

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**LES TROUBLES DU RYTHME GRAVES DANS LES
MYOCARDIOPATHIES DE L'ENFANT**

Présentée et soutenue publiquement le 25 Juin 2021 à 16h00
au Pôle Formation Henri Warembourg

par Pierre-Alexandre FONTANGES

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François GODART

Assesseurs :

Madame le Docteur Alice MALTRET

Madame le Docteur Christelle MARQUIE

Monsieur le Docteur Sébastien MUR

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Olivia DOMANSKI

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LILLE

 Université de Lille  FACULTÉ DE MÉDECINE Henri Warembourg	Listing	
Faculté de Médecine de Lille	Enseignants et Enseignants-chercheurs	Version 1.0 Applicable au 15/03/21

Université de Lille

Président :	Pr Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-Président :	Pr Nicolas POSTEL
Vice-Président Formation tout au long de la vie :	Christophe MONDOU
Vice-Président Recherche :	Pr Lionel MONTAGNE
Vice-Président Relations Internationales :	Pr François-Olivier SEYS
Vice-Présidente Ressources :	Pr Georgette DAL
Directrice Générale des Services :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Médecine de Lille

Doyen :	Pr Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen Recherche :	Pr Éric BOULANGER
Deuxième Vice-Doyen Formation :	Pr Patrick TRUFFERT
Troisième Vice-Doyen Internat et Post-Internat :	Pr Marc HAZZAN
Vice-Doyen Etudiant :	Quentin QUAIRIÈRE
Assesseur 1 ^{ère} année :	Pr Vincent DERAMECOURT
Assesseur Med2 – Med3 :	Pr Sébastien AUBERT
Assesseur Relations Internationales et Communication :	Pr Vincent SOBANSKI
Assesseur Coordination pluri-professionnelle :	Pr Sébastien DHARANCY
Assesseur des stages :	Pr Sébastien PREAU

 Université de Lille  FACULTÉ DE MÉDECINE Henri Warembourg	Listing	
Faculté de Médecine de Lille	Enseignants et Enseignants-chercheurs	Version 1.0 Applicable au 15/03/21

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers (PU-PH)
Maitres de conférences des universités-praticiens hospitaliers (MCU-PH)
Professeur des universités de médecine générale (PU MG)
Maîtres de conférences des universités de médecine générale (MCU MG)

Civ.	Nom	Prénom	Grade	Disciplines médicales
M.	ALIDJINO	ENAGNON KAZALI	MCU-PH	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière
M.	AMAD	ALI	MCU-PH	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
M.	AMOUEL	PHILIPPE	PU-PH	Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
M.	ASSAKER	RICHARD	PU-PH	Neurochirurgie
M.	AUBERT	SEBASTIEN	PU-PH	Anatomie et Cytologie pathologiques
MME	BARBOTIN	ANNE-LAURE	MCU-PH	Histologie, Embryologie et Cytogénétique
M.	BAUTERS	CHRISTOPHE	PU-PH	Cardiologie
MME	BENLIAN	PASCALE	MCU-PH	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	BERKHOUT	CHRISTOPHE	PU MG	Médecine générale
M.	BESSON	REMI	PU-PH	Chirurgie infantile
M.	BEUSCART	JEAN-BAPTISTE	PU-PH	Médecine interne ; Gériatrie et biologie du vieillissement
M.	BIARDEAU	XAVIER	MCU-PH	Urologie
M.	BOLESZAWSKI	EMMANUEL	PU-PH	Chirurgie générale
M.	BORDET	REGIS	PU-PH	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
M.	BOULANGER	ERIC	PU-PH	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
MME	BOUTRY	NATHALIE	PU-PH	Radiologie et Imagerie médicale
M.	BROLY	FRANCK	PU-PH	Biochimie et Biologie moléculaire
MME	BUISINE	MARIE-PIERRE	PU-PH	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CAIAZZO	ROBERT	PU-PH	Chirurgie générale
M.	CALAFIORE	MATTHIEU	MCU MG	Médecine générale
M.	CARNAILLE	BRUNO	PU-PH	Chirurgie générale
M.	CHANTELOT	CHRISTOPHE	PU-PH	Chirurgie orthopédique et Traumatologique
M.	CHAZARD	EMMANUEL	PU-PH	Bio statistiques, Informatique médicale et Technologies de communication
MME	CHENIVESSE	CECILE	PU-PH	Pneumologie
M.	CHEVALIER	DOMINIQUE	PU-PH	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	COISNE	AUGUSTIN	MCU-PH	Cardiologie
M.	COLLINET	PIERRE	PU-PH	Gynécologie - Obstétrique
MME	COPPIN-VERSTRAETE	LUCIE	MCU-PH	Biochimie et Biologie moléculaire
MME	CORDONNIER	CHARLOTTE	PU-PH	Neurologie
Mme	CORNU	MARJORIE	MCU-PH	Parasitologie et Mycologie
M.	CORTET	BERNARD	PU-PH	Rhumatologie
M.	CORTOT	ALEXIS	PU-PH	Pneumologie
M.	COSSON	MICHEL	PU-PH	Gynécologie - Obstétrique

 Université de Lille  FACULTÉ DE MÉDECINE Henri Warembourg	Listing	
Faculté de Médecine de Lille	Enseignants et Enseignants-chercheurs	Version 1.0 Applicable au 15/03/21

MME	COTTEN	ANNE	PU-PH	Radiologie et Imagerie médicale
M.	COTTENCIN	OLIVIER	PU-PH	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
M.	DALMAS	SERGE	MCU-PH	Anesthésiologie - Réanimation
M.	DANZE	PIERRE-MARIE	MCU-PH	Biochimie
M.	DAUCHET	LUC	MCU-PH	Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
MME	DEBARGE	VERONIQUE	PU-PH	Gynécologie - Obstétrique
M.	DEFEBVRE	LUC	PU-PH	Neurologie
M.	DELVAL	ARNAUD	PU-PH	Physiologie
M.	DEMONDION	XAVIER	PU-PH	Anatomie
M.	DEPLANQUE	DOMINIQUE	PU-PH	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
M.	DERAMBURE	PHILIPPE	PU-PH	Physiologie
M.	DERAMECOURT	VINCENT	PU-PH	Anatomie et Cytologie pathologiques
M.	DERVAUX	BENOIT	MCU-PH	Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
M.	DESREUMAUX	PIERRE	PU-PH	Gastroentérologie ; Hépatologie
MME	DESSEIN	ANNE-FREDERIQUE	MCU-PH	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	DESSEIN	RODRIGUE	PU-PH	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	DEVOS	DAVID	PU-PH	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique ; Neurologie
MME	DHAENENS	CLAIRE-MARIE	MCU-PH	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	DHARANCY	SEBASTIEN	PU-PH	Gastroentérologie ; Hépatologie
M.	DRIZENKO	ANTOINE	PU-PH	Anatomie
M.	DUBOS	FRANCOIS	PU-PH	Pédiatrie
M.	DUBUCQUOI	SYLVAIN	PU-PH	Immunologie
M.	DUHAMEL ¹	ALAIN	PU-PH	Biostatistiques, Informatique médicale et technologies de communication
M.	DUPLOYEZ	NICOLAS	MCU-PH	Hématologie ; Transfusion
MME	DUQUENNOY-MARTINOT	VERONIQUE	PU-PH	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MME	ENGELMANN	ILKA	MCU-PH	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	ERNST	OLIVIER	PU-PH	Radiologie et Imagerie médicale
MME	ESPIARD	STEPHANIE	MCU-PH	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques
MME	EVENO	CLARISSE	PU-PH	Chirurgie digestive
M.	FACON	THIERRY	PU-PH	Hématologie ; Transfusion
MME	FAURE	KARINE	PU-PH	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
M.	FAVORY	RAPHAEL	PU-PH	Thérapeutique
M.	FAYOUX	PIERRE	PU-PH	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	FERRI	JOEL	PU-PH	Stomatologie et Chirurgie maxillo-faciale
M.	FICHEUR	GREGOIRE	PU-PH	Biostatistiques, Informatique médicale et technologies de communication
M.	FLIPO	RENE-MARC	PU-PH	Rhumatologie

¹ retraite au 01/09/2021

 Université de Lille  FACULTÉ DE MÉDECINE Henri Warembourg	Listing	
Faculté de Médecine de Lille	Enseignants et Enseignants-chercheurs	Version 1.0 Applicable au 15/03/21

M.	FONTAINE	PIERRE	PU-PH	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques
M.	FONTAINE ²	CHRISTIAN	PU-PH	Anatomie
MME	FRIMAT	MARIE	MCU-PH	Néphrologie
M.	FROGUEL	PHILIPPE	PU-PH	Endocrinologie, Diabète Et Maladies métaboliques
M.	GAILLOT	OLIVIER	MCU-PH	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GARABEDIAN	CHARLES	PU-PH	Gynécologie - Obstétrique
MME	GAUTIER	SOPHIE	MCU-PH	Pharmacologie Fondamentale ; Pharmacologie Clinique
M.	GENIN	MICHAEL	MCU-PH	Biostatistiques, Informatique médicale et technologies de communication
M.	GHOUMID	JAMAL	MCU-PH	Génétique
M.	GIRARD	JULIEN	PU-PH	Chirurgie Orthopédique Et Traumatologique
M.	GLOWACKI	FRANCOIS-XAVIER	PU-PH	Néphrologie
MME	GNEMMI	VIVIANE	MCU-PH	Anatomie et Cytologie pathologiques
M.	GODART	FRANCOIS	PU-PH	Cardiologie
M.	GOSSET	DIDIER	PU-PH	Médecine légale et droits de la santé
M.	GOTTRAND	FREDERIC	PU-PH	Pédiatrie
M.	GUERRESCHI	PIERRE	PU-PH	Chirurgie plastique, reconstructrice Et esthétique ; Brûlologie
M.	HACHULLA	ERIC	PU-PH	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
M.	HAZZAN	MARC	PU-PH	Néphrologie
M.	HEBBAR	MOHAMED	PU-PH	Cancérologie ; Radiothérapie
M.	HEDOUIN	VALERY	PU-PH	Médecine légale et Droits de la santé
M.	HERBAUX ³	BERNARD	PU-PH	Chirurgien infantile
M.	HOBER	DIDIER	PU-PH	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	HUGLO	DAMIEN	PU-PH	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	HUIN	VINCENT	MCU-PH	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	HULO	SEBASTIEN	MCU-PH	Médecine et Sante au travail
M.	JARDRI	RENAUD	PU-PH	Pédopsychiatrie
MME	JONARD-CATTEAU	SOPHIE	PU-PH	Gynécologie médicale
MME	JOURDAIN	MERCEDES	PU-PH	Réanimation médicale
M.	JUTHIER	FRANCIS	PU-PH	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	KIPNIS	ERIC	PU-PH	Anesthésiologie - Réanimation
M.	KLEIN	ANDRE	MCU-PH	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	KLUG	DIDIER	PU-PH	Cardiologie
M.	KUCHCINSKI	GREGORY	MCU-PH	Radiologie et Imagerie médicale
MME	LABALETTE	MYRIAM	PU-PH	Immunologie
M.	LABALETTE	PIERRE	PU-PH	Ophtalmologie
M.	LACROIX	DOMINIQUE	PU-PH	Cardiologie
M.	LAMBERT	MARC	PU-PH	Thérapeutique

² retraite au 01/09/2021

³ retraite au 01/09/2021

 Université de Lille  FACULTÉ DE MÉDECINE Henri Warembourg	Listing	
Faculté de Médecine de Lille	Enseignants et Enseignants-chercheurs	Version 1.0 Applicable au 15/03/21

M.	LAMBLIN	NICOLAS	PU-PH	Cardiologie
M.	LARTIGAU	ERIC	PU-PH	Cancérologie ; Radiothérapie
M.	LAUNAY	DAVID	PU-PH	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
M.	LE ROUZIC	OLIVIER	MCU-PH	Pneumologie
M.	LEBOUVIER	THIBAUD	MCU-PH	Neurologie
M.	LEBUFFE	GILLES	PU-PH	Anesthésiologie - Réanimation
M.	LECLERC	XAVIER	PU-PH	Radiologie et Imagerie médicale
MME	LECLERC	JULIE	MCU-PH	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	LEFEVRE	GUILLAUME	MCU-PH	Immunologie
M.	LEJEUNE	JEAN-PAUL	PU-PH	Neurochirurgie
M.	LEMESLE	GILLES	PU-PH	Cardiologie
M.	LEROY	XAVIER	PU-PH	Anatomie et Cytologie pathologiques
MME	LEROY	BRIGITTE	MCU-PH	Histologie, Embryologie et Cytogénétique
M.	LEROY	HENRI-ARTHUR	MCU-PH	Neurochirurgie
MME	LEROYER	ARIANE	MCU-PH	Médecine et Santé au travail
MME	LETEURTRE	EMMANUELLE	PU-PH	Anatomie et Cytologie pathologiques
M.	LETEURTRE	STEPHANE	PU-PH	Pédiatrie
MME	LEY	DELPHINE	MCU-PH	Pédiatrie
M.	LEYS	DIDIER	PU-PH	Neurologie
M.	LOUVET	ALEXANDRE	PU-PH	Gastroentérologie ; Hépatologie
M.	MANIER	SALOMON	MCU-PH	Hématologie ; Transfusion
MME	MANOUVRIER	SYLVIE	PU-PH	Génétique
M.	MARCHETTI	PHILIPPE	PU-PH	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	MARTINOT	ALAIN	PU-PH	Pédiatrie
M.	MATHIEU	DANIEL	PU-PH	Réanimation médicale
M.	MATHURIN	PHILIPPE	PU-PH	Gastroentérologie ; Hépatologie
M.	MATRAN	REGIS	PU-PH	Physiologie
M.	MAURAGE	CLAUDE-ALAIN	PU-PH	Cytologie et Histologie
M.	MAYNOU	CARLOS	PU-PH	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	MEDJKANE	François	PU-PH	Pédopsychiatrie
MME	MEREAU	CLAUDE	MCU-PH	Biologie Cellulaire
MME	MERIAUX	CHRISTELLE	PU-PH	Physiologie
M.	MESLI	VADIM	MCU-PH	Médecine légale et droits de la santé
M.	MESSAADI	NASSIR	MCU MG	Médecine générale
M.	MIGAUD	HENRI	PU-PH	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	MONTAIGNE	DAVID	PU-PH	Physiologie
MME	MOREAU	CAROLINE	PU-PH	Neurologie
M.	MORSCHHAUSER	FRANCK	PU-PH	Hématologie ; Transfusion
M.	MORTIER	LAURENT	PU-PH	Dermato-vénéréologie
M.	MORTUAIRE	GEOFFREY	PU-PH	Oto-Rhino-Laryngologie
MME	MOUNIER-VEHIER	CLAIRE	PU-PH	Médecine vasculaire
M.	NECTOUX	ERIC	MCU-PH	Chirurgie infantile
MME	NGUYEN THE TICH	SYLVIE	PU-PH	Pédiatrie

 Université de Lille  FACULTÉ DE MÉDECINE Henri Warembourg	Listing	
Faculté de Médecine de Lille	Enseignants et Enseignants-chercheurs	Version 1.0 Applicable au 15/03/21

M.	NICOT	ROMAIN	MCU-PH	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	NINNI	SANDRO	MCU-PH	Cardiologie
MME	NISSE	CATHERINE	MCU-PH	Médecine et Sante au travail
M.	NOTREDAME	CHARLES-EDOUARD	MCU-PH	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
M.	NSEIR	SAADALLA	PU-PH	Réanimation médicale
M.	OUK	THAVARAK	MCU-PH	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
M.	PACCOU	JULIEN	PU-PH	Rhumatologie
M.	PARIENTE	BENJAMIN	PU-PH	Gastroentérologie ; Hépatologie
MME	PASQUIER	FLORENCE	PU-PH	Neurologie
M.	PASQUIER	GILLES	PU-PH	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	PASQUIER	DAVID	MCU-PH	Cancérologie ; Radiothérapie
M.	PATTOU	FRANCOIS	PU-PH	Chirurgie générale
M.	PENEL	NICOLAS	PU-PH	Cancérologie ; Radiothérapie
MME	PETIT	FLORENCE	PU-PH	Génétique
M.	PIESSEN	GUILLAUME	PU-PH	Chirurgie digestive
M.	PIGNY	PASCAL	PU-PH	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	POISSY	JULIEN	PU-PH	Médecine intensive-Réanimation
M.	PONTANA	FRANCOIS	PU-PH	Radiologie et Imagerie médicale
M.	POTTIER	NICOLAS	MCU-PH	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	PREAU	SEBASTIEN	PU-PH	Médecine Intensive-Réanimation
M.	PREUDHOMME	CLAUDE	PU-PH	Hématologie ; Transfusion
M.	PRUVO	JEAN-PIERRE	PU-PH	Radiologie et Imagerie médicale
M.	PRUVOT	FRANCOIS-RENE	PU-PH	Chirurgie générale
M.	PUECH	PHILIPPE	PU-PH	Radiologie et Imagerie médicale
M.	PUISIEUX	FRANCOIS	PU-PH	Gériatrie et Biologie du vieillissement
MME	PUTMAN	SOPHIE	MCU-PH	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	QUESNEL	BRUNO	PU-PH	Hématologie ; Transfusion
MME	QUINTON	SOPHIE	PU-PH	Médecine et Santé au travail
M.	RAOUL	GWENAEL	PU-PH	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
M.	RAUCH	ANTOINE	MCU-PH	Hématologie ; Transfusion
MME	REMY	MARTINE	PU-PH	Radiologie et Imagerie médicale
M.	RENARD	JEAN-MARIE	MCU-PH	Bio statistiques, Informatique médicale et Technologies de communication
MME	RENAUD	FLORENCE	MCU-PH	Anatomie et Cytologie pathologiques
M.	REYNS	NICOLAS	PU-PH	Neurochirurgie
MME	RICHARD	FLORENCE	PU-PH	Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
M.	ROBIN	GEOFFROY	MCU-PH	Gynécologie médicale
M.	ROBIN	EMMANUEL	MCU-PH	Anesthésiologie - Réanimation, Médecine d'urgence
M.	ROBINEAU	OLIVIER	MCU-PH	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
MME	ROCHE	CATHERINE	PU-PH	Génétique

 Université de Lille	 FACULTÉ DE MÉDECINE Henri Warembourg	Listing	
Faculté de Médecine de Lille	Enseignants et Enseignants-chercheurs	Version 1.0 Applicable au 15/03/21	

M.	ROULAND	JEAN-FRANCOIS	PU-PH	Ophtalmologie
MME	RUBOD DIT GUILLET	CHRYSTELE	PU-PH	Gynécologie - Obstétrique
M.	SABLONNIERE	BERNARD	PU-PH	Biochimie et Biologie moléculaire
MME	SALLE	DELPHINE	PU-PH	Dermato-Vénéréologie
M.	SCHERPEREEL	ARNAUD	PU-PH	Pneumologie
MME	SCHRAEN	SUSANNA	MCU-PH	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	SEGUY	DAVID	PU-PH	Nutrition
M.	SEMAH	FRANCK	PU-PH	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	SENDID	BOUALEM	PU-PH	Parasitologie et Mycologie
M.	SENNEVILLE	ERIC	PU-PH	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
MME	SHARMA	DYUTI	MCU-PH	Chirurgie infantile
M.	SMOL	THOMAS	MCU-PH	Génétique
M.	SOBANSKI	VINCENT	PU-PH	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
MME	SOBASZEK	ANNIE	PU-PH	Médecine et Santé au travail
M.	SOBOCINSKI	JONATHAN	PU-PH	Chirurgie vasculaire
M.	SOQUET	JEROME	MCU-PH	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	STORME	LAURENT	PU-PH	Pédiatrie
M.	SUBTIL	DAMIEN	PU-PH	Gynécologie - Obstétrique
MME	SUSEN	SOPHIE	PU-PH	Hématologie ; Transfusion
M.	TAVERNIER	BENOIT	PU-PH	Anesthésiologie - Réanimation
M.	THEVENON	ANDRE	PU-PH	Rééducation fonctionnelle
M.	THOMAS	PIERRE	PU-PH	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
M.	TIFFREAU	VINCENT	PU-PH	Médecine physique et de réadaptation
MME	TRUANT	STEPHANIE	PU-PH	Chirurgie générale
M.	TRUFFERT	PATRICK	PU-PH	Pédiatrie
M.	TURCK	DOMINIQUE	PU-PH	Pédiatrie
M.	VAIVA	GUILLAUME	PU-PH	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
M.	VAN BELLE	ERIC	PU-PH	Cardiologie
MME	VANBERGUE	ANNE	PU-PH	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques
MME	VANTYGHEM	MARIE-CHRISTINE	PU-PH	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques
M.	VASSEUR ⁴	FRANCIS	MCU-PH	Génétique
M.	VENISSAC	NICOLAS	PU-PH	Chirurgie Thoracique et cardio-vasculaire
M.	VERMANDEL	MAXIMILIEN	MCU-PH	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	VERMERSCH	PATRICK	PU-PH	Neurologie
M.	VILLERS	ARNAULD	PU-PH	Urologie
M.	VINCENT	CHRISTOPHE	PU-PH	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	VINCENTELLI	ANDRE	PU-PH	Chirurgie Thoracique et cardio-vasculaire
M.	VINCHON	MATTHIEU	PU-PH	Neurochirurgie
M.	WIEL	ERIC	PU-PH	Anesthésiologie - Réanimation, Médecine D'urgence

⁴ retraite au 01/09/2021

 Université de Lille  FACULTÉ DE MÉDECINE Henri Warembourg	Listing	
Faculté de Médecine de Lille	Enseignants et Enseignants-chercheurs	Version 1.0 Applicable au 15/03/21

M.	YAKOUB-AGHA	IBRAHIM	PU-PH	Hématologie ; Transfusion
MME	YELNIK	CECILE	MCU-PH	Thérapeutique
MME	ZEPHIR	THI HELENE	PU-PH	Neurologie
M.	ZERBIB	PHILIPPE	PU-PH	Chirurgie générale

Professeurs des universités (PU)
Maîtres de conférences des universités (MCU)

CIVILITE	NOM D'USAGE	PRENOM	GRADE	DISCIPLINE
M.	ABDERRAHMANI	AMAR	PU	Biologie Cellulaire
MME	BASIRAT	ANAHITA	MCU	Psychologie et Ergonomie
M.	BERTRAND	BENOIT	MCU	Anthropologie biologique
MME	CAET	STEPHANIE	MCU	Sciences du Langage
MME	CAUFFIEZ	CHRISTELLE	MCU	Biologie cellulaire
M.	CHAPUIS	JULIEN	MCU	Biologie cellulaire
M.	CHARABIDZE	DAMIEN	MCU	Biologie des populations et Ecologie
MME	COLIN	MORVANE	MCU	Biologie cellulaire
M.	COUTURIER	CYRIL	MCU	Biologie cellulaire
MME	DE NADAI	PATRICIA	MCU	Personnels Enseignants-Chercheurs de Pharmacie en Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
MME	DEGUIL	JULIE	MCU	Personnel Enseignant-Chercheur de Pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé
M.	D'HONDT	FABIEN	MCU	Neurosciences
MME	DUJARDIN	KATHY	PU	Neurosciences
M.	DUPRES	VINCENT	MCU	Biologie cellulaire
MME	FRADIN	CHANTAL	MCU	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	GENIN	MICHAEL	MCU	Mathématiques appliquées
MME	HALLIEZ	SOPHIE	MCU	Neurosciences
MME	HAMDANE	MALIKA	MCU	Biologie Cellulaire
MME	HECQUET	MYRIAM	PU	Langues et Littératures Anciennes
M.	HUBERT	THOMAS	MCU	Physiologie
M.	KLUZA	JEROME	MCU	Biologie cellulaire
M.	LANCEL	STEVE	MCU	Biologie cellulaire
M.	LEFEBVRE	BRUNO	MCU	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	LENOBLE	QUENTIN	MCU	Neurosciences
MME	MACCHI	LUCIE	MCU	Psychologie et Ergonomie
M.	MARCEAU	MICHAEL	MCU	Biochimie et Biologie moléculaire
MME	MARION	SABRINA	MCU	Biologie cellulaire
MME	MAROT BRIEND	GUILLEMETTE	MCU	Mathématiques appliquées
MME	MAZZUCA	MURIEL	MCU	Chimie théorique, Physique, Analytique
MME	MEJIAS	SANDRINE	MCU	Psychologie et ergonomie
MME	PATTOU	JULIE	PU	Biologie cellulaire
MME	PELAYO	SYLVIE	MCU	Psychologie et Ergonomie
M.	PERRAIS	MICHAEL	MCU	Biologie cellulaire

 Université de Lille  FACULTÉ DE MÉDECINE Henri Warembourg	Listing	
Faculté de Médecine de Lille	Enseignants et Enseignants-chercheurs	Version 1.0 Applicable au 15/03/21

M.	PLUQUET	OLIVIER	MCU	Biochimie et Biologie moléculaire
MME	SHARIF	ARIANE	MCU	Neurosciences
M.	TAYMANS	JEAN-MARC	MCU	Neurosciences
M.	TESSIER	FREDERIC	PU	Biochimie et Biologie moléculaire
MME	TRAN	THI MAI	MCU	Sciences du Langage
MME	VANDEWYNCKEL	CARINE	MCU	Biologie cellulaire
M.	VAXEVANOGLOU	XENOPHON	MCU	Psychologie et Ergonomie
MME	VIGNAL	CECILE	MCU	Personnels Enseignants-Chercheurs de Pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

Professeurs associés de médecine générale (PA)
Maitre de conférences associés de médecine générale (MCA)

CIVILITE	NOM D'USAGE	PRENOM	GRADE
M.	BARAN	JAN	MCA MG
M.	BAYEN	MARC	PA MG
MME	BAYEN	SABINE	MCA MG
M.	DELEPLANQUE	DENIS	PA MG
MME	TILLY-DUFOUR	ANITA	MCA MG

Abréviations

CM : Cardiomyopathie

CMH : Cardiomyopathie hypertrophique

CMD : Cardiomyopathie dilatée

NCVG : Non Compaction du Ventricule Gauche

DAVD : Dysplasie Arythmogène du Ventricule Droit

FEVG : Fraction d'éjection du Ventricule Gauche

OG : Oreillette Gauche

SIV : Septum inter-ventriculaire

PPVG : Paroi Postérieur du VG

DAI : Défibrillateur Automatique Implantable

TV : Tachycardie ventriculaire

FV : Fibrillation Ventriculaire

MS : Mort subite

TVNS : Tachycardie Ventriculaire Non Soutenue

ACR : Arrêt cardio-respiratoire

ETT : Échographie transthoracique

ECG : Électrocardiogramme

Remerciements

A Monsieur le Professeur François Godart

Cher maître, vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Vous m'avez apporté une formation de qualité, et m'avez transmis combien la cardiologie pédiatrique est une discipline passionnante, noble, avec un riche passé et pleine de devenir. Je ne peux que me réjouir de rejoindre votre équipe dès la fin de l'année. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A Madame le Docteur Olivia Domanski

J'ai pu apprécier tout au long de mon internat, la motivation, la clarté et la rigueur de ton enseignement. Tu m'as fait l'honneur d'encadrer mon travail de thèse en médecine, d'apporter ton expérience et la critique de ce travail.

Merci d'avoir partagé cette épreuve avec moi et je te suis reconnaissant pour ta grande aide et ton soutien. Tes conseils de formation m'ont permis entre autres un semestre passionnant au CCML, mais aussi donné la motivation de poursuivre l'enseignement théorique avec les diplômes inter-universitaires. Je voudrais surtout aujourd'hui te remercier pour ton immense bienveillance.

A Madame le Docteur Alice Maltret

Je te remercie d'avoir accepté de venir jusqu'à Lille pour juger mon travail et surtout apporter ton expertise rythmologique reconnue dans une discipline déjà bien spécialisée.

A Madame le Docteur Christelle Marquie

Vous avez accepté simplement et spontanément de juger ce travail et m'avez aidé à recueillir certains patients que vous suivez conjointement avec l'équipe de cardiologie pédiatrique. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Sébastien Mur

Je te remercie d'avoir accepté d'être à mes côtés pour ce moment singulier, de juger mon travail de thèse, de m'avoir donné goût à la néonatalogie et la cardiologie pédiatrique dès mes débuts à Lille. Comme tu le dis, tu m'as vu grandir en tant qu'interne, et je te suis reconnaissant de te joindre à mon jury de thèse.

A tous les médecins qui m'ont aidé dans ce travail.

Au Dr Vaksman, Dr Richard, Dr Bouzguenda et Dr Guillaume au cabinet de la Louvière. Au Dr Abou-Assi à Valenciennes, Dr Gras à Lens, Dr Bonnet à Arras, Dr Amenyah à Calais. Au Dr Menet, Dr Graux, Dr Maréchaux, et Dr Waucampt de l'hôpital privé Saint-Philibert

A toi Maman, à toi Papa

Vous qui m'avez tout deux transmis votre passion pour la médecine, je vous remercie de m'avoir tant soutenu dans ce long parcours, particulièrement lors de mes premières années, de m'avoir donné la force de ne jamais rien lâcher sans quoi je n'aurais peut-être pas réussi. Merci pour votre soutien et votre présence au quotidien aussi bien dans la médecine que dans ma vie personnelle. Je vous suis immensément reconnaissant.

