

# LA CARDIOMYOPATHIE DILATEE DE L'ENFANT

## DILATED CARDIOMYOPATHY IN CHILDHOOD

B. MAALEJ<sup>1,4</sup>, L. GARGOURI<sup>1,4</sup>, D. ABID<sup>2,4</sup>, M. WELI<sup>1,4</sup>, W. FEKI<sup>3,4</sup>, H. FOURATI<sup>3,4</sup>, Z. MNIF<sup>3,4</sup>,  
S. KAMOUN<sup>2,4</sup>, L. ABID<sup>2,4</sup> ET A. MAHFOUDH<sup>1,4</sup>

1: Service de Pédiatrie Urgence et Réanimation Pédiatrique, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie.

2 : Service de Cardiologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie.

3 : Service de Radiologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

4: Faculté de Médecine. Université de Sfax- Tunisie

\*e-mail de l'auteur correspondant : mm\_bayen@yahoo.fr

### Résumé

La cardiomyopathie dilatée (CMD) est la cardiomyopathie la plus fréquente de l'enfant. Elle est définie par la présence d'une dilatation ventriculaire gauche avec une dysfonction systolique. La présentation clinique est généralement celle d'une insuffisance cardiaque qui corrélée au degré de la dysfonction myocardique. L'échocardiographie cardiaque et l'imagerie par résonance magnétique sont très utiles pour le diagnostic et l'évaluation de la fonction cardiaque. Les CMD de l'enfant sont classés en CMD primitives et secondaires. Les CMD primitives sont d'origine héréditaire ou métabolique alors que les CMD secondaires peuvent être la conséquence d'un obstacle gauche, d'un shunt gauche-droite de longue évolution, d'un trouble du rythme ou de la conduction, d'une anomalie de naissance des artères coronaires, ou d'une myocardite virale ou auto-immune. La prise en charge repose sur le traitement médical de l'insuffisance cardiaque congestive, le traitement immuno-modulateur en cas de myocardite et la transplantation cardiaque.

**Mots clés :** Cardiomyopathie dilatée ; Insuffisance cardiaque; Myocardite ; Enfant.

### Abstract

Dilated cardiomyopathy is the most common cardiomyopathy in childhood. It's defined by the presence of left ventricular dilatation with systolic dysfunction. The clinical presentation usually involves cardiac failure, which is correlated to the degree of myocardial dysfunction. Both echocardiography and cardiac magnetic resonance are of great value in the diagnosis and assessment of cardiac function in pediatric patients with dilated cardiomyopathy. The Dilated cardiomyopathy of the child is classified in primary and secondary Dilated cardiomyopathy. Primary dilated cardiomyopathy has hereditary or metabolic origin, while secondary dilated cardiomyopathy may be the consequence of a left obstacle, an old left-right shunt, a disorder of rhythm or conduction, a birth anomaly of coronary arteries, or viral or autoimmune myocarditis. The management is based mainly on medical therapy for congestive heart failure, immune modulating therapy in case of myocarditis and cardiac transplantation.

**Keywords:** Dilated cardiomyopathy; Cardiac failure; Myocarditis; Child.

### ملخص

اعتلال عضلة القلب المتوسعة هو اعتلال عضلة القلب الأكثر شيوعاً لدى الطفل. يتم تعريفه من خلال وجود توسع البطين الأيسر مع اختلال وظيفي انقباضي. الأعراض السريرية عادة ما تكون من فشل القلب الذي يرتبط مع درجة ضعف عضلة القلب. يعد تخطيط صدى القلب والتصوير بالرنين المغناطيسي مفيداً جداً لتشخيص وتقييم وظيفة القلب. يتم تصنيف اعتلال عضلة القلب المتوسعة للطفل في اعتلال بدائي وثانوي. اعتلال عضلة القلب المتوسعة البدائية تمدد عضلة القلب وراثي أو أيضي بينما تمدد عضلة القلب الثانوي قد يكون نتيجة لحاجز أيسر، تحويلة بين اليسار واليمين مزمنة ، اضطراب في إيقاع أو التوصيل لعييب ولادة في الشرايين التاجية، أو التهاب عضلة القلب الفيروسي أو المناعة الذاتية. يستند العلاج على علاج طبي لفشل القلب الاحتقاني ، وعلاج مناعي لالتهاب عضلة القلب وزرع القلب.

**الكلمات المفاتيح:** تمدد عضلة القلب ; فشل القلب ; التهاب عضلة القلب ; الطفل.

## INTRODUCTION

Les cardiomyopathies sont des maladies du myocarde affectant soit la fonction ventriculaire systolique, soit diastolique soit les deux [1]. Elles représentent une étiologie importante de l'insuffisance cardiaque aigue et une indication majeure de la transplantation cardiaque chez l'enfant [2]. Les cardiomyopathies dilatées (CMD) représentent les cardiomyopathies les plus fréquentes chez l'enfant. Elles sont caractérisées sur le plan physiopathologique par une dilatation du ventricule gauche associée à une dysfonction systolique conduisant alors à la congestion cardiaque [3].

Il convient d'en distinguer les formes constitutionnelles (véritables myocardopathies) qui affectent les structures mêmes du myocyte et en particulier les éléments contractiles ou du cytosquelette, des atteintes acquises ou secondaires pour lesquelles un facteur extra-myocardique est responsable de l'atteinte myocardique (infectieux, toxique, ischémique...) [3]. Etant de pronostic réservé, la CMD de l'enfant nécessite l'établissement d'une stratégie diagnostique bien codifiée et basée sur le progrès actuel des méthodes d'exploration essentiellement l'échographie doppler, l'imagerie par résonance magnétique et la biologie moléculaire. Tous ces progrès contribuent à une meilleure connaissance de la pathologie et à une amélioration de la qualité de prise en charge.

## EPIDEMIOLOGIE

La CMD est la cardiomyopathie la plus fréquente chez le nouveau-né et le nourrisson [3]. Malgré son pronostic réservé, ses données démographiques demeurent incertaines [1]. Chez l'adulte, l'incidence annuelle de la CMD a été estimée à 6 à 8/100 000 [3]. En 2003, le registre Américain de cardiomyopathie de l'enfant a publié une incidence annuelle des cardiomyopathies de 1,13 pour 100 000 nourrissons et enfants, en soulignant des différences selon la race, le sexe et la région. En effet, elle était significativement plus élevée chez les nourrissons de moins d'un an que chez les enfants et les adolescents âgés de 1 à 18 ans (8,34 vs 0,70 par 100 000,  $p < 0,001$ ), chez les enfants noirs que les enfants blancs (1,47 vs 1,06 cas pour 100 000,  $p = 0,02$ ) et chez les garçons que chez les filles (1,32 vs. 0,92 par 100 000,  $P < 0,001$ ). La CMD a représenté 50% de ces cardiomyopathies [4].

