Recent Resurgence. *Circ Heart Fail*. 2016 Dec;9(12):e003604.
74. Harrow JA, Das PK, Dhalla NS. Influence of some divalent cations on heart sarcolemmal bound enzymes and calcium binding. *Biochem Pharmacol*. 1978;27(22):2605-9.
75. Zaldívar R. Arsenic contamination of drinking water and foodstuffs causing endemic chronic poisoning. *Beitr Pathol*. 1974 Apr;151(4):384-400.
76. Vineetha VP, Raghu KG. An Overview on Arsenic Trioxide-Induced Cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol*. 2019 Apr;19(2):105-119.
77. Alamolhoda NS, Shirani K, Karimi G. Arsenic cardiotoxicity: An overview. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2015 Nov;40(3):1005-14.
78. Hutchins KK, Siddeek H, Franco VI, Lipshultz SE. Prevention of cardiotoxicity among survivors of childhood cancer. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Mar;83(3):455-465.
79. Franco VI, Lipshultz SE. Cardiac complications in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Cardiol Young*. 2015 Aug;25 Suppl 2:107-16.
80. Lipshultz SE, Cochran TR, Franco VI, Miller TL. Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013 Dec;10(12):697-710.
81. Bansal N, Amdani S, Lipshultz ER, Lipshultz SE. Chemotherapy-induced cardiotoxicity in children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017 Aug;13(8):817-832.
82. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, Tarbell NJ, Treves ST, Diller L, Greenbaum N, Mauch P, Lipshultz SE. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 1;22(15):3139-48.
83. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, Lipsitz SR, Rifai N, Silverman LB, Colan SD, Neuberg DS, Dahlberg SE, Henkel JM, Asselin BL, Athale UH, Clavell LA, Laverdière C, Michon B, Schorin MA, Sallan SE. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol*. 2012 Apr 1;30(10):1042-9.
84. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, Hudson MM, Kremer LC, Landy DC, Miller TL, Oeffinger KC, Rosenthal DN, Sable CA, Sallan SE, Singh GK, Steinberger J, Cochran TR, Wilkinson JD; American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Basic Cardiovascular Sciences, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Radiol. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Oct 22;128(17):1927-95.
85. Farooki ZQ, Hoffman WH, Perry BL, Green EW. Myocardial dysfunction in hypothyroid children. *Am J Dis Child*. 1983 Jan;137(1):65-8.
86. Hayford JT, Schieken RM, Thompson RG. Cardiac function in primary hypothyroidism. *Am J Dis Child*. 1980 Jun;134(6):556-9.
87. Rastogi P, Dua A, Attri S, Sharma H. Hypothyroidism-induced reversible dilated cardiomyopathy. *J Postgrad Med*. 2018 Jul-Sep;64(3):177-179.
88. Takasugi H, Ao K, Sato T, Maeda A, Okada T, Wakiguchi H. Atrial fibrillation with hyperthyroidism in a 14-year-old male. *Pediatr Cardiol*. 2006 Nov-Dec;27(6):772-4.

