



cardiogen
filère nationale de santé
maladies cardiaques héréditaires ou rares



Groupe
Insuffisance Cardiaque
& Cardiomyopathies



*CONSENSUS D'EXPERTS SUR
LES MALADIES CARDIAQUES HEREDITAIRES OU RARES*

Prise en charge de la Cardiomyopathie Dilatée

*Document rédigé par la
Filière Nationale de Santé Maladies Rares CARDIOGEN,
endossé par l'UFCV et le Groupe de travail Insuffisance cardiaque et
cardiomyopathies de la SFC*



1. Introduction

La prévalence des cardiomyopathies dilatées (CMD) reste mal connue¹. Une incidence de 4.5/100000 hab./an a été rapportée^{2,3}. La CMD est définie par un ventricule gauche (VG) de fonction systolique abaissée et dilaté, en l'absence de conditions de charge ou de maladie coronaire suffisante pour l'expliquer^{1,3}. Il s'agit d'une entité protéiforme avec des atteintes systoliques VG, des atteintes biventriculaires et des degrés variables de dysfonction diastolique. Les CMD sont responsables de 30 à 40 % de l'ensemble des insuffisances cardiaques « systoliques » recrutées dans les grands essais cliniques et représentent la première indication de transplantation cardiaque.

Par le passé, l'hypothèse familiale, transmissible de la CMD, était rarement retenue voire évoquée. Dans les registres récents, la prévalence de l'histoire familiale est estimée entre 30 et 50 %. Les progrès récents retrouvent une origine « génétique » à la CMD dans plus de 40 % des cas⁴. La transmission autosomique dominante est de loin le mode de transmission le plus fréquent². Diverses mutations pathogènes ont été identifiées, le plus souvent dans des gènes qui codent pour des composants de la structure du myocarde, codant par exemple pour des protéines du sarcomère (comme la myosine bêta), du disque z (comme la titine) ou de la membrane nucléaire (comme les lamines A/C). La communauté de gènes pathogènes entre les CMD et les autres cardiomyopathies est grande.

2. Critères diagnostiques

La définition de la CMD proposée est celle retenue par Mestroni et al en 1997 :

Critères cliniques pour le diagnostic de maladie de Fabry

- FEVG < 45 %
- Diamètre télédiastolique VG > 117 % de la valeur prédite selon la formule de Henry^{2,5} ou Diamètre télédiastolique VG > à 2 déviations standards selon le normogramme corrigé pour la surface corporelle, l'âge et le sexe (cf. application en ligne : www.parameterz.com)
- En ayant exclu les facteurs suivants :
 - Pression artérielle > 160/110 mmHg
 - Obstruction > 50 w d'une des branches coronaires épicaudiques principales
 - Prise d'alcool > 100 g/jour
 - Présence d'une tachyarythmie supra-ventriculaire persistante
 - Pathologie congénitale ou péricardique
 - Une histoire de myocardite³

Encadré n° 1.

La définition a été récemment révisée³ avec la proposition de distinguer la forme conventionnelle de CMD et la cardiomyopathie hypokinétique non dilatée.

- La CMD conventionnelle est définie par une FEVG <50 % et une dilatation du VG.
- La cardiomyopathie hypokinétique non dilatée est définie par une FEVG < 45 %, sans dilatation associée.

Dans les deux cas les anomalies du VG ne sont pas expliquées par les conditions de charge ou bien par une maladie coronaire.

Encadré n° 1 bis

3. Bilan du patient avec CMD

3.1 Bilan initial

Le bilan initial vise à approfondir le diagnostic étiologique, comprendre le mécanisme des symptômes, stratifier le pronostic en vue d'adapter la prise en charge thérapeutique.

Les **critères échocardiographiques** de la CMD⁶ sont arbitraires et ils n'ont pas été revus à la lumière des progrès des techniques d'imagerie. On retiendra que la définition est simple pour le cas index (cf. encadrés n° 1 et 1 bis présentés ci-dessus). Pour les apparentés, le diagnostic peut intégrer des anomalies plus modérées et plus diverses et un score avec des critères majeurs et mineurs a été proposé il y a peu par Pinto et al³.

L'**IRM cardiaque** peut être pratiquée en complément de l'échocardiographie, surtout en cas d'échographie douteuse. L'utilisation des deux techniques (imagerie multimodalité) est conseillée dans l'évaluation diagnostique et pronostique^{7,8}. Là où la fonction est bien explorée en échocardiographie, l'IRM apporte une information pronostique en particulier par l'étude de la prise de gadolinium et la recherche d'une fibrose de remplacement.

Ces techniques d'imagerie permettent un diagnostic initial mais la CMD étant une entité non figée, il faudra refaire régulièrement l'échocardiographie lors du suivi.

