Les cardiomyopathies métaboliques en pédiatrie : attitude diagnostique et thérapeutique en urgence

Metabolic cardiomyopathy in Paediatrics: diagnosis and treatment in emergency

Mangyanda LK[1,2], Nsibu CN[1], Mbuila C[1,2], Bifu B[1], Kumbi R[2], Loire M[2], Mnif A[2], Nguyen TLT[2], Bentchikou N[2], Savulescu G[2], Grigorescu G[2], Goulamhoussen S[2], Shiku D[1].

[1] Département de Pédiatrie, Cliniques Universitaires de Kinshasa, RD Congo

[2] Service de Pédiatrie et néonatologie, Groupe Hospitalier Carnelle Portes de l'oise, 95260 Beaumont-sur-Oise, France

Résumé

Les cardiomyopathies sont définies comme une atteinte primitive ou secondaire du muscle cardiaque. Les étiologies primitives dues aux erreurs innées du métabolisme sont rares ; leur incidence est estimée à 1,3 sur 100.000 naissances. Elles se révèlent par des troubles de rythme et d'insuffisance cardiaque sur le plan clinique et, à l'échographie, par des cardiomyopathies hypertrophiques ou dilatées ou encore restrictives. Vue l'urgence l'évocation diagnostique doit être orientée en priorité vers les maladies traitables ; leur prise en charge thérapeutique doit être initiée sans attendre les résultats biologiques. Les erreurs innées du métabolisme les plus fréquentes sont énergétique (VLCAD*, LCHAD*, CPT-II*), de déficit en glycosylation (CDG) des protéines et les maladies de surcharge lysosomale (maladie de Pompe). Il s'avère donc utile d'évoquer, parmi les diverses causes de cardiomyopathies, les maladies héréditaires du métabolisme.

Summary

Cardiomyopathies are defined as primitive or secondary lesion of the cardiac muscle. The primitive etiologies due to inborn errors of metabolism are rare. Their incidence is estimated at 1.3 in 100,000 births. Clinically, these cardiomyopathies are revealed by rhythm disturbances and heart failure. Cardiac ultrasonography highlights hypertrophic or dilated or even restrictive cardiomyopathies. Because of the urgency, diagnostic evocation should be primarily oriented to treatable diseases and treatment should be initiated without waiting for the organic results. The most common inborn errors of metabolism are energy (VLCAD *, LCHAD *, CPT - II *), and deficit in protein glycosylation (CDG) and lysosomal defects (Pompe disease). It is useful to mention, among the various causes of cardiomyopathies, the inherited metabolic diseases.

Introduction

Les cardiomyopathies sont définies comme une atteinte primitive ou secondaire du muscle cardiaque. Elles peuvent se révéler par des signes cliniques tels que les troubles de rythme, l'insuffisance cardiaque et, à l'échographie, par des cardiomyopathies hypertrophiques ou dilatées ou encore restrictives.

Les étiologies sont diverses, primitives ou secondaires à une cause infectieuse, endocrinienne, toxique ou infiltrative. Celles de causes métaboliques sont rares mais graves surtout dans l'enfance. Elles peuvent se manifester de façon aiguë quand elles sont primitives ou comme complications cardiaques chroniques d'une maladie héréditaire du métabolisme.

L'incidence est de 1,3 sur 100 000 naissances (1) pour les étiologies du métabolisme. Les études disponibles sur le sujet sont essentiellement occidentales. Entre la rareté des données publiées sur la population africaine et une incidence estimée faible, il existe une probabilité et un risque potentiel d'une sous-estimation diagnostique.

Il s'est ainsi avéré utile d'aborder le sujet en évoquant la physiopathologie ainsi que les aspects diagnostiques et thérapeutiques qui doivent se faire sans retard devant l'urgence du pronostic vital. La prise en charge est guidée par la symptomatologie cardiaque initiale, l'âge de révélation, les signes associés (hypotonie, faiblesse musculaire …), l'enquête familiale (consanguinité) et le mode suspecté de transmission.

