

I Revues générales

Cardiomyopathie hypertrophique et obstructive de l'enfant

RÉSUMÉ : La cardiomyopathie hypertrophique obstructive de l'enfant est une cardiomyopathie rare mais potentiellement grave. Elle peut se révéler par un tableau d'insuffisance cardiaque chez le nourrisson ou par une syncope ou une dyspnée d'effort chez l'enfant et l'adolescent. L'échographie cardiaque permet de poser le diagnostic et le bilan diagnostique permet d'en préciser l'étiologie, notamment sarcomérique par mutation génétique.

Les bêtabloquants permettent une amélioration fonctionnelle et une baisse du risque rythmique, mais une stratification du risque de mort subite est nécessaire afin de sélectionner les patients les plus sévères. Les indications de défibrillateur implantable ou d'une chirurgie correctrice restent rares en pédiatrie. L'éviction du sport et le conseil génétique familial sont des éléments essentiels de la prise en charge.



B. DELEPAUL, C. KARSENTY, P. ACAR
Cardiologie pédiatrique, CHU TOULOUSE.

La cardiomyopathie hypertrophique de l'enfant (CMH), pouvant évoluer vers l'obstruction intraventriculaire (CMHO), est une pathologie peu fréquente (1/500) mais grave du fait du risque de mort subite par arythmie ventriculaire maligne [1]. Elle est liée à une hypertrophie myocardique inadaptée, qui évolue à terme vers la dysfonction cardiaque et la dilatation des volumes ventriculaires.

La définition pédiatrique retenue par l'*European Society of Cardiology* (ESC) est une épaisseur du septum interventriculaire > 2 Z-scores. Cette définition est soumise à discussion car cela équivaut par définition à classer 2,5 % de la population avec une cardiomyopathie hypertrophique, contre 0,2 % de CMH sarcomérique vraie, *versus* l'équivalent Z-score > 6 (15 mm) chez les adultes [2].

■ Symptômes

Les enfants sont dans la majorité des cas asymptomatiques [3]. Chez l'enfant et

l'adolescent, les signes fonctionnels sont variés et souvent tardifs, prédominant à l'effort puis apparaissent au repos en cas d'aggravation. Il s'agit souvent d'une dyspnée et d'une gêne à l'exercice, de palpitations ou d'une syncope, plus rarement d'insuffisance cardiaque. Chez les enfants en bas âge, elle se révèle plus fréquemment par une insuffisance cardiaque congestive avec mauvaise croissance staturo-pondérale.

La maladie peut enfin être démasquée sur un bilan systématique lors d'un point d'appel extra-cardiologique d'une maladie syndromique comme le syndrome de Noonan. Cela peut également être mis en évidence lors d'un dépistage familial systématique chez les apparentés.

■ Bilan étiologique

Les CMH pédiatriques se différencient de l'adulte par des étiologies multiples et variées, 25 % de CMH chez les enfants sont sarcomériques *versus* 85 à 90 % chez les adultes. On recherchera davantage

les maladies métaboliques et syndromiques que chez l'adulte [4].

Les étiologies sont résumées dans le **tableau I**. On les divise en primitives (sarcomériques) ou secondaires. Parmi les secondaires, on peut notamment citer le diabète maternel, les maladies métaboliques et les RASopathies, dominées par le syndrome de Noonan. Citons particulièrement la rare maladie de Danon (**fig. 1 et 2**) qui est une glycoséose lysosomale due au déficit en LAMP-2 d'origine génétique liée au chromosome X, associant une CMH sévère, une faiblesse musculaire et un déficit intellectuel. L'évolution est rapide et fatale sans transplantation cardiaque, notamment chez l'homme.

Les cardiopathies hypertrophiques gauches notamment sarcomériques et celles liées au syndrome de Noonan ou aux maladies métaboliques du glycogène peuvent s'accompagner d'une hypertrophie ventriculaire droite (hypertrophie biventriculaire, dans 15 % des cas), mais rarement obstructive.

Bilan étiologique chez l'enfant en pratique

Devant la découverte d'une CMH, on effectuera une évaluation complète clinique, neurologique et un bilan génétique à la recherche d'un syndrome polymalformatif (surdité, hypotonie, ataxie, retard mental, faciès, angiokératomes, hépatomégalie) [5]. On réalisera systématiquement un bilan biologique de base incluant urée, créatinine, ionogramme sanguin, glycémie, pH, ammoniémie, lactates, pyruvate, bilan hépatique, CPK, acide urique, acides gras libres, cétones, cholestérol, chromatographie des acides aminés et profil des acylcarnitines [6]. Dans les urines, on réalisera des chromatographies des acides organiques et des acides aminés. Plus rarement et en 2^e intention, on réalisera une biopsie musculaire périphérique voire endomyocardique.

