

**BROCHURE
D'INFORMATION PATIENT**

**LES LAMINOPATHIES
AVEC ATTEINTE CARDIAQUE**



cardiogen
filère nationale de santé
maladies cardiaques héréditaires ou rares

Ce document a été réalisé par la Filière nationale de santé CARDIOGEN,

en collaboration avec des patients atteints de la maladie

Auteurs : Philippe Charron (Paris, CHU Pitié-Salpêtrière) et Karim Wahbi (Paris, CHU Cochin)

Remerciements aux patients de la Ligue contre la Cardiomyopathie pour leur relecture

Version produite en décembre 2023, diffusée en avril 2024

- p.4 | **1** Qu'est-ce que la laminopathie avec présentation cardiaque ?
- p.5 | **2** Quelle en est la cause ?
- p.6 | **3** Quels sont les symptômes ?
- p.7 | **4** Quels examens sont réalisés pour le diagnostic et le bilan de la maladie ?
- p.8 | **5** Quelle évolution ?
Quelles complications cardiologiques possibles ?
- p.9 | **6** Quel traitement contre les symptômes ?
- p.10 | **7** Quels autres traitements possibles, non médicaux ?
- p.11 | **8** Quelle surveillance ?
- p.12 | **9** Vivre au quotidien et précautions pratiques
- p.13 | **10** Dépistage familial, conseil génétique et tests génétiques
- p.14 | **11** Coordonnées utiles

1

Qu'est-ce que la Cardiomyopathie Laminopathie avec atteinte cardiaque ?

Les laminopathies constituent un ensemble hétérogène de maladies génétiques rares dues à des modifications dans le gène codant les lamines A/C, des protéines essentielles à la structure des noyaux des cellules (là où se trouve l'ADN). Ces maladies très diverses peuvent toucher plusieurs organes, dont le cœur et les muscles squelettiques.

Les atteintes cardiaques des laminopathies peuvent comporter une ou plusieurs manifestations parmi :

- des **troubles du rythme cardiaque avec tachycardie** (accélération excessive du cœur) pouvant survenir et provenir soit des ventricules (tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire, avec un risque de perte de connaissance voire d'arrêt cardiaque), soit des oreillettes (fibrillation atriale, avec un risque de caillot intracardiaque)
- des **troubles de conduction électrique avec bradycardie** (ralentissement excessif du cœur, on parle souvent de bloc auriculo-ventriculaire en raison d'un ralentissement entre les oreillettes et les ventricules) avec un risque de perte de connaissance voire d'arrêt cardiaque,
- une **atteinte du muscle cardiaque avec cardiomyopathie dilatée**, comportant une dilatation des ventricules (augmentation de la taille des cavités cardiaques) et une faiblesse de la contraction du muscle cardiaque. Cela peut conduire à une altération de la pompe cardiaque, avec un débit sanguin diminué (la quantité de sang qui sort du cœur) et peut aboutir à de l'insuffisance cardiaque, avec de l'essoufflement ou des œdèmes.

La laminopathie est une maladie génétique relativement rare à risque de complications cardiaques graves et qui constitue 5 à 9% des cardiomyopathies dilatées (CMD).

La maladie peut se rencontrer à tout âge mais on observe une **révélation fréquente** chez **l'adulte jeune** (25-45 ans).

2

Quelle en est la cause ?

La maladie est définie comme étant en relation avec une mutation du gène *LMNA*, responsable de la fabrication des protéines appelées lamines A/C. Jusqu'à présent, un total de **623 mutations du gène LMNA** ont été décrites et associées à plus de 15 formes cliniques distinctes.

Le gène anormal peut se transmettre à la descendance avec un risque de 50% pour chaque enfant

La transmission des formes cardiaques est de type autosomique dominant, ce qui signifie :

- que le gène anormal peut se transmettre à la descendance avec un **risque de 50 %** pour chaque enfant (chaque enfant a autant de risque de l'avoir à la naissance que de chance de ne pas l'avoir),

- que les garçons et les filles ont un **risque équivalent**.