Une étude américaine plus récente a rapporté que l'incidence annuelle de la CMD au nord de l'Amérique était de l'ordre de 0,57 cas/100 000 enfants âgés de moins de 18 ans. De même, cette étude a montré que l'incidence est plus élevée chez les nourrissons, le sexe masculin et la race noire [1].

Il est important d'étudier les antécédents du malade présentant une CMD. En effet la notion de consanguinité parentale a été notée chez 8,8% à 14,7% des cas selon les études [5, 6]. D'autre part, la recherche d'antécédents familiaux d'une atteinte cardiaque est un élément important pour la recherche étiologique puisque cette notion oriente plutôt vers une maladie familiale nécessitant alors une étude génétique. Towbin et al [1] ont rapporté dans une série de 1426 enfants atteints de CMD, que des antécédents familiaux d'atteinte cardiaque ont été notés dans 27,3 % des cas.

## PHYSIOPATHOLOGIE

Une CMD est une désadaptation de la fonction myocardique secondaire soit à une incapacité du cœur à répondre à un excès de travail (exemple : CMD secondaire à un obstacle) soit à une défaillance myocardique proprement dite [8]. Lorsque la fibre myocardique perd sa qualité de contraction, l'adaptation myocardique se fait d'abord par une dilatation pour assurer le débit et la pression aortique selon la loi de Starling qui stipule que plus le volume télé-diastolique d'un ventricule augmente, plus l'énergie produite par ce dernier pour éjecter le sang sera grande. Dans un deuxième temps, une hypertrophie compensatrice s'installe selon la loi de Laplace puisqu'un ventricule dilaté doit générer une contrainte pariétale plus importante par augmentation de la masse myocardique [7].

L'altération de la contractilité myocardique conduit à une défaillance cardiaque avec une élévation des pressions de remplissage et une hypo-perfusion périphérique responsable d'une activation neuro-hormonale qui vise à compenser ces perturbations de la circulation mais qui n'est pas dénué de risque : L'activation du système adrénergique a un effet inotrope et chronotrope positif (via les récepteurs  $\alpha_1$  cardiaques) pouvant améliorer le débit cardiaque mais au prix d'une augmentation de la dépense énergétique du myocarde [3]. En plus, l'hypo-perfusion rénale est responsable d'une activation du système rénine angiotensine. L'angiotensine II a un effet vasoconstricteur permettant le maintien d'une pression de perfusion

normale malgré la diminution du débit cardiaque [9]. Mais l'augmentation de la charge participe à l'hypertrophie non seulement myocardique mais également de la paroi vasculaire [10]. En plus, ce système stimule la réabsorption de sodium et majore ainsi la rétention hydrosodée [3]. En revanche, les hormones natriurétiques cardiaques, y compris le peptide atrial natriurétique (ANP) et le peptide natriurétique cérébral (BNP), ainsi que leurs pro-peptides apparentés (proANP et proBNP) représentent un groupe d'hormones peptidiques produites par le cœur suite à l'augmentation de la pression de distension auriculaire pour s'opposer aux effets vasoconstricteurs et à la rétention hydrosodée [11]. Il a été démontré qu'un niveau normal de NT-proBNP a une valeur prédictive négative élevée pour l'insuffisance cardiaque et que son taux est significativement corrélé à la sévérité de l'insuffisance cardiaque secondaire à une CMD et ce chez les enfants de moins de trois ans [12, 13].

## LA CLINIQUE

Les symptômes de la CMD sont avant tout ceux d'une défaillance cardiaque et sont fonction de l'importance et de la brutalité de son installation. Daubeney et al [5] ont rapporté que l'insuffisance cardiaque congestive a été le tableau clinique initial chez près de 90% des patients, dont la moitié ont été admis dans une unité de soins intensifs, et que la mort subite a été la première manifestation d'une CMD dans près de 5% des cas. De même, une insuffisance cardiaque a été inaugurale dans 89,7% et 73 % des cas respectivement dans l'étude de Harmon et al [14], et de Towbin et al [1].

Les signes fonctionnels respiratoires sont constants et dominant le tableau clinique d'une insuffisance cardiaque chez l'enfant. Ils vont de la simple tachypnée superficielle surtout à l'effort de la tétée jusqu'à une véritable détresse respiratoire avec battement des ailes du nez et la mise en jeu des muscles intercostaux. La fièvre est généralement absente mais peut s'intégrer dans le cadre d'une myocardite virale ou d'une infection virale intercurrente [3]. L'auscultation cardiaque est souvent anormale révélant une tachycardie ou un bruit de galop [15]. Il a été suggéré que l'existence d'une auscultation normale à la phase initiale est un facteur de mauvais pronostic [16].

L'hépatomégalie est constante en cas d'insuffisance cardiaque alors que les œdèmes et l'ascite sont rares. La tension artérielle est

légèrement abaissée mais peut parfois être associée à des signes de collapsus périphériques [3].

## LES SIGNES RADIOLOGIQUES

La radiographie du thorax montre une cardiomégalie qui peut être appréciée par le rapport cardiothoracique. Elle est souvent associée à une stase veineuse pulmonaire voire à un œdème aigu des poumons [3]. (Figure1)

## LES SIGNES ELECTRO CARDIO - GRAPHIQUES

La CMD s'associe souvent à des troubles de la conduction et de l'excitabilité et même des signes d'ischémie [8]. Dans une étude chinoise, la tachycardie sinusale et les extrasystoles étaient les troubles de rythme les plus fréquemment observés et étaient associés à des fractions de raccourcissement et d'éjection ventriculaire significativement plus basses [17].

## LES SIGNES ECHOGRAPHIQUES

L'échocardiographie cardiaque est l'examen clé pour le diagnostic positif et parfois étiologique de la CMD. Elle permet une évaluation de la fonction systolique et diastolique du cœur. Outre l'étude de l'architecture cardiaque, le doppler cardiaque permet une étude hémodynamique non invasive afin d'estimer les pressions pulmonaires et le débit cardiaque [8]. Au cours des CMD, le ventricule gauche est dilaté, en général à paroi mince, et il se contracte mal. La fraction de raccourcissement du diamètre est très abaissée, en général inférieure à 25 %. L'index de contrainte systolique est inférieur à 20 % pour une normale à 40 %. Il y a souvent une fuite mitrale fonctionnelle secondaire à la dilatation de l'anneau [8]. (Figure2)

« L'American Society of Echocardiography Pediatric and Congénital Heart Disease Council » recommande deux méthodes géométriques pour évaluer la taille et la fonction du ventricule gauche: une approche linéaire et une approche volumétrique. La méthode linéaire implique la mesure des diamètres et de l'épaisseur de paroi par imagerie bidimensionnelle en mode TM (ou en 2D) et le calcul de la fraction de raccourcissement. Alors que la méthode volumétrique implique la mesure des volumes à partir d'une coupe apicale 4 cavités moyennant la méthode de Simpson [18].