Bilan diagnostique

L'examen clinique est souvent pauvre, en dehors d'un souffle systolique râpeux lié à la turbulence du flux sanguin au niveau sous-aortique. L'ECG peut être fréquem-

ment normal sans éliminer le diagnostic ou montrer une déviation axiale gauche, la présence d'ondes Q, de troubles de la repolarisation (ondes T inversées), une dilatation atriale gauche ou droite (élargissement onde P, **fig. 1**). La CMH apicale

Primitives	Secondaires
Sarcomériques	<ul style="list-style-type: none"> ● Maladies neuromusculaires (ataxie de Friedreich, FHLI) ● Post-hypertensives ● Maladies métaboliques (déficit en β-oxydation des acides gras, déficit transporteur en carnitine, maladie de pompe, glycoséose, Danon...) ● Maladies mitochondriales (MELAS, MERFF) ● Syndromes malformatifs (Noonan, LEOPARD, Costello, CFC) ● Amyloses (TTR familiale, sauvage, AL) ● Nouveau-né de mère diabétique ● Causes médicamenteuses et toxiques (tacrolimus, hydroxychloroquine, amphétamines)

Tableau I : Étiologies des cardiomyopathies hypertrophiques.

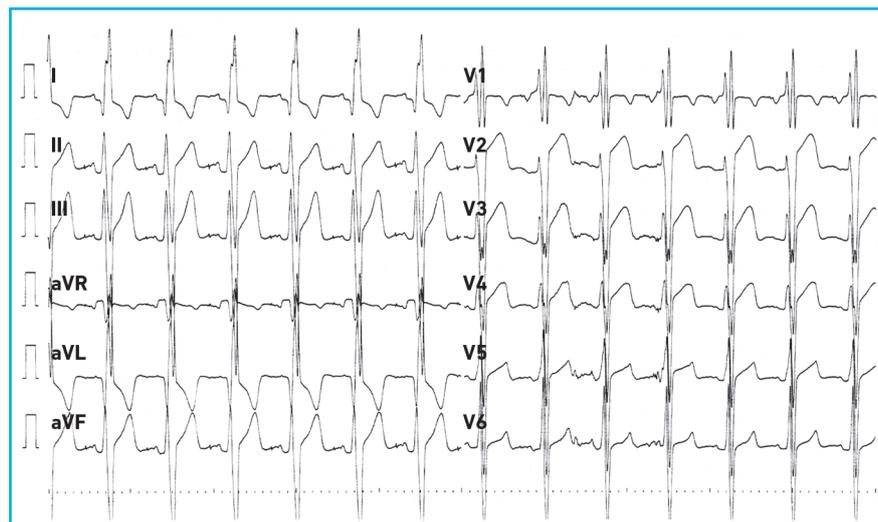


Fig. 1 : ECG de CMH, ici un syndrome de Danon.

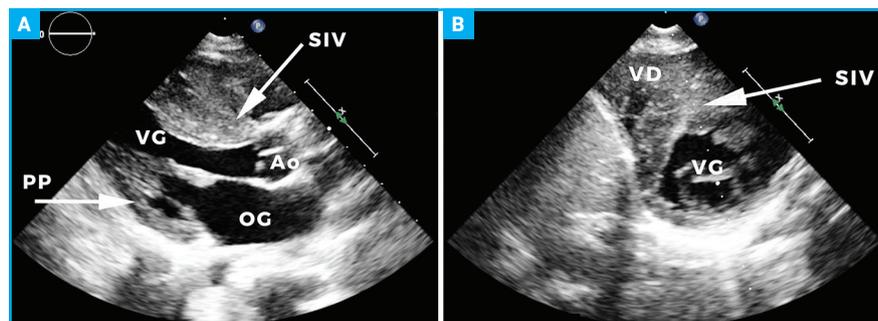


Fig. 2 : ETT de CMH. A : vue parasternale long axe, hypertrophie asymétrique du septum interventriculaire (SIV). B : vue parasternale petit axe.

