

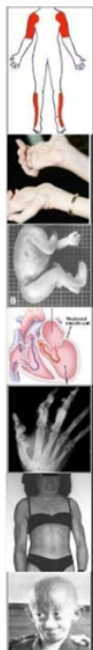
*CONSENSUS D'EXPERTS SUR
LES MALADIES CARDIAQUES HEREDITAIRES*

Laminopathies avec atteinte cardiaque

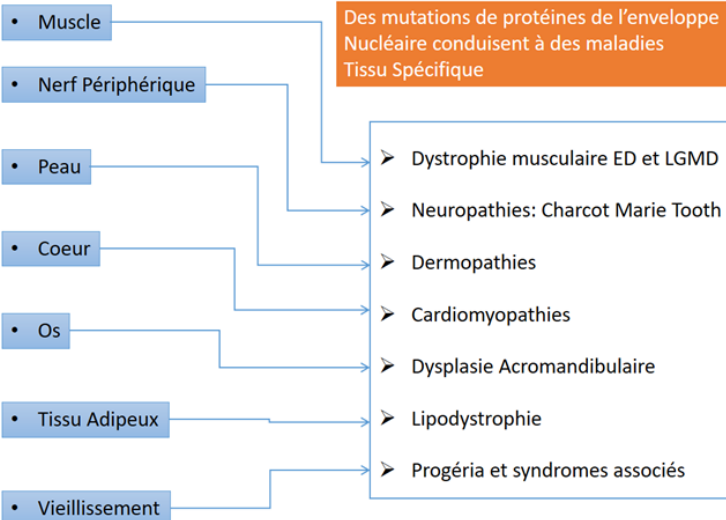
*Document rédigé par
la Filière Nationale de Santé Maladies Rares CARDIOGEN
et endossé par le Groupe Insuffisance Cardiaque et
Cardiomyopathies (GICC) de la SFC et par le Groupe de
Rythmologie et Stimulation Cardiaque de la SFC*

1. Introduction

Les laminopathies sont des affections **génétiques rares** dues à des mutations du gène *LMNA* qui code deux protéines principales : la lamine A et la lamine C. Le mode de transmission est presque toujours **autosomique dominant**. L'expression phénotypique est variée. En effet les laminopathies peuvent soit **affecter des tissus spécifiques**, en apparence isolément, tels que le myocarde et/ou les muscles striés squelettique, les nerfs périphériques ou le tissu adipeux, soit se présenter **comme une maladie systémique** affectant concomitamment plusieurs organes (1,2).



Spectre clinique des Laminopathies



Remerciements à Pascale Richard

Le plus souvent **l'atteinte cardiaque est prédominante voire même isolée**, comportant à des degrés divers une cardiomyopathie (habituellement dilatée hypokinétique), des troubles conductifs, des troubles du rythme.

Parmi les **atteintes musculaires squelettiques** possibles se distinguent les dystrophies musculaires des ceintures de type 1B et la dystrophie musculaire d'Emery Dreifuss. Les atteintes métaboliques et endocriniennes se manifestent par les syndromes lipodystrophiques tels que la lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan. Des neuropathies périphériques à type de maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 2, la dysplasie acro-mandibulaire, ou la progeria de Hutchinson-Gilford sont d'autres manifestations excessivement rares des laminopathies. Toutes ces manifestations peuvent être associées à une atteinte cardiaque, avec un risque plus important pour les patients avec atteintes musculaires squelettiques.

Ce document concerne les formes de laminopathie à révélation à l'âge adulte et se limite aux formes avec atteinte cardiaque (1,2). **La laminopathie est une maladie relativement rare**

mais qui constituent 5 à 9% des cardiomyopathies dilatées et à laquelle les cliniciens doivent penser car il s'agit d'une maladie dont le pronostic est sévère (justifiant une prise en charge thérapeutique précoce) et d'une maladie génétique (conduisant à organiser la prise en charge familiale).

2. Critères diagnostiques

Une laminopathie doit être suspectée devant une présentation cardiologique associant une **cardiomyopathie dilatée**, des **troubles de conduction**, des **troubles du rythme supra-ventriculaire ou ventriculaire**, d'autant que **les troubles électriques sont précoces** dans l'histoire cardiologique et précèdent la cardiomyopathie, et surtout en cas de forme familiale d'atteinte cardiaque ou d'histoire de mort subite à un âge jeune dans la famille. La maladie peut se rencontrer à tout âge mais on observe une **révélation fréquente chez l'adulte jeune** (25-45 ans). L'atteinte cardiaque est très rare chez l'enfant de moins de 10 ans et limitée aux formes avec atteinte musculaire de révélation congénitale ou pédiatrique. Parfois le diagnostic peut être posé **dans le cadre d'un bilan familial** après le diagnostic affirmé chez un cas index. La suspicion sera renforcée en cas de signes neuromusculaires associés.