89. Cavallo A, Casta A, Fawcett HD, Nusynowitz ML, Wolf WJ. Is there a thyrotoxic cardiomyopathy in children? *J Pediatr*.
90. Santos JRU, Brofferio A, Viana B, Pacak K. Catecholamine-Induced Cardiomyopathy in Pheochromocytoma: How to Manage a Rare Complication in a Rare Disease? *Horm Metab Res*. 2019 Jul;51(7):458-469.
91. Schaffer MS, Zuberbuhler P, Wilson G, Rose V, Duncan WJ, Rowe RD. Catecholamine cardiomyopathy: an unusual presentation of pheochromocytoma in children. *J Pediatr*. 1981 Aug;99(2):276-9.
92. Duhil de Bénazé G, Iserin F, Durand P, Schleiermacher G, Orbach D. A Dilated Cardiomyopathy Revealing a Neuroblastoma: Which Link? *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 Oct;38(7):e251-3.
93. Velayuthan S, Gungor N, McVie R. Hypocalcemic cardiomyopathy as initial presentation of primary hypoparathyroidism. *Pediatr Int*. 2014 Aug;56(4):e23-5.
94. Omotobara-Yabe T, Kuga S, Takeguchi M, Ihara K. Vitamin D deficiency associated with dilated cardiomyopathy in early infancy caused by maternal cholestasis. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2018;27(3):187-192.
95. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016 May;65(5):1370-9.
96. Bradley TJ, Slorach C, Mahmud FH, Dunger DB, Deanfield J, Deda L, Elia Y, Har RL, Hui W, Moineddin R, Reich HN, Scholey JW, Mertens L, Sochett E, Cherney DZ. Early changes in cardiovascular structure and function in adolescents with type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 Feb 16;15:31.
97. Brunvand L, Fugelseth D, Stensaeth KH, Dahl-Jørgensen K, Margeirsdottir HD. Early reduced myocardial diastolic function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus a population-based study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 May 25;16:103.
98. Cox GF. Diagnostic Approaches to Pediatric Cardiomyopathy of Metabolic Genetic Etiologies and Their Relation to Therapy. *Prog Pediatr Cardiol*. 2007;24(1):15-25.
99. Md AN. Neonatal Presentations of Metabolic Disorders. *Neoreviews*. 2020 Oct;21(10):e649-e662.
100. Ritterhoff J, Tian R. Metabolism in cardiomyopathy: every substrate matters. *Cardiovasc Res*. 2017 Mar 15;113(4):411-421.
101. Fu L, Huang M, Chen S. Primary carnitine deficiency and cardiomyopathy. *Korean Circ J*. 2013 Dec;43(12):785-92.
102. Frigeni M, Balakrishnan B, Yin X, Calderon FRO, Mao R, Pasquali M, Longo N. Functional and molecular studies in primary carnitine deficiency. *Hum Mutat*. 2017 Dec;38(12):1684-1699.
103. Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Sep 18;7:68.
104. El-Hattab AW. Systemic Primary Carnitine Deficiency. 2012 Mar 15 [updated 2016 Nov 3]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
105. Chapel-Crespo C, Gavrilov D, Sowa M, Myers J, Day-Salvatore DL, Lynn H, Regier D, Starin D, Steenari M, Schoonderwoerd K, Abdenur JE. Clinical, biochemical and molecular characteristics of malonyl-CoA decarboxylase deficiency and long-term follow-up of nine patients. *Mol Genet Metab*. 2019 Sep-Oct;128(1-2):113-121.
106. Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffit CJ. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Oct 1;4(1):27.
107. Nair V, Belanger EC, Veinot JP. Lysosomal storage disorders affecting the heart: a review. *Cardiovasc Pathol*. 2019 Mar-Apr;39:12-24.
108. Lin SM, Lin HY, Chuang CK, Lin SP, Chen MR. Cardiovascular abnormalities in Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis. *Mol Genet Metab*. 2014 Apr;111(4):493-8.
109. Leal GN, de Paula AC, Leone C, Kim CA. Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidosis. *Cardiol Young*. 2010 Jun;20(3):254-61.