I Revues générales

présente souvent un ECG typique avec des ondes T inversées de V4 à V6. Un intervalle PR court est en faveur d'une maladie de pompe ou d'un syndrome de Danon. Un PR long est en faveur d'une maladie de Fabry ou d'une amylose.

>>> Actuellement, l'examen de choix est l'échographie cardiaque transthoracique (ETT). Cet examen majeur dans l'arbre diagnostique permet de confirmer le diagnostic et d'orienter l'étiologie en éliminant les obstacles gauches (sténose valvulaire ou supra-valvulaire aortique, membrane sous-aortique, **fig. 2**). Une hypertrophie asymétrique à prédominance septale est davantage en faveur d'une origine sarcomérique, là où le caractère concentrique plaide plutôt pour une maladie métabolique.

Elle permet également de préciser le caractère obstructif, défini par un gradient maximal > 30 mmHg, sévère > 50 mmHg et un aspect typique "en lame de sabre" par opposition à une enveloppe en doigt de gant pour une sténose valvulaire aortique (**fig. 3**). Cette obstruction peut être absente au repos et ne se manifester qu'à l'effort ou aux pleurs, ou être sensibilisée par la manœuvre de Valsalva. Elle siège en médioventriculaire ou en sous-aortique.

On recherchera également un aspect de *systolic anterior motion* (SAM), qui se définit comme un défaut de coaptation de la valve mitrale par protrusion du feuillet antérieur dans la chambre de chasse et participant à l'obstruction, entraînant une fuite mitrale dont le jet est à orientation postérieure. Dans les CMH sarcomériques, il a été mis en évidence des anomalies de l'appareil sous-valvulaire mitral incluant un positionnement anormal du muscle papillaire antérieur ainsi que des feuillets mitraux redondants et allongés, expliquant ce SAM [7] (**fig. 4**).

Une échographie d'effort pour rechercher une élévation du gradient intra-VG (ventricule gauche) dynamique > 50 mmHg (gradient d'effort) peut être proposée à

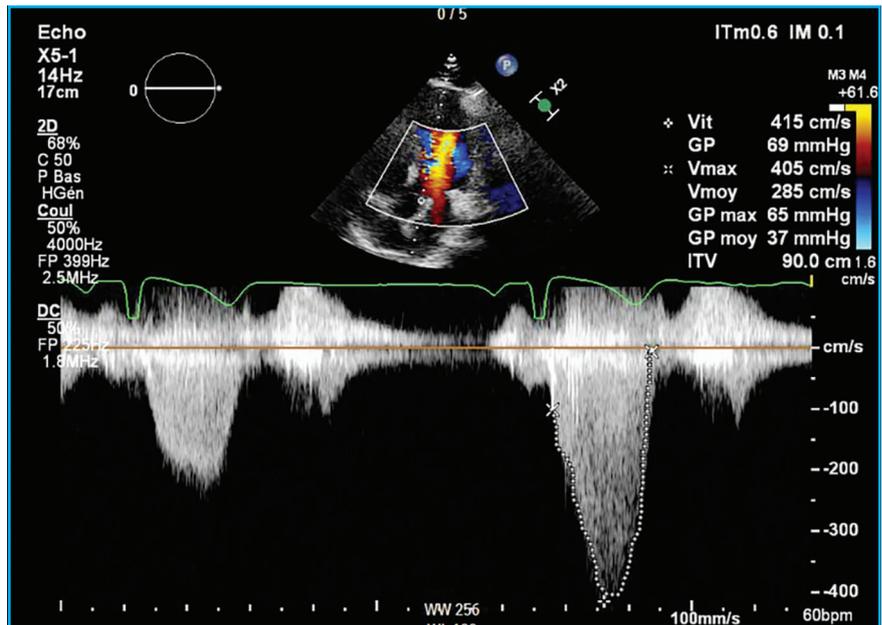


Fig. 3: Aspect Doppler de CMH obstructive dynamique en Doppler continu.