Plus rarement la présentation peut être très atypique dans le cadre d'une forme très particulière d'atteinte cardiaque (comme la non-compaction ventriculaire gauche, la cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène). **La suspicion de laminopathie doit conduire au test génétique et seule l'identification d'un variant pathogène du gène LMNA va permettre de confirmer le diagnostic.**

Une évaluation médicale complète multidisciplinaire dans un centre expert est nécessaire en cas de suspicion clinique de cette pathologie (**Encadré n°1**).

Éléments de suspicion

- Atteinte cardiaque associant à des degrés divers : cardiomyopathie dilatée (CMD), troubles de conduction, troubles du rythme supra-ventriculaire ou ventriculaire
- ECG avec BAV 1 et signes de remodelage septal (anomalies du QRS en V1-V3 à type d'aspect QS ou de QRS fragmenté ou de faible progression de l'onde R)
- Signes neuromusculaires associés (suspicion renforcée mais présence non indispensable)
- CPK normales ou modérément augmentées
- Contexte familial

Éléments de confirmation :

- Test génétique identifiant un variant pathogène du gène *LMNA*

3. Bilan du patient atteint de laminopathie avec atteinte cardiaque

3.1 Bilan initial cardiaque

Le **bilan initial cardiaque** vise à établir le diagnostic étiologique, écarter les diagnostics différentiels, comprendre le mécanisme des symptômes, évaluer la sévérité de la maladie, et stratifier le pronostic en vue d'adapter la prise en charge thérapeutique.

Outre des signes d'insuffisance cardiaque, l'**examen clinique** permettra de rechercher des signes extra cardiologiques (voir section suivante).

L'**ECG** permettra la recherche d'un bloc auriculo-ventriculaire, d'un bloc de branche, d'un rabotage de l'onde R dans les dérivations antérieures, et des arythmies atriales ou ventriculaires.

L'**examen échocardiographique** reste l'examen de référence pour le diagnostic et l'évaluation de la cardiomyopathie dilatée. Il recherche une dilatation du ventricule gauche (VG) ainsi qu'une dysfonction systolique du VG (FEVG < 50%, anomalie du strain global) et du ventricule droit (VD).

L'**IRM cardiaque** est préconisée en complément de l'échocardiographie. Elle peut être utile au diagnostic différentiel (sarcoïdose etc). Elle recherchera, outre une CMD, un réhaussement tardif post-gadolinium (souvent de localisation septale), une non-compaction associée du VG, une atteinte atypique du VD.

Le **Holter-ECG** recherche un éventuel trouble du rythme ventriculaire (notamment des salves de TV non soutenues), des troubles du rythme atrial, ou un trouble de conduction cardiaque (Bloc atrio-ventriculaire (BAV) de haut degré, dysfonction sinusale).

L'**épreuve d'effort** recherche une hyperexcitabilité d'effort, et pourra éventuellement être couplée à la mesure des échanges gazeux respiratoires (pic de VO₂) afin d'évaluer la capacité fonctionnelle et les facteurs cardiaques, vasculaires, et extra-cardiovasculaires pouvant la limiter.

Chez les patients avec une insuffisance cardiaque avancée, une exploration hémodynamique invasive par **cathétérisme cardiaque** est parfois nécessaire afin de discuter des thérapeutiques invasives comme l'assistance circulatoire ou la transplantation cardiaque.

A côté de ces examens cardiologiques, des **tests biologiques** doivent être prescrits, comportant, outre le bilan standard, l'analyse des peptides natriurétiques (comme le NT-proBNP), le bilan ferrique en cas d'insuffisance cardiaque, la recherche de facteurs de risque d'athérome (bilan lipidique et glycémique).

Bilan initial cardiaque d'évaluation de la laminopathie avec atteinte cardiaque

- Examen clinique.
- Électrocardiogramme.
- Échocardiogramme.
- IRM cardiaque.
- Holter ECG sur 24 heures.
- Épreuve d'effort, +/- couplée à la mesure des échanges gazeux respiratoires
- Bilan biologique (dont NT-proBNP).
- Exploration hémodynamique invasive, si insuffisance cardiaque avancée.