Tierney et al [19] ont montré que pour les enfants atteints de CMD, les mesures volumétriques avaient une meilleure reproductibilité, comparés

aux méthodes bidimensionnelles et de surface, quand l'évaluation n'était pas effectuée par le même personnel. D'autre part, certains auteurs ont montré que les fonctions systolique et diastolique du ventricule droit étaient également affectées par le dysfonctionnement du VG méritant alors une évaluation échographique [20, 21].

## L'IRM CARDIAQUE

L'IRM est un outil très performant pour l'étude anatomique et fonctionnelle du cœur. Actuellement c'est la technique de référence dans la quantification des volumes ventriculaires gauche et droit grâce à des mesures géométriques précises avec une excellente reproductibilité [22]. Les images qui peuvent être observées sont à type d'hyper-signal local ou total en séquences T2 pondérées, et après injection de gadolinium, un rehaussement précoce ou tardif en séquences T1 [23]. Comparée à l'échographie, l'IRM présente l'avantage de pouvoir détecter la présence d'éventuelle fibrose au niveau du cœur grâce à ce rehaussement tardif [22]. Raimondi et al [24] ont rapporté que l'IRM peut prédire l'évolution de la CMD puisqu'ils ont montré que la présence de signes en faveur d'une inflammation du myocarde à l'IRM et l'élévation de la troponine au moment du diagnostic d'une CMD chez les enfants atteints sont deux éléments prédictifs pour la récupération du VG.

Enfin, l'IRM a un intérêt dans le diagnostic de thrombus intracardiaque qui reste en hyposignal et ne se rehausse pas même au temps tardif [25]. (Figure 3)

## LA BIOPSIE CARDIAQUE

La biopsie endomyocardique (BEM) est un moyen de diagnostic qui permet d'évaluer l'atteinte myocardique et la détection d'un rejet de greffon après transplantation cardiaque [26, 27]. Son but essentiel est de différencier entre une myocardite virale active définie comme une preuve histologique d'une inflammation myocardique associée à une PCR positive sur le prélèvement myocardique et la myocardite idiopathique aiguë définie par la présence d'infiltrats inflammatoires myocardiques associés à la dégénérescence des myocytes, à une nécrose non ischémique avec une PCR négative [28]. Brighenti et al [29] ont rapporté que la BEM a permis un diagnostic étiologique dans 63% des cas, et a contribué à une adaptation thérapeutique dans 29,2% des cas. D'autre part, Nishikawa et al [30] ont montré que l'index

myocardique, évalué en fonction de la présence de la fibrose, de la variation de taille des myocytes, du désarrangement des faisceaux musculaires et de l'infiltration des cellules mononucléaires était significativement plus élevé chez les enfants que chez les adultes.

La BEM n'est pas sans risque et peut se compliquer de perforations cardiaques, de thromboses, d'hémorragie ou de troubles du rythme et de la conduction d'autant plus qu'elle est réalisée chez les petits nourrissons. Ce risque varie de 12 à 15% selon les séries atteignant 27% chez les nourrissons de moins de 6 mois [29, 31].

## LES ETIOLOGIES

Les CMD de l'enfant représentent un groupe hétérogène de maladies avec des étiologies multiples unies par une présentation clinique commune d'un cœur dilaté et peu contractile [32].

La démarche étiologique repose avant tout sur une anamnèse orientée, puis sur un examen clinique complet en insistant sur la recherche d'atteintes extra cardiaques et en fin sur des examens complémentaires performants.

Il convient devant toute CMD de l'enfant d'éliminer en premier lieu les causes secondaires dont le diagnostic est souvent évident en présence d'un contexte de prise de toxique (anthracycline), ou lorsque l'enfant est déjà suivi pour une anomalie valvulaire, une coarctation de l'aorte ou un trouble du rythme, ou encore en présence de signes d'ischémie myocardique sur l'électrocardiogramme [8]. D'autre part, la recherche d'un syndrome infectieux ou inflammatoire est importante orientant vers une atteinte virale ou immunologique. Cependant la recherche étiologique d'une CMD primitive est beaucoup plus difficile mais peut être guidée dans ce contexte par les éléments anamnestiques et cliniques suivants : La recherche de cas similaire ou de décès aux bas âges dans la famille [5], la recherche d'une atteinte du muscle squelettique orientant vers des myopathies, une anomalie mitochondriale, ou un déficit en carnitine et la recherche d'atteintes extracardiaques en dehors d'une atteinte musculaire évoquant une cytopathie mitochondriale ou un autre trouble du métabolisme généralisé [33].

### A- Les cardiomyopathies dilatées secondaires :

#### 1. La CMD secondaire à une surcharge systolique ou diastolique du cœur:

Elle est l'apanage du nouveau-né et du jeune nourrisson. La surcharge systolique est secondaire à un obstacle gauche représenté par une coarctation de l'aorte, un rétrécissement aortique ou une hypertension artérielle. En cas de coarctation de l'aorte serrée, le ventricule gauche devient dilaté et hypokinétique. Le diagnostic est évoqué devant un tableau d'insuffisance cardiaque associé à une différence de pouls et de tension entre le membre supérieur et le membre inférieur, à un souffle systolique sous claviculaire et dorsal et à un galop de pointe [7].

D'autre part, les shunts gauche-droite de longue évolution, les fuites mitrale ou aortique et les fistules artério-veineuses peuvent être responsables de surcharge diastolique volumique entraînant à la longue une CMD [7].

## **2. La CMD secondaire à une anomalie coronaire :**

La forme la plus fréquente est l'anomalie de naissance de la coronaire gauche. Elle touche en général le nourrisson entre 2 et 5 mois. Le diagnostic repose sur l'ECG qui doit être de réalisation systématique devant toute CMD et qui montre des signes de nécrose ou d'ischémie à type d'onde Q de nécrose en DI et AVL. L'échographie-doppler confirme l'anomalie de naissance de la coronaire, en montrant une coronaire droite dilatée et surtout un flux continu dans l'artère pulmonaire où se jette la coronaire gauche [8].