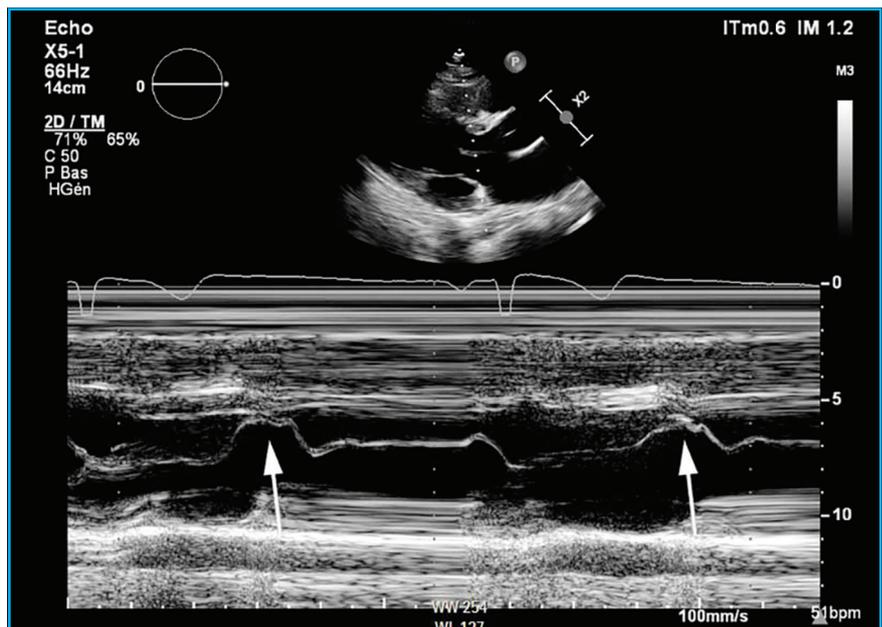


Fig. 4: Aspect de SAM en mode TM.

partir de l'adolescence (16 ans) chez les sujets symptomatiques sans gradient important au repos, comme recommandé chez l'adulte [2].

>>> L'IRM est l'examen de référence mais sa disponibilité et la nécessité de

coopération ou de sédation du sujet en limite l'accès pédiatrique. Elle permet de confirmer le diagnostic en mesurant l'épaisseur myocardique, notamment dans les zones apicales difficiles d'accès à l'échographie, elle mesure une éventuelle fibrose objectivée par un

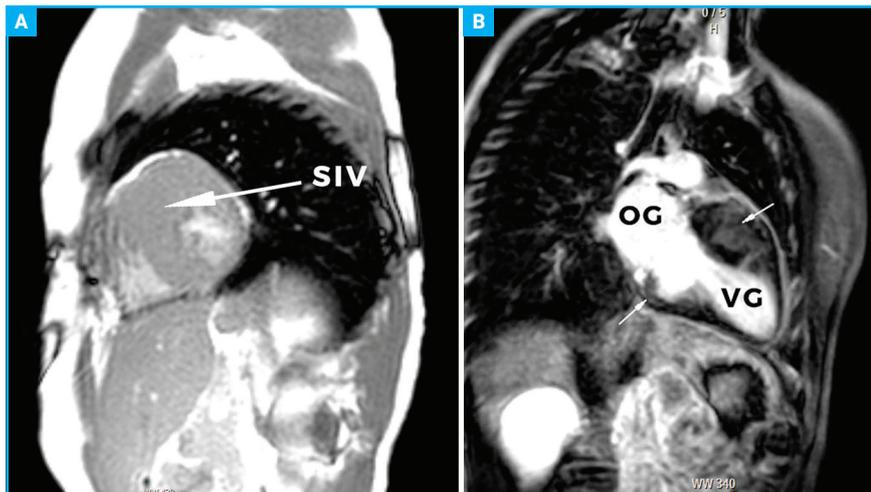


Fig. 5: IRM myocardique. A: hypertrophie septale, séquence ciné. B: séquence de rehaussement tardif en évidence de la fibrose (flèches).

rehaussement tardif après injection de gadolinium, qui aggrave le pronostic en étant le substrat des arythmies ventriculaires [8] (fig. 5).

>>> Un **test d'effort** peut être proposé à partir de 4 à 6 ans, il permet d'évaluer la capacité fonctionnelle, de démasquer des troubles du rythme à l'effort et d'évaluer l'observance du traitement bêtabloquant par une insuffisance chronotrope. Une chute de pression artérielle à l'effort, souvent accompagnée d'une lipothymie voire d'une syncope, signe le caractère obstructif.

>>> Le **Holter ECG** doit être systématique, même en l'absence de symptômes. À nouveau, il recherche les troubles du rythme ventriculaire à type d'extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire en salves ou soutenue (> 30 s). Plus rarement en pédiatrie, mais cela peut arriver à l'adolescence, il met en évidence des arythmies supraventriculaires comme du flutter ou de la fibrillation atriale potentiellement emboligène.