Cependant, dans certaines formes extracardiaques très rares de laminopathies, comme la dysplasie acro-mandibulaire avec lipodystrophie, la transmission des gènes anormaux est récessive (non dominante).

3

Quels sont les symptômes cardiologiques ?

Certains patients ne ressentent **aucun symptôme** (limitation) **cardiaque** dans leur vie quotidienne et dans ce cas la maladie peut ne pas retentir sur la qualité de vie. Cependant un traitement préventif précoce mis en place avant l'apparition des symptômes peut retarder l'évolution de la maladie.

Pour la plupart des patients, l'entrée dans la maladie se fait par des symptômes conduisant à consulter et permettant alors le diagnostic. Les patients peuvent ressentir un **essoufflement à l'effort** (ou dyspnée, limitant la capacité d'exercice), parfois des palpitations (sensation inconfortable de percevoir ses battements cardiaques, irréguliers ou bien rapides), parfois des **malaises** qui peuvent aller jusqu'à la **perte de connaissance** (syncope, habituellement en rapport avec une tachycardie ou une bradycardie importante).

L'examen physique par le médecin peut être normal. Parfois le médecin retrouve des **signes d'insuffisance cardiaque** avec un bruit particulier à l'auscultation des poumons (des « crépitants »), un foie augmenté de volume, des œdèmes des jambes ou des chevilles. Les symptômes peuvent être fluctuants, transitoires et résolutifs après mise en place des traitements adaptés.

La présence ou la recrudescence d'un de ces symptômes doit alerter le patient. Celui-ci doit consulter son médecin traitant pour faire un bilan cardiologique précis et déterminer le traitement adapté.

L'expression cardiaque de ces maladies chez l'enfant est très rare. Elle a été décrite dans des formes associées à une atteinte musculaire sévère dans l'enfance.

L'atteinte musculaire de la maladie peut être et rester totalement absente chez de nombreux patients. Chez d'autres patients il peut apparaître une faiblesse musculaire (dans les cuisses, les jambes, parfois les bras), parfois des douleurs musculaires, dans certaines formes particulières peuvent s'observer une rétraction de certains tendons (notamment des tendons d'Achille ou bien au niveau des coudes).



Quels examens sont réalisés pour Le diagnostic et le bilan de la maladie ?

Le **diagnostic** est **suspecté** en cas :

- d'atteinte cardiaque associant à des degrés divers une cardiomyopathie dilatée (CMD), et des arythmies.
- de signes musculaires associés (suspicion renforcée mais présence non indispensable).
- de contexte familial de maladie cardiaque ou musculaire.

Un **test génétique** spécialisé (l'analyse du **gène LMNA**) va permettre de faire le diagnostic de cette maladie en identifiant une mutation (ou appelé variant génétique pathogène). Le test sera ensuite utile pour le dépistage des apparentés au 1er degré de la famille.

Une **évaluation médicale complète multidisciplinaire** est ensuite nécessaire dans un centre expert de cette pathologie. Le **bilan initial cardiaque** du patient est généralement constitué :

- D'un examen clinique qui permettra de rechercher des signes d'insuffisance cardiaque ou les anomalies de rythme cardiaque.
- D'un **électrocardiogramme** (ou « ECG »), qui enregistre l'activité électrique du cœur.
- D'une **échographie cardiaque**. Par l'utilisation des ultrasons, l'appareil d'échographie visualise le cœur, mesure la taille des ventricules, analyse la contraction du muscle (via un paramètre appelé « fraction d'éjection » qui est abaissée quand anormale) et étudie le flux sanguin (mesure du débit cardiaque)
- D'un **Holter-ECG** sur 24 heures (enregistrement du rythme cardiaque pendant 24 heures).
- D'une **IRM cardiaque** (examen complémentaire d'imagerie du cœur, qui permet en plus de rechercher des anomalies de composition du muscle cardiaque, avec la recherche de fibrose notamment).
- D'une **épreuve d'effort** (exercice physique sur vélo ou tapis roulant) parfois couplée à une mesure de la **consommation maximale d'oxygène** (VO₂max),
- De **tests biologiques** (comme le taux de peptides natriurétiques : BNP ou NT-proBNP, qui augmente en cas de fatigue du muscle cardiaque).