D'autres anomalies plus rares peuvent être responsables d'une ischémie myocardique évoluant vers une CMD comme : L'atrésie de l'ostium gauche, la maladie de Kawasaki avec des anévrysmes thrombosés, sténoses ou des obstructions complètes d'une coronaire après réimplantation lors d'une chirurgie d'une transposition des gros vaisseaux, l'ischémie néonatale suite à une asphyxie périnatale et la drépanocytose [7].

## **3. La CMD secondaire aux troubles de rythme ou de la conduction :**

Il s'agit le plus souvent de troubles du rythme auriculaire, à type de tachysystolie ou de flutter auriculaire, qui peuvent se manifester par une CMD hypokinétique si le trouble du rythme n'est pas détecté et traité à temps [3]. (Figure 4)

## **4. La CMD secondaire à un toxique :**

Le diagnostic est évoqué devant un contexte de chimiothérapie aux anthracyclines ou de radiothérapie. La CMD peut apparaître des années après l'arrêt de l'intoxication [7, 8].

## **5. Les myocardites :**

Dans la démarche de diagnostic étiologique d'une CMD de l'enfant, le diagnostic de myocardite est à évoquer en premier lieu, en raison de sa fréquence, après avoir éliminé les CMD secondaires et vérifier l'absence d'histoire familiale [5,8]. Elle touche surtout le nourrisson et l'enfant, et peut être d'origine infectieuse ou inflammatoire. Les myocardites infectieuses sont essentiellement virales (Entérovirus, ParvoB19, HHV6, Adénovirus, CMV, EBV, HSV, virus influenza) mais aussi bactériennes (Diptéri, Tuberculose, typhoïde, streptocoque A, Chlamydia, Rickettsioses) ou parasitaires (Toxoplasmose, kyste hydatique) [8,34]. Par contre, les myocardites inflammatoires sont plus rares chez l'enfant, et s'observent surtout en cas de rhumatisme articulaire aigu, de Lupus érythémateux systémique ou encore plus rarement en cas de sarcoïdose, de syndrome de Churg Strauss ou de maladie cœliaque [34,35].

Toute la difficulté réside dans la différenciation entre myocardite virale et inflammatoire vue les différences thérapeutiques qui en découlent. La preuve d'une infection virale est difficile à obtenir même avec le recours à une biopsie endomyocardique non anodine et à la technique d'amplification du génome viral (PCR) [8]. Les sérologies virales ont peu d'intérêt en raison de la fréquence des infections virales chez l'enfant, et il est alors nécessaire de confirmer la séroconversion par deux prélèvements à 15 jours d'intervalle [36]. Daubeney et al [5] ont montré que les résultats de l'identification virale par PCR sur un prélèvement trachéale avaient une bonne corrélation avec ceux obtenus à partir d'un prélèvement du myocarde ou des voies respiratoires inférieures.

L'intérêt de la corticothérapie et des perfusions des veinoglobulines dans la prise en charge des myocardites a été étudié par certaines équipes avec des résultats controversés [34,37]. De même, il n'y a pas d'études montrant un bénéfice clair des perfusions d'antiviraux [34].

Enfin, le pronostic des myocardites est meilleur que les autres causes de CMD mais reste

imprévisible et seulement un tiers des cas évoluent vers la guérison avec une restitution ad integrum [8].

## **B- Les cardiomyopathies primitives :**

### **1. Les maladies métaboliques :**

L'enquête métabolique est un temps essentiel de la recherche étiologique d'une CMD de l'enfant afin de rechercher surtout un déficit en L carnitine qui est une maladie métabolique guérissable en apportant la L carnitine [8].

Au niveau du myocarde, la carnitine est essentielle pour la bêta oxydation des acides gras, source d'énergie pour les cardiomyocytes [38]. Un taux de carnitine libre plasmatique inférieur à 20 µmol/L ou de carnitine totale inférieur à 30 µmol/L traduit un déficit de la carnitine [3]. Les autres maladies métaboliques qui peuvent être responsable d'une CMD sont les autres anomalies de l'oxydation de l'acide gras et les cytopathies mitochondriales (déficits de la chaîne respiratoire). La prévalence d'une anomalie métabolique au cours des CMD varie de 4 à 11% selon les études [1,2,5]. La recherche d'une anomalie métabolique n'est pas toujours facile et certaines CMD dites idiopathiques cachent en fait une erreur innée du métabolisme.

### **2. Les formes familiales ou génétiques**

Les formes familiales des CMD sont caractérisées par une grande hétérogénéité aussi bien génotypique que phénotypique. Leur fréquence a augmenté ces dernières années avec les progrès réalisés dans le domaine de la biologie moléculaire touchant jusqu'à 20-35% des CMD [2, 39]. Ainsi, l'enquête familiale avec la réalisation d'un arbre généalogique est primordiale devant une toute CMD de l'enfant en présence d'un proche atteint [8]. La transmission peut être autosomique dominante, autosomique récessive, liée à X et mitochondriale donc exclusivement maternelle. La forme autosomique dominante est la plus fréquente [2]. Les deux premiers gènes impliqués dans les CMD familiales sont le gène codant pour l'actine cardiaque et celui codant pour la dystrophine [40]. Le gène codant pour l'actine cardiaque est le premier gène impliqué dans les formes autosomiques dominantes de la maladie [41]. Selon la localisation chromosomique de ce gène et le type de la mutation, on peut observer une CMD isolée ou associée à des troubles du rythme ou de la

conduction ou encore à un prolapsus de la valve mitrale [41,42].

En revanche, la forme de CMD liée au chromosome X, est due à des délétions, des duplications ou des mutations ponctuelles localisées dans le gène de la dystrophine [40]. Ces dystrophinopathies sont représentées essentiellement par les myopathies de Duchenne et de Becker, d'Emery-Dreifus, les dystrophies musculaires des ceintures, le syndrome de Barth, et l'ataxie de Friedreich [40].

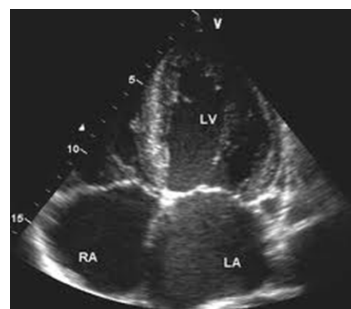
Et depuis plusieurs gènes ont été impliqués dans les CMD de l'enfant. Ce sont des gènes codant des protéines structurales (tafazzine, dsarcoglycane), des protéines des filaments intermédiaires (desmine), des protéines de la membrane nucléaire (émerine, lamines A/C) ou encore des protéines sarcomériques (MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3, TPM1) [43-44-45].