Enfin, plus rarement, on aura recours à des explorations électrophysiologiques intracavitaires pour explorer des arythmies supraventriculaires à partir de l'adolescence.

Traitement

Les causes métaboliques relèvent d'un traitement spécifique (enzymothérapie substitutive à vie, règles diététiques d'éviction de certains aliments).

Concernant les CMH en général, notamment les sarcomériques, le traitement dépend évidemment des symptômes, le caractère obstructif signe la nécessité d'une prise en charge spécifique. Une CMH isolée non obstructive asymptomatique relève d'une simple surveillance.

Le traitement pharmacologique de première ligne est les bêtabloquants [9]. Par diminution de la consommation en dioxygène du myocarde et effet bradycardisant, ils permettent l'amélioration du remplissage du ventricule gauche. Ils peuvent être associés ou remplacés par les inhibiteurs calciques (type vérapamil) en cas de mauvaise tolérance ou de contre-indication.

Il conviendra d'éviter les situations à risque d'obstruction, notamment l'hypovolémie, la déshydratation, les diurétiques.

Quand le traitement médicamenteux est inefficace ou mal toléré, il est possible de réaliser une myectomie septale chirurgicale [10].

Techniques chirurgicales [11]

1. Myectomie élargie

L'abord historique chirurgical consiste en une approche transaortique par sternotomie médiane (intervention de Morrow). Le septum sous-aortique est exposé par aortotomie avec une incision proche de la jonction sino-tubulaire. L'incision du septum basal est faite sous l'anneau aortique, à distance des voies de conduction à partir de la cusp coronaire droite jusqu'au feuillet antérieur de la valve mitrale, avec une incision complémentaire entre le septum médioventriculaire jusqu'à l'insertion des muscles papillaires.

On peut également aborder par voie transapicale, notamment en cas d'obstruction médioventriculaire associée à un SAM, éventuellement en complément d'un abord transaortique qui ne permet pas isolément de réséquer aisément cette région anatomique. Le chirurgien pratique une ventriculotomie par une incision latérale et parallèle à l'artère interventriculaire antérieure. Il faut particulièrement être vigilant à l'insertion des muscles papillaires lors de l'intervention sur cette région anatomique. Cette voie d'abord permet également d'agrandir la cavité du VG en cas de CMH apicale restreignant fortement la capacité de la cavité.

La 3^e voie d'abord possible est une voie trans-mitrale, particulièrement utile en pédiatrie en raison de la petite taille de l'anneau aortique. Le chirurgien aborde par l'oreillette gauche, puis détache le feuillet antérieur mitral de l'anneau en laissant les commissures intactes. Il expose ainsi le septum interventriculaire bombant dans la cavité du VG, qui peut être alors être réséqué. Une plastie mitrale peut parfois être nécessaire.

2. Septoplastie de Konno

La technique chirurgicale de référence reste la voie transaortique mais, chez les petits enfants de moins de 5 ans, elle n'est

Revue générale

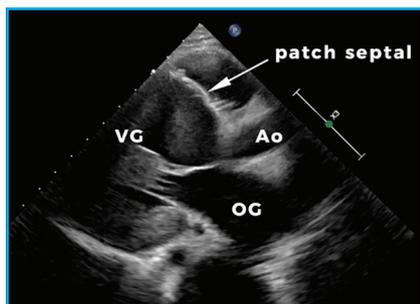


Fig. 6 : ETT post-chirurgie de Konno modifiée (vue parasternale long axe).

pas optimale du fait de la petite taille de l'anneau aortique, ou en cas d'obstruction droite associée ou d'hypertrophie très sévère ou récidivante. On lui préférera alors l'intervention de Konno modifiée si la valve aortique est de qualité, consistant, avec un double abord (aortotomie et ventriculotomie droite), en l'incision du septum interventriculaire et une myomectomie large associée à un patch de péricarde permettant l'élargissement de la voie d'éjection [12] (fig. 6).

Une complication postopératoire redoutée est le bloc atrioventriculaire de haut degré par lésion des voies de conduction, nécessitant un stimulateur cardiaque définitif. Le cathétérisme au ballon est inefficace sur cette pathologie.