Bilan initial d'évaluation de la CMD

- ECG 12 dérivations
- Échocardiographie transthoracique (ETT) bidimensionnelle
- +/- IRM cardiaque (si disponible, préconiser sa réalisation dans un centre expert)
- Bilan biologique : NFS, ionogramme sanguin, urée, créatininémie, BNP ou NT-proBNP, CPK, TSH, ferritinémie, bilan phospho-calcique
- Coronarographie ou coroscaner (si > 35 ans ou si FDR)
- Holter ECG sur 24h
- Épreuve d'effort métabolique (VO_2)

Encadré n° 2

3.2 Bilan étiologique

L'interrogatoire est un temps important pour préciser l'étiologie ; tant à l'échelle individuelle (histoire de syndrome viral évocateur de myocardite par exemple) qu'en tenant compte de l'histoire familiale (arythmies, troubles conductifs et mort subite évocateurs de laminopathie ; non-compaction du ventricule gauche, autres cas de cardiomyopathies dilatée ou même hypertrophique). Un examen clinique complet est essentiel. Aucun signe clinique, ECG ou d'imagerie n'est pathognomonique d'une étiologie de CMD mais des particularités ECG, rythmiques (des troubles conductifs de type BAV), d'imagerie (aspect des rehaussements tardifs en IRM) ou biologiques (exemple anomalie des CPK, de la TSH) peuvent orienter vers une étiologie sous-jacente et motivent un avis d'expert(s) et un bilan de second niveau.

Exemples de signes cliniques orientant vers un bilan étiologique de 2nd niveau

- Points d'appel extra-cardiaques : hyperpigmentation cutanée, ptosis, faiblesse musculaire périphérique/myotonie, troubles neurologiques, ophtalmologiques, surdité, retard intellectuel, pathologies endocriniennes, dysmorphie, altération de l'état général, éthylisme, prise de drogues ou psychotropes, carence nutritionnelle, diabète
- Points d'appel ECG : troubles conductifs (BAV, PR long ou court, BBD atypique), onde P de faible amplitude, microvoltage des QRS, préexcitation ventriculaire, arythmie supra-ventriculaire paroxystique, aspect de séquelle ischémique inférieure
- Points d'appel échographiques : amincissements pariétaux, anomalies de cinétiques régionales sans correspondance avec un territoire coronaire, hypokinésie inféro-latérale, aspect non-compacté

Encadré n° 3

3.3 Bilan complémentaire d'investigation des symptômes

Il fait appel aux examens déjà cités dans le bilan initial et pourra comporter d'autres examens comme l'étude de la conduction, un test de provocation des arythmies.

4. Prise en charge thérapeutique

Le traitement de la CMD ne justifie pas, à ce jour, d'une prise en charge différente des autres formes d'insuffisance cardiaque. Il convient donc de respecter les recommandations internationales en vigueur (Ponikowski P et al 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129-2200).

Prise en charge thérapeutique

- Traitement de la cause (si secondaire) : stimulation en cas de trouble conducteur congénital, sevrage alcoolique...
- Prévention secondaire et prévention primaire de la mort subite : DAI
- Optimisation thérapeutique médicamenteuse
- Prise en charge de l'arythmie supra-ventriculaire : AVK
- Ablations radiofréquences de fibrillation atriale ou de tachycardie ventriculaire
- Éviction des médicaments délétères pour la fonction cardiaque
- Réadaptation à l'effort
- Resynchronisation biventriculaire
- Assistance mono- ou biventriculaire, transplantation cardiaque

Encadré n° 4

Dans le cas de certaines étiologies sous-jacentes cependant, la prise en charge peut être modifiée avec un traitement étiologique spécifique (par exemple dans les maladies endocriniennes et les causes électrolytiques ou les carences nutritionnelles) ou avec une indication plus précoce du défibrillateur prophylactique (dans les mutations du gène des lamines A/C ou LMNA, à discuter en cas de FEVG < 45 %, de TVNS, de mutation tronquante). Ceci justifie pleinement l'importance du bilan étiologique.

5. Modalités de surveillance des patients (examens, régularité)

Suivi des patients

- Évaluation clinique, ECG et ETT : à réaliser tous les 6 à 12 mois, ou en cas d'apparition / aggravation de symptômes
- Holter ECG de 24h : à réaliser tous les 12 à 24 mois chez les patients stables ; ou en cas de palpitations ou malaises
- Épreuve d'effort VO² : à considérer tous les 12 à 24 mois chez les patients stables, ou en cas d'apparition / aggravation des symptômes
- BNP ou NT-proBNP (en fonction de la symptomatologie clinique)

Encadré n° 5

6. Conseil génétique

Un conseil génétique est préconisé dans tous les cas de CMD sans cause acquise démontrée³. Un test génétique est proposé³ (i) chez tout patient avec CMD familiale et (ii) chez tout patient avec CMD apparemment sporadique, sans cause acquise démontrée, et présentant des atypies faisant suggérer une cause rare/ génétique (comme un BAV ou des CPK élevés). Il permet d'optimiser ensuite le conseil génétique de la famille et de guider au mieux la surveillance des apparentés.