A toute ma famille

Aux médecins de la famille, à mes cousins, à mon Etienne pour tes appels, et évidemment à mes frères, sœurs, beau-frère, belle-sœur pour votre soutien même si vous ne comprenez pas toujours quand on parle avec les parents !

Et une dédicace particulière à ma Lolo, ma sœur chérie que je remercie pour toutes les gentilles attentions, les invitations, ta bienveillance qui me touche beaucoup.

A ma cousine Servane, mentor et modèle, pour ton accompagnement et ton aide particulièrement en première année qui m'a porté à la réussite.

A feu mes grands-pères, pour leur amour de la médecine, de la recherche et de l'enseignement. J'ai la grande fierté de pouvoir poursuivre leur chemin.

A la team de BJ, amis d'enfance et de toujours, à mon Raph, Etienne, Antoine, Flo, Clem Vince, Élise, Sophie, Pauline, sans oublier ma Chloé, camarade de classe qui m'est si chère. Et à toi mon Tom, frère de cœur, ami de toujours, pour tous nos souvenirs et nos moments de labeur partagé.

A mes amis lyonnais, à la grande équipe des expatriés à Paris pour tous ces grands moments, ces week-end, ces soirées qui m'ont toujours permis de m'évader de la médecine durant ses années laborieuses et avec qui j'espère créer encore pleins de souvenirs.

A ma Bertille, à nos débuts à la fac, à la P2, à l'aventure Hope & Smile et tant d'autres, aux années au Cha, à notre amitié.

A mes amis d'Argentine, à ces grands moments à Cordoba et notre amitié qui perdure.

A mes co-internes de pédiatrie, mes amis lillois avec qui on a créé notre petite vie dans le Nord, découvert l'internat, construit nos vies de jeunes médecins, discuté et partagé les moments drôles ou difficiles de l'hôpital, mais aussi lié une belle amitié.

A Alexis, à mon futur collègue, pour ton amitié et notre amour commun pour la cardioped!

Aux Lillois d'adoption, à Edo, à Marie, la famille du Nord, aux repas dominicaux à discuter d'évasion au soleil !

A mon coloc Thomas mais aussi à Inès et Anne par extension, en souvenir du confinement !

A mes autres co-internes de stage, l'équipe d'hémato où dans la difficulté se sont créées de belles amitiés ! A toi ma Aude, pour ton courage et ton sourire.

A l'équipe de cardioped !

A JBB, pour ta motivation sans faille, ton enseignement, pour ton aide de geek pour ma thèse, et A Ali pour tes conseils et accompagnement ; à l'immense plaisir de travailler avec vous tous très prochainement.

A l'équipe, du CCML et mes supers co-Internes que j'ai bassiné avec ma thèse !

A ma Ju, pour tous ces souvenirs, ces dures années de médecine, ces longues heures au CHA, ces stages, ces semestres à l'étranger, ces voyages, ces moments de partage et merveilleux bout de chemin.

Table des matières

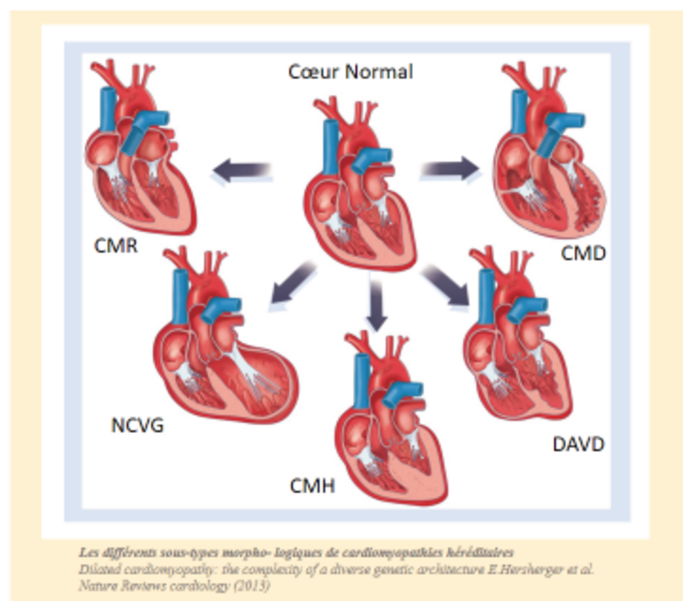
I.	INTRODUCTION	15
1)	GENERALITES	15
a)	<i>Les cardiomyopathies de l'enfant</i>	<i>15</i>
b)	<i>Les cardiomyopathies dilatées</i>	<i>17</i>
c)	<i>Les cardiomyopathies hypertrophiques</i>	<i>18</i>
d)	<i>Les cardiomyopathies restrictives</i>	<i>24</i>
e)	<i>La Non-Compaction du Ventricule gauche</i>	<i>24</i>
f)	<i>La dysplasie Arythmogène du ventricule droite</i>	<i>24</i>
2)	OBJECTIFS	25
II.	MATERIELS ET METHODES	26
1)	POPULATION	26
a)	<i>Critères d'inclusion et d'exclusion</i>	<i>26</i>
b)	<i>Source</i>	<i>27</i>
c)	<i>Définition</i>	<i>28</i>
2)	TYPE D'ETUDE	29
	Autorisation	29
3)	VARIABLES	29
a)	<i>Données au diagnostic</i>	<i>29</i>
b)	<i>Données paracliniques</i>	<i>30</i>
c)	<i>Données sur l'évolution</i>	<i>32</i>
d)	<i>RythmoPlus</i>	<i>32</i>
4)	DATA MANAGEMENT	33
a)	<i>Via la database du logiciel d'échocardiographie du CHU de Lille</i>	<i>33</i>
b)	<i>Via le DIM CHU de Lille</i>	<i>33</i>
c)	<i>Via le DIM des CH périphériques</i>	<i>34</i>
d)	<i>Via le SAMU 59</i>	<i>34</i>
e)	<i>Via le cabinet privé de cardiologie pédiatrique Vendôme- La Louvière à Lille</i>	<i>34</i>
f)	<i>Via le service de rythmologie adulte du CHU de Lille</i>	<i>35</i>
5)	ANALYSES STATISTIQUES	35
a)	<i>Objectif</i>	<i>35</i>
b)	<i>Survie</i>	<i>35</i>
c)	<i>Score de risque de mort subite à 5 ans</i>	<i>36</i>
d)	<i>Paramètres utilisés</i>	<i>37</i>
	Table S1 complémentaire	39
III.	RESULTATS	40
1)	RECUEIL DES DONNEES	40
a)	<i>Recueil global</i>	<i>40</i>
b)	<i>Recueil spécifique au SAMU</i>	<i>42</i>
2)	ANALYSE DES RESULTATS DANS LES CARDIOMYOPATHIES	45
a)	<i>Décès non cardiologique</i>	<i>48</i>
b)	<i>Décès d'origine cardiologique</i>	<i>48</i>
c)	<i>Chez les CMD</i>	<i>52</i>
	Étiologie	52
	Mode de découverte	53
	Paracliniques	54
	Thérapeutique	55
	Évènement	55
	Évènement RythmoPlus chez les CMD	56

d)	<i>Chez les CMH</i>	58
	Étiologie.....	58
	Mode de découverte.....	60
	Paraclinique.....	60
	Thérapeutique.....	61
	Évènement	61
	Évènement RythmoPlus chez les CMH.....	62
3)	ANALYSES UNIVARIEES : RECHERCHE DE FACTEURS ASSOCIES AU RISQUE D'ÉVENEMENT « RYTHMOPLUS » DANS LA CMH	66
4)	DEFIBRILLATEUR AUTOMATIQUE IMPLANTABLE	68
5)	SCORE DE RISQUE RYTHMIQUE DANS LA CMH PEDIATRIQUE : CALCUL DU HCM RISK-KIDS	71
	Évènement RythmoPlus	71
IV.	DISCUSSION	75
1)	INTERET ET FORCE DE L'ÉTUDE	75
2)	LITTERATURES	75
a)	<i>Cohorte de CMD</i>	75
	Comparaison par rapport à la littérature et étude de la survie	75
	Cohorte de CMD : risque rythmique	76
b)	<i>Cohorte de CMH</i>	80
	Facteurs de risque classiques de mort subite dans la CMH en pédiatrie	81
	La génétique pour affiner la stratification du risque de mort subite dans la CMH de l'enfant.....	84
3)	LIMITES ET BIAIS.....	85
	Biais de mesure	86
	Biais de sélections	87
4)	HYPOTHESES ET OUVERTURE	87
V.	CONCLUSION	89
VI.	ANNEXE	91
1)	AUTRES RESULTATS	91
a)	<i>Chez les CMR</i>	91
	Étiologie.....	91
	Mode de découverte	91
	Évènement	91
b)	<i>Chez les Non-compaction du VG</i>	92
	Étiologie.....	92
	Mode de découverte	92
	Évènement	92
	Évènement RythmoPlus	93
c)	<i>Chez les myocardites</i>	93
	Myocardite du nourrisson/jeune enfant.....	94
	Myocardite de l'adolescent/ jeune adulte	94
d)	<i>Cardiomyopathie Hypokinétique non dilatée</i>	95
	Étiologie.....	95
	Mode de découverte	95
	Évènement	96
e)	<i>Dysplasie Arythmogène du Ventricule droit</i>	96
	BIBLIOGRAPHIE	97
	Serment d'Hippocrate	99

I. Introduction

1) Généralités

Les cardiomyopathies sont des pathologies rares de l'enfant, affectant le muscle cardiaque, avec une morbidité et mortalité élevée. Les cardiomyopathies (CM) restent la première cause de transplantation cardiaque pédiatrique et peuvent aussi être à l'origine de troubles du rythme graves et de décès.(1) Les étiologies des cardiomyopathies pédiatriques sont hétérogènes, différentes de chez l'adulte et regroupent des causes génétiques et non-génétiques.



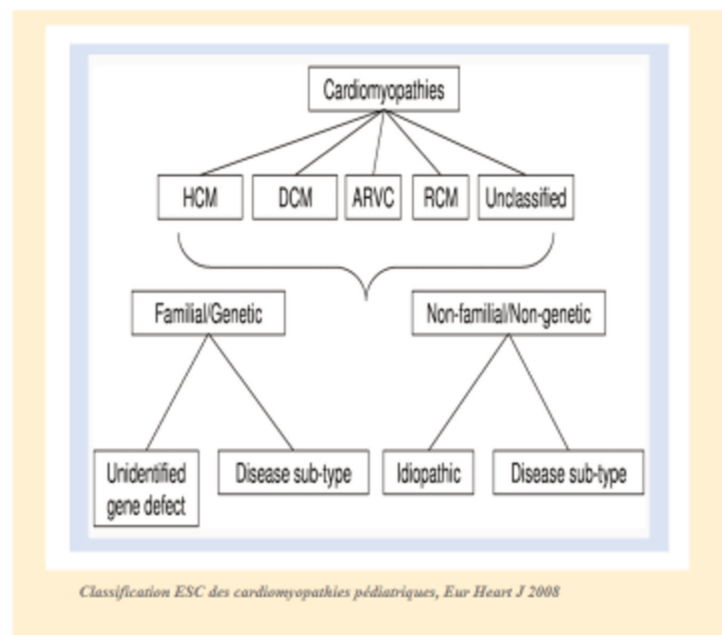
a) Les cardiomyopathies de l'enfant

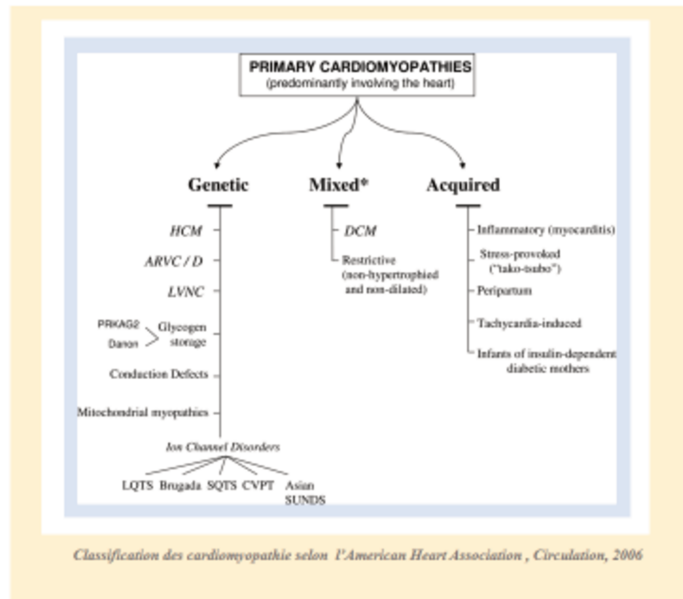
Les cardiomyopathies se définissent par une atteinte primitive du muscle cardiaque dans sa structure ou dans sa fonction.

Il existe peu de données françaises sur les cardiomyopathies. Les données sur le sujet proviennent principalement de cohortes finlandaises, américaines et australiennes datant de 1997 et 2003. (2)(3) Celles-ci rapportent une incidence estimée des cardiomyopathies primitives de l'enfant entre 1 et 1,5 pour 100 000 personnes années chez les enfants de moins de 20 ans et une incidence 8 fois supérieure chez les nourrissons de moins de 1 an. (4)

Les causes de CM sont dominées par les cardiomyopathies dilatées (CMD) et les cardiomyopathies hypertrophiques (CMH). Les myocardiopathies restrictives (CMR) sont rares ainsi que les Non-compactions du ventricule gauche (NCVG). Il existe de nombreuses classifications des cardiomyopathies.(5) La Société Européenne de Cardiologie (ESC) classe les CM en 5 classes comportant les CMD, CMH, CMR, Dysplasie Arythmogène du Ventricule Droit (DAVD) et les Non-Classifiables, lesquelles regroupent les NCVG. La grande majorité des patients ont des formes « pures » mais il existe des formes mixtes par chevauchement de certains types.

Lorsque nous regardons la littérature sur le sujet des myocardiopathies de l'enfant, on retrouve les mêmes auteurs et de nombreuses publications issues des 3 grandes cohortes débutées dans les années 1990 avec principalement la cohorte américaine The North American Pediatric Cardiomyopathy Registry (PCMR) qui a suivi de 1996 à 2007, 3500 enfants dans 39 centres des États-Unis.





b) Les cardiomyopathies dilatées

La CMD se caractérise par une dilatation du ventricule gauche accompagnée selon les définitions d'une dysfonction systolique. L'incidence de la CMD dans la population pédiatrique est estimée à 0,57/100 000. Elle représente près de la moitié des CM pédiatriques. Le sex ratio est proche de 1. La CMD peut être d'origine primitive ou secondaire. Dans 20% des cas la CMD est secondaire à une myocardite (2). Lorsque l'atteinte est primitive, la cause est liée à une mutation génétique sarcomérique, desmosomale ou des protéines de liaison, mais comme dans les CMH, il existe d'autres formes génétiques liées aux maladies métaboliques (Cytopathies mitochondriales, déficit en carnitine, Syndrome de Barth) ou aux maladies neuromusculaires (Dystrophie de Duchenne, myopathie d'Emery Dreiffus). Le diagnostic de CMD est fait dans près de la moitié des cas avant 1 an. Les circonstances de découverte sont variables, allant du patient asymptomatique à l'insuffisance cardiaque aigüe sévère.

Le pronostic dans les CMD de l'enfant est sombre avec un taux de survie sans événement entre 50% et 70% selon les études avec un taux de décès subit qui varie beaucoup selon les études (3-13%). (2)(3)(6) Le risque principal des CMD est l'évolution vers l'insuffisance cardiaque

avec un risque important de transplantation cardiaque. (7) L'âge, la symptomatologie au diagnostic et l'étiologie de la CMD sont les facteurs pronostics les plus importants. Le risque de mort subite par troubles du rythme est plus faible et moins connu dans les CMD hors forme génétique de Laminopathie. (8)

c) Les cardiomyopathies hypertrophiques

La CMH est caractérisée par une hypertrophie ventriculaire inexpiquée. La prévalence de la CMH est de 1 pour 500 dans la population générale adulte mais l'incidence dans la population pédiatrique est estimée à 0,24-0,47/100 000. Elles représentent près de 50% des cardiomyopathies de l'enfant. Le sex ratio dans les CMH est proche de 2 garçons pour 1 fille. L'origine de la CMH est principalement liée à une mutation génétique d'une protéine sarcomérique, habituellement à transmission autosomique dominante et reliée, dans 40 à 60 % des cas, à une mutation hétérozygote d'un gène du sarcomère (comme la chaîne lourde β de la myosine, la protéine C cardiaque, la troponine T que sont les mutations MYH7, MYL2, MYL3, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, TPM1, ACTC1). Mais il existe d'autres formes génétiques liées aux maladies métaboliques (Syndrome de Barth, Maladie de Pompe, maladie de Danon, syndrome de Melas), aux maladies neuromusculaires (Ataxie de Freidreich) ou encore dans un contexte syndromique (principalement le syndrome de Noonan). Les CMH de l'enfant ont deux pics d'incidence, avec un diagnostic avant un an dans un tiers des formes pédiatriques, rapporté aux formes syndromiques ou lié à une maladie métabolique. Pour les formes sarcomériques dites primitives, la maladie se découvre à l'adolescence. La pathologie se déclare de manière très variable. La découverte de la CMH peut être fortuite ou faite lors d'une échographie réalisée pour souffle cardiaque, mais aussi dans le cadre du dépistage familial de CMH. Parfois, le diagnostic est porté suite à des palpitations, des douleurs thoraciques ou des troubles du rythme accompagnés ou non de syncope.

Le pronostic à 5 ans est très variable en fonction de l'étiologie. Le taux de survie (sans transplantation) à 5 ans est de 42% chez les enfants avec CMH dans un contexte de maladie métabolique alors qu'il est de 94% lorsque le diagnostic est fait après un an. (9) La distribution de l'âge de décès est bimodal avec un taux élevé avant 2 ans lié à la pathologie sous-jacente et à l'adolescence lié principalement aux complications rythmiques. Les troubles du rythme dans les CMH sont d'origine multifactorielle. Le pronostic à long terme des CMH de l'enfant dépend donc largement de l'étiologie. Les arythmies ventriculaires dans la CMH sont supérieures dans la population pédiatrique par rapport à la population adulte et sont la principale cause de mort subite. (10)

Gene Symbol	Inheritance	HCM	DCM	RCM	NCM	ARVC	Additional Phenotype(s)
Sarcomeres							
Thin filament							
<i>ACTC1</i>	AD	X	X	X	X		Atrial septal defect
<i>TNNC1</i>	AD	X	X				
<i>TNNI3</i>	AD, AR	X	X	X			
<i>TNNI2</i>	AD	X	X	X	X		
<i>TNNI1</i>	AD	X	X	X	X		
Thick filament							
<i>MYBPC3</i>	AD	X	X	X	X		
<i>MYH7</i>	AD	X	X	X	X		Myopathies
<i>MYL2</i>	AD	X					
<i>MYL3</i>	AD, AR	X		X			
Z-disc							
<i>ACTN2</i>	AD	X	X	X	X		
<i>CSRP3</i>	AD	X	X	X			
<i>LRB3</i>	AD		X		X		Myofibrillar myopathy
<i>MYO22</i>	AD	X					
<i>TCAP</i>	AD, AR	X	X	X			Limb-girdle muscular dystrophy (AR)
<i>TTN</i>	AD	X	X	X		X	Hereditary myopathy with early respiratory failure
Desmosome							
<i>DSC2</i>	AD, AR					X	Palmoplantar keratoderma and woolly hair (AR)
<i>DSCG</i>	AD		X			X	
<i>DSP</i>	AD, AR		X				Carnajal syndrome (AR)
<i>JUP</i>	AD, AR					X	Naxos disease (AR)
<i>PKP2</i>	AD					X	
Cytoskeletal							
<i>VCL</i>	AD	X	X				
Intermediate filament							
<i>DES</i>	AD, AR		X				Limb-girdle muscular dystrophy (AR), myofibrillar myopathy (AD, AR)
Nuclear membrane							
<i>EMD</i>	X-linked		X				Emery-Dreifuss muscular dystrophy
<i>LAMA</i>	AD, AR	X	X	X			Congenital muscular dystrophy (AD), Emery-Dreifuss muscular dystrophy (AD, AR)
<i>SYNE1</i>	AD		X				Emery-Dreifuss muscular dystrophy
<i>SYNE2</i>	AD		X				Emery-Dreifuss muscular dystrophy
Plasma membrane							
<i>CAV3</i>	AD, AR	X					Limb-girdle muscular dystrophy (AD, AR), long QT (AD)
<i>SCCD</i>	AD, AR		X				Limb-girdle muscular dystrophy (AR)
Other							
<i>CYP4B</i>	AD, AR		X				Myofibrillar myopathy (AD, AR)

Gene Symbol	Inheritance	HCM	DCM	RCM	NCM	ARVC	Additional Phenotype(s)
<i>MB1</i>	AD					X	
<i>RM20</i>	AD		X				
Syndromic cardiomyopathies							
<i>BRAF</i>	AD	X					Noonan/Costello/CFC syndrome
<i>HRAS</i>	AD	X					Noonan/Costello/CFC syndrome
<i>KRAS</i>	AD	X					Noonan/Costello/CFC syndrome
<i>PTPN11</i>	AD	X					Noonan/Costello/CFC syndrome
<i>SOS1</i>	AD	X					Noonan/Costello/CFC syndrome
<i>SPRED1</i>	AD	X					Noonan/Costello/CFC syndrome
Metabolic disorders							
<i>CPT2</i>	AR		X				Canine pantoic/transferase II deficiency
<i>GAA</i>	AR	X					Pompe disease (glycogen storage disease Type II)
<i>HADHA</i>	AR	X	X				Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase
<i>LAMP2</i>	X-linked	X	X				Danon disease (glycogen storage disease type IIb)
<i>MT-TL1</i>	Mitochondrial		X				MELAS (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episode)
<i>PRK4C2</i>	AD	X					Cardiac glycogen storage diseases, Wolff-Parkinson-White
<i>SLC22A5</i>	AR	X	X				Primary carnitine deficiency
<i>TAL</i>	X-linked		X		X		Barth syndrome
Neuromuscular/neurodegenerative disorders							
<i>DMD</i>	X-linked		X				Duchenne/Becker muscular dystrophy
<i>FROA1</i>	AR	X					Friedreich ataxia

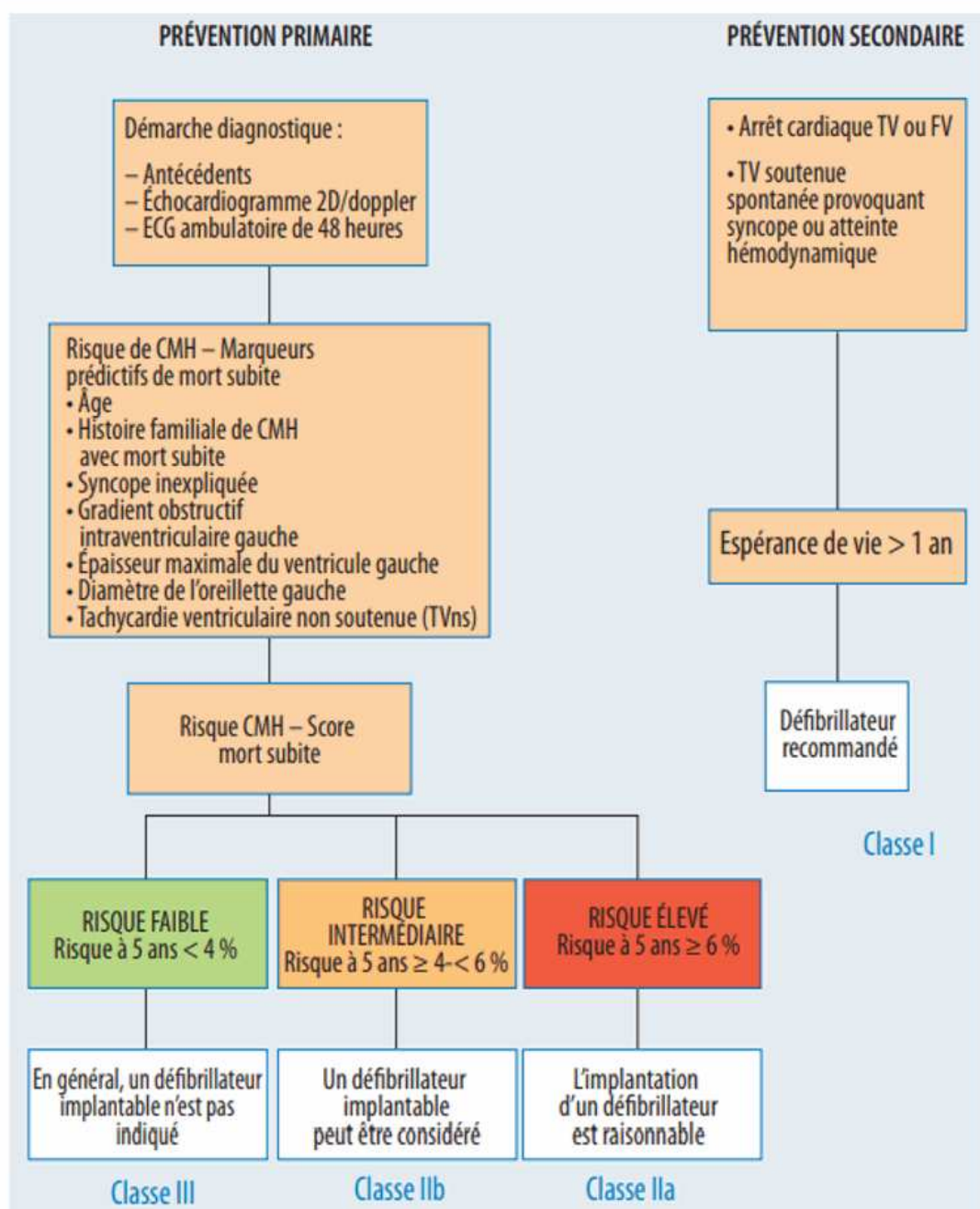
AD indicates autosomal dominant; AR, autosomal recessive; ARVC arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; CFC, cardiofaciocutaneous; DCM, dilated cardiomyopathy; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; NCM, noncompaction cardiomyopathy; and RCM, restrictive cardiomyopathy.

Gènes associés aux cardiomyopathies
Pediatric Cardiomyopathies Teresa M. Lee et al. Circ Res. 2017

Lee et al. ainsi que d'autres publications antérieures (11)(12) mettent en avant le risque de décès majeur pour les enfants diagnostiqués d'une CMH avant l'âge de 1 an. La mortalité précoce dans cette population est principalement liée à l'étiologie métabolique ou syndromique de la CMH. Chez les adolescents porteurs d'une CMH, dont l'étiologie est le plus souvent sarcomérique, la mortalité est plus souvent d'origine rythmique.

La prévention de la mort subite dans la CMH repose principalement sur la discussion vis-à-vis d'un défibrillateur implantable. Les médicaments n'ont pas fait la démonstration de leur intérêt. La restriction du sport de compétition est la règle chez tout patient atteint de CMH, quel que soit son risque rythmique. La décision d'implanter un défibrillateur en prévention primaire est fondée, dans les recommandations de l'ESC de 2014, sur l'évaluation du risque absolu à 5 ans, déterminé par un algorithme. L'implantation d'un défibrillateur apparaît raisonnable (classe IIa de recommandation) chez les patients dont le risque de mort subite est estimé à plus de 6% à 5 ans, alors que l'implantation peut être considérée (classe IIb) chez les patients dont le risque se situe entre 4 et 6%. L'implantation n'est, en général, pas indiquée (classe III) en cas de risque inférieur à 4% à 5 ans. Le risque rythmique doit être réévalué tous les 1 à 2 ans et lorsqu'il y a des modifications cliniques. En prévention secondaire, après mort subite récupérée ou trouble du rythme ventriculaire soutenu, l'implantation d'un défibrillateur est clairement recommandée (classe I). (13)

*Algorithme concernant l'implication d'un défibrillateur
(d'après P.M.Elliott et al.)*



Les recommandations américaines plus récentes (ACC, novembre 2020) sur l'indication de DAI en prévention primaire (niveau de preuve IIa) dans la CMH de l'enfant retiennent aujourd'hui 5 facteurs de risques : les 3 classiques hypertrophie septale ≥ 30 mm, syncope

inexpliquée, antécédent familial de mort subite, auxquels se rajoutent la présence d'un anévrisme apical VG et la dysfonction systolique VG <50%.