Physiopathologie

Le muscle cardiaque assure la fonction de pompe, nécessaire et indispensable, du sang artériel vers tous les organes. Cette fonction de distribution de sang comprend 2 temps : la contractilité et la relaxation du myocarde. La contractilité permet au cœur de développer de la pression et d'éjecter le sang dans le système artériel ; tandis que la relaxation permet au ventricule de baisser brutalement et activement la pression au-dessous de la pression de l'oreillette et de favoriser ainsi le remplissage rapide du ventricule.

Pour assurer cette fonction , le myocarde doit conserver son intégrité : d'une part ses éléments contractiles

(myosine, l'actine, la tropomyosine) et régulateurs du cytosquelette (la dystrophine) (2); d'autre part, le respect de son capital enzymatique et ionique intervenant au niveau des canaux transmembranaires de la cellule cardiaque ainsi que la respiration cellulaire mitochondriale qui assure la production énergétique par glycolyse, glycogénolyse, néoglucogenèse, l'oxydation des acides gras et enfin par la phosphorylation oxydative.

Les anomalies de l'un ou l'autre de ces marqueurs ainsi que de l'homéostasie (toute cause de mauvaise oxygénation tissulaire) peuvent avoir des conséquences sur le fonctionnement du myocarde. Les cardiomyopathies par erreurs innées du métabolisme se définissent par les anomalies du capital enzymatique, entre autres la Carnitine palmityltransférase 2 et l'enzyme trifonctionnelle (ETF) qui bloquent la ß-oxydation des acides gras à longues chaînes et entrainant l'accumulation en amont des composés toxiques (acylcarnitines) pour le myocarde.

Diagnostics étiologiques et prise en charge thérapeutique

Les cardiomyopathies compliquant des pathologies cardiaques malformatives ou secondaires à des pathologies chroniques sont de diagnostic aisé, ce qui n'est pas le cas pour celles dues aux maladies métaboliques.

Pour ces dernières l'orientation diagnostique est basée sur les signes cliniques (trouble de rythme, insuffisance cardiaque), l'âge de révélation, les antécédents familiaux et sur les signes échographiques (cardiomyopathie hypertrophique et cardiomyopathie dilatée, épanchement péricardique).

Cette orientation diagnostique est la plus utilisée par la société française d'études des erreurs innées du métabolisme (SFEIM), car une cardiomyopathie hypertrophique pourrait aussi être une complication d'une autre maladie métabolique au stade avancé.

Ainsi la démarche diagnostique passe par la détection des signes cardiaques cliniques suscités et par l'échographie. Le trouble de rythme sera confirmé par un électrocardiogramme (ECG) tandis que l'échographie permet de distinguer les cardiomyopathies hypertrophiques d'autres formes (cardiomyopathies dilatées, restrictives, atrophie ou dysplasie arythmogène du ventricule droit). Les causes innées du métabolisme se retrouvent principalement dans les formes hypertrophiques sans obstacle à l'éjection.

En pratique Il est de routine d'évoquer en priorité les maladies traitables afin d'entamer sans retard le traitement de présomption. Les signes cliniques (troubles de rythme, associés ou non aux symptômes neurologiques voire musculaires) et les images observées à l'échographie cardiaque vont guider rapidement l'orientation diagnostique :

Selon les signes cliniques, les plus suggestifs sont les troubles de rythme cardiaque (auriculaire ou ventriculaire) qui sont les premiers symptômes révélateurs d'une maladie héréditaire du métabolisme (MHM) et doivent toujours indiquer la recherche systématique par l'échographie cardiaque l'existence ou non d'une cardiomyopathie associée et en déterminer le type (hypertrophique, restrictive, dilatée, dysplasique arythmogène du ventricule droit). Les étiologies par MHM se rencontrent le plus souvent dans les cardiomyopathies hypertrophiques sans obstacle à l'éjection.