Tout récemment, Zhang et al [46] ont montré que le polymorphisme du gène LGAL 3 codant pour une protéine La galectine-3 jouant un rôle important dans la modulation de l'inflammation et de la fibrose cardiaque, peut être associé à une susceptibilité au CMD dans une population chinoise.

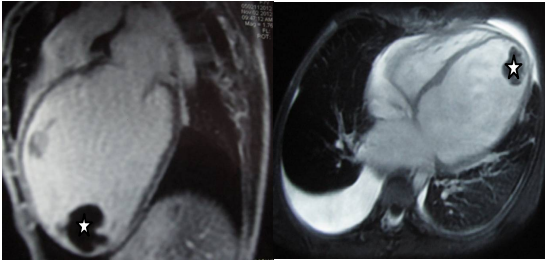
On propose un algorithme décisionnel pour la recherche étiologique d'une CMD de l'enfant en l'absence d'élément d'orientation. (Figure5)



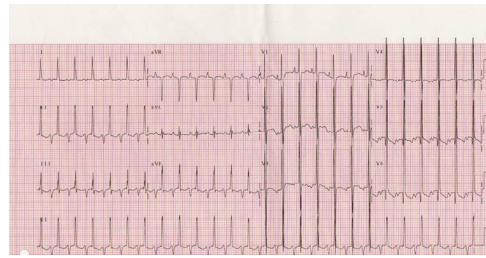
**Fig.1 :** Radiographie d'un enfant montrant une cardiomégalie



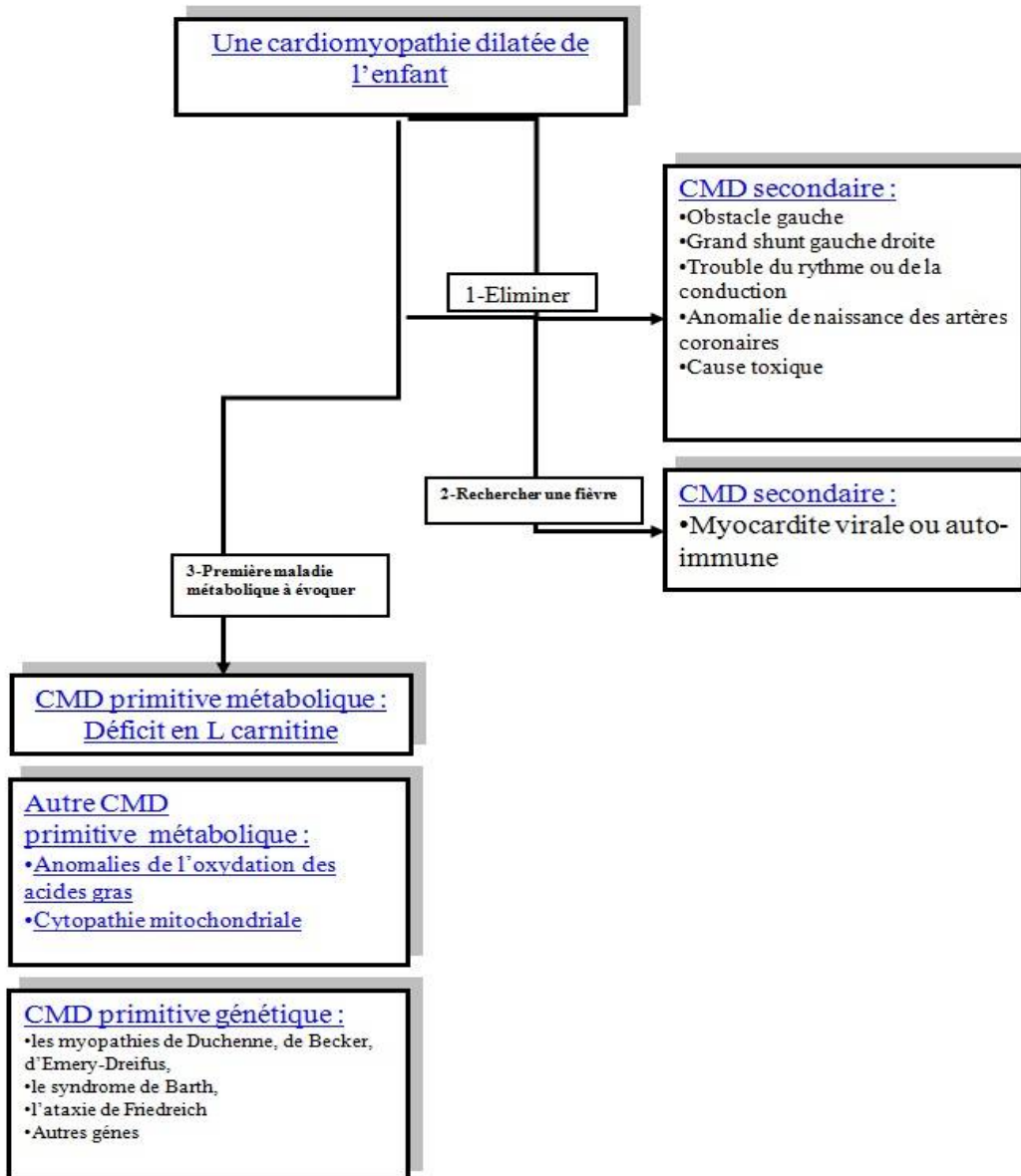
**Fig.2 :** Cardiomyopathie dilatée en échocardiographie 2D : dilatation du VG



**Fig.3 :** IRM cardiaque après injection du Gadolinium : coupe longitudinale à gauche et transversale à droite montrant deux thrombus intraventriculaire gauche (★) dont un apical (22x16mm) et un adhérent à la paroi antérieure du ventricule gauche (25x6mm)



**Fig.4 :** Tachycardie jonctionnelle à l'ECG chez un nourrisson atteint de CMD



**Fig. 5 :** Algorithme décisionnel de la démarche du diagnostic étiologique d'une CMD de l'enfant

### **La prise en charge :**

La prise en charge de la CMD de l'enfant comporte le traitement de l'insuffisance cardiaque, des thérapeutiques spécifiques à chaque étiologie et la transplantation cardiaque au stade ultime de la maladie.