110. Eshak ES, Arafa AE. Thiamine deficiency and cardiovascular disorders. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018 Oct;28(10):965-972.
111. Wiley KD, Gupta M. Vitamin B1 Thiamine Deficiency. 2021 Jun 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–.
112. Suter PM, Vetter W. Diuretics and vitamin B1: are diuretics a risk factor for thiamin malnutrition? *Nutr Rev.* 2000 Oct;58(10):319-23.
113. DiNicolantonio JJ, Liu J, O'Keefe JH. Thiamine and Cardiovascular Disease: A Literature Review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018 May-Jun;61(1):27-32.
114. Shimon I, Almog S, Vered Z, Seligmann H, Shefi M, Peleg E, Rosenthal T, Motro M, Halkin H, Ezra D. Improved left ventricular function after thiamine supplementation in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy. *Am J Med.* 1995 May;98(5):485-90.
115. Shimada BK, Alfulaj N, Seale LA. The Impact of Selenium Deficiency on Cardiovascular Function. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 2;22(19):10713.
116. Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, Collings R, Ford D, Hesketh JE, Hurst R. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2011 Apr 1;14(7):1337-83.
117. Prabhu KS, Lei XG. Selenium. *Adv Nutr.* 2016 Mar 15;7(2):415-7.
118. Chen J. An original discovery: selenium deficiency and Keshan disease (an endemic heart disease). *Asia Pac J Clin Nutr.* 2012;21(3):320-6.
119. Fleming CR, Lie JT, McCall JT, O'Brien JF, Baillie EE, Thistle JL. Selenium deficiency and fatal cardiomyopathy in a patient on home parenteral nutrition. *Gastroenterology.* 1982 Sep;83(3):689-93.
120. Dasgupta S, Aly AM. Dilated Cardiomyopathy Induced by Chronic Starvation and Selenium Deficiency. *Case Rep Pediatr.* 2016;2016:8305895.
121. Pham TP, Alou MT, Golden MH, Million M, Raoult D. Difference between kwashiorkor and marasmus: Comparative meta-analysis of pathogenic characteristics and implications for treatment. *Microb Pathog.* 2021 Jan;150:104702.
122. Olowonyo MT, Ogunkunle OO, Akinbami FO, Jaiyesimi F. The echocardiographic findings in kwashiorkor. *J Trop Pediatr.* 1995 Apr;41(2):74-6.
123. Everitt MD, Sleeper LA, Lu M, Canter CE, Pahl E, Wilkinson JD, Addonizio LJ, Towbin JA, Rossano J, Singh RK, Lamour J, Webber SA, Colan SD, Margossian R, Kantor PF, Jefferies JL, Lipshultz SE; Pediatric Cardiomyopathy Registry Investigators. Recovery of echocardiographic function in children with idiopathic dilated cardiomyopathy: results from the pediatric cardiomyopathy registry. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Apr 15;63(14):1405-13.
124. Yuan SM. Cardiomyopathy in the pediatric patients. *Pediatr Neonatol.* 2018 Apr;59(2):120-128.
125. Foerster, S.R., Canter, C.E. Pediatric Heart Failure Therapy with β -Adrenoceptor Antagonists. *Pediatr-Drugs* 10, 125–134 (2008).
126. 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.* 2017 Sep 5;70(10):1262-1272.
127. Teare RD. The Scotland Yard autopsy. *Bull N Y Acad Med.* 1968;44:843–853.
128. Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell.* 2001;104:557–567.
129. Varnava AM, Elliott PM, Mahon N, Davies MJ, McKenna WJ. Relation between myocyte disarray and outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2001;88:275–279.
130. Deipanjan Nandi, Emily A Hayes, Yinding Wang, Jeanette M Jerrell. Epidemiology of Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathy in a 10-Year Medicaid Cohort.
131. Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation.* 2007;115:773–781.
132. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, et al. Clinical features and outcomes of childhood hypertrophic cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation.* 2005;112: 1332–1338.

133. Limongelli G, Verrengia M, Pacileo G, et al. Left ventricular hypertrophy in caucasian master athletes: differences with hypertension and hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2006;111: 113–9.
134. Geske JB, Ong KC, Siontis KC, et al. Women with hypertrophic cardiomyopathy have worse survival. *Eur Heart J* 2017;38:3434–40.
135. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;348:295–303.
136. Geske JB, Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA. Variability of left ventricular outflow tract gradient during cardiac catheterization in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Intv* 2011;4:704–9.
137. Hebl VB, Miranda WR, Ong KC, et al. The natural history of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2016;91:279–87.
138. Maron MS, Rowin EJ, Olivotto I, et al. Contemporary natural history and management of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1399–409.
139. (Maron BJ, Tajik AJ, Ruttenberg HD, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in infants: clinical features and natural history. *Circulation* 1982;65:7e17.
140. Ostman-Smith I, Wettrell G, Keeton B, et al. Age- and gender-specific mortality rates in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2008;29:1160e7.
141. Shiraz A Maskatia. Hypertrophic cardiomyopathy: infants, children, and adolescents.
142. McKenna WJ, England D, Doi YL, Deanfield JE, Oakley C, Goodwin JF. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. I: influence on prognosis. *Br Heart J.* 1981;46:168–172.
143. Siontis KC, Geske JB, Ong K, Nishimura RA, Ommen SR, Gersh BJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001002.
144. Olivotto I, Maron MS, Adabag AS, et al. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:480–7.
145. Montgomery JV, Harris KM, Casey SA, Zenovich AG, Maron BJ. Relation of electrocardiographic patterns to phenotypic expression and clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2005;96:270–275.
146. Charron P, Dubourg O, Desnos M, et al. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped adult population. *Circulation.* 1997;96: 214–219.
147. Lakdawala NK, Thune JJ, Maron BJ, et al. Electrocardiographic features of sarcomere mutation carriers with and without clinically overt hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2011;108:1606e13.
148. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by twodimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:1699–1708.
149. Webb JG, Sasson Z, Rakowski H, Liu P, Wigle ED. Apical hypertrophic cardiomyopathy: clinical follow-up and diagnostic correlates. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:83–90.
150. Ong KC, Geske JB, Hebl VB, et al. Pulmonary hypertension is associated with worse survival in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:604–10.
151. Klarich KW, Attenhofer Jost CH, Binder J, et al. Risk of death in long-term follow-up of patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2013;111:1784–91.
152. Rowin EJ, Maron BJ, Haas TS, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: implications for risk stratification and management. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:761–73.
153. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for

- Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:e212–60.
154. Jeffrey B Geske, Steve R Ommen, Bernard J Gersh. Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Update.
 155. Ayoub C, Geske JB, Larsen CM, Scott CG, Klarich KW, Pellikka PA. Comparison of Valsalva maneuver, amyl nitrite, and exercise echocardiography to demonstrate latent left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2017;120:2265–71.
 156. Bois JP, Geske JB, Foley TA, Ommen SR, Pellikka PA. Comparison of maximal wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy differs between magnetic resonance imaging and transthoracic echocardiography. *Am J Cardiol* 2017;119:643–50.
 157. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2014;130: 484–95.
 158. O’Hanlon R, Grasso A, Roughton M, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:867–74.
 159. Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:220–228.
 160. Steven E Lipshultz, Yuk M Law, Alfred Asante-Korang, Eric D Austin, Anne I Dipchand, Melanie D Everitt, Daphne T Hsu, Kimberly Y Lin, Jack F Price, James D Wilkinson, Steven D Colan. *Cardiomyopathy in Children: Classification and Diagnosis: A Scientific Statement From the American Heart Association*.
 161. Davis J, Davis LC, Correll RN, Makarewich CA, Schwanekamp JA, Moussavi-Harami F, Wang D, York AJ, Wu H, Houser SR, Seidman CE, Seidman JG, Regnier M, Metzger JM, Wu JC, Molkentin JD. A tensionbased model distinguishes hypertrophic versus dilated cardiomyopathy. *Cell*. 2016;165:1147–1159. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.002.
 162. Kraft T, Montag J, Radocaj A, Brenner B. Hypertrophic cardiomyopathy: cell-to-cell imbalance in gene expression and contraction force as trigger for disease phenotype development. *Circ Res*. 2016;119:992–995. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309804
 163. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, Crowley JF, Downs S, Howell RR, Kravitz RM, Mackey J, Marsden D, Martins AM, Millington DS, Nicolino M, O’Grady G, Patterson MC, Rapoport DM, Slonim A, Spencer CT, Tiffit CJ, Watson MS. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2006;8:267–288.
 164. Nishino I, Fu J, Tanji K, Yamada T, Shimojo S, Koori T, Mora M, Riggs JE, Oh SJ, Koga Y, Sue CM, Yamamoto A, Murakami N, Shanske S, Byrne E, Bonilla E, Nonaka I, DiMauro S, Hirano M. Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). *Nature*. 2000;406:906–910. doi: 10.1038/35022604
 165. Yang Z, McMahon CJ, Smith LR, Bersola J, Adesina AM, Breinholt JP, Kearney DL, Dreyer WJ, Denfield SW, Price JF, Grenier M, Kertesz NJ, Clunie SK, Fernbach SD, Southern JF, Berger S, Towbin JA, Bowles KR, Bowles NE. Danon disease as an underrecognized cause of hypertrophic cardiomyopathy in children. *Circulation*. 2005;112:1612–1617. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.546481
 166. Gollob MH. Glycogen storage disease as a unifying mechanism of disease in the PRKAG2 cardiac syndrome. *Biochem Soc Trans*. 2003;31(pt 1):228–231
 167. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr JP, Ponder KP, Roberts WC, Rosenfeld HM, Giugliani R. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inher Metab Dis*. 2011;34:1183–1197. doi: 10.1007/s10545-011-9359-8
 168. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart*. 2007;93:528–535. doi: 10.1136/hrt. 2005.063818
 169. Hickey EJ, Mehta R, Elmi M, Asoh K, McCrindle BW, Williams WG, Manlhiot C, Benson L. Survival implications: hypertrophic cardiomyopathy in Noonan syndrome. *Congenit Heart Dis*. 2011;6:41–47. doi: 10.1111/j.1747-0803.2010.00465.x