Autres facteurs prédictifs d'événement rythmique dans la CMH

- La génétique. Comme chez l'adulte, les études tendent à montrer que certaines mutations sont plus délétères que d'autres (troponine I et T), nous en reparlerons dans la discussion.
- L'âge. Dans l'étude de Martson et al., les différentes analyses concordent pour dire qu'il existe un taux supérieur d'événements à 5 ans (insuffisance cardiaque, arythmie et fibrillation atriale) dans la population de CMH diagnostiquée après 1 an par rapport à avant 1 an. Ils décrivent dans leur cohorte 20% d'événement tout confondu à 10 ans chez les CMH diagnostiquées durant l'enfance (1-18 ans) avec une incidence cumulative d'arythmie ventriculaire grave de 8,8% à 10 ans. Dans leur article, le taux d'événements cardiaques est de 2%/an dans les 30 premières années et le taux d'arythmie ventriculaire grave de 0,7% /an, mais reste cependant l'événement cardiaque le plus fréquent dans la première décennie suivant le diagnostic. Ce taux semble légèrement inférieur au taux de 1,5% /an dans des études précédentes dont la cohorte la plus importante publiée par Norrish et al. (14)

Toujours dans l'étude de Martson et al., il existait des différences significatives en comparant le groupe de CMH diagnostiquée durant l'enfance et durant la période adulte. Les arythmies ventriculaires graves, l'assistance circulatoire et la transplantation étaient significativement plus fréquentes (36%) dans le groupe CMH 1-18 ans.

Pour les patients diagnostiqués durant l'enfance, ils estimaient que 50% avaient eu un événement cardiaque avant leur 40 ans, dont 20% une arythmie ventriculaire, 30% de la fibrillation atriale et 30% de la dysfonction cardiaque.

d) Les cardiomyopathies restrictives

La CMR est une forme rare représentant seulement 4% des CM de l'enfant. Elle se définit par une mauvaise compliance du myocarde en l'absence d'hypertrophie musculaire. L'origine est génétique ou métabolique et l'évolution se fait vers la dysfonction diastolique par défaut de relaxation myocardique. La survie à 5 ans est de 68%. La littérature rapporte des troubles du rythme auriculaire et ventriculaire mais aussi des troubles de conduction avec un risque de bloc auriculo ventriculaire.

e) La Non-Compaction du Ventricule gauche

Autre pathologie rare, la NCVG ne concerne que 4,8% des CM de l'enfant. Elle se définit par la présence de nombreuses et excessives trabéculations profondes du myocarde expliquée par un arrêt prématuré du développement myocardique durant l'embryogenèse. Ceci conduit à la dysfonction cardiaque précoce avec un taux de transplantation cardiaque ou de décès en bas âge très élevé. (15)

f) La dysplasie Arythmogène du ventricule droite

La DAVD est une atteinte du myocarde où les cardiomyocytes sont remplacés progressivement par du tissu fibroadipeux. Le ventricule droit est préférentiellement atteint, mais elles peuvent également se présenter sous des formes bi-ventriculaires. Nous ne traiterons pas dans cette thèse de la DAVD qui représente une cardiomyopathie à risque rythmique à part entière.

2) Objectifs

Notre objectif était de stratifier le risque rythmique des cardiomyopathies en tentant de répondre à deux questions :

- Faut-il implanter un DAI en prévention primaire chez l'enfant porteur d'une CMD ?
- Le score de risque HCM Risk-Kids Score (récemment développé sur une large cohorte issue de la population anglaise mais comptant également des patients d'Irlande, d'Italie, d'Espagne, de Grèce et d'Australie) est-il applicable à notre population de CMH pédiatrique ? (4)

II. Matériels et Méthodes

1) Population

a) Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons recueilli les données de tous les patients diagnostiqués avant l'âge de 18 ans d'une cardiopathie dilatée, hypertrophique, restrictive, type non-compaction du ventricule gauche, hypokinétique non dilaté ou de myocardite sur la région Nord-Pas-de-Calais entre Janvier 2009 et Décembre 2019.

Ont été incluses :

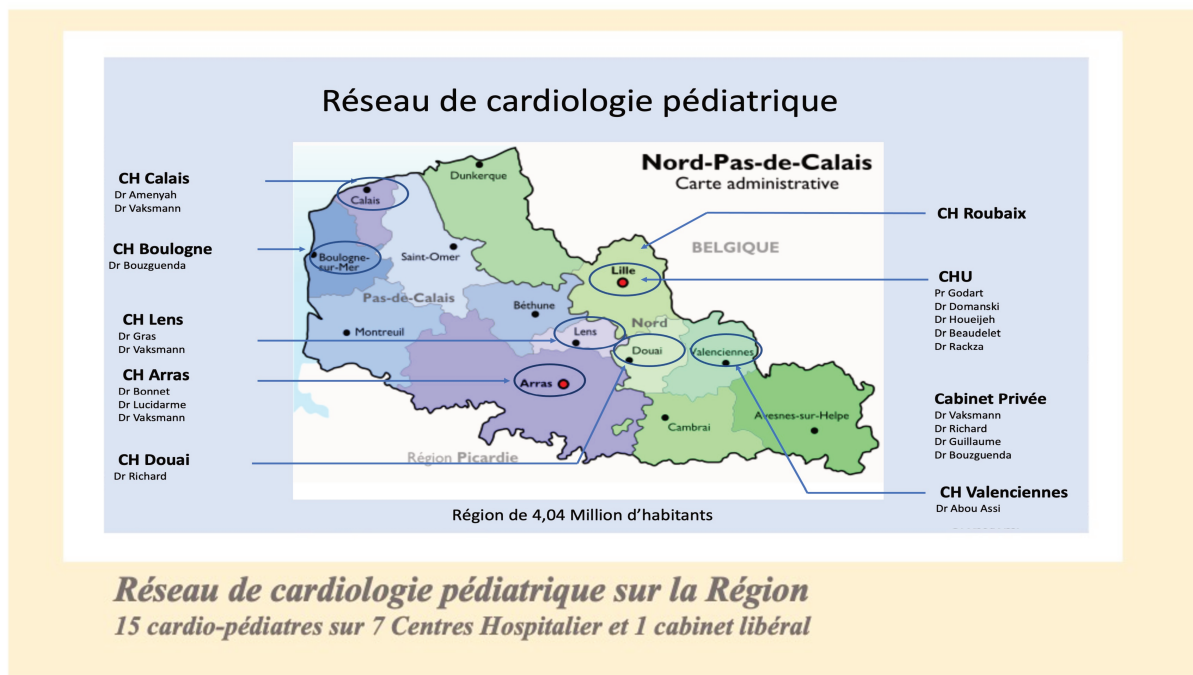
- les cardiopathies primitives (définies comme une atteinte myocardique avec anomalie de structure et de fonction en l'absence d'anomalie coronaire, d'hypertension artérielle, pathologie valvulaire ou de malformation congénitale suffisantes pour les expliquer).
- Certaines cardiopathies secondaires (myocardites, anomalie de naissance de la coronaire gauche)

Ont été exclues :

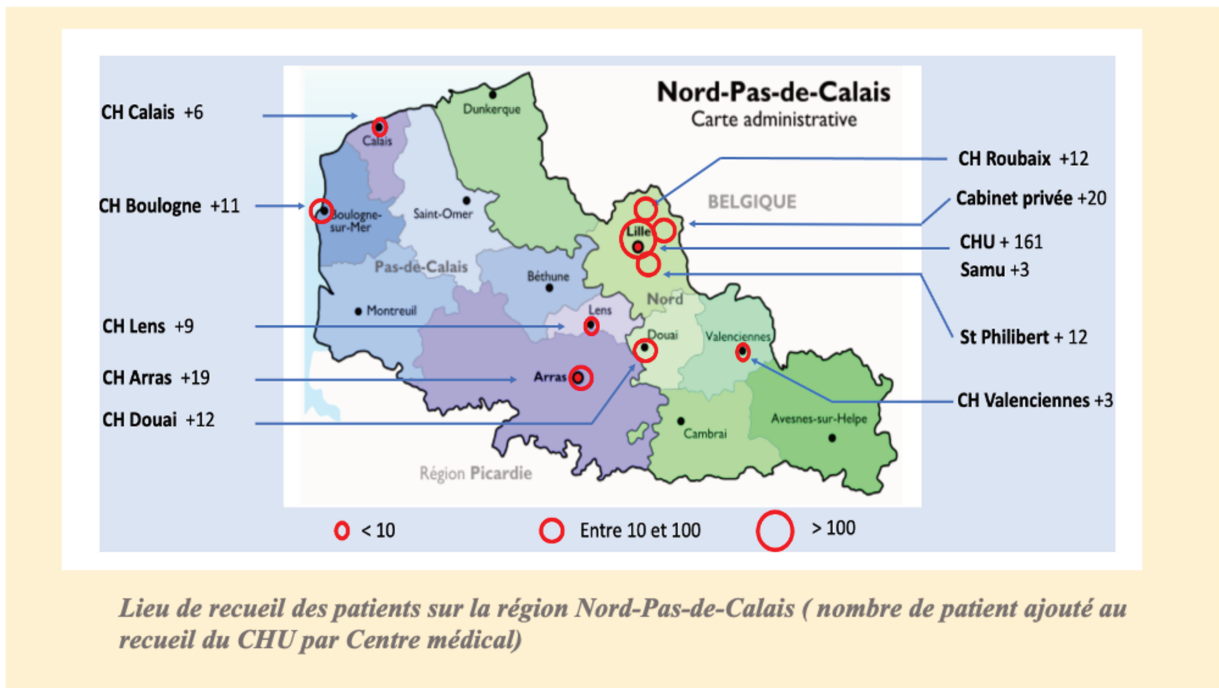
- Les cardiopathies secondaires :
 - dues à une malformation cardiaque congénitale (obstacle gauche, shunt gauche-droit),
 - cardiomyopathies rythmiques
 - d'origine toxique transitoire (du prématuré, suite grossesse avec diabète gestationnel, post-anoxie néonatale, septicémie)
- Les dysplasies arythmogènes du ventricule droit

b) Source

La région d'intérêt de l'étude se porte sur les départements du Nord et du Pas-de-Calais, région anciennement appelée Nord-Pas-de Calais, qui compte actuellement 4,4 millions d'habitants, la classant parmi les régions les plus densément peuplées d'Europe. Cette région possède également la plus jeune population avec 27,8% de personnes de moins de 20 ans.



Le réseau de cardio-pédiatrie sur cette région Nord-Pas-de Calais se tisse entre le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille, l'unique cabinet privé de cardiologie pédiatrique de la région et certains Centres Hospitaliers périphériques dotés d'un service de pédiatrie et de néonatalogie et bénéficiant de consultations spécialisées en cardiologie pédiatrique.



L'étude réalisée est donc une étude multicentrique sur 11 centres avec un recueil de patients au CHU de Lille et au cabinet privé de cardio-pédiatrie de la Louvière mais également dans 8 Centres Hospitaliers de Périphérie sur toute la région (CH de Roubaix, CH de Lens, CH d'Arras, CH de Boulogne, CH de Douai, CH de Valenciennes, CH de Calais, hôpital Saint Philibert).

c) Définition

En pédiatrie, les valeurs échocardiographiques sont habituellement normalisées pour l'âge et la surface corporelle et s'expriment en Z-Score ou Déviation standard (DS) par rapport à la moyenne de la population normale. Les valeurs supérieures à +2 DS ou inférieures à -2 DS (< -2 ou > 2 Z-Score) sont considérées comme pathologiques.

La CMD se définit par une dilatation des cavités cardiaques avec un Diamètre Télé-Diastolique du Ventricule Gauche (DTDVG) > 2 Z-Score.

La CMH se définit par une hypertrophie myocardique sans dilatation, non expliquée par les conditions de post-charge (HTA, rétrécissement aortique), caractérisée en échographie par un septum interventriculaire (SIV) ou Paroi postérieure du Ventricule Gauche (PPVG) >2 Z-Score. Les CMR sont caractérisées par une dysfonction diastolique contrastant avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche souvent conservée. Les parois ventriculaires gauches peuvent être épaissies ou normales.

La Non-Compaction VG se caractérise en échographie cardiaque par des trabéculations excessives du myocarde avec un rapport myocarde non compacté/myocarde compacté >2 , par un nombre de trabéculations apicales >3 sur un seul plan et/ou par la perfusion couleur de récessus inter trabéculaires à partir de la cavité ventriculaire gauche.

2) Type d'étude

Notre étude était une étude rétrospective observationnelle analytique et multicentrique.

Autorisation

Nous avons obtenu l'accord de la CNIL en date du 08/06/2020, demande N° 2020-74.

L'anonymisation et la confidentialité était réalisée à la source.

3) Variables

Les variables recueillies sont nombreuses et regroupent des données cliniques et paracliniques.

a) Données au diagnostic

- Age, Taille et Poids au diagnostic (variable continue)
- Antécédent familial de cardiomyopathie (variable binaire)
- Antécédent familial de mort subite (variable binaire)
- Étiologie de la myocardiopathie (non connue/ génétique/ myocardite/ALCAPA/neuromusculaire/autres) (variable binaire)

- Étiologie précise de la myocardiopathie (mutation génétique, type de pathologie neuromusculaire) (variable continue)
- Symptômes au diagnostic (découverte fortuite/ dépistage familial/trouble du rythme cardiaque/ syncope/insuffisance cardiaque/douleur thoracique) (variable binaire)
- Thérapeutiques mises en place au diagnostic
(Aucun/amines/IEC/Bétabloquants/Digoxine/Anticoagulants/ Antiagrégants-plaquettaires/Aldactone/Diurétiques) et dans les 3 premiers mois
(Aucun/IEC/Bétabloquants/Digoxine/Cordarone/Anti-coagulants/Antiagrégants-plaquettaires/Aldactone/Diurétiques) (variables binaires)

b) Données paracliniques

Au diagnostic (T0) et après 12 à 18 mois de suivi (T1218)

- Paramètres échographiques cardiaques (fraction d'éjection ventriculaire gauche /fraction de raccourcissement du VG/Taille de l'oreillette gauche (mm) /taille du septum inter ventriculaire (mm) /taille de la paroi postérieure du VG (mm) /Diamètre télé diastolique du ventricule gauche (mm)/masse du ventricule gauche (g/m²) /gradient intra-VG (mmHg)) (variable continue)

Au diagnostic (T0) et lors du suivi (postM6)

- Paramètres de mesure à l'IRM cardiaque (fraction d'éjection ventriculaire gauche, Volume télé-diastolique indexé du ventricule gauche (ml/m²) et la masse cardiaque indexé (g/m²)) (variable continue)

Suite au recueil des variables, nous avons calculé les Z-scores des paramètres échocardiographiques recueillis en utilisant la formule du Pediatric Heart Network (PHN) (16)

- Calcul de la surface cutanée (SC) selon la formule de Gehan et George :

$$SC \text{ (en kg/m}^2\text{)} = 0.0235 \times ((\text{Taille en cm})^{0,422} \times (\text{Poids en kg})^{0,515})$$

Calcul de la surface cutanée – Body Surface Area (BSA) selon la formule utilisée par

Norrish et al dans le calcul du HCM Risk-Kids : $BSA = 1,023 \times (\text{Poids en kg})^{0,68}$

- Formule générique du calcul du Z-Score : $Z = \frac{\left(\frac{\text{parameter}}{s_{\alpha}}\right) - \text{mean}}{SD}$

Avec le paramètre étudié selon tableau ci-dessous :

Paramètre étudié	Alpha	Mean (moyenne)	SD (déviation standard)
DTDVG en cm	0,45	3,89	0,33
Masse du VG en g/m ²	1,25	53,02	9,06
SIVd en cm	0,4	0,58	0,09
PPVG en cm	0,4	0,57	0,09

- Formule de calcul du Z-Score OG

$$\text{Z-score OG} = \{\ln[\text{measurement}] - [\text{intercept} + B \times \ln(\text{BSA})]\} / \text{SEE}$$

- Measurement = Taille de l'OG en mm
- Intercept = 2.191
- B = 0.894
- SEE = 0.165
- BSA = SC en kg/m²
- Le VG était considéré comme « dilaté » si DTDVG > 2 Z-score (variable binaire)
- Le VG était considéré comme « hypertrophié » si SIVd ou PPVG > 2 Z-score
- La Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche (FEVG) était classée en 3 catégories
(Normale si FEVG > 50% ; Modérément altérée si FEVG entre 35 et 50 % ;
Altérée si FEVG < 35%)

c) **Données sur l'évolution**

Nous avons recueilli les éléments rythmiques et éléments notables du suivi de ces patients ainsi que leur délai d'apparition par rapport au diagnostic de la cardiomyopathie.

Nous les avons classés par nature mais également en 2 catégories temporelles : 1^{ère} année suivant le diagnostic (T0) et après la première année de suivi (postM12)

- Événements rythmiques graves : Fibrillation ventriculaire (FV)/ Tachycardie ventriculaire (TV)/mort subite (MS)/ intermédiaires : tachycardie ventriculaire non soutenue (TVNS) / peu graves : Trouble du rythme supraventriculaire (TSV), extrasystole auriculaire (ESA), extrasystole ventriculaire (ESV). (variables binaires)
- Pose de défibrillateur automatique implantable en prévention primaire ou secondaire, le type de DAI (épicaudique/endocaudique/sous-cutané) (variables binaires)
- Greffe cardiaque (variables binaires)
- Décès d'origine cardiaque ou non cardiologique (variables binaires)
- Cause du décès.

d) **RythmoPlus**

Dans notre cohorte de cardiomyopathie, nous avons considérée comme « RythmoPlus » la survenue d'un des évènements suivants :

- FV, TV ou Mort subite au diagnostic
- FV, TV ou Mort subite au cours du suivi
- Greffe cardiaque pour raison rythmique
- Décès d'origine cardiaque secondaire à un trouble du rythme

.

4) Data management

Le recueil des données s'est fait de manière manuscrite à partir des dossiers médicaux informatisés des patients. Les dossiers d'intérêts ont été sélectionnés via les moyens suivants :

a) Via la database du logiciel d'échocardiographie du CHU de Lille

En utilisant les termes suivants :

Myocardiopathie ET Hypertrophie asymétrique non obstructive/Hypertrophique asymétrique obstructive/dilatée/discrète/hypertrophie non obstructive/non obstructive/restrictive /hypertrophie obstructive/hypokinétique/dilatée guérie/Guérie.

b) Via le DIM CHU de Lille

Demande 00844 : liste des patients correspondant aux critères :

Patient < ou = à 18 ans, entre 01/2009 et 12/2019

AVEC Cardiopathie dilatée OU cardiopathie hypertrophique OU non compaction ventriculaire gauche OU cardiopathie restrictive OU myocardite (Table supplémentaire S1)

Ayant séjourné

- aux Soins intensifs cardiologiques (USIC urgence + hospitalisation) ou Clinique cardiologique (anciens services d'insuffisance cardiaque et de rythmologie) ou Unité d'hospitalisation de semaine de cardiologie pédiatrique et adulte ou Unité d'hospitalisation de jour de cardiologie pédiatrique ou adulte ou Réanimation médicale adulte ou chirurgie cardiaque ou Réanimation pédiatrique ou Réanimation néonatal ou urgences médicales
- la liste des patients présentant les mêmes critères mais en ajoutant en plus les critères « troubles du rythme » ET/OU « mort subite »

c) Via le DIM des CH périphériques

CH d'Arras, CH de Lens, CH de Calais, CH de Boulogne, CH de Roubaix, CH de Valenciennes, CH de Douai et l'hôpital Saint Philibert.

Après réception de l'attestation de déclaration de traitement informatique pour un recueil sur le GHT par le Délégué à la Protection des Données.

Demande de la liste des patients correspondant aux critères :

Patient $\leq$ ou $=$ à 25 ans, entre 01/2009 et 12/2019 (l'idée étant de récupérer les événements avec au moins 5 ans de suivi mais chez les patients ayant été diagnostiqués avant 18 ans)

Avec une Cardiopathie dilatée ou cardiopathie hypertrophique ou non compaction ventriculaire gauche ou cardiopathie restrictive ou myocardite

Et Ayant séjourné aux soins intensifs cardiologiques (USIC urgence + hospitalisation) ou Réanimation médicale adulte ou urgences médicales adultes et pédiatriques ou hospitalisation de cardiologie ou hospitalisation de pédiatrie.

d) Via le SAMU 59

Récupération des dossiers via le directeur du SAMU 59 selon 3 critères :

- Motif d'appel : ACR ou « Arrêt »
- Patient dont l'âge $<$ 25 ans
- Entre 01/2009 et 12/2019

e) Via le cabinet privé de cardiologie pédiatrique Vendôme- La Louvière à Lille

Absence de database mais complément d'informations manquantes des patients suivis conjointement entre le cabinet et les Centres hospitaliers de la région.

f) Via le service de rythmologie adulte du CHU de Lille

Recueil à partir du listing de patients pédiatriques implantés d'un DAI entre 01/2009 et 12/2020.

5) Analyses statistiques

a) Objectif

Nous avons réalisé des analyses univariées. Compte tenu de l'effectif et du faible nombre d'évènements, nous n'avons pas pu réaliser d'analyse multivariée.

Les statistiques et analyses ont été réalisées par l'Unité de Méthodologie - Biostatistique et Data Management du CHRU de Lille (Maison Régionale de la Recherche Clinique).

Un modèle de Cox a été utilisé pour le calcul de la survie.

b) Survie

- Réalisation de courbes de survie des patients présentant :
 - une cardiomyopathie
 - une cardiopathie hypertrophique
 - une cardiopathie dilatée
- Réalisation d'une analyse univariée chez les patients suivis pour une CMH ou une cardiopathie mixte NCV »G/CMH en comparant les groupes RythmoPlus et RythmoMoins suivant les critères suivants :
 - Age au diagnostic < 9 ans (âge moyen au diagnostic de la sous-population)
 - ATCD familial de cardiomyopathie
 - Origine Génétique de la CMH
 - FEVG $\leq$ 35% au diagnostic
 - Épaisseur moyenne du septum > 6 Z-Score (médiane de notre sous population)

- Présence d'un gradient intra-VG au diagnostic
 - Dilatation OG > 2 Z-score au diagnostic
 - TVNS lors du suivi
 - Syncope inexpliquée
 - Score HCM Risk-kids $\geq 4\%$ au diagnostic
 - Score HCM Risk-kids $\geq 6\%$ au diagnostic
 - Prise de Bêtabloquants dans les 3 premiers mois suivant le diagnostic
- Réalisation d'une analyse univariée chez les patients suivis pour CMD. Comparaison des « évènements » en fonction de l'âge de diagnostic < 1 an.
 - Courbe de survie sans « évènement »
 - sur la population totale
 - chez les cardiopathies hypertrophiques
 - chez les cardiopathies dilatées
- c) Score de risque de mort subite à 5 ans**
- Calcul du score de risque de mort subite à 5 ans (HCM Risk-kids) chez les patients suivis pour CMH.
 - au diagnostic (T0)
 - à 12-18 mois de suivi (T1218)

Selon la formule : $P(\text{SCD at 5 years}) = 1 - 0.949437808 \text{exp}(\text{prognostic index})$

avec $\text{prognostic index} = 0.2171364 \times (\text{Z-score SIV} - 11.09) - 0.0047562 \times (\text{Z-score SIV}^2 - 174.12) + 0.130365 \times (\text{Z score OG} - 1.92) + 0.429624 \times \text{syncope inexpliquée} + 0.1861694 \times \text{TVNS} - 0.0065555 \times (\text{Gradient maximal intra-VG} - 21.8)$

Lorsque la mesure du diamètre de l'OG n'était pas quantitative, nous avons fixé un Z-score de 0 pour les oreillettes estimées par l'opérateur « non dilatées » et 2 Z-score lorsqu'elles étaient dites « dilatées ».

Sur ce score, nous avons effectué des tests diagnostique (calcul de la sensibilité, de la spécificité du test ainsi que les valeurs prédictives) pour différents seuils. Nous avons utilisé les seuils de 4 et 6 % comme rapportés dans la littérature scientifique. (14)

d) Paramètres utilisés

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. La survie globale et la survie sans transplantation ont été estimées avec la méthode de Kaplan Meier. La survie sans transplantation chez les CMD a été comparée selon l'âge au diagnostic avec un test du Log-rank.

Nous avons estimé l'incidence cumulée de la survenue d'un nouvel événement rythmo plus en utilisant un modèle à risques compétitifs en considérant le décès et la transplantation sans événement RythmoPlus comme événement compétitif. L'incidence cumulée de la survenue d'un nouvel événement RythmoPlus a été estimée en utilisant l'approche de Kalbfleisch et Prentice.

La recherche des facteurs associés à la survenue d'un nouvel événement RythmoPlus chez les CMH a été effectuée en utilisant le test de Fine and Gray en considérant le décès et la transplantation sans événement rythmo plus comme événement compétitif. L'hypothèse des

risques proportionnels a été vérifiée à partir des résidus de Schoenfeld et l'hypothèse de log-linéarité à partir des résidus de Martingales.

La sensibilité, la spécificité, le VPP et le VPN des tests diagnostiques ont été calculés chez les CMH en utilisant comme gold standard le score supérieur ou égal à 4% et 6% pour la survenue de l'événement RythmoPlus dans les 5 ans.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHU de Lille. Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

Table S1 complémentaire

Codes CIM 10 utilisés pour la sélection de notre population

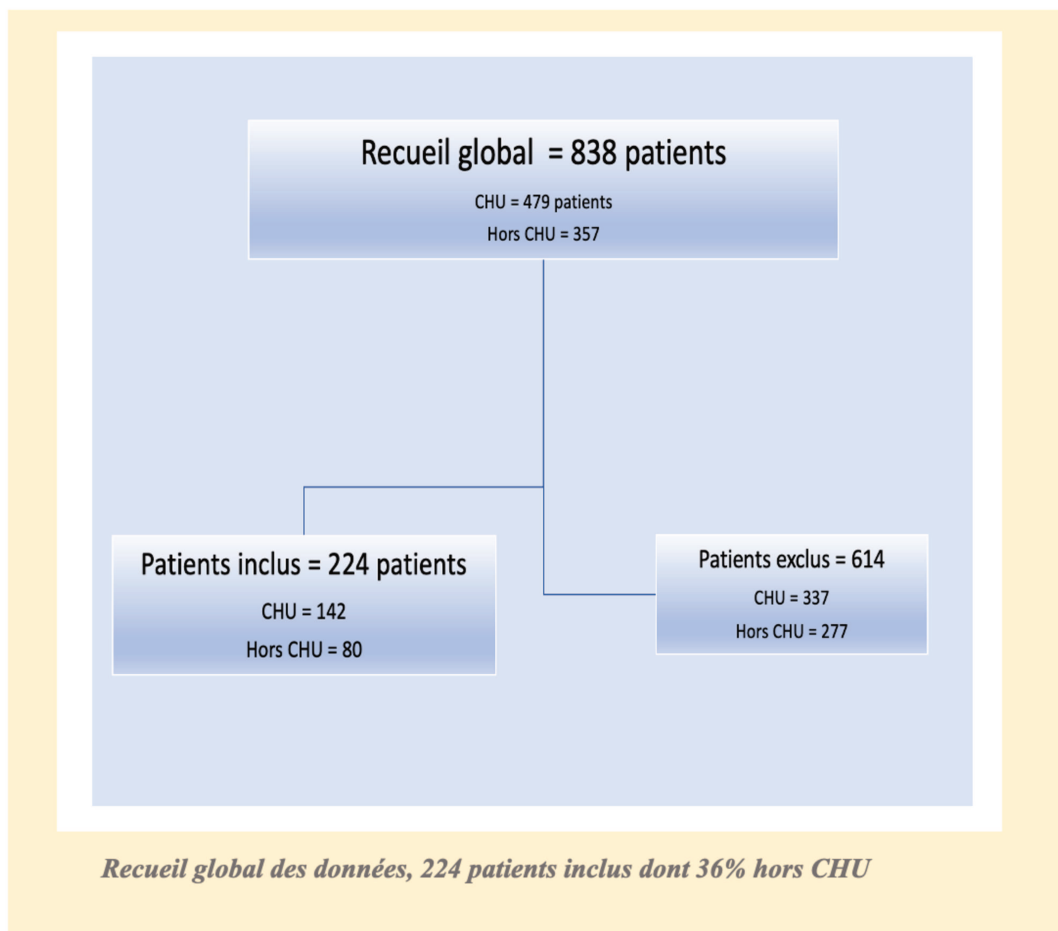
Groupe de cardiomyopathies	Codes CIM 10	Intitulé CIM 10
Myocardiopathie Dilatée (CMD)	I42.0	Myocardiopathie Dilatée Myocardiopathies due à des médicaments et causes externes
Myocardiopathies restrictives (CMR)	I42.4 I42.5	Fibroélastose endocardique Myocardiopathies restrictives
Myocardiopathies Hypertrophiques (CMH)	I42.1 I42.2	CMH obstructive CMH non obstructive
		Autres cardiomyopathies (incluant les dysplasie Arythmogènes du ventricule Droit
	I42.8 I42.9	Cardiomyopathies non spécifiques
Myocardites et autres cardiomyopathie	I40.0, I40.1 I40.8, I40.9 B33.2	Myocardite aiguë, myocardite infectieuse, myocardite isolée, autres myocardites aiguës, myocardites aiguës sans précision. Cardite virale
Evènement Clinique	Codes CIM 10	Intitulé CIM 10
Insuffisance cardiaque	I 51.4, I51.5, I51.7, I51.8, I51.9	Myocardite sans précision Dégénérescence du myocarde Cardiomégalie Autres cardiopathies mal définies Cardiopathie sans précision Tachycardie ventriculaire
Arythmie sévère	40.0, I40.1, I40.8, I40.9 I461	Fibrillation ventriculaire Arrêt cardiaque Mort subite