L'absence de cardiomyopathie oriente vers les étiologies habituelles (trouble ionique, intoxication médicamenteuse comme les anthracyclines, anomalies de conduction ou channelopathies). Néanmoins les déficits de B-Oxydations des acides gras et celui de la chaîne respiratoire peuvent aussi se manifester par des troubles de rythme isolés.

Selon les images échographiques

Les cardiomyopathies hypertrophiques sans obstacles à l'éjection : elles suggèrent les étiologies métaboliques notamment par déficit énergétique et par surcharge.

Etiologies par déficit énergétique

Par ordre de fréquence et de surcroit traitables, les maladies énergétiques sont :

- Le déficit de B-oxydation des acides gras à longues chaînes (VLCAD*, LCHAD*, déficit en Carnitine, Traslocase, CPT-II*). Le bilan biologique est de doser le profil des acylcarnitines plasmatiques et la Chromatographie des acides organiques (CAO) urinaires (présence des acides dicarbocyliques), puis le dosage d'activité enzymatique et la biologie moléculaire (mutations). Le traitement de présomption ne doit pas attendre la confirmation diagnostique : Carnitine en quantités modérée +apports glucidiques suffisant pour empêcher l'utilisation des acides gras (AG) + régime sans acides gras.
- Le déficit de la chaîne respiratoire qui pourrait se révéler parfois par des troubles de rythme cardiaque et par une cardiomyopathie dilatée, qui traduit l'épuisement myocardique (1,3). Le diagnostic est suggéré par l'hyperlactatémie mais non obligatoire, les points redox et parfois la biopsie musculaire. Le

traitement consiste à l'administration de 2-chloropropionate de sodium (50mg/kg/j) en cas de grande acidose métabolique afin de maintenir la pyruvate déshydrogénase (PDH) en activité et réduire ainsi l'hyperlactatémie. La riboflavine (Vitamine B2 : 100mg/kg)) et le coenzyme Q10 ou Idebenone (Ubiten® : 10mg/kg/jour en 3 prises orales) sont également utilisés dans le déficit de synthèse des quinones. Les déficits en en complexe I et l'hyperlactatémie recommandent un régime pauvre en en carbohydrates et riche en lipides (60 à 70% de la ration calorique) (4). Une greffe cardiaque peut être proposée si l'atteinte cardiaque est isolée.

Etiologies maladies de surcharge

Elles sont représentées par la maladie de Pompe, qui est une glycogénose de type 2 par déficit d'une enzyme lysosomale, la maltase acide (ou alpha glucosidase acide : GAA), la maladie de DANON par déficit de biogénèse lysosomale qui associe la myopathie et le retard mental à la cardiomyopathie. D'autres glycogénoses (la III par déficit de l'enzyme amylo-1-6-glucosidase ou enzyme débranchante, les IV et X non lysosomales et d'atteinte musculaire) ainsi que les anomalies de glycosylation (CDG1) peuvent être à la base des cardiomyopathies hypertrophiques (4,5). Le diagnostic est confirmé par le dosage de l'activité enzymatique voire l'étude moléculaire. L'enzymothérapie substitutive par enzyme recombinante humaine (rhGAA, Myozyme®, Genzyme®) est utilisée depuis 2006 en Europe et aux Etats-Unis dans la maladie de Pompe à la dose de 20mg/Kg en perfusion. Des nouvelles approches thérapeutiques pour la maladie de Pompe sont en cours de développement comme l'utilisation des protéines chaperonne visant à augmenter l'activité enzymatique GAA résiduelle.