170. Wilkinson JD, Lowe AM, Salbert BA, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF, Towbin JA, Connuck DM, Messere JE, Lipshultz SE. Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: a study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J.* 2012;164:442–448. doi: 10.1016/j.ahj.2012.04.018
171. Limongelli G, Pacileo G, Marino B, Digilio MC, Sarkozy A, Elliott P, Versacci P, Calabro P, De Zorzi A, Di Salvo G, Syrris P, Patton M, McKenna WJ, Dallapiccola B, Calabro R. Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome. *Am J Cardiol.* 2007;100:736–741. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.03.093
172. de Lonlay-Debeney P, Poggi-Travert F, Fournet JC, Sempoux C, Dionisi Vici C, Brunelle F, Touati G, Rahier J, Junien C, Nihoul-Fékété C, Robert JJ, Saudubray JM. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. *N Engl J Med.* 1999;340:1169–1175. doi: 10.1056/NEJM199904153401505
173. Huang T, Kelly A, Becker SA, Cohen MS, Stanley CA. Hypertrophic cardiomyopathy in neonates with congenital hyperinsulinism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98:F351–F354.
174. Way GL, Wolfe RR, Eshaghpour E, Bender RL, Jaffe RB, Ruttenberg HD. The natural history of hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *J Pediatr.* 1979;95:1020–1025
175. Gutgesell HP, Speer ME, Rosenberg HS. Characterization of the cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *Circulation.* 1980;61:441–450
176. Decker JA, Rossano JW, Smith EO, et al. Risk factors and mode of death in isolated hypertrophic cardiomyopathy in children. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:250–254.
177. Maron BJ, Douglas PS, Graham TP, Nishimura RA, Thompson PD. Task Force 1: preparticipation screening and diagnosis of cardiovascular disease in athletes. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1322–1326.
178. Spicer RL, Rocchini AP, Crowley DC, Rosenthal A. Chronic verapamil therapy in pediatric and young adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1984;53:1614–1619
179. Epstein SE, Rosing DR. Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1981;64: 437–441
180. Theodoro DA, Danielson GK, Feldt RH, Anderson BJ. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in pediatric patients: results of surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112:1589–1597; discussion 97–99.
181. Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ, et al. Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2007;115: 1643–1455.
182. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, Nava A, Silvestri F, Blomstrom-Lundqvist C, Wlodarska EK, Fontaine G, Camerini F. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Nov 15;30(6):1512-20.
183. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2017 Jan 5;376(1):61-72.
184. Gandjbakhch E, Redheuil A, Pousset F, Charron P, Frank R. Clinical Diagnosis, Imaging, and Genetics of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Aug 14;72(7):784-804.
185. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med.* 1988 Jan 21;318(3):129-33.
186. Cristina Basso, Federico Ronco, Frank Marcus, Aierken Abudureheman, Stefania Rizzo, Anna Chiara Frigo, Barbara Bauce, Francesco Maddalena, Andrea Nava, Domenico Corrado, Francesco Grigoletto, Gaetano Thiene, Quantitative assessment of endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an in vitro validation of diagnostic criteria, *European Heart Journal*, Volume 29, Issue 22, November 2008, Pages 2760–2771.
187. Bauce B, Nava A, Beffagna G, Basso C, Lorenzon A, Smaniotto G, De Bortoli M, Rigato I, Mazzotti E, Steriotis A, Marra MP, Towbin JA, Thiene G, Danieli GA, Rampazzo A. Multiple mutations in