NB : Des manifestations associées, autres que cardiaques, sont recherchées en fonction des symptômes et des antécédents personnels ou familiaux

5

Quelle évolution ? Quelles complications possibles ?

L'expression, la sévérité et l'évolution des laminopathies avec atteinte cardiaque sont variables d'un patient à l'autre, y compris au sein d'une même famille. La maladie débute le plus souvent entre 25 et 45 ans mais peut survenir dès l'adolescence ou au contraire vers 50 ou 60 ans.

La maladie **peut rester stable pendant de nombreuses années** ou bien **évoluer vers des complications**.

Les **principales complications cardiovasculaires** menaçant le pronostic vital et dont la prévention est très importante sont :

- 1) les arythmies issues des ventricules, ou à l'inverse une bradycardie importante, pouvant donner une perte de connaissance et parfois responsables de morts subites,
- 2) l'insuffisance cardiaque, avec essoufflement soit progressif pour des efforts modestes, soit d'évolution rapide (œdème aigu pulmonaire) et
- 3) les accidents vasculaires cérébraux compliquant le plus souvent des arythmies issues des oreillettes avec caillot sanguin intra-cardiaque qui migre dans une artère cérébrale.

Sur le versant extra-cardiaque, la complication principale possible est l'atteinte du muscle squelettique, avec faiblesse progressive de certains muscles. De nombreux patients ne développent jamais cette atteinte.



6

Quel traitement contre Les symptômes ?

La **prise en charge thérapeutique** a pour objectif d'améliorer les symptômes, stabiliser l'évolution de la maladie, traiter et prévenir les complications, enfin prendre en charge certaines situations particulières comme la grossesse. Cette prise en charge globale (médicamenteuse et non médicamenteuse) réduit considérablement le risque de complications.

La prise en charge des patients avec 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.

En cas de **cardiomyopathie dilatée** (altération de contraction du muscle cardiaque), le **traitement médicamenteux** permet de soulager les symptômes et de réduire de façon majeure le risque d'insuffisance cardiaque. Ce traitement médicamenteux repose sur les **bétabloquants**, les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)** ou les **bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine/néprilysine**, les **gliflozines**, les **bloqueurs des récepteurs aux minéralocorticoïdes**. Certains de ces médicaments ont aussi une action de prévention de la mort subite liée aux arythmies ventriculaires. Les **diurétiques** sont très utiles en présence d'insuffisance cardiaque.

Des **mesures hygiéno-diététiques** sont également nécessaires en cas de cardiomyopathie dilatée, avec **diminution** voire restriction complète **de la consommation d'alcool, réduction des apports en sel**. Un **exercice physique modéré et régulier** est préconisé en dehors des poussées de la maladie. **Des programmes d'éducation thérapeutique** et de **réentraînement à l'activité physique** peuvent être très utiles. La **vaccination antigrippale** est recommandée.

En cas de troubles du rythme, certains médicaments anti-arythmiques ou ralentisseurs du rythme cardiaque en cas d'arythmie rapide sont utiles pour prévenir leur récurrence ou contrôler leur rythme.

Enfin **des anticoagulants** sont utiles en présence de certaines arythmies venant des oreillettes ou en cas de phlébite ou d'embolie pulmonaire.

7

Quels autres traitements possibles non-médicamenteux ?

Chez les patients dont le bilan montre un risque important de complications rythmiques à type de troubles du rythme ventriculaire avec risque important de mort subite, il peut être implanté préventivement sous la peau un appareil appelé **défibrillateur automatique**, qui reconnaît les épisodes de tachycardie grave et délivre un choc électrique permettant le retour en rythme cardiaque normal.