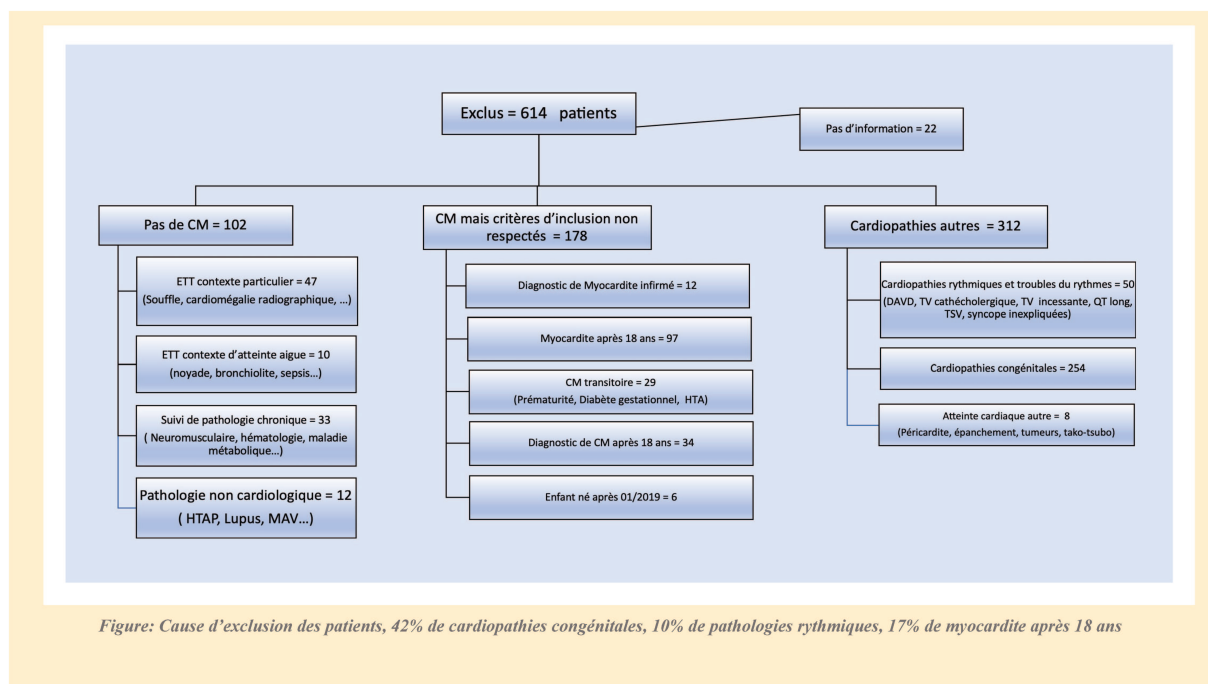
III. Résultats

1) Recueil des données

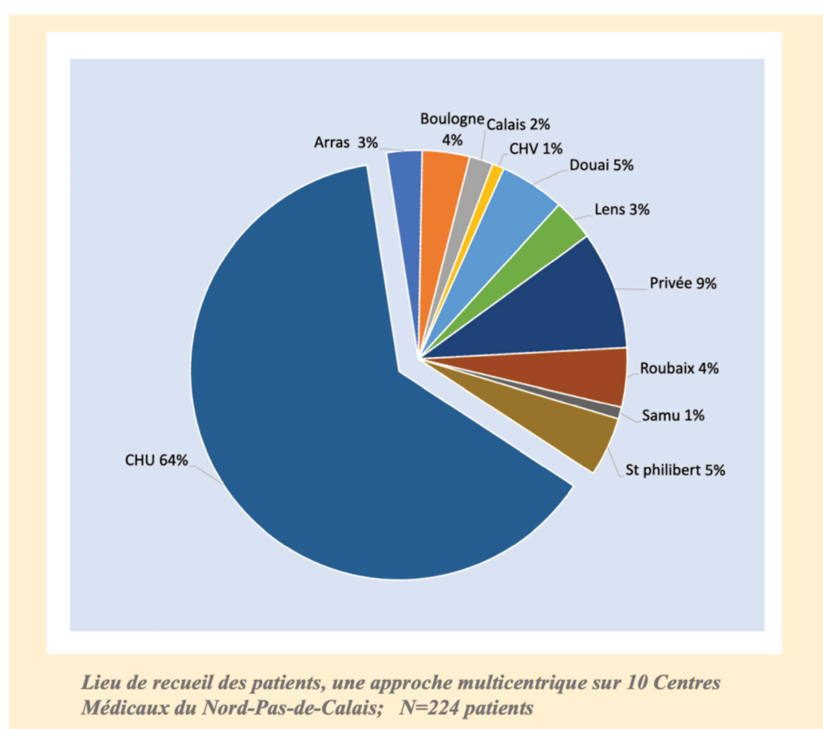
a) Recueil global

Nous avons recueilli initialement 838 patients. 479 patients provenaient du listing fourni par le DIM du CHU de Lille et du logiciel d'échographie pédiatrique et 357 provenaient des CH périphériques et Centres Privées. 614 patients ont été exclus de l'analyse car ils ne remplissaient pas les critères d'inclusion. Nous avons exclu les cardiopathies secondaires d'origine rythmique (n=50 patients), secondaires à une cardiopathie congénitale (n=252) ainsi que les cardiomyopathies secondaires transitoires faisant suite à un diabète gestationnel ou liées au contexte de prématurité (n=29).

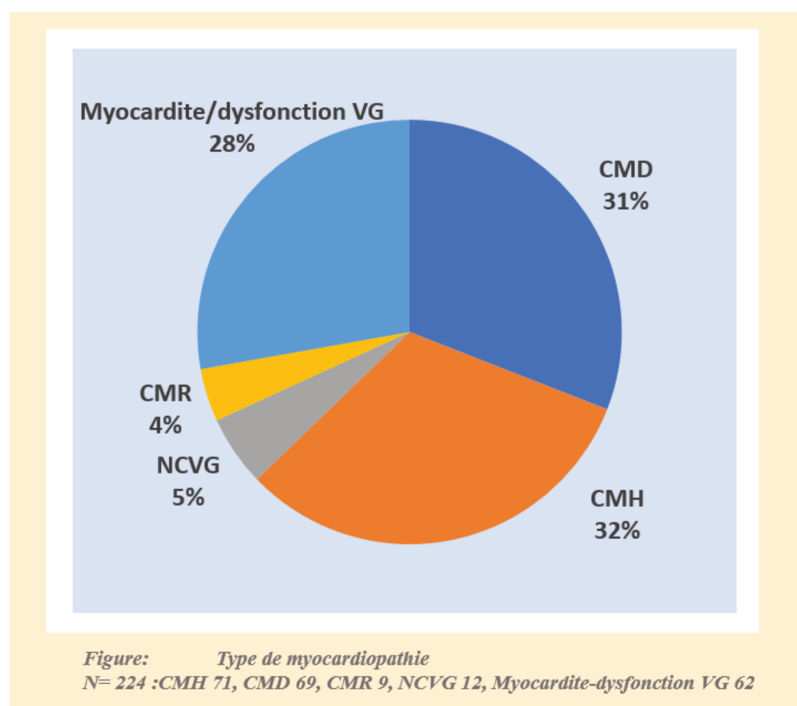




Notre recueil final compte 224 patients porteurs d'une cardiomyopathie diagnostiquée avant l'âge de 18 ans. 142 (65%) patients ont été recueillis sur le CHU de Lille (CHU et SAMU) et 80 (35%) hors-CHU. Le recueil hors-CHU a permis de recueillir, par site, entre 2 à 20 patients n'étant pas déjà inclus via le recueil initial sur le site du CHU.



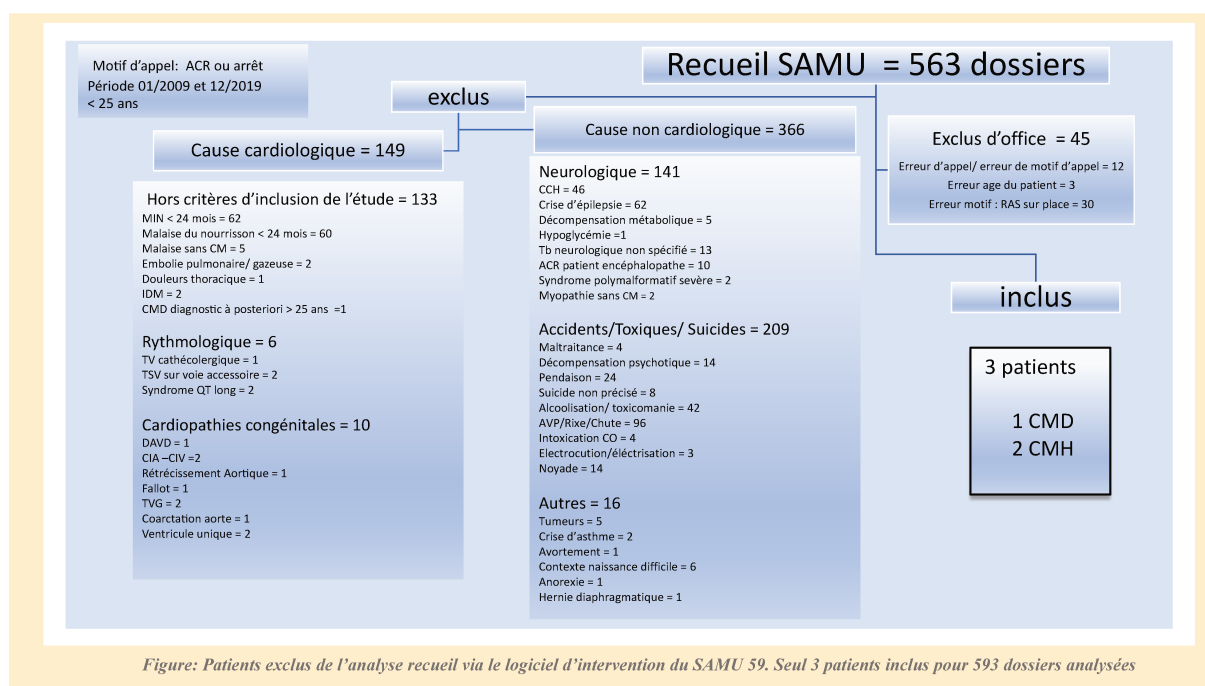
Sur les 224 patients, on rapporte 69 CMD (31%), 72 CMH (32%), 9 CMR (4%), 12 NCVG (5%). Nous avons classé à part 63 Myocardite et dysfonction VG qui représentent 28% de notre population. Ce dernier groupe intègre 49 Myocardite sans dilatation (22%) et 13 Cardiomyopathie Hypokinétique non dilatée (6%).



b) Recueil spécifique au SAMU

Le recueil fourni par le logiciel du SAMU nous rapportait 567 dossiers d'appel pour « ACR » ou « Arrêt » chez une personne âgée de moins de 25 ans entre 01/2009 et 12/2019. Parmi ces appels, l'étiologie de l'arrêt ou du malaise était d'origine non cardiologique dans 66% des cas, regroupant principalement les accidents et prise de toxique (57%) et les causes neurologiques (38%). Les causes neurologiques étaient représentées majoritairement par les crises convulsives dans un contexte d'hyperthermie chez les nourrissons ou des crises comitiales (77%). 45 dossiers ont été exclus immédiatement ne remplissant pas les critères d'appel (Erreur de motif d'appel ou d'âge du patient). 149 dossiers d'« arrêt » ou malaise avaient pour étiologie une cause

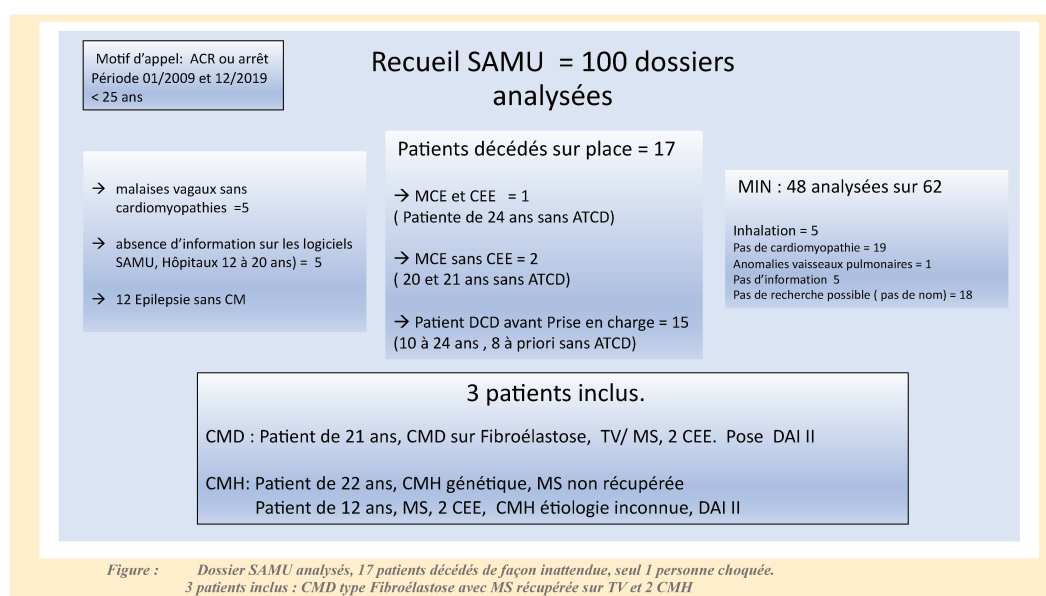
cardiologique. 10 patients avaient des cardiopathies congénitales et 6 patients une pathologie d'origine rythmologique. On rapporte une TV catécholergique, deux TSV sur voie accessoire et deux syndromes du QT long. Également, on rapporte 62 morts inopinées du nourrisson (MIN) et 60 malaises du nourrisson (âge < 24 mois).



100 dossiers ont été analysées plus précisément afin de rechercher la cause du décès ou du malaise grave. Sur les 62 MIN rapportées, nous avons pu retrouver dans le dossier d'autopsie de 25 patients l'absence de cardiomyopathies. Un nourrisson avait une malformation des gros vaisseaux.

Compte tenu de l'origine cardiologique de certains malaises ou crises comitiales nous avons analysé le dossier médical des patients après le transfert par le SAMU dans le centre hospitalier. 12 des 62 patients pris en charge pour crise comitiale par le SAMU ont pu être analysés et n'avaient pas de cardiomyopathie. Les patients ayant présenté des malaises vagues (âge > 2 ans) n'avaient pas de cardiomyopathie.

17 dossiers de patients décédés sans cause évidente sur le lieu de prise en charge de l'équipe du SAMU ont été analysés. 15 sur 17 étaient décédés avant la prise en charge. Après interrogatoire de l'entourage, 8 patients n'avaient a priori pas d'antécédents médicaux, l'information n'étant pas retrouvés pour les 7 autres. Les personnes étaient âgées de 10 à 24 ans. 2 patients, de 20 et 21 ans, ont eu un massage cardiaque mais pas de choc électrique externe. 1 patiente de 24 ans sans antécédents a eu un massage cardiaque ainsi qu'un choc électrique externe sans succès.



Finalement seuls 3 patients ont pu être inclus dans notre étude et dans nos analyses. On rapporte une patiente de 21 ans suivie pour une CMD ayant présenté une TV chez qui 2 chocs électriques ont été délivrés par l'équipe du SAMU permettant un retour à un rythme sinusal. Cette patiente a eu un DAI en prévention secondaire par la suite. L'étiologie de cette CMD était une fibroélastose. Les 2 autres patients inclus étaient suivis pour une CMH. Le premier âgé de 22 ans, porteur d'une CMH génétique, avait présenté une MS non récupérée par les équipes d'urgences. L'autre patient, de 12 ans avait présenté une MS récupérée après 2 chocs électriques externes. L'étiologie de sa CMH est toujours inconnue. Il a été implanté suite à sa MS d'un DAI en prévention secondaire.

2) Analyse des résultats dans les cardiomyopathies

Sur notre cohorte, 39% des patients étaient des femmes contre 61% d'hommes. 78% des patients n'avaient pas d'antécédents familiaux de cardiomyopathies.

L'âge au diagnostic de la cardiomyopathie est variable en fonction du type d'atteinte. L'âge médian au diagnostic est de 3,4 ans dans les CMD, de 9,3 ans dans les CMH, 6 mois dans les NCVG et de 15 ans dans les Myocardites. Dans 23% des cas, le diagnostic de CMH a été porté avant l'âge de 1 an et dans 35% des CMD. Dans le groupe CMH, on note une ascension secondaire du nombre de diagnostic à l'adolescence avec 40% des diagnostics portés après l'âge de 12 ans. Dans le groupe myocardite sans dilatation, l'âge de survenu est dans 75% des cas après 14 ans. Les caractéristiques de notre population sont détaillées dans le tableau suivant.

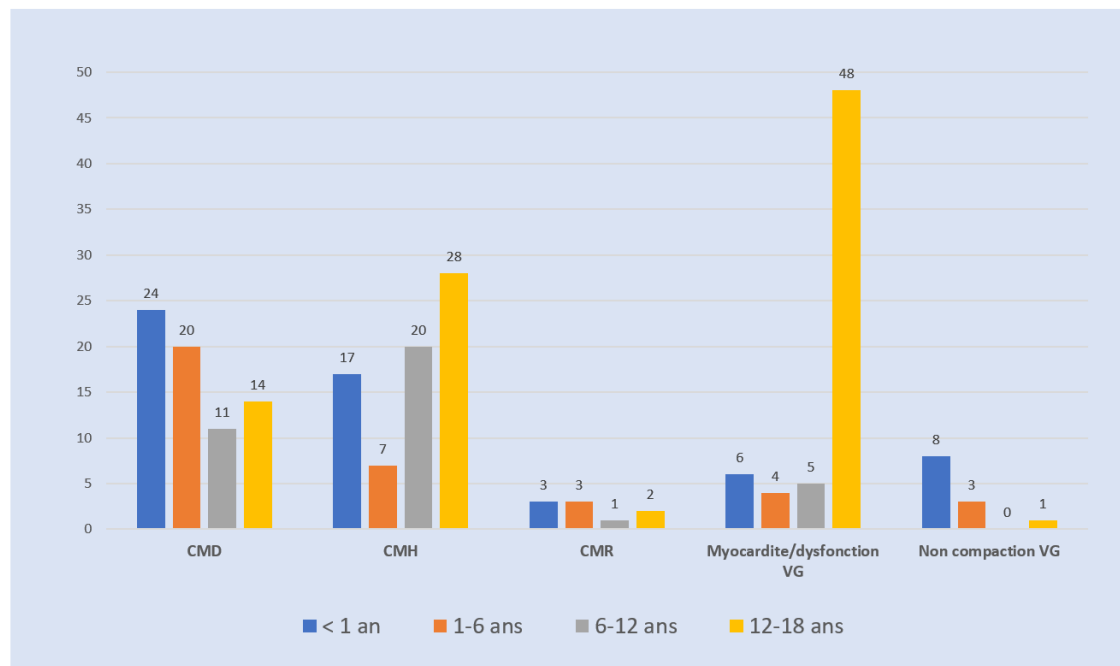


Figure: Age au diagnostic dans les cardiomyopathies; CMH second pic à l'adolescence. CMD.64% avant 6 ans. Myocardite 76% après 12 ans

Caractéristiques, n (%)	Myocardiopathies n=224	CMD n=69 (31)	CMH n=72 (32)	Myocardite sans dilatation n=49 (22)	CMR n=9 (4)	CNHD n=13 (6)	NCVG n=12 (5)
Homme/femme	137/87 (61/39)	36/33 (52/48)	42/29 (59/41)	35/14 (71/29)	6/3 (77/33)	8/5 (62/38)	9/3 (75/25)
Age de présentation (age médian)	9,7	3,4	9,3	15			0,6
< 1 an	58 (26)	24 (35)	17 (24)	1 (2)	3 (33)	4 (31)	8 (67)
> 1 an et < 6 ans	37 (17)	20 (29)	7 (10)				
> 6 ans et < 12 ans	37 (17)	11 (16)	20 (28)				
> 12 ans et < 18 ans	93 (42)	14 (20)	28 (40)				
ATCD familial de myocardiopathie	44 (20)	11 (16)	30 (42)	0	3	0	0
ATCD familial de mort subite		1	9				
Etiologies							
Génétique	94(42)	27 (39)	58 (82)	0	4	6	5
Sarcomérique		9 (13)	29 (41)				2
Syndromique		5 (7)	6 (8)				1
Métabolique		8 (12)	12 (17)				2
Neuromusculaire		5 (7)	11 (15)			6	
ALCAPA		2 (3)	0 (0)			1	
Rénales/ Autres		/8 (12)	6 (8)			6	
Non connue		18 (26)	7 (10)		4		7
Myocardite		14 (20)	0 (0)	49	1		
Symptômes sévères au diagnostic (Insuffisance cardiaque, troubles du rythme, syncope)	86 (38)	45 (65)	18 (25)	7 (14)	3 (33)	6 (46)	7 (58)
FEVG au diagnostic	210 (94)						
Normale	131 (58)	15 (22)	67 (56)	39 (83)	7 (78)	3 (30)	5 (42)
Modérément altérée	27 (12)	12 (17)	1 (1)				
Altérée	52 (23)	41 (60)	1 (1)				
Données manquantes	9 (4)	1 (1)	3 (4)				
FEVG à T12-18 mois	155 (60)		60 (83)				
Normale	119 (53)		56 (78)				
Modérément altérée	26 (11)		3 (4)				
Altérée	10 (5)		1 (1)				
Données manquantes	37 (15)		8 (11)				
IRM au diagnostic	113 (50)		28 (40)				
DAI I en prévention primaire	27 (12)	4 (6)	17 (24)	0	2	1	0
DAI I en prévention secondaire	8 (3,6)	2 (3)	6 (8)	0	1	0	0
Evenement rythmo +	16 (7)	3 (4)	11 (15)	0	0	0	2 (17)
Age moyen	13,2 ± 5,2						
Décès-transplant	47 (21)	22 (32)	17 (24)	2 (4)	3 (3)	2 (15)	1 (8)
Libre d'évènement		45 (65)					
Suivi médian (ans)	4	3,5	5,9	3,9	10		

Caractéristiques démographiques et cliniques au diagnostic par type de myocardiopathie

Caractéristiques, n (%)	Myocardiopathies n=224	CMD n=69 (31)	CMH n=72 (32)	Myocardite sans dilatation n=49 (22)	CMR n=9 (4)	CNHD n=13 (6)	NCVG n=12 (5)
Symptômes au diagnostic	86 (38)	45 (65)	18 (25)	7 (14)	3 (33)	6 (46)	7 (58)
Découverte fortuite		17 (24,6)	45 (62,5)	5 (10)	3 (33)	0	5 (42)
Dépistage familial		2 (3)	10 (14)	0	3 (33)	0	0
Syncope		2 (3)	5 (7)	0	1 (11)	0	0
Insuffisance cardiaque		43 (62)	4 (5,6)	11 (22)	2 (29)	2 (5)	7 (58)
Troubles du rythme graves (TV, FV, MS)		1 (1,4)	8 (11)	0	0	0	0
Douleurs thoraciques		4 (6)	0	35 (71)	0	11 (85)	0
Traitement dans le premier mois		62 (90)	27 (40)	41 (83)	78%	77%	83%
Aucun		8 (10)	42 (60)	8 (13)	22%	23%	17%
Amines		27 (40)	1	9 (14)	0%	7%	17%
IEC		42 (63)	2	16 (26)	33%	38%	50%
Aldactone		26 (38)	3	2			
Diurétiques		43 (64)	3	4			
Anticoagulants		19 (27)	0	1			
Anti-agrégant plaquettaire		8 (11)	1	24 (40)			
Bêta-bloquant		21 (30)	22 (32)	7 (11)			
Digoxine		19 (27)	1	0			
Traitement à 1-3 mois du diagnostic		58 (85)	31 (45)	32/48 (67)			
IEC		54 (80)	5	14 (29)			
Aldactone		38 (56)	4	2			
Diurétiques		26 (38)	4	3			
Anticoagulants		10 (12)	1	1			
Anti-agrégant plaquettaire		17 (26)	0	24 (50)			
Bêta-bloquant		39 (57)	28 (40)	11 (23)			
Digoxine		21 (30)	2	0			
Cordarone		1	0	0			

Caractéristiques cliniques et thérapeutiques au diagnostic et à 3 mois par type de myocardiopathie

Caractéristiques, n (%)	Myocardiopathies n=224	CMD n=69 (31)	CMH n=72 (32)	Myocardite sans dilatation n=49 (22)
ETT au diagnostic (n/nb patient vivant)		52/68	62/69	48/49
FEVG moyenne		31%	65%	57%
DTDVG Z-Score		3,9 [-2,12,2]	-0,8 [-5,10]	
SIVd Z-Score		0,3 [-2,8,6]	10 [0,28]	
PPd Z-Score		0,8 [-2,8,6,3]	5,4 [-2,14]	
OG Z-Score			1,9 [-2,6]	
Masse VG indexée		89 [24-193]	154 [38-354]	
Gradient intra-VG (>30 mmHg)			12	
ETT à T12-18 (n/nb patient vivant)		43/55	57/63	
FEVG		47%	65%	66%
DTDVG Z-Score		1,7	-1,1 [-3,2]	
SIVd Z-Score			10,9 [0,9-30]	
PPd Z-Score			5,8 [-1,20]	
OG Z-Score			3,4 [-2,11]	
Masse VG indexée		115 [61-210]	229 [57-700]	
Gradient intra-VG (>30 mmHg)			10	
IRM au diagnostic		34	26	41/49
FEVG		30%	65%	57%
Masse indexée (mg/m ²)		74	105	60
Volume indexé (ml/m ²)		150 [64-308]	87 [52-128]	75
IRM lors du suivi		17	12	14
FEVG		43%	65	60%
Masse indexée (mg/m ²)		63	118 [38-138]	67
Volume indexé (ml/m ²)		110 [70-218]	122 [35-212]	77
CoroTDM		1	1	5
Syncope inexpliquée		0	1	0
TV/FV/MS		2	12	0
TVNS		3	3	0
ESV ; TSV		6	12	0

Caractéristiques paracliniques au diagnostic et à 12-18 mois, par type de myocardiopathie

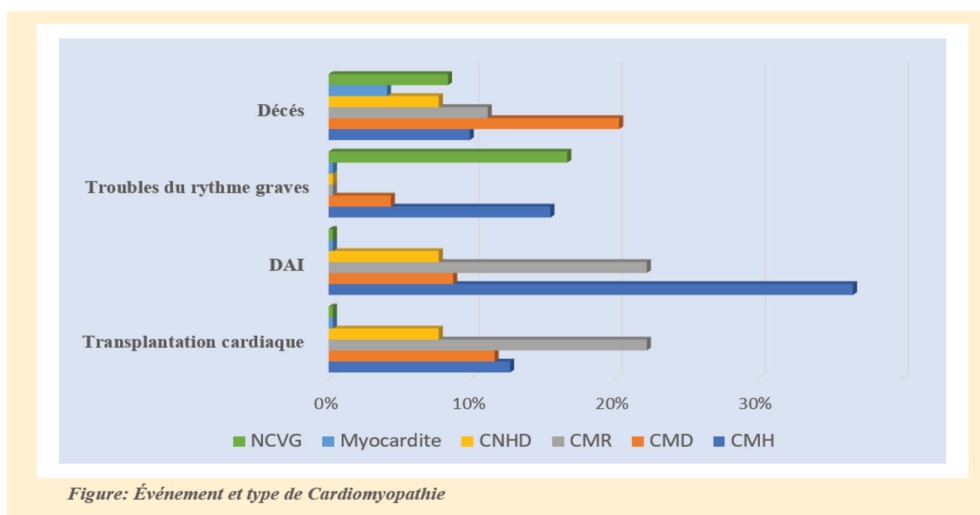
a) Décès non cardiologique

Nous rapportons dans notre étude 14 décès non cardiologiques. Cependant 5 sont en lien direct avec un événement cardiologique grave ayant engendré de graves séquelles neurologiques responsables du décès secondaire du patient.

Les 9 autres décès sont liés à la pathologie responsable également de la cardiomyopathie. On note 5 décès liés à une décompensation de maladie métabolique, un décès en lien avec une insuffisance respiratoire chez un patient ayant un Duchenne, un décès secondaire à un Sarcome d'Ewing, un autre décès dans un contexte de syndrome poly-malformatif et un décès dans un contexte d'état de mal épileptique.

b) Décès d'origine cardiologique

On compte dans notre cohorte, 25 décès d'origine cardiologique. Seuls 2 sont morts d'un trouble du rythme grave (mort subite) au diagnostic. 1 est décédé de trouble du rythme mais après transplantation cardiaque et 2 de dysfonction du greffon avec rejet. Les 19 autres patients sont décédés dans un contexte d'insuffisance cardiaque avec 10 ayant présenté un ACR au diagnostic de la pathologie, 3 dans la première année de suivi, et les 7 autres à 3,4 ans de moyenne du diagnostic. Le décès cardiologique arrive à 3,4 ans [0-21] de moyenne du diagnostic de la pathologie et avec un âge moyen de 8,2 ans [0-22].