### **Le traitement de l'insuffisance cardiaque :**

#### **- Les mesures générales :**

La prise en charge nutritionnelle est d'une grande importance chez l'enfant en insuffisance cardiaque. Les apports caloriques devraient être à 150kcal/Kg/j avec des apports protidiés de 1.2 à 1.5 g/kg/j [47]. Les apports liquidiens de base doivent être suffisants mais ne dépassent pas 100 ml/kg/j alors que les apports salés doivent être diminués à moins de 2 mEq/kg/j et les apports potassiques sont à ajuster en fonction des résultats de l'ionogramme sanguin [3].

#### **- Les diurétiques :**

Ils constituent la première ligne thérapeutique dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque de l'enfant. Le furosémide peut être prescrit de façon discontinue à la dose de 1-2 mg/Kg / 6-12 heures mais il est plus recommandé de le prescrire de façon continue à la dose de 0.1 à 0.4mg/Kg/heure [47]. La prescription de diurétique peut se compliquer de troubles hydro électrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie, hypochlorémie et alcalose métabolique) qui doivent être recherchés et corrigés à temps [47,48]. L'association d'antialdostérone (La spironolactone à la dose de 1-2mg/Kg/j) contribue à lutter contre l'hyperaldostéronisme secondaire et à épargner le potassium [48, 3].

#### **- Les vasodilatateurs : Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC):**

Les IEC ont un effet vasodilatateur mixte en diminuant la postcharge et la précharge. Ils luttent également contre l'installation de l'hypertrophie aussi bien myocardique que vasculaire [3]. Le Captopril est l'IEC le plus étudié chez l'enfant. Il peut être utilisé chez les nouveau-nés (0,4-1,6 mg / kg / jour en 3 doses fractionnées) et les nourrissons (0,5-4 mg / kg / jour en trois doses fractionnées). Les IEC peuvent avoir comme effets indésirables une hypotension, une altération réversible de la fonction rénale, des œdèmes, une toux et une hyperkaliémie [47].

#### **- Les bêtabloquants :**

Des études récentes ont soutenu l'effet bénéfique des  $\beta$ -bloquants chez les enfants présentant un dysfonctionnement systolique du VG. Ils agissent en s'opposant aux effets délétères de la stimulation chronique du système sympathique [3, 47]. Le traitement doit être initié à une faible dose chez un nourrisson en situation hémodynamique stable déjà traité par diurétique et IEC à doses fixes, puis la dose est augmentée progressivement [3,49].

Le Carvédilol est le bêtabloquant le plus étudié. Sa dose initiale est de 0,05 mg / kg / prise (deux fois par jour) et augmenté jusqu'à 0,4-0,5 mg / kg / prise (deux fois par jour) en doublant la dose toutes les deux semaines sous surveillance stricte de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque et de la tolérance hémodynamique [49].

#### **- Les inotropes :**

Les inotropes les plus utilisés en cas d'insuffisance cardiaque aigue chez l'enfant sont la dopamine, la dobutamine et la Milrinone et ce malgré l'absence d'essai contrôlé et randomisé confirmant leur bénéfice sur la survie chez l'enfant [48]. Ainsi, leur prescription est limitée à la phase aigue et ne sont pas indiqués dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique même en l'attente d'une greffe [49].

La dopamine et la dobutamine peuvent être prescrites à la dose de 5-20 microg/Kg/minute [48]. La Milrinone, un inhibiteur de la phosphodiesterase, est un inotrope et un vasodilatateur périphérique. Elle est prescrite avec une dose de charge de 25-50 microg/Kg/minute suivie d'une dose d'entretien de 0.25-1 microg/Kg/minute. Le Levosimendan est un autre inotrope et vasodilatateur périphérique en étude et dont les effets sont promoteurs selon certains auteurs [50,51].

Concernant la digoxine, elle reste recommandée par « International Society of Heart and Lung Transplantation » pour soulager les symptômes des enfants atteints d'insuffisance cardiaque [49]. Cette molécule est contre indiquée chez le prématuré, en cas d'insuffisance rénale et de myocardite aigue. Généralement, elle est prescrite par voie orale sans dose de charge (8-10 microg/Kg/j). Une réduction de la dose est requise en cas d'association avec le Carvédilol ou l'Amiodarone en ciblant un taux sérique de 0.5-0.9 ng/ml [52].

**- Les anticoagulants :** L'anticoagulation par l'héparine ou la warfarine est recommandée chez



les patients ayant une CMD compliquée d'un thrombus intra cavitaire, ou en cas d'antécédents thromboemboliques ou d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire avec une fraction d'éjection inférieure à 25% [49]. L'anticoagulation a été prescrite dans 19 % des cas dans l'étude de Towbin et al [1], et dans 13,7 % de l'étude de Daubeney et al [5].

#### - *L'assistance extracardiaque:*

L'oxygénation par membrane extra cardiaque (ECMO) peut être utilisée en cas d'échec du traitement médical, en l'attente d'une greffe cardiaque ou de la guérison [47,48]. Elle améliore la survie mais peut également entraîner certaines complications graves telles que l'infection, l'hémorragie et la thrombose [53].

En revanche, l'implantation de dispositif d'assistance ventriculaire gauche (VAD) est plus indiquée pour les nourrissons et en cas de période d'attente plus longue. Malheureusement cette technique n'est pas également dénuée de risque avec une mortalité importante [54].

Schranz et al [55] ont rapporté une nouvelle indication d'une méthode ancienne qui est le cerclage de l'artère pulmonaire chez des malades ayant une CMD avec une fonction ventriculaire droite préservée permettant alors la correction de la position du septum interventriculaire, avec une amélioration précoce de la contractilité et une récupération progressive de la fraction d'éjection. C'est une technique prometteuse qui peut remplacer l'assistance mécanique. D'autres études sont nécessaires pour juger les résultats à long terme, rechercher les effets indésirables associés à la surcharge en pression du ventricule droit, et préciser le moment idéal du décerclage [55].

#### *Perspective thérapeutique:*

Sian Pincott et al [56] ont montré dans une étude contrôlée et randomisée que l'injection de cellules souches au niveau des coronaires a été une technique efficace et sans risque chez les enfants atteints de CMD. Le volume ventriculaire gauche a été significativement réduit 6 mois après l'injection de cellules souches par rapport au placebo reflétant un remodelage myocardique.

#### *Les thérapies spécifiques :*

Les traitements spécifiques à chaque étiologie concernent surtout les CMD secondaires avec essentiellement la prise en charge d'un trouble de rythme ou de la conduction, le traitement

chirurgical d'une cardiopathie obstructive ou avec un shunt important sans oublier le déficit en L carnitine qui est quasiment la seule CMD primitive bénéficiant d'une thérapie substitutive [48].