Chez le patient avec des troubles de conduction électrique importants, un appareil de type **pacemaker** peut être implanté sous la peau pour relayer le rythme défaillant et accélérer le rythme du cœur afin d'éviter la mort subite liée à ce mécanisme (il y a en général 2 sondes dont l'une dans le ventricule droit et l'autre dans l'oreillette droite). Si besoin l'appareil est à la fois pacemaker et défibrillateur. Dans certains cas, la fatigue du muscle cardiaque peut conduire à un pacemaker particulier qui comporte 3 sondes dont 2 sondes dans chacun des ventricules, avec un fonctionnement particulier appelé « **resynchronisation** » ou encore « stimulation biventriculaire » pour diminuer encore le risque d'insuffisance cardiaque.

En cas d'insuffisance cardiaque très sévère, non contrôlée par les médicaments, une **transplantation cardiaque** est parfois nécessaire. Dans certains cas, dans des situations d'attente de greffon cardiaque, ou quand la transplantation n'est pas possible, la mise en place de pompes cardiaques peut être indiquée (dispositifs **d'assistance circulatoire**).

Pour certaines arythmies dans les oreillettes ou les ventricules non contrôlées par les médicaments, des procédures de traitement intracardiaque, dites **procédures d'ablation des arythmies**, peuvent être discutées.

Quelle surveillance ?

Les patients doivent être surveillés **régulièrement même si leur situation semble stable et qu'ils ne se plaignent pas de symptôme**. En effet, un certain nombre de complications ou d'aggravations de l'état cardiaque peuvent et doivent être anticipés par l'équipe médicale et paramédicale.

Le **cardiologue** doit être vu en consultation très régulièrement et au moins annuellement pour un bilan cardiaque. Un électrocardiogramme, une échocardiographie transthoracique et un Holter ECG sont réalisés. Une épreuve d'effort est habituellement réalisée tous les 1 à 2 ans, et une IRM tous les 3 à 5 ans. Il est indiqué d'avoir un rythme de surveillance plus rapproché en cas de symptôme nouveau ou d'une atteinte myocardique ou rythmologique significative.

Le suivi peut se faire en partie dans un cabinet de ville mais nécessite également un suivi régulier dans un centre expert (**Centre de Compétences ou de Référence**) du fait de la prise en charge particulière et pluridisciplinaire de cette maladie rare.

En cas d'atteinte extra-cardiaque, d'autres médecins devront être consultés régulièrement (notamment un myologue ou neurologue, parfois un endocrinologue). Dans les lipodystrophies associées à certaines laminopathies, un régime alimentaire particulier et un exercice physique modéré doivent être fortement encouragés pour la prévention et le traitement des complications métaboliques.

Lors d'une nouvelle visite, le patient doit signaler l'apparition de tout nouveau symptôme mais aussi se présenter accompagné de sa dernière ordonnance et prise de sang la plus récente.

9

Vivre au quotidien et précautions pratiques

Chez les patients avec expression cardiaque de laminopathie, **le sport en compétition est contre-indiqué** afin de réduire le risque de troubles du rythme ventriculaire. En dehors de la compétition une activité physique intense de loisir est également à éviter.

A l'inverse, une **sédentarité excessive** est à **éviter** avec préconisation d'une activité physique d'intensité modérée et régulière.

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.

Des **mesures hygiéno-diététiques** sont parfois nécessaires, principalement en cas d'altération de la contraction du muscle cardiaque ou d'insuffisance cardiaque (voir section 6 sur le traitement des symptômes).

Les restrictions concernant **l'activité professionnelle** sont liées à l'incapacité de réaliser certains efforts ou au risque de l'aggravation de l'état cardiaque. Ce risque sera évalué en fonction de la sévérité de l'atteinte, du type de profession mais aussi des capacités physiques. Il pourra ainsi être conseillé en collaboration avec le médecin du travail une adaptation ou une modification de l'activité professionnelle.

La grossesse chez une femme avec laminopathie nécessite une surveillance cardiologique étroite car il existe un risque médical supplémentaire pour la maman pendant cette période. Dans certains cas la grossesse peut être médicalement contre-indiquée. Il est recommandé de discuter à l'avance du projet de grossesse, avec le cardiologue et le gynécologue pour aborder tous ces aspects et organiser la surveillance et les modalités de l'accouchement (adaptation des médicaments, date de déclenchement programmé, accouchement par voie naturelle ou par césarienne).