3.2 Bilan initial extracardiaque

Le **bilan initial extracardiaque** vise à rechercher la présence d'autres manifestations cliniques associées (phénotypes pathologiques notamment musculaires squelettiques, métaboliques et endocriniens, neuropathiques périphériques, la dysplasie acro-mandibulaire ou des syndromes progéroïdes). Une consultation de neurologie-myologie est souhaitable au moindre doute.

La **recherche d'antécédents personnels ou familiaux et/ou de symptômes** pouvant s'inscrire dans ces cadres nosologiques (myalgies, symptômes musculaires déficitaires, antécédents de rétractions tendineuses, diabète atypique, hypertriglycéridémie, stéatose hépatique, antécédent personnel ou familial de pancréatite aiguë, syndrome des ovaires polykystiques chez la femme).

Un **examen clinique** à la recherche d'anomalies musculaires squelettiques, d'une lipodystrophie (faible quantité ou absence de tissu adipeux sous-cutané, soit généralisée, soit touchant plus particulièrement les membres et pouvant contraster avec une préservation ou une accumulation de tissu adipeux au niveau du visage, du cou, des régions sus-claviculaires), d'un acanthosis nigricans (peau épaissie et brunâtre au niveau des plis axillaires, cervicaux, inguinaux), d'une atteinte neurologique périphérique, de signes dysmorphiques (alopécie précoce, épaules tombantes, peau sclérodermiforme, pigmentation anormale de la peau), de manifestations athéromateuses (douleurs thoraciques en particulier à l'effort, souffle vasculaire, diminution des pouls).

Certains **examens complémentaires** à réaliser de manière systématique comme un dosage des CPK totales, un bilan lipidique (EAL), la mesure des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, GGT) et une glycémie à jeun.

Bilan initial extracardiaque d'évaluation de la laminopathie avec atteinte cardiaque

- Recherche d'antécédents médicaux personnels ou familiaux extracardiaques évocateurs
- Examen clinique complémentaire à la recherche d'une atteinte évocatrice
- Bilan biologique avec dosage des CPK, bilan lipidique, mesure des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT), glycémie à jeun
- Autres explorations selon le phénotype suspecté

4. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge des patients atteints de laminopathies doit être organisée au sein de centres experts dédiés compte-tenu de sa complexité et de ses spécificités en comparaison avec des cardiomyopathies plus communes.

Pour la prévention de la mort subite, le mécanisme principal étant les troubles du rythme ventriculaire, la principale option thérapeutique est l'implantation prophylactique d'un **défibrillateur** (habituellement endocavitaire et non sous-cutané du fait du risque concomitant de troubles conductifs sévères) qui se discutent en fonction d'un score de risque à 5 ans (<https://lmna-risk-vta.fr/>) et/ou de la présence de facteurs de risques validés.

Il est important de préciser qu'en présence de troubles du rythme ventriculaire récidivants en présence d'une altération de la fonction systolique, la prise en charge rythmologique ne doit pas retarder un projet éventuel de transplantation cardiaque. Les indications de **stimulation cardiaque** permanente reposent sur les critères habituels de prise en charge des troubles conductifs, avec une indication privilégiée à implanter d'emblée un défibrillateur du fait de l'incidence élevée des troubles du rythme ventriculaire.

Le **traitement médicamenteux** des laminopathies avec dysfonction systolique du myocarde n'est pas spécifique de cette étiologie et repose sur les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine/ sacubitril, les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes ou encore les gliflozines selon les recommandations actuelles (HFr_{EF}). Une anticoagulation curative sera impérative en cas de trouble du rythme atriale soutenu, indépendamment du score de risque embolique CHADS₂-VASC₂. Le risque accru de maladie veineuse thromboembolique incite à une thrombo-prophylaxie veineuse en prévention primaire et fait préconiser l'utilisation des anticoagulants en prévention secondaire.

Dans les atteintes musculaires avancées, plusieurs options thérapeutiques peuvent être mises en place en coordination avec une consultation pluridisciplinaire neuromusculaire incluant **kinésithérapie motrice et respiratoire**, des **aides mécaniques** et une **chirurgie des rétractions tendineuses et des scolioses sévères**.

4.1 Prise en charge thérapeutique des troubles de conduction

Stimulation cardiaque, reposant sur les critères habituels de prise en charge des troubles conductifs, sans spécificité dans le contexte des laminopathies.