Moriguchi et al [57] ont rapporté l'efficacité des échanges plasmatiques en cas de CMD d'origine auto-immune.

#### *La transplantation cardiaque :*

Elle est indiquée au stade ultime de l'insuffisance cardiaque. Elle améliore certainement la survie des patients mais comme toute transplantation, elle peut être émaillée de plusieurs complications telles que les infections virales, le rejet aigu, l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale, la vascularite de l'allogreffe et les syndromes lymphoprolifératifs [47,48].

#### **Le pronostic :**

L'évolution de la CMD et les facteurs pronostiques varient considérablement selon les études. Le taux de survie à 5 ans varie entre 20 et 84% selon les études [58,59]. Les principaux facteurs pronostic étudiés sont l'âge au moment du diagnostic, la présentation clinique initiale et l'étiologie de la CMD. La maladie est plus grave chez les malades âgés de moins de 5 ans, en cas d'une insuffisance cardiaque sévère avec un indice de raccourcissement bas nécessitant le recours aux inotropes et en cas de CMD familiale [5, 60].

#### **CONCLUSION**

La CMD est la cardiomyopathie la plus fréquente de l'enfant. Son incidence est difficile à estimer et nécessite la création de registres nationaux. Devant toute CMD de l'enfant, il convient d'abord éliminer les CMD secondaires puis entamer une recherche métabolique et génétique souvent difficile et astreignante. Malgré les progrès des méthodes de diagnostic et des moyens de prise en charge, la CMD de l'enfant garde un pronostic sombre.

#### **REFERENCES**

- [1] Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S et al: Incidence, Causes, and Outcomes of Dilated Cardiomyopathy in Children. JAMA 2006; 296 (15):1867-1876.
- [2] Williams GD, Hammer GB. Cardiomyopathy in childhood. Curr Opin Anesthesiol 2011; 24:289-300.
- [3] Thambo JB, Dos Santos P et Choussat A. Insuffisance cardiaque du nourrisson et du nouveau-né. Encycl Méd Chir Cardiologie, 11-940-B-30, 2002, 15 p.

- [4] Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med* 2003; 348:1647-1655.
- [5] Daubeney PE, Nugent AW, Chondros P, Carlin JB, Colan SD, Cheung M et al. Clinical features and outcomes of childhood dilated cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation* 2006; 114:2671-2678.
- [6] Lamberti A, Fermont L, Batisse A. Myocardiopathies non obstructives idiopathiques de l'enfant. *Ann Pédiat* 1981; 18:152-156.
- [7] Batisse A. *Cardiologie Pédiatrique Pratique*. 2002. p: 178-179.
- [8] Sidi D et Bonnet D. Maladie du myocarde chez l'enfant. *Encycl Méd Chir, Pédiatrie*, 4-071-A-41, *Cardiologie*, 11-022-A-10, 2000, 11 p.
- [9] Curtiss C, Cohn JN, Vrobel T, Franciosa JA. Role of the renin-angiotensin system in the systemic vasoconstriction of chronic congestive heart failure. *Circulation* 1978; 58: 763-770.
- [10] Dzau VJ. Local contractile and growth modulators in the myocardium. *Clin Cardiol* 1993; 16 (5 suppl 2): II5-II9.
- [11] Fifer MA, Molina CR, Quiroz AC, Giles TD, Herrmann HC, De Scheerder IR et al. Hemodynamic and renal effects of atrial natriuretic peptide in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 65: 211-216.
- [12] Iacob D, Butnariu A, Leucuța DC, Samașca G, Deleanu D, Lupan I. Evaluation of NTproBNP in children with heart failure younger than 3 years old. *Rom J Intern Med*. 2017; 55:69-74.
- [13] Şahin M, Portakal O, Karagöz T, Haşçelik G, Özkutlu S. Diagnostic performance of bnp and nt-probnp measurements in children with heart failure based on congenital heart defects and cardiomyopathies. *Clin biochem* 2010; 43:1278-1281.
- [14] Harmon WG, Sleeper LA, Cuniberti L, Messere J, Colan SD, Orav EJ et al. Treating children with idiopathic dilated cardiomyopathy (From the Pediatric Cardiomyopathy Registry). *Am J Cardiol*. 2009; 104:281-286.
- [15] Greenwood RO, Nadas AS, Fyler DC. The clinical course of primary myocardial disease in infants and children. *Am Heart*. 1976; 5: 549-560.
- [16] Pettersen MD. Cardiomyopathies encountered commonly in the teenage years and their presentation. *Pedia Clin North Am*. 2014; 61:173-186.
- [17] Han YY, Zhai SB, Sun JH, Nie S, Yin FY. Clinical analysis of 68 cases of childhood dilated cardiomyopathy. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2011, 13:135-137.
- [18] Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr* 2010, 23:465-495.
- [19] Selamet Tierney ES, Hollenbeck-Pringle D, Lee CK, Altmann K, Dunbar-Masterson C, Golding F et al. Reproducibility of left ventricular dimension versus volume measurements in pediatric patients with dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017, 10(11).pii:e006007.
- [20] D'Oronzio U, Senn O, Biaggi P, Gruner C, Jenni R, Tanner FC, et al. Right heart assessment by echocardiography: gender and body size matters. *J Am Soc Echocardiogr* 2012, 25:1251-1258.
- [21] Agha HM, Ibrahim H, El Satar IA, El Rahman NA, El Aziz DA, Salah Z et al. Forgotten Right Ventricle in Pediatric Dilated Cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2017, 38:819-827.
- [22] Zhang Y, He L, Cai J, Lv T, Yi Q, Xu Y. Measurements in Pediatric Patients with Cardiomyopathies: Comparison of Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Echocardiography. *Cardiology* 2015, 131:245-250.
- [23] Liu G, Yang X, Su Y, Xu J, Wen Z. Cardiovascular magnetic resonance imaging findings in children with myocarditis. *Chin Med J (Engl)*. 2014, 127:3700-3705.
- [24] Raimondi F, Iserin F, Raisky O, Laux D, Bajolle F, Boudjemline Y. Myocardial inflammation on cardiovascular magnetic resonance predicts left ventricular function recovery in children with recent dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015, 16:756-762.
- [25] Etesami M, Gilkeson RC, Rajiah P. Utility of late gadolinium enhancement in pediatric cardiac MRI. *Pediatr Radiol*. 2016; 46:1096-1113.
- [26] Daly KP, Marshall AC, Vincent JA, Zuckerman WA, Hoffman TM, Canter CE, et al. Endomyocardial biopsy and selective coronary angiography are low-risk procedures in pediatric heart transplant recipients: Results of a multicenter experience. *J Heart Lung Transplant* 2012, 31:398-409.
- [27] Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 2012, 21:245-274.
- [28] Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. 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, 34:2636-2648.
- [29] Brighenti M, Donti A, Gagliardi MG, Maschietto N, Marini D, Lombardi M et al. Endomyocardial Biopsy Safety and Clinical Yield in Pediatric Myocarditis: An Italian Perspective. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2016, 87:762-767.
- [30] Nishikawa T, Uto K, Kanai S, Oda H, Kawamura S, Nakanishi T. Histopathological aspects of cardiac biopsy in pediatric patients with dilated cardiomyopathy. *Pediatrics International* 2011, 35: 350-353.
- [31] Zhorne D, Petit CJ, Ing FF, Justino H, Jefferies JL, Dreyer WJ et al. A 25-year experience of endomyocardial biopsy safety in infants. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013, 82:797-801.
- [32] Bostan OM, Cil E. Dilated cardiomyopathy in childhood: prognostic features and outcome. *Acta Cardiol* 2006, 61: 169-174.
- [33] Sidi D, Munnich A. Cardiopédiatrie et génétique : une collaboration qui commence à porter ses fruits. *Editorial. Arch Pédiatr* 1994, 1: 458-462.
- [34] Trochu JN, Piriou N, Toquet C, Bressollette C, Valleix F, Le Tourneau T, et al. Myocardites. *La Revue de médecine interne* 2012, 33: 567-574.
- [35] De Bem RS, Da Ro Sa Utiyama SR, Nisihara RM, Fortunato JA, Tondo JA, Carmes ER et al. Celiac disease prevalence in Brazilian dilated cardiomyopathy patients. *Dig Dis Sci* 2006, 51:1016-1019.
- [36] Mahfoud F, Gärtner B, Kindermann M, Ukena C, Gadoski K, Klingel K, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility. *Eur Heart J* 2011, 32:897-903.