En cas de troubles conductifs ECG, de notion d'arythmie atriale et/ou ventriculaire dans un contexte familial, une recherche de mutation sur le gène LMNA doit être demandée en priorité, effectuée auprès d'un Centre de référence ou de compétence habilité. Une analyse génétique sarcomérique (5 gènes les plus fréquents) voire un séquençage étendu à 45-60 gènes (incluant le gène de la titine) pourront être également envisagés.

Lorsqu'une mutation dominante est identifiée avec une pathogénicité reconnue chez le propositus (cas index), alors un test génétique prédictif doit être proposé aux apparentés au 1^{er} degré (à considérer chez l'enfant à partir de l'âge de 10-12 ans), dans un cadre présymptomatique, avec cardiologue et généticien clinicien, voire psychologue pour les enfants et jeunes adultes).

Le conseil génétique doit être donné et le test génétique prescrit, par un clinicien avec expertise spécifique, au mieux au sein d'une équipe pluridisciplinaire comportant un généticien clinicien (obligatoire en France pour la prescription du test génétique chez les apparentés).

Le test génétique peut parfois être réalisé ou discuté dans d'autres situations comme outil du diagnostic étiologique, diagnostic différentiel, complément de stratification pronostique, diagnostic prénatal ou pré-implantatoire. Dans ces deux derniers cas, une procédure particulière doit être suivie pour conclure à la recevabilité ou pas de la demande.

7. Dépistage familial

Dans tous les cas de CMD sans cause acquise démontrée, un bilan cardiologique systématique (échocardiographie et ECG) est préconisé chez les apparentés au 1^{er} degré (le bilan cardiologique familial fait partie ici du bilan étiologique de la CMD)³.

En cas de forme familiale de CMD, le dépistage systématique des apparentés au 1^{er} degré est recommandé à compter de l'âge de 10-12 ans (ou plus tôt en cas de forme précoce dans la famille, ou en cas de pratique de sport de compétition) car la transmission est autosomique dominante dans la majorité des cas. En l'absence de mutation identifiée chez le cas index, un ECG et une échocardiographie sont répétés chez les apparentés au 1^{er} degré, tous les 2-3 ans avant l'âge de 20 ans, tous les 2 à 5 ans après 20 ans³.