- desmosomal proteins encoding genes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm*. 2010 Jan;7(1):22-9.
188. Satoh H, Sano M, Suwa K, Saitoh T, Nobuhara M, Saotome M, Urushida T, Katoh H, Hayashi H. Distribution of late gadolinium enhancement in various types of cardiomyopathies: Significance in differential diagnosis, clinical features and prognosis. *World J Cardiol*. 2014 Jul 26;6(7):585-601.
 189. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, Dooijes D, Tichnell C, Jongbloed JD, Murray B, te Riele AS, van den Berg MP, Bikker H, Atsma DE, de Groot NM, Houweling AC, van der Heijden JF, Russell SD, Doevendans PA, van Veen TA, Tandri H, Wilde AA, Judge DP, van Tintelen JP, Calkins H, Hauer RN. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J*. 2015 Apr 7;36(14):847-55.
 190. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D, Pennell DJ, McKenna WJ. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Dec 16;52(25):2175-87.
 191. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, Camerini F. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J*. 1994 Mar;71(3):215-8.
 192. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MG, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Sanborn DM, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T, Zareba W. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010 Apr;31(7):806-14.
 193. Etoom Y, Govindapillai S, Hamilton R, Manlhiot C, Yoo SJ, Farhan M, Sarikouch S, Peters B, McCrindle BW, Grosse-Wortmann L. Importance of CMR within the Task Force Criteria for the diagnosis of ARVC in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Mar 17;65(10):987-95.
 194. Te Riele ASJM, James CA, Sawant AC, Bhonsale A, Groeneweg JA, Mast TP, Murray B, Tichnell C, Dooijes D, van Tintelen JP, Judge DP, van der Heijden JF, Crosson J, Hauer RNW, Calkins H, Tandri H. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy in the Pediatric Population: Clinical Characterization and Comparison With Adult-Onset Disease. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015 Dec;1(6):551-560.
 195. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastasakis A, Bauce B, Basso C, Brunckhorst C, Tsatsopoulou A, Tandri H, Paul M, Schmied C, Pelliccia A, Duru F, Protonotarios N, Estes NA 3rd, McKenna WJ, Thiene G, Marcus FI, Calkins H. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J*. 2015 Dec 7;36(46):3227-37.
 196. Calkins H, Corrado D, Marcus F. Risk Stratification in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation*. 2017 Nov 21;136(21):2068-2082. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030792. PMID: 29158215; PMCID: PMC5777304.
 197. Asimaki A, Kapoor S, Plovie E, Karin Arndt A, Adams E, Liu Z, James CA, Judge DP, Calkins H, Churko J, Wu JC, MacRae CA, Kléber AG, Saffitz JE. Identification of a new modulator of the intercalated disc in a zebrafish model of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Sci Transl Med*. 2014 Jun 11;6(240):240ra74. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation*. 1990;82:507-513.
 198. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation*. 1990;82:507-513.
 199. Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:233-240.
 200. Johnson MT, Zhang S, Gilkeson R, et al. Intrafamilial variability of noncompaction of the ventricular myocardium. *Am Heart J*. 2006;151: 1012.e7-1012.14.

201. Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ, et al. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation*. 2003;108:2672–2678.
202. Wald R, Veldtman G, Golding F, Kirsh J, McCrindle B, Benson L. Determinants of outcome in isolated ventricular noncompaction in childhood. *Am J Cardiol*. 2004;94:1581–1584.
203. Sara H Weisz, Giuseppe Limongelli, Giuseppe Pacileo, Paolo Calabro, Maria G Russo, Raffaele Calabro, Matteo Vatta. Left ventricular non compaction in children.
204. McMahon CJ, Pignatelli RH, Nagueh SF, et al. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy in children: characterisation of clinical status using tissue Doppler-derived indices of left ventricular diastolic relaxation. *Heart*. 2007;93:676–681.
205. (Celiker A, Ozkutlu S, Dilber E, Karagöz T. Rhythm abnormalities in children with isolated ventricular noncompaction. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28: 1198–1202.
206. Sato H, Taiteishi H, Uchida T, et al. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M (eds). *Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure*. Kagakuhyouronsha, Tokyo, 1990: 56.
207. Sendi P, Martinez P, Chegondi M, Totapally BR. Takotsubo cardiomyopathy in children. *Cardiol Young*. 2020 Nov;30(11):1711-1715.
208. Topal Y, Topal H, Doğan C, Tiryaki SB, Biteker M. Takotsubo (stress) cardiomyopathy in childhood. *Eur J Pediatr*. 2020 Apr;179(4):619-625.
209. Urbinati A, Pellicori P, Guerra F, Capucci A, Clark AL. Takotsubo syndrome in the paediatric population: a case report and a systematic review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017 Apr;18(4):262-267.
210. Dalla Pozza R, Lehner A, Ulrich S, Näbauer M, Haas NA, Heineking B. Takotsubo Cardiomyopathy Complicating Percutaneous Pulmonary Valve Implantation in a Child. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2020 Jul;11(4):NP37-NP40.
211. Srivastava NT, Parent JJ, Hurwitz RA. Recurrent takotsubo cardiomyopathy in a child. *Cardiol Young*. 2016 Feb;26(2):410-2.
212. Kido K, Guglin M. Drug-Induced Takotsubo Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017 Nov;22(6):552-563.
213. Daubeney PE, Nugent AW, Chondros P, Carlin JB, Colan SD, Cheung M, Davis AM, Chow CW, Weintraub RG; National Australian Childhood Cardiomyopathy Study. Clinical features and outcomes of childhood dilated cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation*. 2006 Dec 12;114(24):2671-8.
214. Gesuete V, Ragni L, Prandstraller D, Oppido G, Formigari R, Gargiulo GD, Picchio FM. Dilated cardiomyopathy presenting in childhood: aetiology, diagnostic approach, and clinical course. *Cardiol Young*. 2010 Dec;20(6):680-5.
215. Moretti M, Merlo M, Barbati G, Di Lenarda A, Brun F, Pinamonti B, Gregori D, Mestroni L, Sinagra G. Prognostic impact of familial screening in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010 Sep;12(9):922-7.
216. Herath VC, Gentles TL, Skinner JR. Dilated cardiomyopathy in children: Review of all presentations to a children's hospital over a 5-year period and the impact of family cardiac screening. *J Paediatr Child Health*. 2015 Jun;51(6):595-9.
217. Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, Seidman CE, Taylor MR, Towbin JA; Heart Failure Society of America. Genetic evaluation of cardiomyopathy--a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail*. 2009 Mar;15(2):83-97.
218. Russo LM, Webber SA. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children. *Heart* 2005;91:1199–202.
219. Mocumbi AO, Ferreira MB, Sidi D, et al. A population study of endomyocardial fibrosis in a rural area of Mozambique. *N Engl J Med* 2008;359:43–9
220. Susan W Denfield, Steven A Webber. Restrictive cardiomyopathy in childhood.

221. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841–2
222. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association scientific statement. *Circulation* 2006;113:1807–16.
223. Lewis AB. Clinical profile and outcome of restrictive cardiomyopathy in children. *Am Heart J* 1992;123: 1589–93.
224. Denfield SW, Rosenthal G, Gajarski RJ, et al. Restrictive cardiomyopathies in childhood etiologies and natural history. *Tex Heart Inst J* 1997; 24:38–44
225. Malčić I, Jelusić M, Kneiwald H, et al. Epidemiology of cardiomyopathies in children and adolescents: a retrospective study over the last 10 years. *Cardiol Young* 2002;12:253–9.
226. Jan MF, Tajik AJ. Modern imaging techniques in cardiomyopathies. *Circ Res.* 2017;121:874–891. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309600
227. Talreja DR, Edwards WD, Danielson GK, Schaff HV, Tajik AJ, Tazelaar HD, Breen JF, Oh JK. Constrictive pericarditis in 26 patients with histologically normal pericardial thickness. *Circulation.* 2003;108:1852–1857. doi: 10.1161/01.CIR.0000087606.18453.FD
228. Gewillig M, Mertens L, Moerman P, Dumoulin M. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in childhood: a diastolic disorder characterized by delayed relaxation. *Eur Heart J.* 1996;17:1413–1420.
229. Denfield SW. Sudden death in children with restrictive cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:163–7.
230. Rivenes SM, Kearney DL, Smith EO, et al. Sudden death and cardiovascular collapse in children with restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2000;102: 876–82.
231. Hughes ML, Kleinert S, Keogh A, et al. Pulmonary vascular resistance and reactivity in children with end-stage cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:701–94
232. Weller RJ, Weintraub R, Addonizo LJ, et al. Outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy in children. *Am J Cardiol* 2002;90:501–6.
233. Parakh N, Mehrotra S, Seth S, Ramakrishnan S, Kothari SS, Bhargava B, Bahl VK. NT pro B type natriuretic peptide levels in constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy. *Indian Heart J.* 2015;67:40–44. doi: 10.1016/j.ihj.2015.02.008
234. Leya FS, Arab D, Joyal D, Shioura KM, Lewis BE, Steen LH, Cho L. The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1900–1902. doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.050
235. Ware SM, Wilkinson JD, Tariq M, Schubert JA, Sridhar A, Colan SD, Shi L, Canter CE, Hsu DT, Webber SA, Dodd DA, Everitt MD, Kantor PF, Addinazio LJ, Jeffries JL, Rossano JW, Paul E, Rusconi O, Chung WK, Lee TM, Towbin JA, Lai AK, Bhatnagar S, Aranow B, Dexheimer P, Martin LJ, Miller EM, Rozoky H, Czechor JD, Lipshultz SE. Exome sequencing in a pediatric cardiomyopathy cohort: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry [abstract 16673]. *Circulation.* 2017;136(suppl 1):A16673
236. Kaski JP, Syrris P, Burch M, Tomé-Esteban MT, Fenton M, Christiansen M, Andersen PS, Sebire N, Ashworth M, Deanfield JE, McKenna WJ, Elliott PM. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children is caused by mutations in cardiac sarcomere protein genes. *Heart.* 2008;94:1478–1484. doi: 10.1136/hrt.2007.134684
237. Zhang J, Kumar A, Stalker HJ, Viridi G, Ferrans VJ, Horiba K, Fricker FJ, Wallace MR. Clinical and molecular studies of a large family with desmin-associated restrictive cardiomyopathy. *Clin Genet.* 2001;59: 248–256.