3. Alcoolisation septale

Il est possible également de réaliser une alcoolisation septale par voie intracoronaire (coronarographie) guidée par échographie de contraste, exceptionnellement effectuée chez les enfants en raison des complications à type de bloc auriculoventriculaire, de cicatrices arythmogènes ou de dysfonction VG [13]. En pédiatrie, cela relève du *case report*, dont un cas décrit par l'équipe de Nantes qui semble prometteur [14].

Dans les cas extrêmes avec dysfonction VG sévère associée, la transplantation cardiaque peut être envisagée, notamment dans les maladies métaboliques comme le syndrome de Danon (évolution rapide vers la défaillance cardiaque).

POINTS FORTS

- La cardiopathie hypertrophique obstructive est une maladie rare de l'enfant, souvent asymptomatique.
- L'échographie cardiaque est l'examen de choix pour le dépistage.
- Le traitement s'appuie sur les bêtabloquants, il est exceptionnellement chirurgical.
- Le sport est globalement déconseillé en dehors des faibles intensités, en raison du risque de mort subite par arythmie.
- Le dépistage familial et génétique est essentiel.

Pronostic et défibrillateur implantable (DAI)

La pose d'un DAI est le traitement de choix en cas de mort subite récupérée chez un patient porteur d'une CMH (prévention secondaire).

En prévention primaire, chez les adultes et chez les adolescents (> 16 ans), on réalisera un score rythmique de mort subite. Ce score proposé par l'ESC n'est pas validé en pédiatrie (< 16 ans) et les critères d'implantation sont moins robustes. L'importance de l'épaisseur myocardique (Z-score > 6), la chute de pression artérielle à l'effort ou l'importance de l'hypertrophie ventriculaire gauche électrique ont été mises en évidence comme facteurs indépendants d'arythmie. L'implantation d'un tel dispositif en pédiatrie n'est pas anodine et, outre les difficultés techniques liées à la taille du boîtier et le risque de fracture de sonde, on s'expose également au risque infectieux et de choc inapproprié. Le taux d'intervention appropriée du DAI par an est estimé à 3,1 % dans une population pédiatrique sélectionnée à haut risque mais s'élève jusqu'à 14 % en prévention secondaire [15].

La mise en place d'un défibrillateur en pédiatrie s'appuie actuellement sur un conseil d'experts dans chaque centre, qui utilise en pratique les critères utilisés dans le score de l'ESC (âge, épaisseur du septum interventriculaire, taille

de l'oreillette gauche, gradient sous-aortique maximal, antécédent familial de mort subite, arythmie ventriculaire non soutenue à l'Holter ECG, syncope inexpliquée) [16].

Génétique

Une analyse génétique doit être réalisée en présence d'une CMH sarcomérique. La recherche de mutation s'effectue sur les protéines sarcomériques contractiles et non contractiles (ces dernières sont plus fréquemment associées à une atteinte extracardiaque).

La CMH sarcomérique suit un mode de transmission autosomique dominant, soit 50 % de risque de transmission aux apparentés au 1^{er} degré. Plus de 1 500 mutations sur 15 gènes ont été identifiées, les plus fréquentes portent sur la protéine musculaire MYBPC3 (> 50 %). Le bilan génétique permet d'identifier une mutation dans 60 à 70 % des cas familiaux et 30 à 40 % de cas sporadiques. L'intérêt du bilan génétique est double : bilan familial des asymptotiques mais également pronostique, car il a été mis en évidence que les porteurs d'une mutation identifiée étaient plus à risque d'événements graves [17]. Les événements graves restent rares chez l'enfant et l'adolescent asymptomatiques, notamment ceux qui ont un génotype confirmé sans expression phénotypique [18].

Le pronostic est d'autant plus sévère que la maladie s'est déclarée tôt dans l'enfance et qu'elle s'intègre dans un syndrome ou une maladie métabolique. Sur signe d'appel et avec l'avis d'un généticien ou d'un spécialiste en maladies métaboliques, on recherchera des syndromes spécifiques comme celui de Noonan ou les maladies de surcharge.

■ Noonan et génétique

Le syndrome de Noonan est de transmission autosomique dominante. Il est lié à des mutations génétiques en lien avec la protéine RAS. Chez plus de 50 % des malades, la maladie est due à des mutations du gène *PTPN11* localisé sur le chromosome 12, dans 25 % des cas elle est liée à d'autres gènes de la voie RAS (gènes *SOS1*, *RAF1*, *RIT1*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *MAP2K1*) et, dans 25 % des cas, on n'identifie pas de mutation.