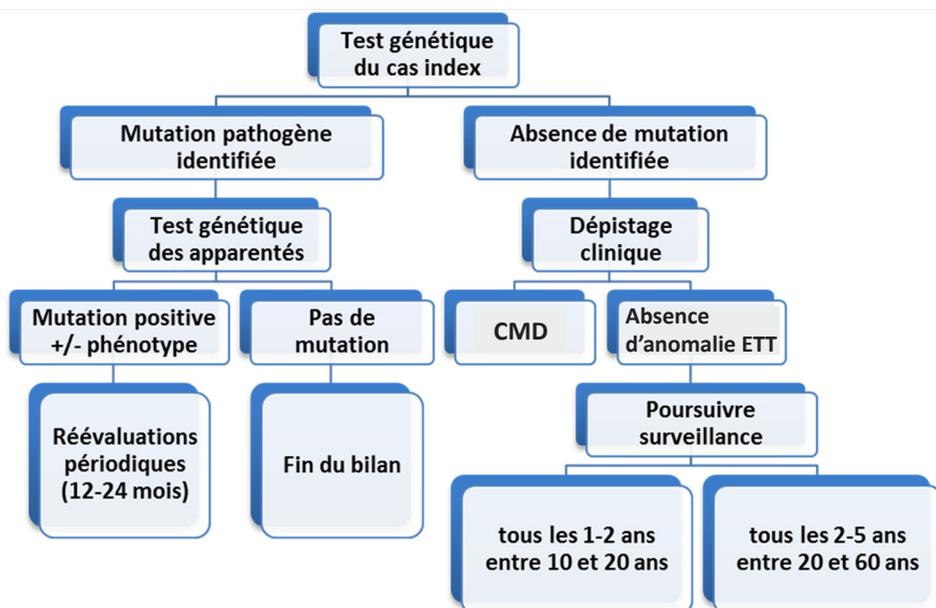


Figure 1 : Algorithme pour le dépistage de la CMD

8. Spécificités de la femme : grossesse et accouchement

La grossesse est associée à un risque accru de complication chez la femme porteuse d'une CMD⁹. Le risque est proportionnel à la sévérité de la dysfonction myocardique. Une femme en âge de procréer doit être informée des risques d'une grossesse pour elle-même et pour son enfant. Une grossesse chez une femme porteuse d'une CMD doit être impérativement planifiée avec une équipe multidisciplinaire de cardiologues spécialistes et obstétriciens. Si elle est autorisée, elle doit être suivie dans une maternité de niveau II ou III et par une équipe cardiologique multidisciplinaire expérimentée (Centre de référence ou de compétence). Le diagnostic échocardiographique anténatal n'est pas recommandé. Le traitement bêta-bloquant, lorsqu'il est prescrit avant la grossesse, doit être poursuivi pendant la grossesse. Il n'y a habituellement pas de contre-indication aux divers modes de contraception, à l'exception des œstroprogestatifs qui doivent être évités chez la patiente avec haut risque thromboembolique (fibrillation atriale, insuffisance cardiaque, oreillette gauche ectasique).

9. Hygiène de vie et restrictions liées à la CMD

Conseils de vie

- Une alimentation équilibrée est recommandée, en évitant les surcharges hydrosodées et une consommation œnologique.
- La vie sexuelle du patient avec CMD peut être perturbée par le traitement bêta-bloquant.
- La CMD ne contre-indique pas la majorité des métiers, sauf ceux avec activité physique/sportive intensive (athlète, armée, manutentions avec port de charges lourdes), ou avec poste de sécurité (pilote, conducteur). La conduite automobile, à titre personnel et non professionnelle, est autorisée.
- La CMD ne contre-indique pas le voyage en avion mais les séjours en altitude peuvent être parfois mal supportés.
- Des restrictions financières par le biais d'assurances refusées ou majorées peuvent peser sur les patients.

Encadré n° 6

10. Coordonnées utiles

Le site internet de la Filière Cardiogen - www.filiere-cardiogen.fr comporte diverses informations ou documents, dont les coordonnées des centres experts en France.

Le Centre National de Ressources Psychologiques - vous pouvez contacter une psychologue de la Filière Cardiogen pour toutes questions sur l'accompagnement psychologique ou conseils d'orientation par mail à l'adresse :

psy.cardiogen.psl@aphp.fr

Les sites des associations de patients :

- Ligue contre la cardiomyopathie - www.filiere-cardiogen.fr

- Association des Porteurs de Dispositifs Électriques cardiaques - www.apodec.fr

11. Principales références

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270-6.
2. Elliott P, Charron P, Blanes JR, et al. European Cardiomyopathy Pilot Registry: EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016;37:164-73.
3. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2016.
4. Haas J, Frese KS, Peil B, et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2015;36:1123-35a.
5. Mestroni L. Dilated cardiomyopathy: a genetic approach. *Heart* 1997;77:185-8.
6. Sengelov M, Jorgensen PG, Jensen JS, et al. Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:1351-9.
7. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, et al. T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy: All-Cause Mortality and Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:40-50.
8. Duan X, Li J, Zhang Q, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement in dilated cardiomyopathy patients: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2015;70:999-1008.
9. Grewal J, Siu SC, Ross HJ, et al. Pregnancy outcomes in women with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;55:45-52.

12. Rédacteurs & relecteurs

- **Rédacteurs** : Erwan DONAL (Rennes/rédacteur principal), Laurent FAUCHIER (Tours), Pascal DE GROOTE (Lille)
- **Relecteurs** : Patricia REANT (Bordeaux), Philippe CHARRON (Paris), Jean-Noël TROCHU (Groupe Cardiomyopathies et Insuffisance Cardiaque - SFC), Patrick ASSYAG (UFCV).

La Filière Nationale de Santé Maladies Rares CARDIOGEN regroupe tous les acteurs de la prise en charge des maladies cardiaques héréditaires ou rares.

Ces missions sont :



Améliorer la prise en charge des patients



Développer la recherche



Développer la formation et l'information

Dans le cadre de l'amélioration de la prise en charge des patients, la filière a pour objectif, entre autres, de diffuser auprès de la communauté cardiologique les bonnes pratiques de prise en charge des maladies cardiaques héréditaires ou rares, fondées sur les recommandations internationales existantes et sur l'avis d'experts de la filière. C'est pourquoi un programme de documents « consensus d'experts » a été défini au sein de la filière.

Pour plus
d'informations



Coordination Pr Philippe Charron
CHU Pitié Salpêtrière
47-83 Bd de l'Hôpital,
75013 Paris

 01 42 16 12 88

 contact@filiere-cardiogen.fr

 www.filiere-cardiogen.fr