238. Zhang J, Kumar A, Kaplan L, Fricker FJ, Wallace MR. Genetic linkage of a novel autosomal dominant restrictive cardiomyopathy locus. *J Med Genet*. 2005;42:663–665. doi: 10.1136/jmg.2004.030189
239. Brodehl A, Ferrier RA, Hamilton SJ, Greenway SC, Brundler MA, Yu W, Gibson WT, McKinnon ML, McGillivray B, Alvarez N, Giuffre M, Schwartzenruber J, Gerull B; FORGE Canada Consortium. Mutations in FLNC are associated with familial restrictive cardiomyopathy. *Hum Mutat*. 2016;37:269–279. doi: 10.1002/humu.22942
240. Bengur AR, Beekman RH, Rocchini AP, et al. Acute hemodynamic effects of Captopril in children with a congestive or restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 1991;83:523–7.

RÉSUMÉ

Les cardiomyopathies sont des maladies peu répandues et ceci est d'autant plus vrai chez les enfants. La cardiomyopathie dilatée est la forme la plus courante des cardiomyopathies. Nous avons ainsi voulu identifier leur fréquence ainsi que les différents aspects cliniques et étiologiques de la maladie et d'évaluer le pronostic à court terme des patients pédiatriques atteints de cette pathologie.

Nous avons ainsi inclus 13 patients atteints de cardiomyopathies dont 12 faisaient l'objet d'une étude descriptive retrospective portant sur la cardiomyopathie dilatée, et une patiente souffrant de cardiomyopathie restrictive faisant l'objet d'un case report.

Nous avons déterminé que l'étiologie des cardiomyopathies dilatées était identifiable dans 25% des cas représentée par la myocardite virale présumée, le reste étant idiopathique. Le tableau clinique de présentation le plus fréquent était l'insuffisance cardiaque suivi par le choc cardiogénique. Le pronostic à court terme était défavorable chez 2/12 patients, lesquelles sont décédés au cours de leur hospitalisation. La patiente atteinte de cardiomyopathie restrictive est décédée peu après la confirmation diagnostique de la maladie soulignant l'intérêt du diagnostic et de la prise en charge précoce devant cette affection et du pronostic sévère qui, actuellement, reste conditionné par la transplantation cardiaque voire cardiopulmonaire.

Cette étude confirme donc les données d'études précédentes quant à la proportion de la myocardite virale comme facteur étiologique des cardiomyopathies dilatées et le mauvais pronostic associé aux cardiomyopathies restrictives.

ABSTRACT

Cardiomyopathies are uncommon diseases and this is especially true in children. Dilated cardiomyopathy is the most common form of cardiomyopathy. We have thus sought to identify their frequency as well as the different clinical and etiological aspects of the disease and to evaluate the short-term prognosis of pediatric patients affected by this condition.

We included 13 patients with cardiomyopathy, 12 of whom were included in a retrospective descriptive study of dilated cardiomyopathy and one patient with restrictive cardiomyopathy in a case report.

We determined that the etiology of dilated cardiomyopathy was identifiable in 25% of the cases represented by presumed viral myocarditis, the rest being idiopathic. The most frequent clinical presentation was heart failure followed by cardiogenic shock. The short-term prognosis was poor in 2/12 patients, who died during their hospitalization. The patient with restrictive cardiomyopathy died shortly after the diagnosis of the disease, underlining the importance of early diagnosis and management of this condition and of the severe prognosis which, at present, remains conditioned by heart or cardiopulmonary transplantation.

This study therefore confirms the data from previous studies regarding the proportion of viral myocarditis as an etiological factor in dilated cardiomyopathy and the poor prognosis associated with restrictive cardiomyopathy.