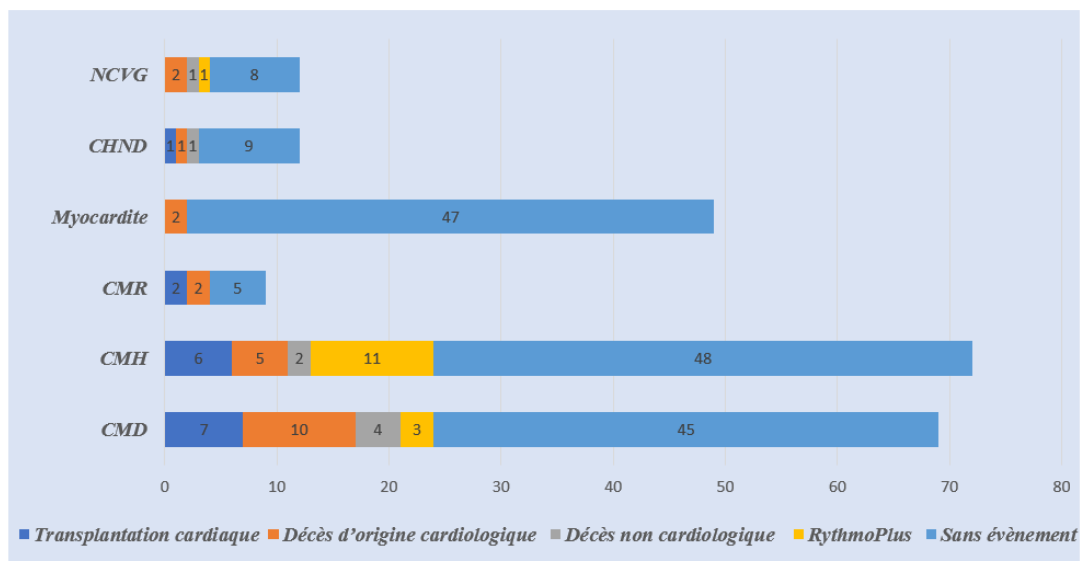


Figure: Evènements dans les Cardiomyopathies , 24 (27%) chez les CMD et 24 (18%) chez les CMH

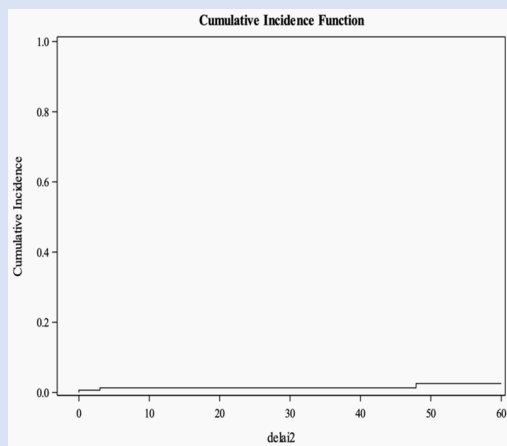
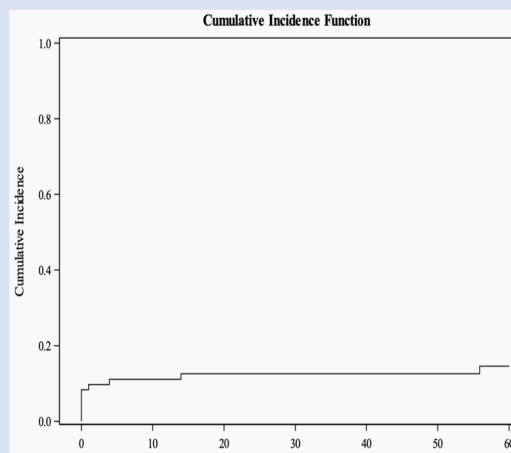


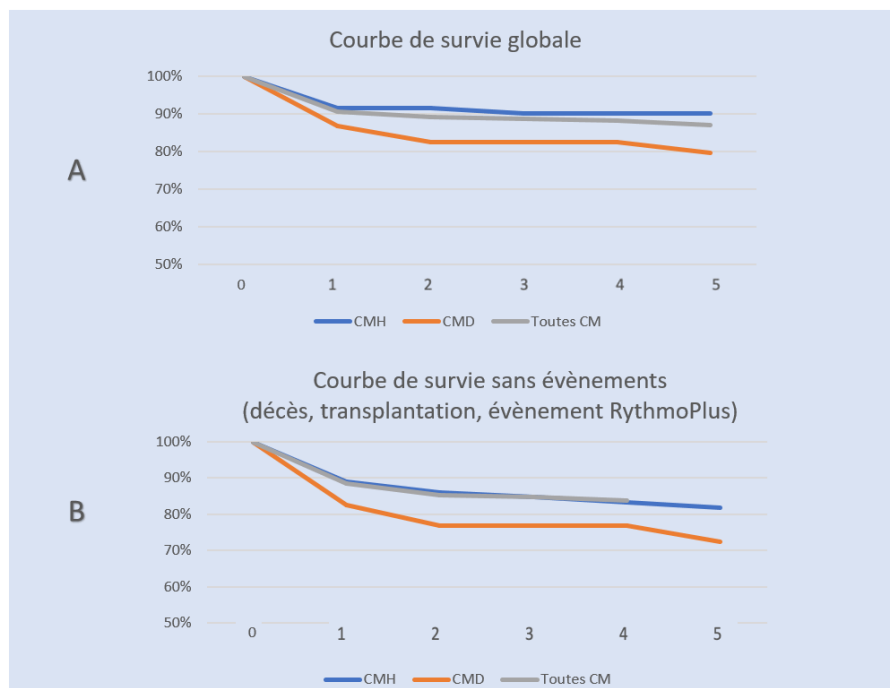
Figure Courbe d'incidence de l'évènement RythmoPlus avec décès ou transplantation en évènement concurrent chez les patient CMD. 24 évènements (34%) dont 3 RythmoPlus (4%). Censuré à 60 mois (Sans). 36% de patients sans évènement avec un suivi inférieur à 5 ans



Courbe d'incidence de l'évènement RythmoPlus avec décès ou transplantation en évènement concurrent chez les patient CMH. 24 évènements (33%) dont 11 RythmoPlus (15%). Censuré à 60 mois (Sans). 27% de patients sans évènement avec un suivi inférieur à 5 ans

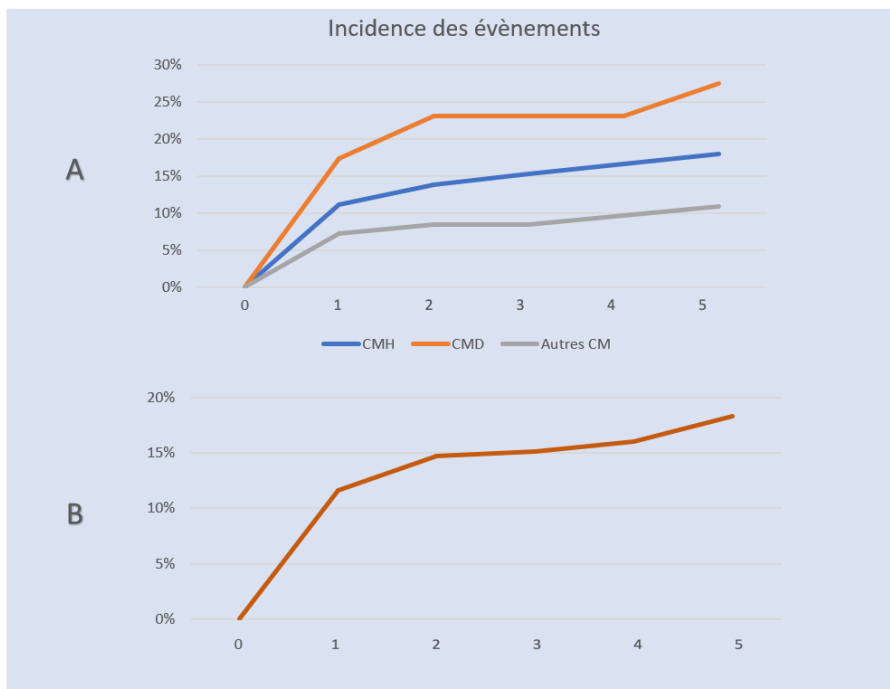
Transplantation cardiaque	CMD	CMH	CMR	Myocardit	CHND	NCVG	Total
	8	9	2	0	1	0	20
Age	12,4 [3,1-30]	12 [3,8-22]	10,3 [6,6-14]				9%
Délai depuis le diagnostic	8,8 [0,6-27]	18 [13,8-26]	4,1 [12-7,1]				
Avant 1 an	4	0	1	0	0	0	
Avant 5 ans	4	1	1				
Décès d'origine cardiologique	10	7	3	2	1	2	25
Avant 1 an	7	3	0	2	1	2	
Avant 5 ans	9	4	3				
Décès non cardiologique	6	6	0	0	1	1	14
Avant 1 an	5	3	0	0		1	6%
Avant 5 ans	6	3	0				
RythmoPlus	3	11	15%	0	0	2	16
Au diagnostic	1	8					7%
Après 1 an	2	2				1	
Total évènements (décès/transplant/RythmoPlus)	24	34%	24	33%	4	45%	2
Avant 1 an	14	20%	9	12%	0	2	4
Avant 5 ans	19	30%	13	18%	3	33%	0
Délai	4,6 [0-27]	7,5 [0-23]	4,1 [12-7,1]	0,4			3
Age	8,5 [0,1-31]	12 [0,1-28]	8 [2,9-14]	2,5			25%
Total patient	69	72	9	49	13	12	224
							224
							27%

Figure: Décès et transplantation selon le type de Cardiomyopathie, 20 transplantations (9%), 39 décès (17,4%) 27% d'évènements à 5 ans chez les CMD et 20% chez les CMH



A : Courbe de survie globale : 87% de survie à 5 ans dans les CM de l'enfant

B : Courbe de survie sans évènement: 70% dans les CMD vs 80% dans les CMH à 5 ans



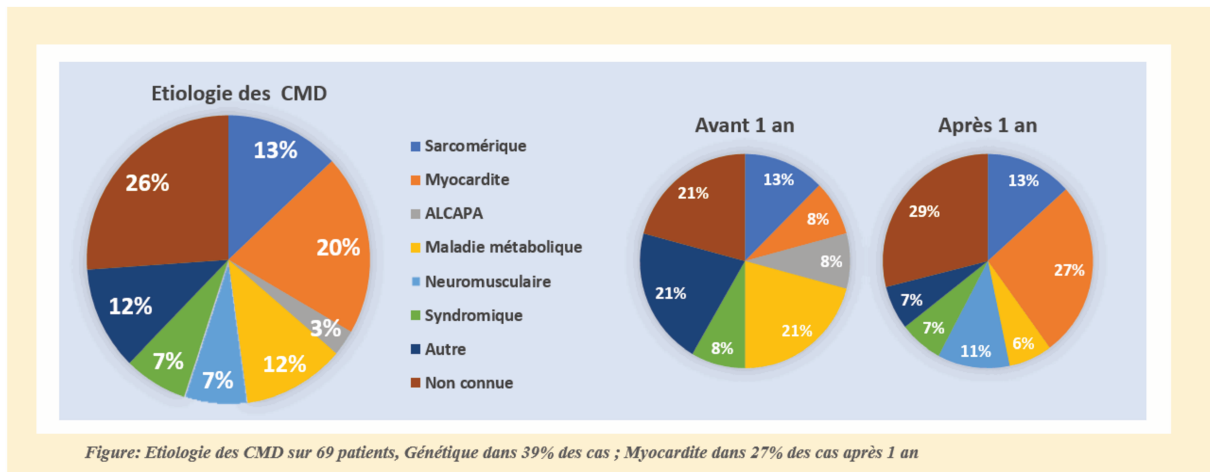
Incidence des évènements (Troubles du rythmes graves/ transplantation/ décès

A : En fonction du type de CM, 28% à 5ans dans les CMD de l'enfant

B : Toutes Cardiomyopathies confondues: 18% d'évènements à 5 ans.

c) Chez les CMD

Notre cohorte rapporte 69 cas de cardiomyopathie dilatée. Le diagnostic a été porté dans la première année de l'enfant dans 37% des cas.



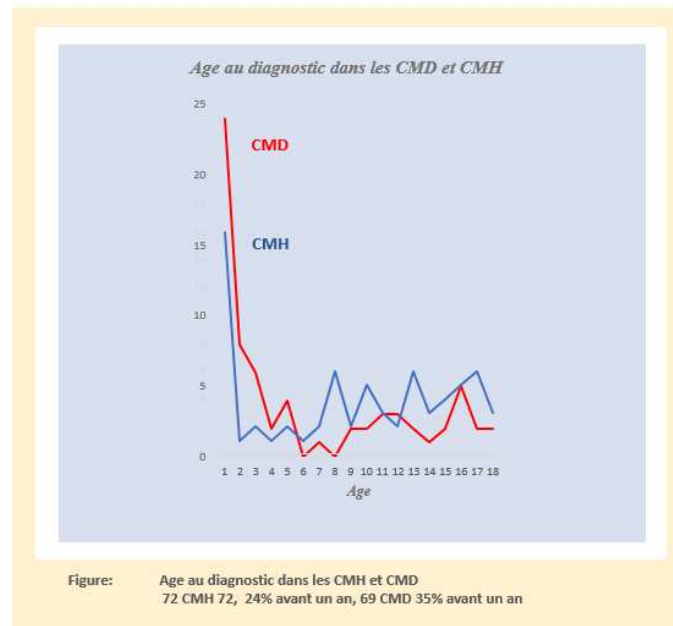
Étiologie

L'étiologie de la CMD était inconnue dans plus d'un quart des cas (26%). Elle était génétique dans 39% des cas. Dans 13% des cas la cause était sarcomérique (1 mutation de la desmoplakine, 1 mutation de la filamine, 2 mutations de la titine, 1 mutation de la troponine). Chez 8 patients (12 %) la CMD était associée à une maladie métabolique, principalement les cytopathies mitochondriales en particulier avant l'âge de 1 an (21% avant un an contre 6% après 1 an). Dans 11% des cas la découverte d'une CMD après 1 an était associée à une maladie neuromusculaire (Dystrophie musculaire de Duchenne) et dans 7% l'atteinte cardiaque s'établissait dans un contexte syndromique dont une dyskératose congénitale.

Venaient ensuite les causes plus rares, 1 fibroélastose, 3 cas de CMD associées à une tumeur (néphrome, tumeur de Wilms et phéochromocytome) et 1 liée à une hypothyroïdie congénitale.

On rapportait 2 CMD secondaires à une anomalie de naissance des coronaires (ALCAPA).

Après l'âge de 1 an, l'étiologie des CMD était dominée par les myocardites (27%).



On retrouvait un antécédent familial de CMD dans 17% des cas. Seul un cas de mort subite familial était rapporté chez une patiente suivie pour une CMD d'origine génétique sarcomérique avec mutation de la Filamine.

Mode de découverte

Les circonstances de découverte de la CMD étaient largement dominées par un tableau d'insuffisance cardiaque, retrouvé chez 43 patients (62%), insuffisance cardiaque qui était sévère dans 70% des cas avec nécessité d'une prise en charge en réanimation. 60% des patients présentant un tableau d'insuffisance cardiaque initial ont eu besoin d'un support inotrope ou vasopresseur.

La découverte était fortuite chez 15 patients (22%). 2 patients ont été diagnostiqués dans le cadre d'un dépistage familial, et 2 autres lors d'une consultation de suivi chez des patients ayant une dystrophie musculaire de Duchenne. 5 patients présentaient des douleurs thoraciques au diagnostic et 1 une syncope. Seul un patient de 16 ans a présenté une mort subite au diagnostic que l'on détaille ultérieurement.

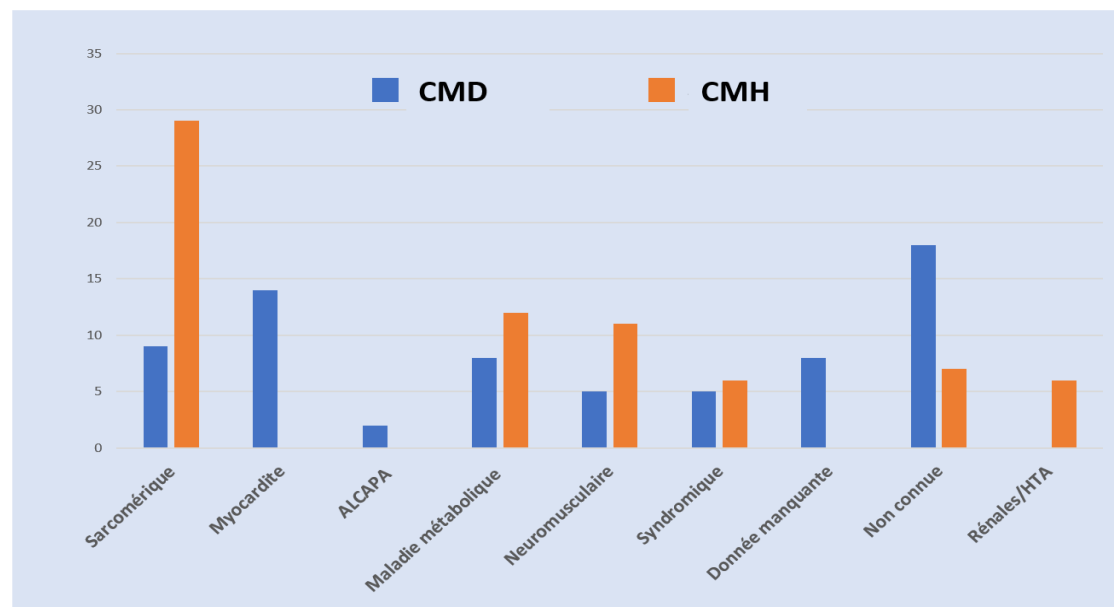


Figure: Graphique comparatif des étiologies de 69 CMD et 72 CMH pédiatriques diagnostiquées depuis 1995 en Nord-Pas-de-Calais

Paracliniques

60% des patients diagnostiqués d'une CMD avaient une FEVG à l'échographie cardiaque inférieure à 35% dont les trois quarts présentaient une dysfonction majeure avec FEVG < 20%. La FEVG moyenne était à 31% et FR à 18%. Seuls 20% avaient une fonction cardiaque normale. 17% avaient une FEVG entre 35 et 50%.

30% des patients avaient, dès le diagnostic, une dilatation majeure des cavités cardiaques à plus de 4 Z-Score. Nous estimons une DTDVG moyenne à 4,04 Z-Score.

L'IRM était réalisée au diagnostic dans la moitié des cas (50%) avec mise en évidence d'une dysfonction cardiaque dans 76% des cas.

A T12-18, seuls 15% des 48 patients vivants avaient toujours une dysfonction cardiaque majeure (FEVG < 35%).

Thérapeutique

Au niveau thérapeutique, on retrouve la mise en place d'un traitement médicamenteux dans 90% des cas dans le premier mois suivant le diagnostic. 64% des patients ont eu des diurétiques et des IEC à la prise en charge. Les Bêtabloquants avaient été introduits dans les premiers jours de la prise en charge chez 27 patients (30%) et à distance de la décompensation cardiaque initiale chez un patient sur 3. Plus de la moitié des patients (57%) avait un traitement Bêtabloqueur à 3 mois. Dans 30% des cas, de la Digoxine a été instaurée initialement et était toujours maintenue à 3 mois. 27% des patients ont eu des antiagrégants plaquettaires et 11% des Anticoagulants dans le premier mois et poursuivi durant au moins 3 mois.

Évènement

Aucun patient suivi pour une CMD n'a fait de trouble du rythme grave durant la première année de suivi. 8 patients (12%) ont eu une transplantation avec un délai moyen de survenu à 8,8 ans [0,6-28]. Lors de la première année de suivi, 4 patients (50% des transplantations) ont été transplantés et 7 autres sont décédés dans un contexte d'insuffisance cardiaque. 3 patients sont décédés de causes non cardiologiques dans le cadre de leur pathologie chronique (1 état de mal convulsif, 1 syndrome d'inhalation et 1 décompensation de maladie métabolique).

Au total, 1 enfant sur 5, porteur de CMD, est décédé ou a été transplanté dans la première année de suivi. 6 patients porteurs de CMD ont été implantés d'un DAI dont 2 en prévention secondaire. Chez les 4 autres patients, l'indication de DAI en prévention primaire a été portée sur la dysfonction cardiaque majeure. 2 ont été implantés à moins d'un an du diagnostic et les 2 autres à 6 et 26 ans du diagnostic.

Après la première année de suivi, 2 patients ont présenté un trouble du rythme grave. La première, à 21 ans du diagnostic de CMD type Fibroélastose et la seconde à 4 ans du diagnostic chez une enfant ayant un syndrome de Barth.

4 patients ont eu une greffe cardiaque à 7, 13, 14 et 27 ans du diagnostic. 2 enfants sont décédés à 4 et 5 ans dans un contexte d'insuffisance cardiaque et trois autres sont décédés de causes non cardiologiques (1 sarcome d'Ewing, 1 rejet de greffon et 1 d'insuffisance respiratoire dans un contexte de non réanimation suite aux séquelles anoxo-ichémiques de son arrêt cardio-respiratoire sur insuffisance cardiaque).

Au total, 24 patients (32%) suivis pour une CMD ont eu un évènement majeur lors du suivi de la pathologie. 14 patients (20%) dans la première année et 19 (30%) dans les 5 premières années. L'âge moyen lors de l'évènement est de 8,5 ans avec un délai moyen de survenu de l'évènement à 4,6 ans du diagnostic.

La survie sans évènement est donc de 80% à 1 an et 70% à 5 ans en sachant que le suivi moyen était de 5.8 ans.

Évènement RythmoPlus chez les CMD

Dans notre cohorte, 16 patients (7%) ont présenté le critère de jugement principal « RythmoPlus » parmi lesquels 3 patients suivis pour une CMD.

2 patients ont été diagnostiqués pour une Non-Compaction du VG. On ne rapporte aucun trouble du rythme grave, hormis dans un contexte de compensation cardiaque aigüe, chez les groupes CMR, Myocardite sans dilatation et CHND.

Dans ce sous-groupe de cardiomyopathie, un patient a présenté le CJP au diagnostic, les deux autres après plus d'un an de suivi.

1. Patient de 16 ans, sans dysfonction cardiaque, présentant une mort subite récupérée. Antécédent familial de CMD type Laminopathie avec mort subite chez le grand père. Diagnostique de CMD avec mutation de la Filamine. Il fut implanté d'une DAI sous-cutané en prévention secondaire. 2 ans plus tard il présenta un orage rythmique de FV pour lequel son DAI choqua à plusieurs reprises.
2. Patiente de 21 ans diagnostiquée à l'âge de 3 mois d'une cardiomyopathie dilatée sur fibroélastose et présentant une FV dans un contexte d'aggravation de sa dilatation VG (VG extrêmement dilaté à 68 mm pour son âge de 21 ans) avec une majoration de sa fuite mitrale qui est étiquetée de haut grade avant l'ACR sur FV. Elle fut implantée d'un DAI sous-cutané en prévention secondaire. L'étiologie de la CMD n'est toujours pas définie avec des analyses génétiques pour l'heure toutes négatives et la part hémodynamique à l'origine du trouble du rythme ventriculaire ne peut être exclue.
3. Enfant de 11 ans suivi depuis l'âge de 2 ans et demi pour une CMD dans le cadre d'une maladie métabolique. (Syndrome de Barth). Il présenta un ACR sur FV à l'âge de 11 ans. Ce patient ne fut pas implanté d'un DAI à cause de lésions anoxo-ischémique sévères secondaire à son ACR, et décéda 9 mois plus tard des complications de son atteinte neurologique.

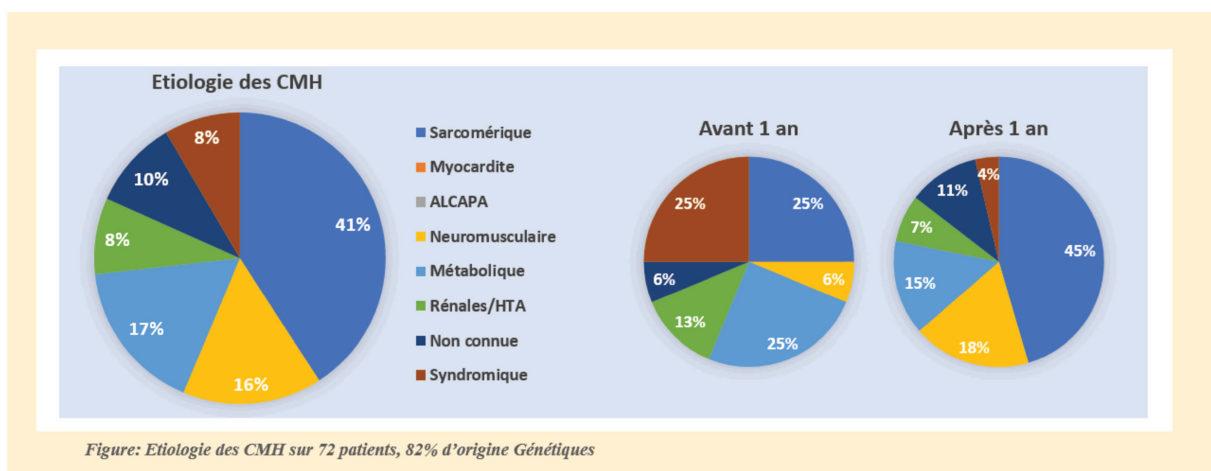
d) Chez les CMH

Dans la littérature l'étiologie des CMH varie en fonction de l'âge au diagnostic. Nous avons mis le seuil de 1 an pour créer deux catégories. 82% des CMH sont d'origines génétiques comprenant les atteintes sarcomériques, métaboliques, neuromusculaires et syndromiques. Avant l'âge d'1 an, l'étiologie de la CMH est majoritairement métabolique ou syndromique dans 50% des cas. Après l'âge de 1 an, la cause sarcomérique représente près de la moitié des étiologies (45%).

Étiologie

On rapporte 58 CMH d'origine génétique (82%) dont la moitié s'intègrent dans le cadre d'une CMH familiale. Parmi ces 29 patients, un tiers avait un antécédent familial de mort subite.

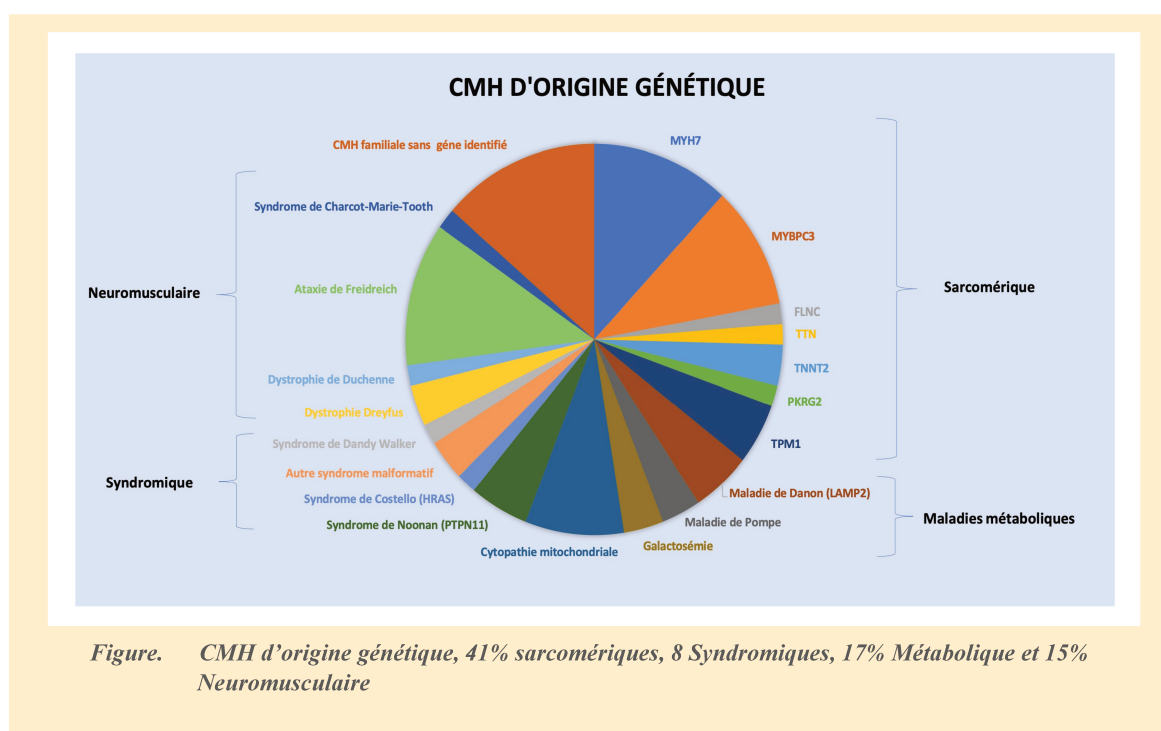
Parmi les 21 patients (30%) porteurs d'une mutation génétique d'origine sarcomérique : 7 présentaient une mutation dans MYH7, 6 une mutation dans MYBPC3 isolée ou associée à d'autres mutations, 3 une mutation dans TPM1. Les autres mutations retrouvées étaient TNNT2, TTN ou encore FLNC et PKRG2. 8 patients suivis pour CMH dans un cadre d'atteinte familiale n'ont pas eu d'identification de gènes.