Une **aide psychologique** même ponctuelle peut être proposée lors de l'annonce du diagnostic ou au cours du suivi. En effet, certaines situations peuvent s'améliorer dès lors que les angoisses, les peurs et les malaises sont exprimés et des solutions peuvent être trouvées avec l'aide d'un professionnel (voir le contact pour le Centre de ressource de la filière Cardiogen).

10

Dépistage familial, conseil génétique et tests génétiques

.....

Les laminopathies sont des maladies d'origine génétique qui touchent aussi bien les femmes que les hommes. Ce sont des maladies familiales qui se transmettent habituellement sur le mode autosomique dominant, le risque de transmission à la descendance est donc ici de 50% pour chaque enfant. La maladie a habituellement été transmise par l'un des deux parents du patient et peut avoir été transmise à la fratrie de celui-ci.

Le **conseil génétique** permet d'informer et d'accompagner une personne, ou une famille, confrontée au risque d'avoir, de développer ou de transmettre une maladie génétique. Il est accessible dans la plupart des consultations spécialisées ayant une consultation de génétique. Celles-ci existent dans tous les centres hospitalo-universitaires (CHU), et parfois dans certains centres hospitaliers généraux (CHG). Les centres les plus experts en cardiogénétique sont répertoriés sur le site de la Filière nationale CARDIOGEN.

En **pratique, la recherche de mutation du gène LMNA est recommandée** d'abord chez le premier patient de la famille pour poser le diagnostic de laminopathie, puis secondairement la recherche de la mutation identifiée est préconisée chez les apparentés à risque d'avoir hérité de la maladie.

Le **dépistage familial cardiologique** de la maladie est primordial dès 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. Il sera réalisé avec a minima un examen clinique, un ECG, une échocardiographie, et un Holter-ECG de 24 heures.

Le **test génétique prédictif chez les apparentés** consiste à faire une prise de sang, extraire l'ADN, et rechercher l'anomalie génétique (mutation) responsable de la maladie dans la famille. Le test permet d'identifier les porteurs de mutation qui vont continuer leur surveillance régulière, et rassurer les non-porteurs de la mutation familiale, qui vont pouvoir stopper leur surveillance médicale. Il doit être prescrit par un médecin ayant une expertise de la maladie, au sein d'une équipe pluridisciplinaire, incluant un généticien clinicien. Le test génétique prédictif est habituellement proposé chez un enfant à partir de l'âge de 10 ans.

Lorsqu'un **projet d'enfant** est envisagé, le généticien accompagne le couple dans sa réflexion ainsi que dans les démarches génétiques qui y sont liées, en tenant compte du risque de transmission de la maladie.

Coordonnées utiles

Filière nationale de santé Cardiogen

Le site web de la Filière nationale de santé « Cardiogen » il comporte diverses informations ou documents dont les coordonnées des centres experts en France (Centres de compétence et Centres de référence)

➤ www.filiere-cardiogen.fr

Le Centre National de Ressources Psychologiques

vous pouvez contacter les deux psychologues coordinatrices de la Filière Cardiogen pour toutes questions sur l'accompagnement psychologique ou conseils d'orientation.

➤ psy.cardiogen.psl@aphp.fr

Centre de référence et de compétence pour les cardiomyopathies et les troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares :

➤ <https://pitiealpetriere.aphp.fr/cerefcoeur/contact/>

Associations de patients

Association de patients rattachées à la Filière nationale de santé Cardiogen

➤ <http://www.filiere-cardiogen.fr/public/qui-sommes-nous/association-de-patients-bis/>

APODEC

Associations des patients Porteurs de Dé-fibrillateur Cardiaques et autres appareils électroniques cardiaques

➤ www.apodec.com

L'association française contre les myopathies AFM-Téléthon

➤ <https://www.afm-telethon.fr/fr>

Filière Nationale de santé FILNEMUS (maladies neuromusculaires rares) :

➤ <https://www.filnemus.fr//>