- [37] Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 52:274-288.
- [38] Amat di Sanfilippo C, Taylor MRG, Mestroni L, Botto LD, Longo N. Cardiomyopathy and carnitine deficiency. *Mol Gen Metab* 2008; 94: 162-166.
- [39] Richard P, Fressart V, Charron P, Hainque B. Génétique des cardiomyopathies héréditaires. *Pathologie Biologie* 2010 343-352.
- [40] Tesson F, Charron P, Schwartz K, Komajda M. Génétique des cardiomyopathies dilatées. *médecine/sciences* 1999 ; 15 : 369-375.
- [41] Olson TM, Michels VV, Thibodeau SN, Tai YS, Keating MT. Actin mutations in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure. *Science* 1998 ; 280 : 750-752.
- [42] Bowles KR, Gajarski R, Porter P, Goytia V, Bachinski L, Roberts R, et al. Gene mapping of familial autosomal dominant dilated cardiomyopathy to chromosome 10q21-23. *J Clin Invest* 1996; 98: 1355-1360.
- [43] Li D, Tapscoft T, Gonzalez O, Burch P, Quinones M, Zoghbi W et al. Desmin mutation responsible for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1999;100(5):461-464.
- [44] Villard E, Duboscq-Bidot L, Charron P, Benaiche A, Conraads V, Sylvius N, et al. Mutation screening in dilated cardiomyopathy: prominent role of the beta myosin heavy chain gene. *Eur Heart J* 2005; 26:794-803.
- [45] Watkins H. Genetic clues to disease pathways in hypertrophic and dilated cardiomyopathies. *Circulation* 2003; 107:1344-1346.
- [46] Zhang Y, Wang Y, Zhai M, Gan T, Zhao X, Zhang R et al. Influence of LGALS3 gene polymorphisms on susceptibility and prognosis of dilated cardiomyopathy in a Northern Han Chinese population. *Gene*. 2018;642:293-298.
- [47] Masarone D, Valente F, Rubino M, Vastarella R, Gravino R, Rea A et al. *Pediatric Heart Failure: A Practical Guide to Diagnosis and Management*. *Pediatr Neonatol*. 2017 Aug;58(4):303-312.
- [48] Jayaprasad N. Heart failure in children. *Heart Views* 2016; 17:92-99.
- [49] Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, Addonizio L, Burch M, Chrisant M. The international Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33:888-909.
- [50] Egan JR, Clarke AJ, Williams S, Cole AD, Ayer J, Jacobs S, et al. Levosimendan for low cardiac output: A pediatric experience. *J Intensive Care Med* 2006; 21:183-187.
- [51] Rognoni A, Lupi A, Lazzeri M, Bongo AS, Rognoni G. Levosimendan: from basic science to clinical trials. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2011; 6:9e15.
- [52] Ratnapalan S, Griffiths K, Costei AM, Benson L, Koren G. Digoxin-carvedilol interactions in children. *J Pediatr* 2003; 142:572-574.
- [53] Mets G, Panzer J, De Wolf D, Bové T. An Alternative Strategy for Bridge-to-Transplant/Recovery in Small Children with Dilated Cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2017; 38:902-908.
- [54] Zafar F, Castleberry C, Khan MS, Mehta V, Bryant R 3rd, Lorts A et al. Pediatric heart transplant waiting list mortality in the era of ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(1):82-88.
- [55] Schranz D, Rupp S, Muller M, Schmidt D, Bauer A, Valeske K et al. Pulmonary artery banding in infants and young children with left ventricular dilated cardiomyopathy: a novel therapeutic strategy before heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32:475-481.
- [56] Pincott ES, Ridout D, Brocklesby M, McEwan A, Muthurangu V, Burch M. A randomized study of autologous bone marrow derived stem cells in pediatric cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36:837-844.
- [57] Moriguchi T, Koizumi K, Matsuda K, Harii N, Goto J, Harada D et al. Plasma exchange for the patients with dilated cardiomyopathy in children is safe and effective in improving both cardiac function and daily activities. *J Artif Organs* 2017;20:236-243.
- [58] Lewis AB, Chabot M. Outcome of infants and children with dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1991; 68:365-369.
- [59] Tsirka AE, Trinkaus K, Chen SC, Lipshultz SE, Towbin JA, Colan SD, et al. Improved outcomes of pediatric dilated cardiomyopathy with utilization of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44:391-397.
- [60] Gesuete V, Ragni L, Prandstraller D, Oppido G, Formigari R, Gargiulo GD et al. Dilated cardiomyopathy presenting in childhood: aetiology, diagnostic approach, and clinical course. *Cardiology in the Young* (2010), 20:680-685.