*Nota bene : Discuter systématiquement l'implantation d'un **défibrillateur** (habituellement endocavitaire) dans le cas d'une indication à une stimulation permanente avec discussion au cas par cas d'une resynchronisation associée.*

4.2 Prise en charge thérapeutique des troubles du rythme atrial

- Anticoagulation curative en cas de formes paroxystiques ou permanentes d'arythmies auriculaire, indépendamment du score CHADS₂-VASC₂.
- Utilisation des anti-arythmiques et discussion de procédure d'ablation (celle-ci peut être complexe et avec des résultats moins satisfaisants vu le substrat sous-jacent).

4.3 Prise en charge thérapeutique du trouble du rythme ventriculaire

- Implantation prophylactique de défibrillateur (habituellement endocavitaire) en cas de score de risque rythmique $\geq 10\%$ à 5 ans (<https://LMNA-risk-vta.fr/>) chez les patients présentant par ailleurs une FE VG <50% ou un BAV ou de la TVns.
- Procédure d'ablation à discuter au cas par cas en présence de troubles du rythme ventriculaire récidivants (risque de récurrence élevé) et/ou prise d'amiodarone.

4.4 Prise en charge thérapeutique de la cardiomyopathie et de l'insuffisance cardiaque

- Suivre les recommandations générales pour le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (bêtabloquants, inhibiteurs de l'ECA, bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine/sacubitril, antagoniste récepteurs minéralocorticoïdes, gliflozines, diurétique).
- Resynchronisation cardiaque par stimulation multisite selon les critères de l'insuffisance cardiaque, ou bien en cas de pourcentage de stimulation élevé chez un patient avec dysfonction ventriculaire même modérée.
- Dispositif assistance circulatoire permanente ou transplantation en présence d'une insuffisance cardiaque sévère/dysfonction systolique importante.

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

Une évaluation cardiologique avec une périodicité **au moins annuelle** est généralement indiquée chez les porteurs de variants du gène *LMNA* à l'âge adulte, **y compris lorsqu'ils sont asymptomatiques** et sans manifestation précédemment identifiée de la maladie (surtout à partir de 30 ans dans ce dernier cas). Le bilan minimal à programmer lors des évaluations effectuées avec une périodicité annuelle comprend **un ECG, une échographie transthoracique et un Holter ECG**. Un **test d'effort**, sera réalisé **tous les un à deux ans** et une **IRM** tous **les 3 à 5 ans**. Ces examens ont pour but d'adapter le traitement en fonction de l'évolution. L'implantation d'un **Holter implantable** peut être envisagée chez les patients avec des symptômes suspects non étiquetés (palpitations, lipothymies).

Un rythme de surveillance plus rapproché est indiqué pour une proportion importante de patients présentant une atteinte myocardique ou rythmologique significative et doit être mis en place **au cas par cas** en fonction des caractéristiques individuelles de chaque patient. Dans les lipodystrophies associées aux variants pathogènes du gène *LMNA*, le régime **alimentaire approprié** et un **exercice physique modéré** doivent être **fortement encouragés** pour la prévention et le traitement des complications métaboliques. L'exercice physique intense et en compétition est par contre très restreint dans les laminopathies (voir section « mode de vie »).

6. Conseil génétique

Au-delà du test génétique proposé initialement au cas-index pour poser le diagnostic de maladie cardiaque lié à une laminopathie, un conseil génétique doit être donné au patient. Il a pour but d'expliquer l'origine génétique de la maladie, le mode de transmission (et ainsi identifier les apparentés à risque), le bénéfice de la surveillance cardiologique familiale, la possibilité de réaliser un test génétique moléculaire prédictif chez les apparentés au premier degré afin de guider la surveillance cardiologique (la poursuivre en présence de la mutation familiale ou la stopper en son absence).

Le conseil génétique doit être donné, et le test génétique prescrit, par un médecin ayant une expertise de la maladie, travaillant au sein d'une équipe pluridisciplinaire, incluant un généticien clinicien.

7. Dépistage familial

Le **dépistage des apparentés** est primordial du fait de l'origine génétique de la pathologie et du risque de transmission qui est de 50% chez tous les apparentés au premier degré, quel que soit leur sexe, du fait de la pénétrance très élevée et du fait des implications médicales d'un diagnostic cardiologique précoce. D'autre part, un dépistage familial peut apporter des informations nécessaires pour affiner le diagnostic initial en observant la maladie à différents stades.