Une cardiopathie hypertrophique se développe dans environ 15 % des cas de syndrome de Noonan. Les mutations sur les gènes *PTPN11*, *RAF1* et *RIT1* y prédisposent de façon plus importante [19].

■ Effort, sport scolaire et compétition

Le risque principal des CMHO est l'arythmie ventriculaire maligne entraînant une mort subite. Les patients adolescents et adultes sont contre-indiqués au sport en compétition, à l'exception des sports à faible intensité (IA). Chez l'enfant, on admet la pratique du sport à faible et moyenne intensité en dehors des compétitions, en décourageant la pratique des sports à forte composante isométrique statique car pouvant majorer une obstruction intra-VG par mécanisme de Valsalva [2].

Un cas particulier, qui est un diagnostic différentiel de la CMH, est la cardiopathie hypertrophique adaptée du jeune sportif, qui va se distinguer par son caractère strictement asymptomatique,

la faible hypertrophie myocardique, le caractère concentrique et homogène, la préservation de la fonction ventriculaire et l'absence d'histoire familiale. En cas de doute, un arrêt complet du sport pendant 3 à 6 mois permet de normaliser l'épaisseur myocardique du VG.

■ Suivi clinique

On propose classiquement un suivi en consultation tous les 6 mois par ECG/ETT pour les patients sous traitement ou symptomatique. En cas de génotype confirmé sans expression phénotypique, un contrôle annuel est nécessaire, notamment à l'adolescence. On encourage à suivre le calendrier vaccinal. L'antibioprophylaxie de l'endocardite n'est pas recommandée.

BIBLIOGRAPHIE

- MARON BJ, MARON MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*, 2013;381:242-255.
- ELLIOTT PM, ANASTASAKIS A, BORGER MA *et al.* 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2014;35:2733-2779.
- NORRISH G, FIELD E, McLEOD K *et al.* Clinical presentation and survival of childhood hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study in United Kingdom. *Eur Heart J*, 2019;40:986-993.
- MOAK JP, KASKI JP. Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Heart*, 2012; 98:1044-1054.
- 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.
- KINDEL SJ, MILLER EM, GUPTA R *et al.* Pediatric cardiomyopathy: importance of genetic and metabolic evaluation. *J Card Fail*, 2012;18:396-403.
- RO R, HALPERN D, SAHN DJ *et al.* Vector flow mapping in obstructive hypertrophic cardiomyopathy to assess the relationship of early systolic left ventricular flow and the mitral valve. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:1984-1995.
- NAZARIAN S, LIMA JA. Cardiovascular magnetic resonance for risk stratification of arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51:1369-1374.
- OSTMAN-SMITH I, WETTRELL G, RIESENFELD T. A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy: improved survival following high-dose beta-adrenoceptor antagonist treatment. *J Am Coll Cardiol*, 1999;34:1813.
- ARGHAMI A, DEARANI JA, SAID SM *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Ann Cardiothorac Surg*, 2017;6: 376-385.
- WU JJ, SECO M, MEDI C *et al.* Surgery for hypertrophic cardiomyopathy. *Biophys Rev*, 2015;7:117-125.
- LAREDO M, KHRAICHE D, RAISKY O *et al.* Long-term results of the modified Konno procedure in high-risk children with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018;156:2285-2294.e2.
- DEARANI JA, ACKERMAN MJ. Treating obstructive hypertrophic cardiomyopathy-what's best, what's next? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016;152:988-990.
- ABBEY S, GUÉRIN P, GOURNAY V *et al.* Septal alcoholisation of hypertrophic obstructive cardiomyopathy in childhood. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2005;98: 574-578.
- MARON BJ, SPIRITO P, ACKERMAN MJ *et al.* Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:1527-1535.
- MARON BJ, ROWIN EJ, CASEY SA *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy in children, adolescents and young adults associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. *Circulation*, 2016; 133:63-73.
- TARIQ M, WARE SM. Importance of genetic evaluation and testing in pediatric cardiomyopathy. *World J Cardiol*, 2014;6:1156-1165.
- VERMEER AM, CLUR SB, BLOM NA *et al.* Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in children who are mutation positive. *J Pediatr*, 2017;188:91-95.
- KALTENECKER E, SCHLEIHAUF J, MEIERHOFER C *et al.* Long-term outcomes of childhood onset Noonan compared to sarcomere hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2019;9: S299-S309.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.