On rapporte 12 patients ayant une maladie métabolique, dont 5 ayant une glycogénose. Parmi eux, 3 avaient une maladie de Danon (Glycogénose de type II, mutation LAMP2) et 2 une maladie de Pompe. 5 avaient une maladie mitochondriale type cytopathie et 2 une Galactosémie congénitale.

6 patients présentaient un syndrome malformatif ; 3 avec un syndrome de Noonan (mutation PTPN11), 1 patient avait un syndrome de Costello (mutation HRAS), 1 un Syndrome de Dandy-Walker et les 2 autres des syndromes non étiquetés.

Parmi les 11 patients ayant une CMH associée à une maladie neuromusculaire, 7 présentaient une Ataxie de Friedreich, 2 une dystrophie d'Emery-Dreifuss, 1 une dystrophie musculaire de Duchenne et le dernier un syndrome de Charcot-Marie-Tooth.



Parmi les étiologies plus rares de CMH on décrit les HTA dans un contexte insuffisance rénale, atrophie ou de greffe rénale et un cas de CMH dans un cas d'une anémie chronique.

Aucune CMH n'avait pour origine une anomalie de naissance des coronaires ou une myocardite.

Mode de découverte

Les circonstances de découverte de la CMH étaient dans 64% des cas une découverte fortuite lors d'une consultation de suivi d'une pathologie chronique (maladie neuromusculaire, maladie métabolique ou rénale) ou consultation motivée par la présence d'un souffle à l'auscultation cardiaque (7%). Dans 13% des cas le diagnostic a été porté lors d'une consultation s'inscrivant dans le cadre d'un dépistage familial de CMH sarcomérique, 7 patients (11%) ont été diagnostiqués à la suite d'un trouble du rythme grave (TV soutenue ou mort subite). 5 patients (7%) ont été dépistés suite à une syncope. Seuls 4 patients présentaient une insuffisance cardiaque au diagnostic avec des dysfonctions VG légères à modérées. Aucun patient n'a présenté de douleur thoracique au diagnostic.

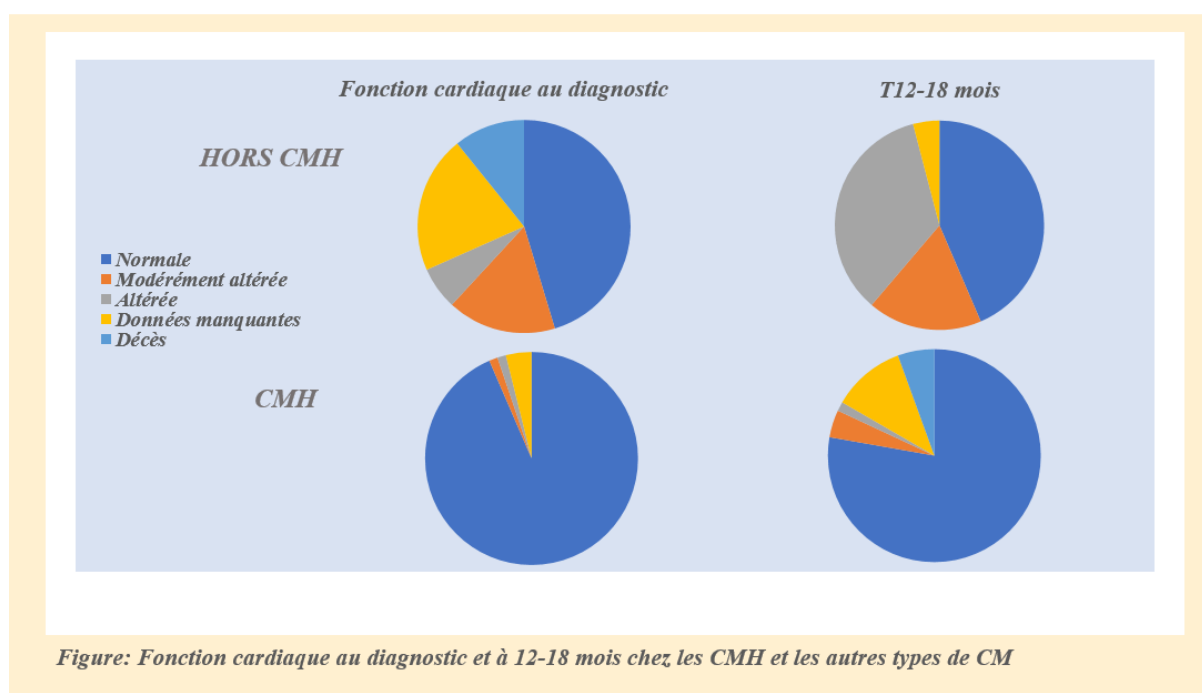
Paraclinique

Au niveau échographique, la fonction cardiaque était normale au diagnostic ($FEVG > 50\%$) chez tous les patients vivants, hormis chez les 4 patients dont la découverte de CMH a été faite sur des signes d'insuffisance cardiaque.

70% des patients avaient un Z-Score du SIV au diagnostic supérieur à 4 et 20% avaient un gradient intra-ventriculaire significatif (> 30 mmHg).

Autres examens paracliniques : 40% des patients ont eu une IRM suite au diagnostic et 20% une seconde lors du suivi.

Dans les CMH, la fonction cardiaque au diagnostic était normale dans plus de 94% des cas contre seulement 41% dans les autres cardiomyopathies. On remarque une altération franche de la fonction cardiaque dans la première année de suivi dans les cardiomyopathies (hors CMH) avec 53% des patients ayant une fonction cardiaque $< 50\%$ de FEVG.



Thérapeutique

Dans notre population de CMH, 40% ont eu un traitement médicamenteux à la prise en charge. Seul 1 a nécessité des amines, 1 de la Digoxine, 2 des IEC, 6 de l'Aldactone. Les patients ayant eu ces thérapeutiques sont ceux dont le diagnostic a été porté sur le tableau de décompensation cardiaque. Les Bêtabloquants ont été instaurés chez 22 patients (32%) dans le premier mois et chez 28 patients (40%) dans les 3 premiers mois. Aucun patient n'a bénéficié de Cordarone. Seuls 2 patients ont eu une anticoagulation ou une anti-agrégation dans les 3 mois suivants le diagnostic.

Évènement

38% des patients diagnostiqués d'une CMH ont bénéficié d'une pose de DAI après diagnostic ou lors de leur suivi. 11 patients (16%) ont eu une pose de DAI lors de la première année dont 5 en prévention secondaire. 5 étaient posés en endocavitaire, 5 en sous-cutanée et 1 en épiscavitaire. 15 patients (22%) ont été implantés après la première année, seul un en prévention secondaire. Ils étaient implantés en épiscavitaire pour 4 d'entre eux, 1 en endocavitaire et 7 en

sous-cutanée. Le délai moyen de pose par rapport au diagnostic est de 4,8 ans [0-26]. Aucun patient suivi pour CMH n'a été transplanté durant sa première année de suivi mais 10 (15%) l'ont été par la suite avec un délai moyen de 12 ans [3,8-22].

33% des patients ont eu un « évènement » majeur lors du suivi, défini par la survenue d'un trouble du rythme grave, d'une transplantation cardiaque ou du décès. On note un délai d'apparition de l'« évènement » à 7,5 ans [0-23] pour un âge moyen de 12 ans. La survie sans « évènement » à 1 an est de 88% et 82% à 5 ans.

Notre durée moyenne de suivi dans cette population est de 8 ans.

Évènement RythmoPlus chez les CMH

Dans les CMH, 11 patients (15%) ont fait un évènement rythmique grave dont 72% au diagnostic. Ils sont présentés selon un âge croissant :

1. Enfant de 6 ans, antécédent familial de CMH sarcomérique (mutation Troponine T), TV au diagnostic choqué par le SAMU, implanté d'un DAI endocavitaire, transplanté 7 ans plus tard pour dysfonction cardiaque majeure et décédé à 4 ans de la greffe.
2. Patient de 11 ans, contexte de CMH familiale sarcomérique (mutation TPM1) découverte lors d'un épisode de FV compliqué d'un ACR récupéré et implanté d'un DAI endocavitaire en prévention secondaire
3. Patient de 12 ans présentant une mort subite récupérée au diagnostic et implanté secondairement d'un DAI épicardique. L'étiologie de sa cardiomyopathie est toujours inconnue à ce jour.
4. Patiente de 13 ans, CMH d'étiologie inconnue, sans antécédents familiaux, avec mort subite au diagnostic et implanté d'un DAI endocavitaire en prévention secondaire sans récurrence rythmique depuis.

5. Patient de 14 ans sans antécédent familial, TV et arrêt cardio respiratoire au diagnostic, diagnostic de CMH sarcomérique (mutation MYBPC3, FLNC). 2 mois plus tard le patient décédait suite aux complications de son ACR.
6. Patient de 15 ans présentant une mort subite à l'effort. Frère jumeau dépisté secondairement d'une CMH d'origine neuromusculaire (dystrophie d'Emery-Dreifuss avec mutation FHL1)
7. Patiente de 16 ans sans antécédent familial, suivie depuis la période néonatale pour une CMH d'étiologie inconnue, présentant un ACR sur FV récupéré, conduisant à une transplantation cardiaque en urgence devant la persistance d'une TV rapide.
8. Patiente de 17 ans, diagnostic à l'autopsie d'une CMH réalisé suite une mort subite non récupérée. Sœur jumelle porteuse d'une CMH génétique sarcomérique.
9. Patiente de 17 ans, sœur jumelle de la patiente 8 ; diagnostiquée suite au décès de sa sœur jumelle d'une CMH génétique sarcomérique avec mutation MYBPC3 et SCM5A, implantée d'un DAI sous-cutané en prévention primaire. Elle présenta 9 mois plus tard un orage rythmique avec fibrillation ventriculaire pour lequel son DAI choqua.
10. Patient de 17 ans présentant une TV soutenue avec ACR récupérée, amenant à la découverte d'une CMH génétique (maladie de Danon, mutation LAMP2), implanté d'un DAI endocavitaire en prévention secondaire et transplanté 3 ans plus tard pour dysfonction cardiaque terminale.
11. Patient de 17 ans, suivi depuis l'âge de 13 ans pour une CMH sarcomérique (Mutation MHY7) sans dysfonction cardiaque, sans syncope ni TVNS. SIV à 30 mm à la dernière échographie cardiaque. MS subite récupérée avec pose d'un DAI en prévention secondaire.

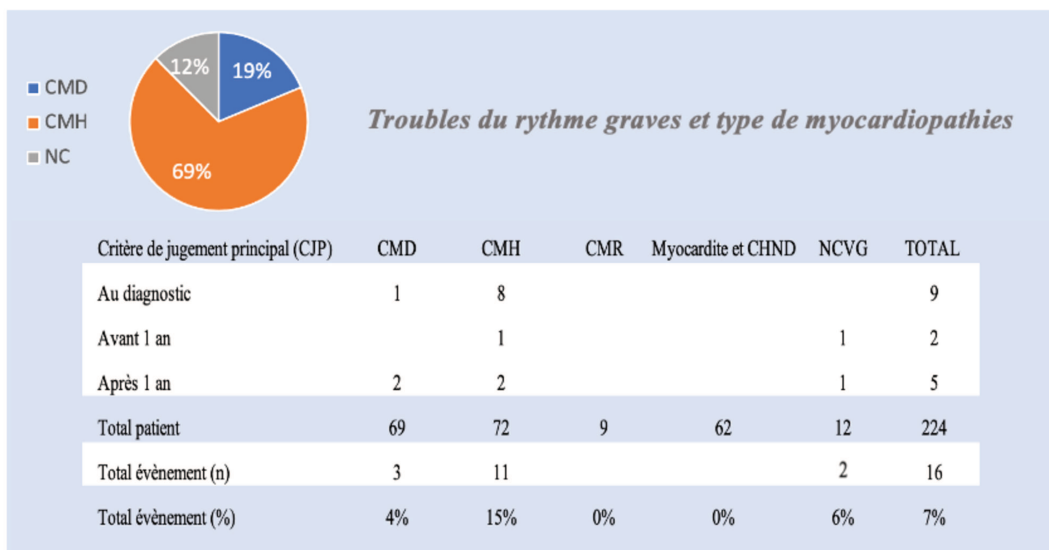


Figure: Critère de jugement principale de notre étude: les troubles du rythme graves des CM

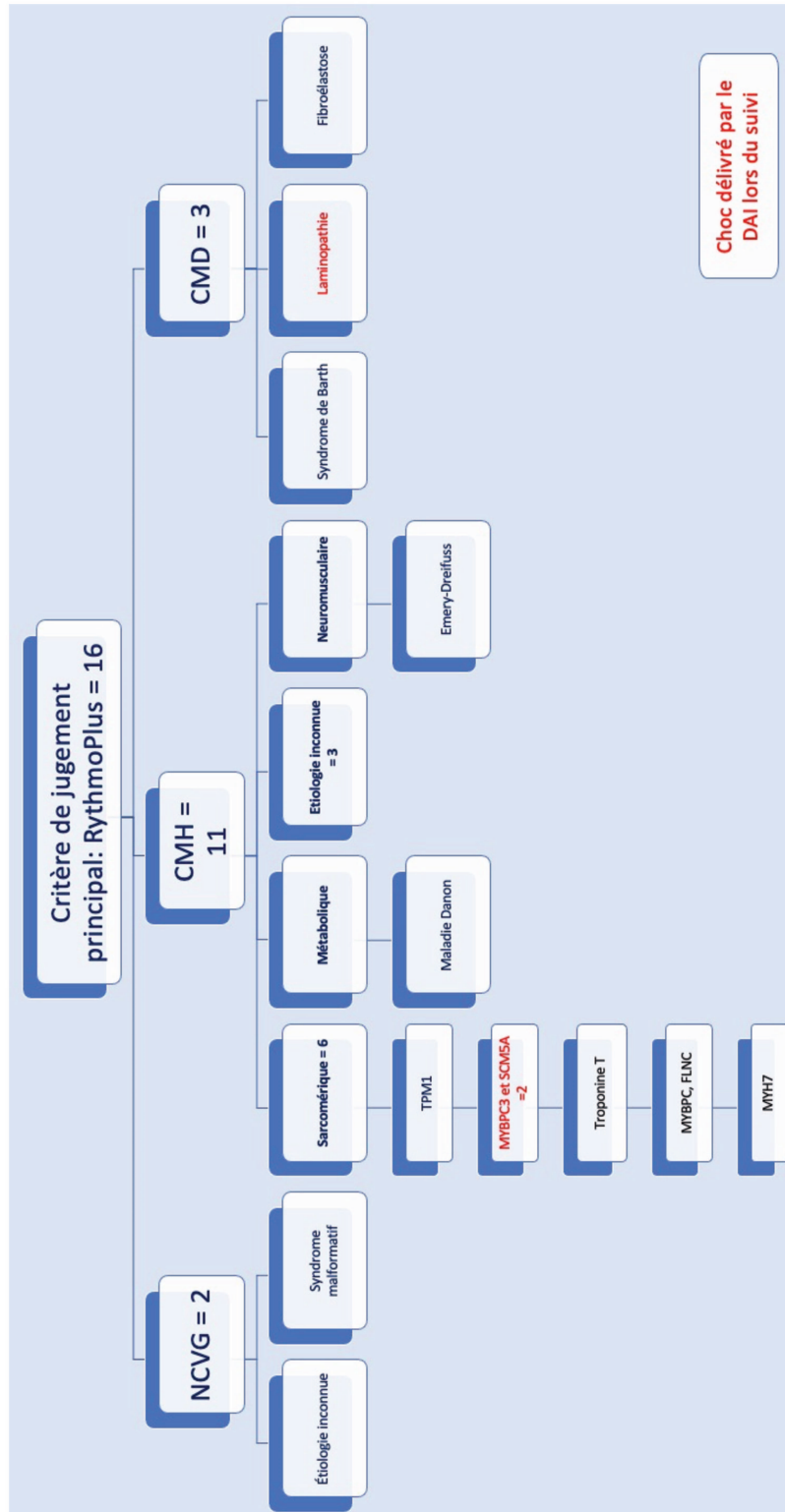


Figure: Les troubles du rythmes graves dans les différents types de myocardiopathies de l'enfant. 16 événements RythmoPlus, 11 (15%) chez les CMH. 3 patients suivi pour CMD donc une Laminopathie, un syndrome de Barth et une fibroélastose en décompensation cardiaque aigue.

3) Analyses univariées : recherche de facteurs associés au risque d'évènement « RythmoPlus » dans la CMH

Les analyses multivariées n'étaient pas réalisables compte tenu du faible nombre d'évènement. Concernant les analyses univariées, l'âge au diagnostic dans les CMH était statistiquement significatif ($p=0.024$) avec un Hazard Ratio à 1,109 [IC95% à 1.014-1,2]. Ceci signifie que le risque d'avoir un évènement RythmoPlus augmente de 1.1% par an. Un âge au diagnostic supérieur à 9 ans augmente de 5,3 fois le risque rythmique. Le risque rythmique avant 9 ans est donc très faible. La présence d'un HCM Risk-Kids supérieur à 6% était fortement significatif avec un HR à 6.288 [1.42-27] ($p=0.015$). Ceci signifie que le risque de mort subite est 6 fois plus important chez les patients ayant un score $> 6\%$ que ceux ayant un score $< 6\%$. Par contre, la présence d'un score HCM Risk-kids supérieur à 4% n'était pas associé significativement à l'évènement RythmoPlus ($p=0.146$) [IC95% à 0.58-38]. Il est à noter que le HCM Risk-Kids était calculé en moyenne à 6.2% dans notre population.

La présence d'antécédents familiaux de cardiopathie héréditaire n'était pas associée de manière significative à l'évènement RythmoPlus avec un HR à 1,89 [0.61-5,8] tout comme le bêtabloquant dans les 3 premiers mois de suivi (HR à 0.474 [0.13-1,7]).

La présence d'une mutation génétique sarcomérique ne ressortait pas de manière significative ($p=0.059$) mais on notait une forte tendance avec un HR à 3,02 [0.95-9,5].

L'analyse univariée n'avait pas pu être réalisée sur la FEVG au diagnostic $\leq 35\%$ compte tenu de l'absence d'évènement RythmoPlus dans ce groupe-là. Il en est de même pour la dilatation OG > 2 Z-Score au diagnostic. La présence d'un gradient intra-VG significatif (> 30 mmHg) au diagnostic n'était retrouvé que chez 12 patients. Seul 1 a présenté un évènement RythmoPlus. L'analyse univariée n'était pas faisable non plus pour les TVNS lors du suivi et

les syncopes inexpliquées en raison du trop faible nombre de données. L'épaisseur moyenne du septum > 6 Z-Score était retrouvée dans un pourcentage identique dans le groupe RythmoPlus (67%) et RythmoMoins (66%).

Analyse comparative RythmoPlus vs RythmoMoins dans les CMH		CMH = 77				
	RythmoPlus	RythmoMoins	Hazard Ratio	95% HR Confidence Limits	Pr > ChiSq	
Age au diagnostic	"	"	1.109	[1.014-1.2]	0.024	
Age au diagnostic > 9 ans (âge moyen au diagnostic de la sous population)	9/11	31/66	47%	[1.25-22]	0.023	
ATCD familial de cardiomyopathie	6/11	26/66	39%	[0.61-5.8]	0.27	
Mutation Génétique sarcomérique	6/11	17/66	26%	[0.95-9.5]	0.059	
FEVG ≤ 35% au diagnostic	0/9	1/65	2%			
Épaisseur moyenne du septum > 6 Z-Score	6/9	35/53	66%			
Présence d'un gradient intra-VG au diagnostic	1/9	11/66	17%			
Dilatation OG > 2 Z-score au diagnostic	0/9	12/66	18%			
TVNS lors du suivi	0/9	12/65	18%			
Syncope inexpliquée	0/9	1/66	2%			
Score HCM Risk-kids ≥ 4% au diagnostic	8/9	35/56	63%	[0.58-38]	0.146	
Score HCM Risk-kids ≥ 6% au diagnostic	7/9	19/56	34%	[1.42-27]	0.015	
Prise de Bêta-bloquants dans les 3 premiers mois suivant le diagnostic	2/9	29/62	47%	[0.13-1.7]	0.265	

NR : Non réalisable

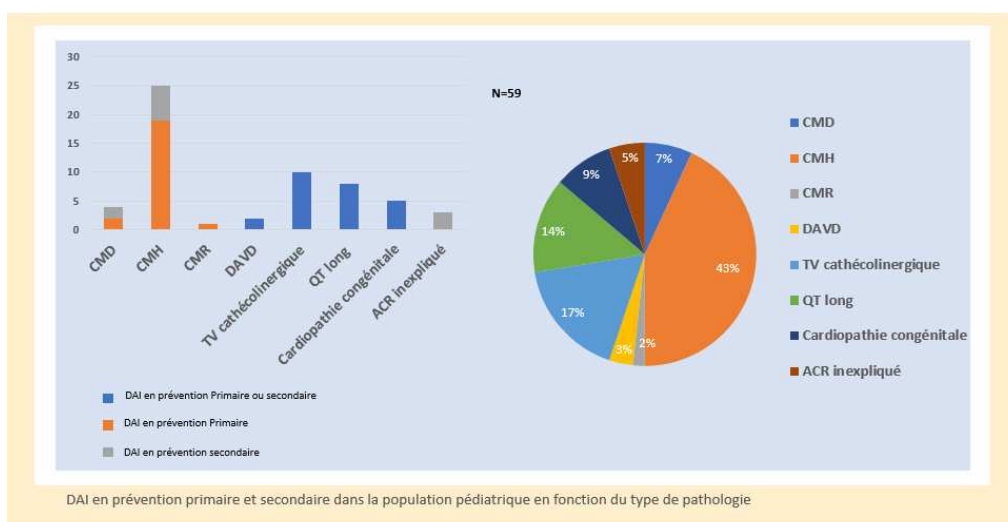
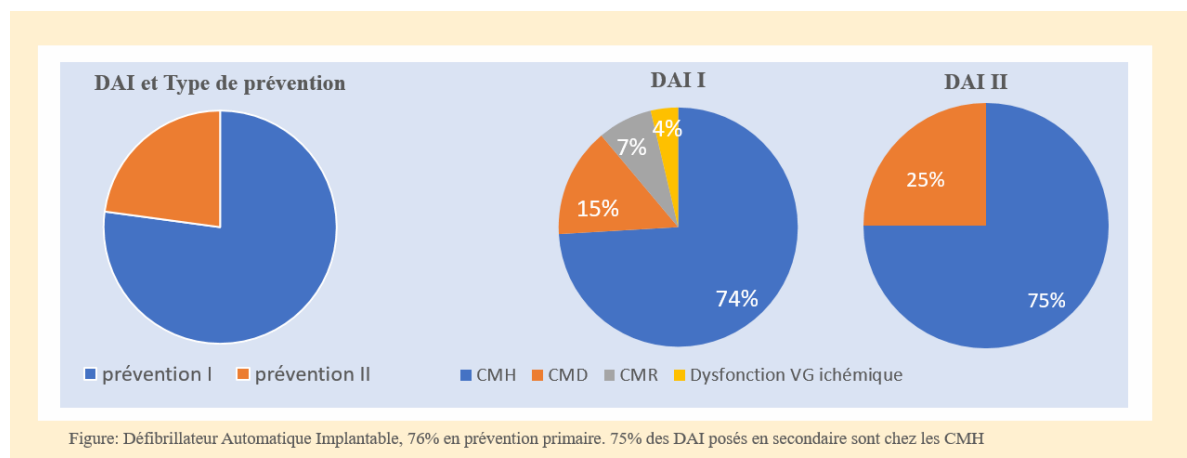
NR : Non réalisable

Figure: Analyse comparative de la présence ou de l'absence d'évènement RythmoPlus dans les CMH.
Analyse univarié : Comparaison de la survie sans évènement RythmoPlus avec le décès ou la transplantation en évènement concurrent chez les patients suivi pour CMH.

4) Défibrillateur Automatique Implantable

Sur 10 années de recueil, on rapporte 60 implantations de DAI dans la population pédiatrique sur la région. Les cardiomyopathies représentent 55% des indications. 14% sont implantés dans le cadre d'un syndrome du QT long et 17% pour des TV catécholergiques. Les cardiopathies congénitales ne représentent qu'un faible pourcentage (9%) des implantations. 5% des implantations sont faite suite à une mort subite chez un patient sans anomalie de fonction ou de structure cardiaque ni trouble rythmique retrouvée.

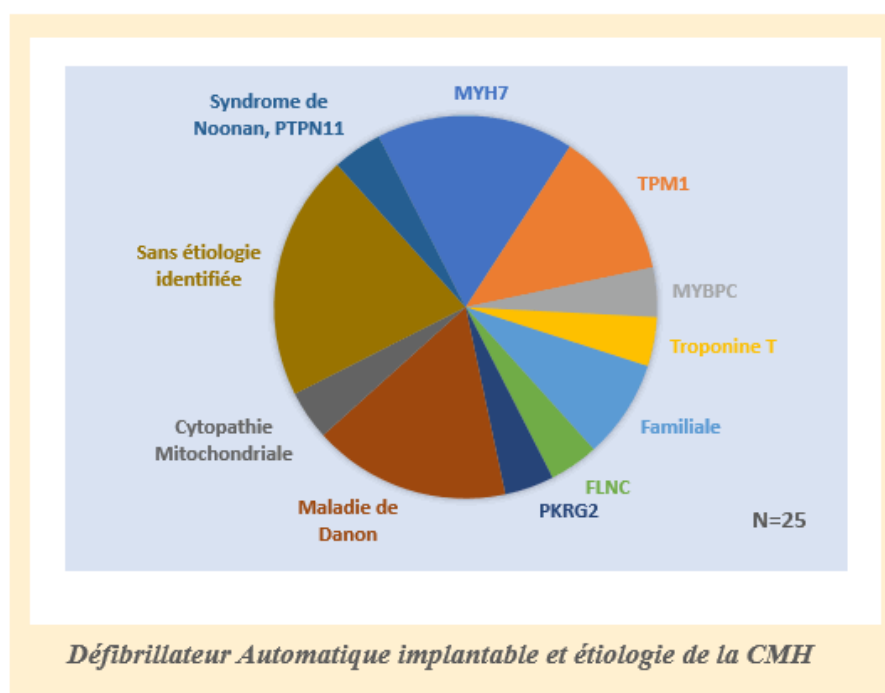
Chez les patients suivis pour une cardiomyopathie, 35 patients (16%) ont été implantés d'un DAI au cours de leur suivi dont les trois quarts en prévention primaire. 42% étaient implantés dans la première année suivant le diagnostic. L'âge moyen d'implantation était de 13 ans.



74% des DAI implantés en prévention primaire se faisaient chez les patients suivis pour une CMH et 15% chez les CMD. Toutes les implantations de DAI en prévention primaire chez les CMD étaient réalisées pour dysfonction cardiaque sévère malgré un traitement médicamenteux optimal. Chez les CMH l'indication d'implantation était la présence de facteurs risques de troubles du rythme graves sauf dans un cas où le DAI était implanté chez une patiente dont la sœur jumelle avait fait une mort subite.

62% des DAI implantés en prévention secondaire l'ont été suite aux troubles du rythme grave au diagnostic de cardiomyopathie type CMH.

6 des 8 patients implantés d'un DAI en prévention secondaire avaient une CMH. Les 2 autres avaient une CMD, un type Laminopathie, l'autre type Fibroélastose.