Le **dépistage cardiologique initial des apparentés** peut être fait en parallèle de la démarche du **test génétique prédictif** chez l'apparenté ou bien en fonction des résultats de son test prédictif. Si un apparenté ne souhaite pas réaliser le test génétique malgré les préconisations médicales alors le dépistage cardiologique des apparentés à risque au sein de la famille comporte à minima un **ECG**, une **échocardiographie** et un **Holter-ECG de 24h**. Dans le cadre de ces formes communes de laminopathies à expression cardiaque chez l'adulte, le dépistage cardiologique débute habituellement **à partir de l'âge de 10-12 ans**, et sera renouvelé (si le test génétique n'est toujours pas réalisé) tous **les 2-3 ans** entre 10 et 20 ans puis tous **les 2-5 ans** au-delà, jusqu'à 60 ans habituellement. Conformément à la loi, et en première approche, **les apparentés ne peuvent pas être contactés directement par l'équipe médicale en charge du cas-index**, mais seulement via le cas-index, et après information de celui-ci sur l'importance de cette démarche et sa responsabilité dans la prévention de la maladie au sein de sa famille. Une fiche (support écrit d'information disponible sur le site web du centre de référence) doit être remise, afin de **permettre une diffusion plus facile de l'information** au sein de sa famille. Le refus pour le cas index d'informer sa famille peut engager sa responsabilité civile en vertu du Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013. Dans les cas complexes le recours à une procédure particulière d'information partielle des apparentés peut être discutée.

8. Les spécificités de la femme : grossesse et accouchement

Un suivi cardiologique étroit est préconisé pendant la grossesse car pouvant nécessiter une éventuelle adaptation thérapeutique et une modification des modalités d'accouchement. Il existe cependant peu d'informations concernant le risque associé à la grossesse chez les femmes avec mutation du gène *LMNA*. Le suivi cardiologique pendant la grossesse comporte notamment des mesures **échocardiographiques** des dimensions du ventricule gauche et de la fraction d'éjection, le **Holter-ECG** et le dosage des concentrations plasmatiques de **NT-proBNP**. Les intervalles de contrôle dépendent des symptômes et des manifestations cliniques de la patiente.

9. Hygiène de vie et restrictions liées aux laminopathies avec atteinte cardiaque

- Chez les patients avec expression cardiaque de laminopathie, **le sport en compétition est contre-indiqué** et en dehors de la compétition **une activité physique soutenue sur le long terme doit être restreinte**.
- Une sédentarité excessive est cependant à éviter avec **préconisation d'une activité physique d'intensité modérée** et sous réserve d'un **suivi cardiologique régulier**.
- Chez les apparentés porteurs de la mutation familiale et sans expression cardiaque, la pratique du sport en compétition est **à discuter au cas par cas mais est habituellement déconseillée**.

10. Coordonnées utiles

- **Filière nationale de santé CARIOGEN** (maladies cardiaques héréditaires ou rares) : www.filiere-cardiogen.fr/ et www.filiere-cardiogen.fr/public/annuaire/
- **Centre de référence et de compétence pour les cardiomyopathies et les troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares** : www.cerefcoeur.fr
- **Filière nationale de santé FILNEMUS** (maladies neuromusculaires rares) : www.filnemus.fr
- **Associations de patients rattachées à la filière nationale de santé CARIOGEN** : www.filiere-cardiogen.fr
- **L'association française contre les myopathies AFM-Téléthon**

11. Principales références

Charron P, Wahbi K et al, Protocole National de Diagnostic et de Soins PNDS Laminopathies avec atteinte cardiaque, 2022 :

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3389365/fr/laminopathies-avec-presentation-cardiaque

Crasto S, et al. The Broad Spectrum of LMNA Cardiac Diseases : From Molecular Mechanisms to Clinical Phenotype. *Frontiers in Physiology*, 2020 Jul 3;11:761.

12. Rédacteurs & relecteurs

Rédacteurs :

Philippe Charron, (APHP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris) et Karim Wahbi, (APHP, Hôpital Cochin, Paris)

Relecteurs :

Pascale Richard (Paris), Frédéric Sacher (Bordeaux), Estelle Gandjbakhch (Paris), Pascal De-faye (Grenoble) Groupe de travail Rythmologie et Stimulation Cardiaque de la Société française de Cardiologie, et Nicolas Lamblin (Lille) pour le GiCC, Groupe de travail Insuffisance cardiaque et cardiomyopathies de la Société française de Cardiologie.

Date de diffusion : Septembre 2024

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