Dans la cardiomyopathie dilatée, les MHM retrouvées sont le déficit primaire en carnitine et son déficit de transport, le syndrome de Barth (déficit de synthèse de cardiolipines), le déficit en B-oxydation des acides gras et la chaine respiratoire. Elle peut aussi être observée au stade avancée d'une cardiomyopathie hypertrophique traduisant ainsi l'état d'épuisement myocardique. Le diagnostic est porté par le dosage du profil des acylcarnitines, la carnitine totale plasmatique, les points redox, enfin par le profil des cardiolipines sur papier buvard. Le traitement fait ici appel à l'éviction des acides gras afin d'éviter leur dégradation en composés toxiques, aux apports modérés en carnitine et enfin aux apports glucidiques suffisants (10mg/Kg/minute) comme source d'énergie.

D'autres images à l'échographie cardiaque peuvent aussi révéler une maladie héréditaire du métabolisme. C'est le cas notamment d'un épanchement péricardique qui peut être le premier signe révélateur de VLCAD*, de CDG1* syndrome ou du déficit de la chaîne respiratoire.

Parmi les CDG1, le plus fréquent est le CDG Ia ou déficit PMM2*-(CDG I) (70% des CDG I) qui est la forme la plus grave et due à un déficit en phosphomannomutase (PMM2). Il est caractérisé par l'atteinte neurologique (hypotonie, strabisme, retard mental, atrophie avec hypoplasie cérébelleuse, rétinopathie, stroke-like), cardiaque (péricardite, cardiomyopathie, cardiopathie conotroncale) et viscérale (troubles digestifs avec atteinte hépatique). A l'inverse le CDG Ib, dû au déficit en phosphomannoisomérase (PMI) et traitable, a un tableau clinique purement viscéral sans atteinte neurologique.

Le diagnostic est porté pour le VLCAD par la détermination du profil des acylcarnitines plasmatiques, la chromatographie des acides organiques urinaires (présence des acides dicarbocyliques) et le dosage de la carnitine totale. Pour les CDG, on recherche les anomalies de glycosylation des glycoprotéines notamment la transferrine.

Le traitement en urgence est basé sur l'éviction des acides gras dans les VLCAD et l'administration de mannose pour les CDG (0,17g/kg/prise /4heures puis 0,2g/kg/prise × 4/jour) (6).

Conclusion

Les maladies héréditaires du métabolisme trouvent également leur place parmi les étiologies des anomalies cardiaques.

Essentiellement, les troubles de rythme, les cardiomyopathies hypertrophiques sans obstacles à l'éjection et l'épanchement péricardique doivent inciter le clinicien à rechercher en plus des causes habituelles celles liées aux MHM. Dès que le diagnostic est suspecté, la prise en charge thérapeutique de présomption doit être initiée d'emblée sans attendre les résultats biologiques.

Légende : VLCAD* : Very long-chain acyl-CoA dehydrogesase ; LCHAD* : Long-chain acyl-CoA dehydrogenase ; CPT-II* : Carnitine palmityltransférase II ; CDG : déficit congénitale de la glycosylation ;

Remerciements s'adressent au Docteur Alphonse Nzonvuama, Chirurgien Cardiaque (CHU Amiens/France) pour la traduction du texte en anglais

Références
1. Labarthe, F. Paoli, A. Chantepie : Conduite à tenir devant une cardiomyopathie ou un trouble de rythme. Arch Péd 2009 ; 16 :643-645.
2. Sidi D, Bonnet D. Maladie du myocarde chez l'enfant. Ency Méd Chir (Elsevier, Paris), Pédiatrie, 4-071-A-41.
3. Ogier de Baulny : in Cours des DIU des maladies héréditaires du métabolisme ; Paris 2013.
4. De Lonlay P : « Glycogénoses » ; in « Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme ; Springer, Paris 2013 : 237-258.
5. Bembi B, Cerini E et al : Management and treatment ofglycogenosis type II. Neurology 2008; 71:S12-36.
6. Aubourg: Maladies lysosomales et peroxysomales; In de Lonlay :Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme ; Springer, Paris 2013 :327-331.