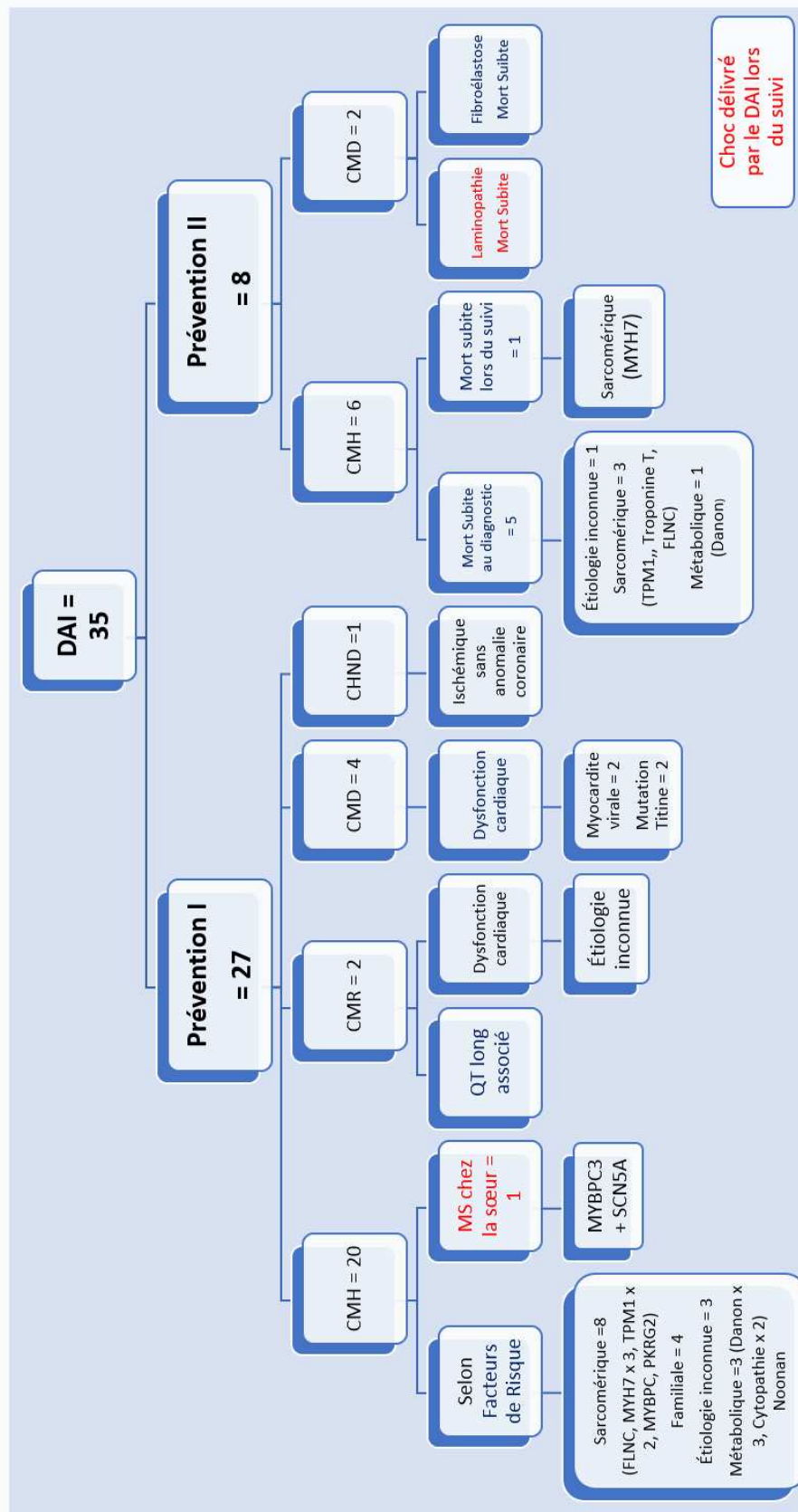


Figure: Défibrillateur automatiques implantables dans notre population pédiatrique

5) Score de risque rythmique dans la CMH pédiatrique : Calcul du HCM Risk-Kids

Dans notre cohorte, sur 77 patients suivi pour CMH ou Type secondaire CMH, nous avons pu calculer le HCM Risk-Kids (score prédictif du risque de mort subite à 5 ans dans la population de CMH pédiatrique) pour 65 d'en eux (85%).

Le calcul du score moyen dans notre population est de 6,2% [1,8 ; 18]. En se basant sur les mesures échographiques à T12-18 mois du diagnostic, ce même score augmente à 7,5% à 18 mois du diagnostic de la pathologie.

93% des patients avaient une différence de risque comprise entre 5 et -5% entre la première échographie et celle à T12-18 mois.

Évènement RythmoPlus

Chez les 11 CMH ayant présenté un évènement RythmoPlus, 9 ont eu une échographie au diagnostic (2 ont présenté une mort subite non récupérée et n'ont donc pas eu d'échographie cardiaque). Chez ces 9 patients, le score du HCM Risk-kids était de 8,5% à la première échographie et de 13,8% à T12-18 du diagnostic. Tous avaient un Score au-dessus du seuil de 4% sauf 1 patient porteur de CMH sarcomérique avec mutation du gène de la Troponine T,

Le délai d'apparition de l'évènement était à 5,8 ans [0,9-10,9] pour 95% des patients avec un âge moyen de 13,5 ans [9-18 ans].

Nous avons réalisé les tests diagnostiques de l'HCM Risk-Kids avec des seuils de positivité de 4% et 6%. Nous avons un suivi médian de 5,9 ans. Nous avons pu calculer le Score chez 65 patients (84%) sur les 77 patients suivis pour CMH (ou forme mixte CMR/CMH et NCVG/CMH). Parmi les 12 patients chez qui nous n'avons pas pu calculer le Score, 10 patients n'avaient pas de données échographiques renseignées au diagnostic et 2 autres patients avaient

présenté une mort subite non récupérée au diagnostic et n'ont donc pas eu d'échographie cardiaque.

Sur ces 65 patients, 43 avaient un score $\geq 4\%$. Parmi ceux-ci, 8 avaient présenté l'évènement RythmoPlus. Un patient avec un score de 2,1% avait présenté l'évènement RythmoPlus au diagnostic à l'âge de 6 ans. L'origine de sa CMH était une mutation de la Troponine. Ces résultats permettent d'estimer une sensibilité du test à 89% et une spécificité à 37% pour un score seuil de 4%

Si l'on met un seuil de positivité à 6%, la sensibilité du test diminue légèrement à 77% mais la spécificité augmente à 66%.

La valeur prédictive négative (VPN) du test est de 95% pour les 2 seuils. La VPP est de 18% pour un score supérieur ou égal à 4%, et de 27% pour un score supérieur ou égal à 6%. Ceci signifie que si nous implantions tous les patients avec un Score HCM Risk-Kids supérieur ou égal à 4%, 43 patients (soit 66% de notre population de CMH avec un HCM risk-Kids calculable) devraient être implantés d'un DAI en prévention primaire suite au diagnostic (âge médian de 9,5 ans) pour éviter 8 évènements RythmoPlus à l'âge moyen de 14,6 ans. En prenant ce seuil de 4%, le nombre de sujet à traiter serait de 7,7 patients (utilisation de la formule : $1/[VPP-(1-VPN)]$).

Si nous prenons un score seuil de 6%, il aurait fallu 26 implantations de DAI pour sauver 7 patients (ou implanter 40% des patients). Le nombre de sujets à traiter serait de 4,5 patients.

HCM Risk-Kids Score		Évènement RythmoPlus		Total	Sensibilité 89% Spécificité 37% VPP 18% VPN 95%
		Négatif	Positif		
Seuil > 4 %	Négatif	21	1	22	
	Positif	35	8	43	
		56	9	65	
		Négatif	Positif		Sensibilité 77% Spécificité 66% VPP 27% VPN 95%
Seuil > 6 %	Négatif	37	2	39	
	Positif	19	7	26	
		56	9	65	
Total		56	9	65	

Figure: Tests statistiques du HCM Risk Kids Score appliqués à notre population de CMH (n=65) avec les seuils de 4 ou 6%. Valeur prédictive positive de 18% pour un score $\geq 4\%$. Suivi médian à 5,9 ans

CMH 72 + 5 = 77		RythmoPlus = 11		RythmoMoins = 66		
Score calculé = 65	Au diagnostic		à T12-18 mois		à T12-18 mois	
	9/11	7/11	56/66	34/56		
Score moyen	8,5%	15,8%	4,8 % [0,9-18]	5,3% [1,2-14,5]		
Remarques	2 DCD, MS au diagnostic		1 FV et 1 MS au diagnostic, CMH d'étiologie inconnue		2 DCD avant T12/18, 2 avec moins de 12 mois de recul	
	Durée suivi moyen de 8,1 ans		30/56 (53%) durée suivi < 5 ans			
<u>Seuil Score</u>						
> 4 %	8/9 (89%)	5/7 (71%)	26/56 (46%)	20/34 (59%)		
> 6%	7/9 (78%)	5/7 (71%)	16/56 (28%)	12/34 (35%)		
> 8 %	5/9 (55%)	5/7 (71%)	10/56 (18%)	6/34 (17%)		

Figure: Score de risque HCM Risk-Kids appliqué chez 65 CMH. Score de risque de 8,5% dans le groupe évènement RythmoPlus contre 4,8% dans le groupe RythmoMoins

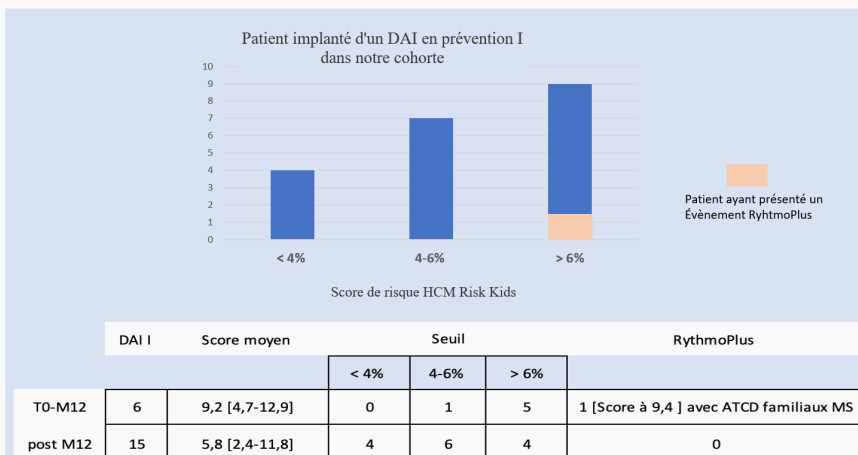


Figure: Score de risque HCM Risk Kids appliqué aux 21 patient implantés d'un DAI en prévention I de notre centre, dans la première année de suivi (T0-M12) ou après la première année de suivi (post M12). 9 patients avec un score supérieur ou égale à 6%, 1 évènement RythmoPlus. Suivi médian de 8 ans.

Nous avons voulu appliquer le Score HCM Risk-Kids à notre population de patients suivis pour CMH et implantés d'un DAI en prévention primaire sur les 10 dernières années. 21 patients ont été implantés à 15,3 ans d'âge médian, à 3 ans du diagnostic de leur pathologie en moyenne. 4 patients (20%) avaient un score inférieur à 4%, 7 (34%) un score entre 4 et 6% et 9 (43%) un score supérieur ou égal à 6%. Parmi ces 21 patients, seule une patiente a présenté un évènement RythmoPlus lors du suivi. Son DAI ayant été implanté suite au décès par mort subite de sa sœur à l'âge de 17 ans. Son score HCM Risk-Kids était de 9,4% au diagnostic fait lors dans le cadre du dépistage familial. Son DAI a choqué à 9 mois de l'implantation à l'âge de 18 ans.

20 patients ont été implantés d'un DAI en prévention primaire dans les CMH. Nous présentons leurs caractéristiques ainsi que les indications d'implantation chez 15 patients.

Causes d'implantation DAI en prévention Primaire dans les CMH							
Patient	SIV (mm)	Fonction VG	Trouble du Rythme	Grad	TA	Famille	IRM
1	30	diminuée	Pas de TdR	60			
2	23				diminution effort		
3	26	Normale		120			
4	30		Pas de TdR			CMH	
5	6 DS		Pas de TdR		diminution effort	TV	
6	6 DS			77	diminution effort	MS	
7	18		Syncope				
8	33		Pas de TdR				Fibrose IRM
9	30		Pas de TdR			MS	Fibrose IRM
10	18	Normale	Pas de TdR / QT long				Fibrose IRM
11		diminuée	TVNS				
12	30				Absence d'élévation TA effort	CMH	
13	27			224			
14	23		TVNS				Fibrose IRM
15						MS sœur	

Figure: Causes de l'indication de DAI en prévention primaire chez 15 CMH de l'enfant.

IV. Discussion

1) Intérêt et force de l'étude

Notre recueil, multicentrique sur la région Nord-Pas-de-Calais a permis la constitution d'une cohorte représentative et quasiment exhaustive des patients diagnostiqués et suivis pour une myocardiopathie sur les 10 dernières années dans cette zone géographique. Compte-tenu de l'absence de publication française sur le sujet, ceci permet d'établir une première cohorte française sur cette pathologie de l'enfant, avec l'intérêt de suivre l'évolution de ces patients afin d'identifier d'autres éléments prédictifs de mauvaise évolution et d'affiner les scores de risque.

2) Littératures

a) Cohorte de CMD

Comparaison par rapport à la littérature et étude de la survie

Dans notre étude, le diagnostic de CMD est porté en moyenne à 3,5 ans, et avant l'âge d'un an dans 37% des cas. Nous retrouvons dans notre cohorte un tableau de défaillance cardiaque chez 60% des CMD au diagnostic et 15% des CMH. Comparativement, Lee et al. dans Circulation 2017 rapportent une symptomatologie d'insuffisance cardiaque au diagnostic dans 75 à 80 % des CMD contre seulement 20% des CMH du nourrisson et 4% chez les sujets âgés de plus de 1 an.

Au niveau thérapeutique Towbin et al. notaient au diagnostic l'utilisation à 82% de diurétiques et 64% d'IEC dans les CMD. Dans notre cohorte on avait respectivement 70 et 64% pour les IEC et les diurétiques, 38% d'antiarythmiques, 15% de carnitine, 19% d'anti-thrombotiques et 16% d'amines. Comme dans les études sur le sujet, nous rapportons une utilisation importante des Bêtabloquants avec 30% des patients sous ce traitement après le diagnostic de CMD.

La survie sans évènement (mort subite récupérée ou transplantation cardiaque) est de 70% à 5 ans, ce qui est très proche de ce qu'on trouve dans la littérature. En effet, dans la cohorte de Towbin et al.(4), (JAMA 2006), le diagnostic de CMD est porté à l'âge médian de 1,5 ans, et 40% des diagnostics sont portés avant l'âge d'un an. Dans leur publication, la survie était de 57 % à 5 ans chez les patients neuromusculaires (avec de nombreux décès non cardiologiques), 90% à 5 ans dans le groupe myocardite, 83% chez les patients porteurs d'une maladie métabolique et 94% à 5 ans chez les CMD familiales avec 48% de transplantation à 5 ans. Les auteurs soulignent comme facteurs de risques de décès et de transplantation (en excluant des patients neuromusculaire et métabolique), l'âge au diagnostic, avec un risque doublé après 6 ans et l'étiologie avec de la CMD avec l'absence d'étiologie retrouvé augmentant de 50% le risque. L'insuffisance cardiaque au diagnostic multiplie par 4 le risque de décès ou de transplantation cardiaque dans la première année.

Sur la cohorte de 81 patients de Dimas et al. Dans l'American Journal of cardiology en 2009, 20 patients ont été transplantés et 17 autres sont décédés de cause cardiaque.

Dans l'étude de Pahl et al. de 2012, l'âge au diagnostic était de 5,3 ans en moyenne. Le taux de décès était de 15,5% (avec une durée de suivi moyenne à 2,6 ans). L'âge au diagnostic était de 5,3 ans en moyenne. Le taux de décès était de 15,5% (avec une durée de suivie moyenne à 2,6 ans)

Cohorte de CMD : risque rythmique

Dans notre cohorte de 69 CMD, dont le suivi médian était de 3,5 années, nous n'avons recueilli que 3 événements Rythmoplus (soit 4.3%) :

- l'un dans un contexte de laminopathie (pathologie bien connue pour donner des troubles du rythme cardiaque grave, seule cardiopathie dilatée pour laquelle il existe une indication de défibrillateur en prévention primaire dès le diagnostic génétique posé et

lorsqu'il existe au moins un facteur de risque parmi : TVNS au holter, FEVG $\leq 45\%$ au diagnostic, sexe masculin et mutation non faux-sens). (17)

- la deuxième dans un contexte de syndrome de Barth. L'équipe de Spencer et al. a publié dans *Pediatrics* en 2006 (18) un article sur les troubles du rythme dans les Syndromes de Barth. Cette maladie métabolique est liée à une mutation du gène TAZ sur le chromosome X qui engendre un défaut de synthèse de cardiolipine et phospholipide. (19) Ce défaut de synthèse conduit à l'absence de cardioprotection locale du myocarde, source de troubles du rythme ventriculaire. Le décès chez ces patients est plus souvent d'origine métabolique par acidose métabolique lactique sévère. Le risque rythmique est connu mais peu décrit dans la littérature, même si les revues recommandent un suivi échocardiographique et un holter ECG annuel. (20)
- il est difficile de conclure sur l'étiologie précise de la mort subite récupérée présentée par la dernière patiente chez laquelle la composante hémodynamique avec l'importante fuite mitrale semble avoir joué le rôle principal.

Cette information amenée par notre cohorte de CMD est donc importante : il ne paraît pas y avoir de risque de mort subite dans la cardiopathie dilatée à coronaires saines, hors laminopathie. Une précaution doit être prise concernant le syndrome de Barth dont le risque rythmique reste difficile à estimer devant la rareté de la cardiopathie.

L'indication de défibrillateur en prévention primaire de la mort subite dans la cardiopathie dilatée à coronaires saines est déjà largement sujet à débat dans la population adulte. En effet, si les recommandations sont claires sur l'implantation d'un DAI en prévention primaire dans les CMD d'origine ischémique, elles sont nettement plus controversées dans les myocardiopathies dilatées à coronaires saines depuis l'arrivée de la resynchronisation (21) mise en avant dans l'étude COMPANION où l'on ne retrouve pas de différence significative entre

le groupe de patient CRT-P et le groupe CRT-D (Cardiac Resynchronization therapy-Pacemaker/Defibrillator). (22) Dans la CMD à coronaire saine de l'adulte, l'identification de facteurs de risques de troubles du rythme graves permet d'affiner le risque rythmique à l'échelle individuelle [DEFINITE]. (23)

Il n'existe actuellement aucun critère établi pour l'implantation d'un DAI en prévention primaire de la mort subite dans les CMD de l'enfant.

Towbin et al.(4), (JAMA 2006) ont repris la cohorte PCMR (Pediatric Cardiomyopathy Registry) issue du même recueil rétrospectif de 1996 à 2003 sur les deux régions des États-Unis décrit par Lipshultz et al (24). Ils ont ajouté les données fournies par 39 autres centres à travers les USA entre 1990 et 1995 pour établir une cohorte de 1426 enfants porteurs de CMD. Aucune donnée sur les DAI n'est rapportée. Les auteurs rapportent 89 morts subites familiales (9%) ainsi que 27 patients présentant une arythmie (3%) mais ne détaillent pas ces résultats. Nous n'avons aucune information sur le type de CMD ni le type d'arythmie.

En 2006, Daubeney et al.(25) ont étudié dans *Circulation* les mêmes paramètres que Towbin et son équipe mais en Australie avec un recueil rétrospectif entre 1987 et 1996. Leur cohorte NACCS issue de 21 centres hospitaliers a permis un recueil de 184 enfants de moins de 10 ans porteurs de CMD. Parmi leurs patients, 90% avaient une insuffisance cardiaque au diagnostic, 5% ont fait une mort subite avec un âge médian de 2 mois. 41% sont décédés ou ont eu une transplantation. Comme dans l'étude Américaine de Towbin et al, aucune information sur les DAI n'est rapportée et peu de détails sont mentionnés concernant les 9 patients ayant présenté une mort subite.

Dimas et al. dans l'*American Journal of cardiology* en 2009 ont étudié les facteurs de risques de mort subite chez l'enfant porteur de CMD idiopathique (familiale et sarcomérique). Leur recueil, rétrospectif, unicentrique sur une durée de 14 ans (1990 à 2004) a permis de recueillir 85 patients de 0 à 21 ans porteurs de CMD avec dysfonction ($FE < 45\%$) au diagnostic. Durant

le suivi, 21 patients présentaient de l'arythmie, 11 des troubles du rythme ventriculaires, 7 des troubles du rythme supra-ventriculaire et 3 les deux type. Leur étude ne retrouvait pas de différence significative sur la FEVG ou le DTDVG au diagnostic dans le groupe arythmie et sans arythmie. Seul l'âge au diagnostic, plus âgé dans le groupe arythmie, était significatif à 10,6 vs 6,6 ans ($p<0,001$). Parmi les 11 patients ayant présenté des troubles rythmiques ventriculaires, 10 avaient de la TVNS et seul un avait fait de la TV soutenue et de la fibrillation ventriculaire. Seul un a présenté une mort subite au domicile à 6 semaines du diagnostic fait dans un contexte de décompensation cardiaque aigüe. On ne nous mentionne pas l'étiologie de sa CMD. Face au faible taux de décès par trouble du rythme, la conclusion des auteurs était l'absence d'information suffisante pour préconiser l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable en prévention primaire dans les CMD.

Pahl et al. ont voulu s'intéresser aux troubles du rythme dans les CMD de l'enfant en développant un algorithme de prise en charge publié en 2012 dans le Journal of the American college of cardiology. (26) Leur recueil est issu une fois de plus de la cohorte nationale PCMR (Pediatric Cardiomyopathy Registry) utilisée par Lishultz, Colan ou encore Towbin, et regroupe 3500 enfants de moins de 18 ans, dans 100 Centres pédiatriques aux Etats Unis entre 1990 et 2009. Le taux de mort subite est de 3% à 5 ans. Leur analyse multivariée rapportait comme facteur de risque de mort subite l'âge au diagnostic inférieur à 14 ans, l'insuffisance cardiaque au diagnostic (86 % vs 73%) ($p=0,03$) et l'utilisation d'anti-arythmiques dans le premier mois de suivi. Comme nouveauté, l'index de remodelage VG, établi comme le log ratio de l'épaisseur de la paroi postérieure du VG sur le diamètre télédiastolique du VG, était significativement associé à un risque d'évènement rythmique ($p=0,02$). A partir de ces résultats, les auteurs ont établi un model de régression pour estimer le risque de mort subite, comprenant la PPVG inférieure à 1,7 Z-score, l'âge au diagnostic inférieur à 14 ans, le SIV inférieur à 0,8 Zscore et l'utilisation d'anti-arythmiques dans le premier mois de suivi. Leur modèle avait une

sensibilité de 86% pour prédire la mort subite. Cependant devant cet évènement rare, malgré l'aide d'indices prédictifs, il fallait implanter 26 DAI pour éviter une mort subite. Les auteurs ont conclu que l'indication de DAI portée par l'utilisation du modèle doit être mise en relation avec l'anxiété des chocs inappropriés, l'âge ainsi que la croissance de l'enfant compte tenu du risque de rupture de sonde et du changement de matériel.

Face à une incidence rare de la mort subite dans les CMD, toute indication d'implantation d'un DAI en prévention primaire chez l'enfant en dehors du contexte génétique de laminopathie doit être vraiment discutée au cas par cas.

b) Cohorte de CMH

Dans notre cohorte, 33% des patients ont présenté un événement (RythmoPlus, décès ou transplantation cardiaque) grave. La survie sans « événement » à 1 an est de 88% et 82% à 5 ans. 11% des patients ont présenté un événement RythmoPlus à 5 ans. Ces chiffres sont un peu plus élevés que dans l'étude de Norrish et al. de 2019 qui retrouve plutôt 7.5% d'évènement RythmoPlus à 5 ans. Cette surestimation du risque rythmique est possiblement due au fait que nous avons essayé d'inclure au plus large les événements RythmoPlus dans tous les centres périphériques et dans le recueil du SAMU, événement qui paraît facile à récupérer. A l'opposé, le recueil de toutes les cardiomyopathies de l'enfant est probablement moins exhaustif étant donné qu'aucun des centres n'avait de database, surestimant possiblement le nombre d'évènements. Ceci est relativement similaire aux 20% d'évènements à 10 ans dans la publication de Marston et al.

Facteurs de risque classiques de mort subite dans la CMH en pédiatrie

Basée sur ces dernières recommandations de l'ESC, l'équipe londonienne de Norrish et al. a publié une série d'articles intéressants sur leur cohorte de patients :

- En 2019, ils ont regardé en rétrospectif 411 patients implantés d'un DAI dans le cadre d'une CMH (maladies métaboliques et syndromiques exclues) avec un suivi de 5.5 ans. Parmi eux, 280 patients ont été implantés sur 0 facteur de risque, 113 sur 1 facteur de risque et 16 seulement sur 2 ou plus, la majorité des patients étant implantés hors recommandation ESC. Dans cette cohorte, il n'y avait pas de différence significative en termes d'événement (MS récupérée, TV soutenue, choc approprié) entre le groupe de patients avec 2 facteurs de risque et les autres. Les auteurs concluaient donc à une faible habilité des recommandations à discriminer les patients à risque rythmique des autres. Dans notre cohorte de 20 patients appareillés d'un DAI en prévention primaire, les facteurs de risques étaient évaluables chez 15 patients. 4 patients présentaient 0 facteur de risque, 8 présentaient 1 facteur de risque et 3 présentaient 2 facteurs de risque. Parmi ces patients, 1 seul a présenté un choc approprié et il présentait un seul facteur de risque. Nous confirmons donc que sur notre cohorte, ce ne sont pas les seules recommandations ESC pour la pédiatrie qui guident l'indication d'implantation d'un DAI en prévention primaire mais également que les seuls 4 facteurs de risque cités par les recommandations de l'ESC et considérés égaux en termes de stratification de risque rythmique ne sont pas suffisants pour prédire le risque de mort subite à 5 ans dans cette population.
- En 2017, la même équipe avait réalisé une méta-analyse à la recherche d'autres facteurs de risque de mort subite dans la CMH de l'enfant sur une population de 3394 patients issus de 25 études différentes. Les 4 facteurs de risque majeurs retrouvés étaient : antécédent de mort subite récupérée, sévérité de l'HVG, TVNS, et syncope. La taille de l'OG (retenue dans l'algorithme adulte) n'était pas retrouvée comme un facteur de

risque majeur (mais c'est un critère qui est mal ou incomplètement mesuré chez l'enfant probablement comme nous avons pu le voir dans notre recueil de données). D'autres facteurs de risque avaient été retenus comme facteurs de risque mineurs : âge, sexe, gradient intra-VG, changements ECG, chute tensionnelle à l'effort.

- Enfin, fin 2019, la même équipe londonienne de Norrish et al. publie un algorithme (le HCM Risk-Kids) pour prédire le risque de mort subite de la CMH dans la population pédiatrique à 5 ans au travers d'une étude rétrospective multicentrique de 1024 enfants de moins de 16 ans. Les variables incluses dans le modèle étaient : la taille de l'OG, TVNS, syncope, le gradient intra-VG et le degré d'hypertrophie. Ils estiment qu'en fixant un score seuil d'implantation de DAI en prévention primaire à 6%, il faut implanter 10 personnes pour qu'un patient soit potentiellement sauvé d'une mort subite à 5 ans. Ils soulignent cependant que le score ne prend pas en compte l'âge de présentation ni la présence d'antécédents familiaux de mort subite car n'étaient pas indépendamment significatifs dans les études princeps. La présence d'une mutation sarcomérique identifiée n'est également pas prise en compte et pourrait avoir un intérêt. Ce score n'est pas encore validé par la communauté scientifique internationale qui dénonce la forte proportion de données manquantes (proche de 50%) ainsi que la présence d'incohérences en particulier le gradient intra-VG comme paramètre protecteur alors que les études chez l'adulte s'accordent pour dire que l'obstruction intra-VG est un facteur de risque rythmique important dans la CMH. D'autres équipes rejettent pour l'heure ce score car surestimant pour eux le risque rythmique et conduisant à l'implantation d'un DAI pour la moitié de leur population de CMH pédiatrique en prenant un score seuil de 6%.

Tableau issu de l'étude de Norrish et al. JAMA 2019

HCM Risk-Kids Score	Évènement RythmoPlus		Total
	Positif	Négatif	
Score médian			
Seuil > 6%	26	223	249
Seuil entre 4 et 6%	5	95	100
Seuil < 4%	3	175	178
	34	493	527

Seuil 6 %	
Sensibilité	76%
Spécificité	55%
VPP	10%
VPN	97%
NNT	14

Tests statistiques du HCM Risk Kids Score appliqués à la cohorte issue de l'étude de Norrish et al. JAMA 2019.

Notre cohorte est proche de cette cohorte multicentrique car lorsque l'on calcule ce score chez 65 de nos patients, on obtient à peu près les mêmes données : pour un seuil à 6%, la VPP du score dans notre population était de seulement 27% pour une VPN de 95%. Comme dans l'étude princeps, le score moyen de notre cohorte était élevé et calculé à 6.2%. Ce qui veut dire que d'après le HCM Risk-Kids, il aurait fallu appareiller d'un DAI près de 50% de notre population. Quand on compare les patients ayant présenté un évènement RythmoPlus par rapport aux autres, 78% du groupe à un score >6% contre 28% dans le groupe RythmoMoins. Enfin, quand on regarde les patients implantés d'un DAI en prévention primaire, on voit que 4 avaient un score <4% au moment de la pose du DAI, 7 avaient un score entre 4 et 6% et 9 un score >6%. Ce score ne suffit donc pas à lui seul pour prédire correctement le risque de mort subite à 5 ans dans notre population, même si un suivi à plus long terme de nos patients serait nécessaire pour le confirmer.

La génétique pour affiner la stratification du risque de mort subite dans la CMH de l'enfant

Martson et al., dans l'European Heart Journal en mars 2021, ont cherché à identifier des facteurs de risques d'arythmies chez les enfants porteurs de CMH ainsi que l'implication des variant sarcomériques pathogènes. (27) Leur cohorte, The Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRE), multicentrique, regroupe 7677 patients dans 8 centres majeurs américains, brésiliens, australiens, italiens et hollandais. (28) 1312 patients (17%) ont été diagnostiqués durant l'enfance, avant 1 an de vie pour 2,4% d'entre eux. Dans leur population de nourrissons, ils retrouvent une étiologie génétiques dans 56% des cas et sarcomériques dans 36% des cas contre 63% dans la population diagnostiqué entre 1 et 18 ans. Ils expliquent la forte prévalence d'atteinte sarcomérique par une utilisation croissante des tests génétiques qui sont également de plus en plus performants. Martson et al. montrent que les mutations génétiques dans la troponine (I et T) ainsi que la présence de symptômes sont significativement associés à la mort subite dans les CMH diagnostiquées durant l'enfance. L'âge au diagnostic, le sexe et le gradient intra-ventriculaire gauche n'étaient eux, pas significatifs.

Dans notre cohorte, nous n'avions probablement pas assez de patients pour prouver l'impact de l'origine génétique dans la stratification du risque rythmique. Néanmoins, on note une vraie tendance dans l'analyse univariée avec 55% de mutation génétique d'origine sarcomérique dans le groupe RythmoPlus contre 26% dans le groupe RythmoMoins ($p=0.059$, HR à 3,02 [0.95-9,5]). Dans notre cohorte, la mort subite la plus précoce à l'âge de 6 ans était survenue chez un patient ayant une mutation dans le gène de la troponine. D'autres études sont nécessaires chez l'enfant pour le confirmer mais le type de mutation génétique est déjà aujourd'hui un critère que nous prenons en compte dans l'évaluation individuelle du risque rythmique de ces patients lorsque l'on discute de l'implantation d'un DAI en prévention primaire au CHU de Lille.

3) Limites et Biais

Malgré une cohorte multicentrique établie sur plus de 10 ans et un suivi de certains patients à 20 ans du diagnostic, le nombre de patient inclus est faible comparativement à certaines études internationales. Les évènements rares dans une pathologie déjà relativement rare ne permettent pas de mettre en évidence de corélations statistiquement significatives dans certaines analyses. La limite principale de notre étude est la durée de suivie, avec un recul, pour plus de la moitié des patients, inférieur à 5 ans du diagnostic expliquant notre relativement faible taux d'évènements qui surviennent en général à distance du diagnostic d'après la littérature.

Cette étude a également, comme dans toutes les études rétrospectives, de nombreuses données manquantes ou incomplètes rendant difficiles la réalisation d'analyses statistiques.

Une autre limitation est le fait que les mesures échographiques n'ont pas été réalisées par la même personne et n'ont pas été relues par un observateur indépendant. Les informations étaient recueillies par lecture des courriers médicaux ou des rapports d'imagerie de chaque patient. Les comptes-rendus d'échocardiographie n'étant pas standardisés, chaque professionnel utilise des mesures différentes sans nécessairement indiquer sur quelle coupe échographique a été effectué la mesure ou encore le nom du Z-score utilisé. Il existe pourtant des différences, on note par exemple dans notre cohorte de CMH 0,33 Z-Score de différence moyenne entre le calcul du Z-score du SIV selon la forme Cantinotti et al. ou selon le PHN (Pediatric Heart Network). De même, le calcul de la taille de l'OG était difficile à trouver étant donné des comptes-rendus avec « OG dilatée » ou « OG non dilatée » sans les mesures, ou parfois les mesures de l'OG en mm, parfois en mm².

Biais de mesure

On remarque de rares incohérences d'appréciation échographique de la part du praticien. Dans deux cas, l'opérateur notifiait dans le compte-rendu d'échocardiographie l'« absence d'hypertrophie VG » mais la mesure du Z-score calculée à posteriori concluait à un SIV à 4,3 et 2,8 Z-Score. De plus la mesure des parois VG en coupe long axe à l'échocardiographie en mode TM (temps-mouvement) surestime l'épaisseur de la PPVG et du SIV du fait d'un mauvais discernement entre des trabéculations du myocarde et la paroi libre.

Il était difficile de recueillir les données échographiques afin de faire un calcul du HCM Risk-Kids à postérieur en raison de l'absence de renseignement sur la mesure de l'oreillette gauche. De plus lorsque la mesure était présente, il n'y avait pas d'indication sur la coupe échographique utilisée ; la mesure utilisée dans le Score de Norrish et al. étant la mesure de l'OG en mode TM (temps-mouvement) ou 2D en parasternale petit axe.

Devant l'absence de données sur le diamètre de l'OG en échocardiographie, nous avons dû à 5 reprises considérer le Z-Score de la surface OG comme égal au Z-score du diamètre de l'OG. Nous rapportons également l'absence récurrente de données quantitatives sur l'OG avec une appréciation visuelle de la dilation OG par l'opérateur.

Nous pouvons également souligner des biais de mesure dans le calcul du HCM Risk-Kids de Norrish et al. où le Z-score du SIV est appliqué sur la mesure la plus grande entre SIV et PPVG, or les calculs des Z-score du SIV et PPVG sont différents. Ceci s'applique chez 6 patients (10%) notre cohorte ayant une PPVG supérieure au SIV.

Biais de sélections

Compte tenu du recueil multicentrique avec des centres hospitaliers périphériques et des patients ayant un suivi en libéral, « l'effet centre » nous semble bien atténué dans notre étude.

4) Hypothèses et ouverture

Compte-tenu des résultats de la littérature chez les patients suivis pour une myocardiopathie dilatée et de l'absence d'évènement rythmologique grave mise en avant dans notre cohorte, nous pensons que l'indication de DAI en prévention primaire dans la CMD avec une FE très altérée doit être vraiment discutée au cas par cas en dehors d'une mise en évidence de mutation génétique en faveur d'une laminopathie ou d'un syndrome de Barth étant donné la très faible incidence de la mort subite dans cette population. En effet, le bénéfice du DAI doit être mis en balance avec les risques liés à son implantation, particulièrement dans une population pédiatrique, en raison du risque accru de rupture de sonde, de ré-intervention, du risque d'infection de matériel ou de chocs inappropriés avec le traumatisme psychique qu'ils impliquent.

Deuxièmement, les résultats des tests diagnostiques du Score HCM Risk-Kids prouvent que ce score est encore incomplet pour stratifier plus finement le risque de mort subite dans la population de CMH pédiatrique, en particulier avec l'absence de prise en compte de l'origine génétique avec des mutations dans les gènes à haut risque rythmique (troponine I et T).

Neubauer et al. dans le JACC en 2019 (Distinct Subgroups in Hypertrophic Cardiomyopathy in the NHLBI HCM Registry) ont essayé d'améliorer la stratification du risque rythmique dans les CMH de l'adulte en incorporant des marqueurs biologiques et l'IRM cardiaque. Des études antérieures ont montré que la fibrose myocardique mesurée à l'IRM pourrait être une aide majeure pour estimer le risque rythmique individuel. La présence d'un rehaussement tardif au Gadolinium, marqueur de transformation du muscle vers la fibrose, semble associée à une augmentation par 2 du risque de mort subite. Des publications récentes montrent également que

l'ajout de la présence d'un rehaussement tardif à l'IRM à la stratification du risque rythmique déjà inscrit dans les recommandations de l'American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association (AHA) améliore l'indication d'implantation de DAI en prévention primaire. (29) La quantification de la masse VG à l'IRM pourrait également être un élément intéressant à recueillir systématiquement pour donner un argument de plus dans la décision d'implantation de DAI chez les patients à risque de mort subite. (30)

L'intérêt de l'IRM dans l'évaluation de la fibrose dans les CMD semble également grandissant. Le rôle de la fibroélastose comme composant de la cardiomyopathie est encore controversé et aucun consensus ne tranche entre une fibroélastose endocardique comme phénomène primitif avec involution secondaire du myocarde ou une anomalie myocardique. Des études ont mis en avant le risque de trouble du rythme ventriculaire chez les patients ayant une disjonction de l'anneau tricuspide avec remaniement fibrotique bien visualisé en IRM.

Il nous semble donc important d'évaluer de manière systématique la fibrose à l'IRM dans les CMH mais également dans les CMD ainsi que d'améliorer parallèlement l'identification de mutation génétique à risque rythmique afin de cibler encore plus précisément les patients à implanter d'un DAI en prévention primaire.

V. Conclusion

Les cardiomyopathies de l'enfant sont une pathologie rare mais avec un pronostic global péjoratif compte-tenu du risque important de transplantation et de décès dans les premières années de vie. Hormis la prise en charge thérapeutique et le soutien de la fonction cardiaque, le but est également de protéger du risque rythmique à long terme. Des étiologies génétiques ont déjà été identifiées comme particulièrement à risque de trouble du rythme.

Dans la CMD de l'enfant, le pronostic est grévé par le risque d'insuffisance cardiaque, parfois tellement sévère qu'il conduit à la transplantation ou au décès en bas âge. Dans notre cohorte, la survie sans événement (mort subite, décès ou transplantation) était de 70%. Le risque rythmique est cependant mal identifié hormis chez les Laminopathies qui bénéficient de ce fait d'une prise en charge bien particulière. Le Syndrome de Barth semble également être une étiologie génétique à risque rythmique important et de ce fait l'implantation d'un DAI en prévention primaire doit se discuter chez ces patients. Notre cohorte ne rapporte aucun trouble du rythme grave dans les 69 CMD de l'enfant suivies dans les 15 dernières années hors contexte de dysfonction cardiaque sévère décompensée, de syndrome de Barth ou de Laminopathie. Il ne nous semble donc pas légitime de discuter d'une implantation de défibrillateur chez les CMD non génétiques en dehors de facteurs de risque spécifiques individuels.

Le risque rythmique des CMH est lui plus important (15% à 5 ans en moyenne dans notre cohorte). La stratification du risque rythmique est donc très importante dans cette population. Le score HCM Rick-Kids, inspiré du Score utilisé chez l'adulte, a pour but de standardiser et d'aider les praticiens en fixant un seuil de risque à 5 ans au-dessus duquel il devient légitime d'implanter un DAI. Notre analyse de ce score appliquée à notre population de CMH permet de conclure que ce score est insuffisant à lui seul pour décider de l'implantation d'un DAI en prévention primaire (devant une VPP basse) mais doit être combiné avec la présence d'autres

facteurs de risque encore insuffisamment étudiés en pédiatrie (mutation génétique dans la troponine, fibrose myocardique en IRM).

Concernant les autres cardiomyopathies de l'enfant, on note la gravité de la CMR avec 45% d'évènements à 8 ans, dominée par une dysfonction cardiaque sévère. La NCVG est également une pathologie avec un pronostic très sombre chez le nourrisson particulièrement lorsque le diagnostic a été précoce. Dans les CHND, les étiologies sont très variables avec une dysfonction cardiaque plus ou moins sévère. Le pronostic est lié principalement à l'étiologie de la pathologie. Pour finir, les myocardites de l'enfant semblent pouvoir se classer en 2 groupes dont l'histoire clinique et l'évolution est diamétralement opposée. Avant 9 ans, la pathologie se déclare par un tableau d'insuffisance cardiaque souvent sévère avec une évolution vers la CMD et la dysfonction cardiaque chronique. Après 9 ans, le diagnostic est porté suite à la présence de douleurs thoraciques et l'évolution est très majoritairement favorable.

Les cardiomyopathies de l'enfant regroupent différentes pathologies de présentation et de pronostic très variable. De nombreux éléments doivent être pris en compte dans leur prise en charge. Les perspectives d'avenir auront pour but de toujours plus individualiser la prise en charge de chaque patient grâce à des méthodes d'analyses modernes telles que la génétique et des analyses radiologiques de pointe.

VI. Annexe

1) Autres résultats

a) Chez les CMR

Notre cohorte comporte 9 personnes diagnostiquées d'une cardiomyopathie restrictive (4%). 66% étaient des hommes.

Étiologie

3 patients (30%) présentaient une atteinte mixte CMR/CMH dans un contexte de CMH familiale associée à un Syndrome du QT long (mutation KCNK1). La découverte était faite dans le cadre de dépistage familial. Chez les autres patients porteurs de CMR, l'étiologie était inconnue hormis pour un patient où une mutation TNNI4 était identifiée.

Mode de découverte

Les symptômes aux diagnostics étaient variables, on rapporte 3 découvertes fortuites, 2 bilans de syncope et 2 tableaux d'insuffisance cardiaque dont un très sévère avec mise en place d'une assistance circulatoire.

Évènement

Dans leur suivi, aucun n'a présenté de troubles du rythme grave. 2 ont été implantés d'un DAI en prévention primaire dans le cadre de leur dysfonction cardiaque. 2 patients ont été transplantés à 1 et 8 ans du diagnostic. 3 sont décédés, 1 dans les suites de sa greffe cardiaque et les 2 autres d'insuffisance cardiaque à 4 ans du diagnostic.

Au total, 45% des patients suivis pour CMR ont eu un évènement majeur à 4,1 ans [1,2-7,1] de moyenne du diagnostic de la pathologie. Un des patients porteurs d'un DAI et greffé s'est avéré avoir une DAVD à l'analyse anatomo-pathologique de l'explant.

b) Chez les Non-compaction du VG

Douze patients (5%) de notre cohorte avaient un diagnostic de NCVG. Dans 75% des cas, la forme était mixte avec 4 CMD, 3 CMH et 2 CMR. Aucun n'avait d'antécédent familial. Dans 90% des cas le diagnostic était porté dans les deux premières années de vie et même dans les 6 premiers mois de l'enfant dans 2 cas sur 3.

Étiologie

L'étiologie était inconnue dans 60% des cas, une cause génétique était retrouvée dans 40% des cas (Mutations MYH7, CSRP3, cytopathie mitochondriale).

Mode de découverte

Le contexte de découverte était la présence de signes d'insuffisance cardiaque dans 55% des cas avec 2 formes très sévères ayant conduit à un arrêt cardio-respiratoire et décès du patient. L'un avait une NCVG associée à une CMR, l'autre associée à une CMD sarcomérique. Les autres découvertes étant fortuites.

Évènement

Plus de la moitié des patients (58%) avaient une dysfonction cardiaque ($FEVG < 50\%$) au diagnostic. 2 patients ont présenté des troubles du rythme graves à 2 mois et 17 ans du diagnostic (1 FV qui fut choquée, l'autre une TV soutenue de 5 minutes). 25% des patients ont eu un évènement majeur dont 3 sur 4 dans l'année suivant le diagnostic. 2 sur les 4 avaient une forme génétique (1 syndrome polymalformatif, l'autre une mutation protéique CSRP3)

Évènement RythmoPlus

Deux patients ont présenté le CJP

1. Patient diagnostiqué à la naissance lors d'une échographie réalisée dans un contexte de syndrome poly-malformatif et qui a présenté à 18 ans un TV soutenue d'une durée de 5 minutes sans perte de connaissance. En raison de son atteinte neurologique sévère, il était décidé de ne pas implanter de DAI.
2. Découverte fortuite chez un nourrisson de 3 mois avec dysfonction cardiaque initiale majeure et qui présenta une FV à deux mois du diagnostic. L'enfant décéda 4 mois plus tard des complications neurologiques liées à son ACR.

c) Chez les myocardites

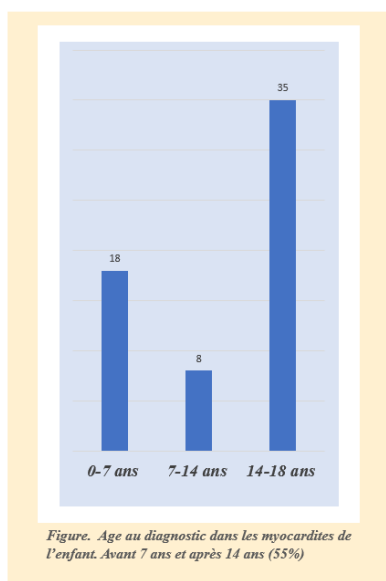
On rapporte 64 cas de myocardite de l'enfant.

On note 2 populations distinctes. Les myocardites du nourrisson et de l'enfant (avant l'âge de 8-9 ans) et après les myocardites de l'adolescent/ jeune adulte.

Le sex-ratio est de 1 homme pour 1 femme dans le plus jeune groupe et de presque 3 hommes pour 1 femme pour la myocardite de l'adolescent/jeune adulte. L'âge de survenu est dans 55% des cas supérieurs à 14 ans.

Myocardite	Nb patients	Age moyen	Sex ratio H/F	FEVG initiale	Insuffisance cardiaque initiale	ACR/ décès cardiologique	Évolution vers CMD
Avant 9 ans	16	3,5	1/1	27%	16 (100%)	6	93%
Après 9 ans	48	15,6	3/1	56%	2 (4%)	0	2%

Myocardite de l'enfant; comparatif des groupes diagnostic avant 9 ans et après 9 ans. 100% d'insuffisance cardiaque au diagnostic et 93 % d'évolution vers la CMD dans le groupe nourrisson/jeune enfant



Myocardite du nourrisson/jeune enfant

Sur 16 patients de moins de 9 ans, tous avaient un tableau d'insuffisance cardiaque au diagnostic, 3 ont présenté un arrêt cardio-respiratoire hypoxémique et 2 en sont décédés. Tous avaient une dysfonction cardiaque avec une FEVG moyenne à 27% dont 7 sur 15 (47%) avait une dysfonction très sévère (FEVG<20%). 8 patients ont eu des Amines (55%). Un patient est rapidement décédé après le diagnostic également dans un contexte de défaillance cardiaque et une patiente été transplantée mais 25 ans après le diagnostic. Sur les 14 vivants après le diagnostic, 13 (93%) ont évolué vers une cardiomyopathie dilatée. La seule patiente n'ayant pas de CMD avait une atteinte modérée, avec une légère dysfonction au diagnostic rapidement normalisée sous traitement (FEVG en IRM à 72% à 1 mois).

Myocardite de l'adolescent/ jeune adulte

Sur 48 patients, les symptômes au diagnostic étaient la présence d'une douleur thoracique chez 46 d'entre eux (96%). Seul 2 patients avaient un tableau d'insuffisance cardiaque initial dont la seule patiente ayant évolué vers la CMD. Celle-ci présentait une dysfonction cardiaque modérée à sévère au diagnostic avec FEVG 35%. La FEVG moyenne au diagnostic était de 56% dans ce

groupe, 5 patients (11%) avaient une dysfonction cardiaque modérée et on ne rapporte aucune atteinte sévère. L'IRM cardiaque au diagnostic réalisée dans 85% des cas retrouvait une FEVG moyenne à 57%, un volume indexé à 83 ml/m² et une masse indexée à 68 g/m². Seul 5 patients ont eu Coro-scanner pour éliminer une origine coronaire.

Aucun patient n'a eu d'évènement notable (trouble du rythme, décès ou transplantation lors du suivi) avec une durée de suivi moyen à 4,4 ans [0-15]. Chez les patients ayant une myocardite sans dilatation, aucun patient n'a été implanté d'un DAI en prévention primaire ou secondaire. Seul un patient ayant eu une CMR découverte dans un contexte de myocardite a été implanté d'un DAI en prévention primaire devant la persistance d'une dysfonction modérée avec salves de TVNS au holter-ECG.

d) Cardiomyopathie Hypokinétique non dilatée

On rapporte ce type d'atteinte chez 13 patients de notre cohorte.

Étiologie

On rapporte comme origine de la cardiopathie une ischémie myocardique chez deux patients (un sans anomalie coronaire et un avec anomalie de naissance de la coronaire), un cas d'atteinte lupique, un cas de cardiopathie infiltrative dans un contexte de maladie auto-immune, une fibroélastose, une dysfonction secondaire à l'utilisation d'Anthracycline et une dysfonction dans un contexte de néphroblastome. A cette liste s'ajoutent 5 cas de dysfonction dans un contexte de maladie neuromusculaire type dystrophie musculaire de Duchenne.

Mode de découverte

La dysfonction cardiaque s'est révélée par un tableau d'insuffisance cardiaque dans 50% des cas avec une atteinte sévère et prise en charge réanimatoire dans la moitié des cas. La découverte

s'est faite de manière fortuite lors d'une consultation systématique de suivi de la pathologie chronique chez un tiers des patients. Au diagnostic, 2 patients ont présenté un arrêt cardio-respiratoire sur choc cardiogénique dont un secondaire à une rupture de cordage chez un patient ayant une atteinte type fibroélastose.

Évènement

Un patient a été implanté à l'âge de 14 ans d'un DAI épicardique en prévention primaire dans le cadre de sa dysfonction cardiaque d'origine ischémique (sans anomalie de naissance des coronaires) persistante malgré les thérapeutiques. Il fut transplanté l'année suivante.

e) Dysplasie Arythmogène du Ventricule droit

On rapporte 3 patients suivis pour une DAVD et 2 patients ayant un génotype malade sans phénotype, lors d'un bilan pour dépistage familial. Le premier patient a été diagnostiqué à 14 ans sur bilan de syncope. Il était porteur d'une mutation dans le gène de la Plakophiline 2. Un DAI lui a été implanté l'année suivante en prévention secondaire, suite à un ACR récupéré. Le second patient a été diagnostiqué à l'âge de 16 ans suite à des palpitations et 5 épisodes de syncopes. Il fut implanté d'un DAI en prévention primaire. Le dernier a été diagnostiqué à 14 ans suite à une mort subite récupéré et fut implanté d'un DAI en prévention secondaire.

Nous avons décidé de ne pas explorer ces patients dans le cadre du sujet actuel de la thèse, la DAVD étant une cardiomyopathie rare à part.

Bibliographie

1. Lipshultz null. Ventricular dysfunction clinical research in infants, children and adolescents. *Prog Pediatr Cardiol* 2000;12(1):1–28. Doi: 10.1016/s1058-9813(00)00076-x.
2. Lipshultz SE., Sleeper LA., Towbin JA., et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med* 2003;348(17):1647–55. Doi: 10.1056/NEJMoa021715.
3. Nugent AW., Daubeney PEF., Chondros P., et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med* 2003;348(17):1639–46. Doi: 10.1056/NEJMoa021737.
4. Towbin JA., Lowe AM., Colan SD., et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006;296(15):1867–76. Doi: 10.1001/jama.296.15.1867.
5. Maron BJ., Towbin JA., Thiene G., et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113(14):1807–16. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287.
6. Dimas VV., Denfield SW., Friedman RA., et al. Frequency of cardiac death in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009;104(11):1574–7. Doi: 10.1016/j.amjcard.2009.07.034.
7. Tsirka AE., Trinka K., Chen S-C., et al. Improved outcomes of pediatric dilated cardiomyopathy with utilization of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(2):391–7. Doi: 10.1016/j.jacc.2004.04.035.
8. Wahbi K., Ben Yaou R., Gandjbakhch E., et al. Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies. *Circulation* 2019;140(4):293–302. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039410.
9. Lipshultz SE., Law YM., Asante-Korang A., et al. Cardiomyopathy in Children: Classification and Diagnosis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;140(1):e9–68. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000682.
10. 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(6):773–81. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621185.
11. Alexander PMA., Nugent AW., Daubeney PEF., et al. Long-Term Outcomes of Hypertrophic Cardiomyopathy Diagnosed During Childhood: Results From a National Population-Based Study. *Circulation* 2018;138(1):29–36. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028895.
12. 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(12):986–93. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy798.
13. Authors/Task Force members, Elliott PM., Anastasakis A., 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(39):2733–79. Doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.
14. Norrish G., Ding T., Field E., et al. Development of a Novel Risk Prediction Model for Sudden Cardiac Death in Childhood Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM Risk-Kids). *JAMA Cardiol* 2019;4(9):918–27. Doi: 10.1001/jamacardio.2019.2861.
15. Lee TM., Hsu DT., Kantor P., et al. Pediatric Cardiomyopathies. *Circ Res* 2017;121(7):855–73. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309386.
16. Pediatric Heart Network. Available at:

<https://www.pediatricheartnetwork.org/forresearchers/echo-z-scores/>. Accessed May 3, 2021.

17. Priori SG., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36(41):2793–867. Doi: 10.1093/eurheartj/ehv316.
18. Spencer CT., Bryant RM., Day J., et al. Cardiac and clinical phenotype in Barth syndrome. *Pediatrics* 2006;118(2):e337–346. Doi: 10.1542/peds.2005-2667.
19. Spencer CT., Byrne BJ., Gewitz MH., et al. Ventricular arrhythmia in the X-linked cardiomyopathy Barth syndrome. *Pediatr Cardiol* 2005;26(5):632–7. Doi: 10.1007/s00246-005-0873-z.
20. Ferreira C., Pierre G., Thompson R., Vernon H. Barth Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al., editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
21. Medicare National Coverage Determinations. Centers for Medicare & Medicaid Services (US); 2009.
22. Bristow MR., Saxon LA., Boehmer J., et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350(21):2140–50. Doi: 10.1056/NEJMoa032423.
23. Kadish A., Dyer A., Daubert JP., et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350(21):2151–8. Doi: 10.1056/NEJMoa033088.
24. Alexander PMA., Daubeney PEF., Nugent AW., et al. Long-term outcomes of dilated cardiomyopathy diagnosed during childhood: results from a national population-based study of childhood cardiomyopathy. *Circulation* 2013;128(18):2039–46. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002767.
25. Daubeney PEF., Nugent AW., Chondros P., et al. Clinical features and outcomes of childhood dilated cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation* 2006;114(24):2671–8. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635128.
26. Pahl E., Sleeper LA., Canter CE., et al. Incidence of and risk factors for sudden cardiac death in children with dilated cardiomyopathy: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(6):607–15. Doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.878.
27. Marston NA., Han L., Olivetto I., et al. Clinical characteristics and outcomes in childhood-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2021. Doi: 10.1093/eurheartj/ehab148.
28. Ho CY., Day SM., Ashley EA., et al. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation* 2018;138(14):1387–98. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200.
29. Ho CY., Abbasi SA., Neilan TG., et al. T1 measurements identify extracellular volume expansion in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers with and without left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6(3):415–22. Doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000333.
30. 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(6):484–95. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007094.

SERMENT D'HIPPOCRATE

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je promets et je jure de conformer strictement
ma conduite professionnelle aux principes traditionnels.*

*Admis(e) dans l'intérieur des maisons
mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe,
ma langue taira les secrets qui me seront confiés,
et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs,
ni à favoriser le crime.*

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage
de mes connaissances médicales contre les lois de l'Humanité.*

*Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes maîtres,
je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pairs.*

*Que les Hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e)
de mes Confrères si j'y manque.*

AUTEUR : Nom : FONTANGES

Prénom : Pierre-Alexandre

Date de soutenance : 25 Juin 2021

Titre de la thèse : Les troubles du rythme graves dans les myocardiopathies de l'enfant

Thèse - Médecine - Lille « Année 2021 »

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Pédiatrie

Mots-clés : Mort subite, troubles du rythme, Cardiomyopathie hypertrophique, Cardiomyopathie dilatée, pédiatrie

Contexte : Les cardiomyopathies de l'enfant sont des maladies rares et hétérogènes dont le risque rythmique est difficile à stratifier. Nous avons constitué une cohorte observationnelle rétrospective et multicentrique dans la région Nord-Pas-de-Calais de 2009 à 2019 sur 11 centres médicaux. Nous avons inclus 224 patients pédiatriques (diagnostic ≤ 18 ans) suivis pour une cardiomyopathie dont 72 cardiomyopathies hypertrophiques (CMH), 69 cardiomyopathies dilatées (CMD), 12 Non-Compactions du ventricule gauche, 9 cardiomyopathies restrictives et 63 myocardites sans dilatation ou cardiomyopathies hypokinétique sans dilatation. Les objectifs de notre étude étaient : 1/décrire les patients ayant présenté des troubles du rythme graves dans la CMD et la CMH, 2/mettre en évidence des facteurs de risque, 3/calculer le HCM Risk-Kids chez nos patients CMH ;

Résultats : Dans notre population de CMD, la survie sans événement (mort subite récupérée ou transplantation cardiaque) est de 70% à 5 ans. Parmi les 69 CMD, nous rapportons uniquement 3 morts subites récupérées : 1 chez un patient présentant une laminopathie, 1 chez un patient avec un syndrome de Barth et 1 survenu dans un contexte de défaillance cardiaque aigüe. Dans notre cohorte de CMH, la survie sans événement était de 82% à 5 ans. Parmi les 72 CMH, 11 ont présenté une mort subite. Le HCM Risk-Kids était calculé à 6.2% en moyenne. L'âge au diagnostic >9 ans augmentait de 5.3 fois le risque rythmique ($p=0.023$). La présence d'une mutation génétique semblait également associée à une majoration du risque mais ce résultat n'était pas significatif ($p=0.059$). Un HCM Risk-kids $\geq 6\%$ était significativement associé au risque rythmique ($p=0.015$). Pour un seuil de 6%, la VPP du HCM Risk-Kids était de seulement 27% et la VPN de 95%. Parmi les 21 patients implantés d'un DAI en prévention primaire chez qui on pouvait calculer le HCM Risk-Kids : 4 avaient un score $<4\%$ au moment de la pose du DAI, 7 avaient un score entre 4 et 6% et 9 un score $\geq 6\%$. Le seul patient ayant utilisé son DAI avait un score à 9.4%.

Conclusion : Dans la CMD, en dehors d'étiologies très spécifiques (laminopathie, Barth, ischémique), l'indication de DAI en prévention primaire doit être rigoureusement discutée au cas par cas car il ne paraît pas y avoir d'événement rythmique dans cette population. Concernant le calcul du HCM Risk Kids dans la population de CMH, même si ce score a le mérite d'exister, il ne suffit pas à lui seul à prédire le risque de mort subite à 5 ans dans cette population et devrait probablement être couplé avec les données génétiques et IRM du patient pour mieux stratifier le risque rythmique.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur François GODART

Assesseeurs : Madame le Docteur Alice MALTRET

Madame le Docteur Christelle MARQUIE

Monsieur le Docteur Sébastien MUR

Directeur de thèse : Madame le Docteur Olivia DOMANSKI