

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Laminopathies avec présentation cardiaque

Novembre 2022

**Centre de référence des maladies cardiaques héréditaires ou rares (cardiomyopathies
et troubles du rythme) Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris**

**Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile de France, Hôpital
Cochin, Paris**

Filière nationale de santé CARDIOGEN

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	3
1. Introduction	3
2. Manifestations cardiaques	3
3. Manifestations extracardiaques	3
4. Diagnostique	3
5. Évolution.....	4
6. Prise en charge thérapeutique	4
7. Suivi	4
8. Surveillance familiale et conseil génétique	5
9. Conduite à tenir par le médecin traitant	5
10. Informations utiles	6
Coordonnées du (des) centres de référence, de compétence et de (des)association(s) de patients	6
Autres acteurs de la prise en charge	9

Synthèse à destination du médecin traitant

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. Ces protéines jouent un rôle dans plusieurs processus cellulaires notamment en participant à la formation d'un réseau filamenteux tapissant la face interne du noyau des cellules. L'expression phénotypique est variée. En effet les laminopathies peuvent soit affecter des tissus spécifiques, tels que les muscles striés squelettique et/ou cardiaque, les nerfs périphériques ou le tissu adipeux, soit se présenter comme une maladie systémique affectant concomitamment plusieurs organes. Parmi les différents phénotypes, l'atteinte cardiaque est l'une des manifestations les plus répandues et les plus sévères.

La laminopathie est une maladie relativement rare mais qui constitue 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. Manifestations cardiaques

Les atteintes cardiaques des laminopathies se caractérisent le plus souvent par une dysfonction systolique entrant dans le cadre d'une cardiomyopathie dilatée (CMD), associée à des troubles conductifs et des troubles du rythme, de révélation fréquente chez l'adulte jeune (25-45 ans). Les manifestations rythmiques précèdent le plus souvent le développement de la cardiomyopathie et le plus souvent comprennent des troubles de la conduction qui peuvent aller jusqu'au bloc auriculo-ventriculaire complet, des arythmies supraventriculaires et des arythmies ventriculaires qui sont associées à un risque accru de mort subite cardiaque.

3. Manifestations extracardiaques

Les laminopathies peuvent se présenter sous la forme d'une atteinte cardiaque prédominante ou isolée, mais parfois sous la forme d'une atteinte multi systémique.

Parmi les atteintes musculaires squelettiques se distinguent les dystrophies musculaires des ceintures de type 1B (LGMD1B) et d'Emery Dreifuss (EDMD). Les atteintes métaboliques et endocriniennes se manifestent par les syndromes lipodystrophiques tels que la lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan (FPLD2). Des neuropathies périphériques s'expriment avec une forme de maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 2 (CMT2). La dysplasie acro-mandibulaire, ou la progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS) sont d'autres manifestations excessivement rares des laminopathies.

4. Diagnostique

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, surtout en cas de forme familiale d'atteinte cardiaque ou d'histoire de mort subite à un âge jeune dans la famille. Ces signes cardiologiques pris isolément n'ont pas de spécificité. 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 est nécessaire en cas de suspicion clinique dans un centre expert de cette pathologie.

5. Évolution

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 50-60 ans. Les principales complications cardiovasculaires avec un retentissement sur le pronostic vital chez les patients avec laminopathies et atteinte cardiaque sont 1) les troubles du rythme ventriculaires et dans une moindre mesure les troubles conductifs de haut degré responsables de morts subites, 2) l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite et 3) les accidents vasculaires cérébraux compliquant le plus souvent des troubles du rythme auriculaire.

6. Prise en charge thérapeutique

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.

L'implantation d'un stimulateur cardiaque repose sur les critères habituels de prise en charge des troubles conductifs. Concernant le risque de trouble du rythme ventriculaire, la principale option thérapeutique pour prévenir les morts subites est l'implantation prophylactique de défibrillateur (habituellement endocavitaires) qui se discute en fonction d'un score de risque et de la présence d'une atteinte cardiaque. 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.

Le traitement médicamenteux des laminopathies avec dysfonction systolique du myocarde repose sur les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine/ sacubitril, ou encore les gliflozines. Une anticoagulation curative sera impérative en cas de trouble du rythme auriculaire, indépendamment du score de risque embolique CHADS-VASC.

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.

7. Suivi

Une évaluation cardiologique avec une périodicité au moins annuelle est généralement indiquée chez les porteurs de variants 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 ans à deux ans et les IRMs tous les 3 à 5 ans. Ces examens ont pour but d'adapter le traitement en fonction de l'évolution.

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.

Un suivi cardiologique étroit est préconisé pendant la grossesse car pouvant nécessiter une éventuelle adaptation thérapeutique et une modification des modalités d'accouchement.

Comme pour tout type de cardiomyopathie, la pratique sportive en compétition ou en loisir doit être discutée, encadrée et limitée compte-tenu d'un risque de mort subite élevé.

Dans les lipodystrophies associées aux variants pathogènes de LMNA, le régime alimentaire approprié et l'exercice physique non intensif doivent être fortement encouragés pour la prévention et le traitement des complications métaboliques. L'exercice physique modéré et régulier, après examen cardio-vasculaire s'assurant de l'absence de contre-indication, est conseillé.

8. Surveillance familiale et conseil génétique

Une surveillance cardiaque doit être effectuée chez tous les apparentés au premier degré (parents, fratrie, enfants), à partir de l'âge de 10 ans en raison du caractère héréditaire et de l'expression cardiaque souvent retardée de la maladie. Le bilan comporte, outre la recherche de symptômes, un ECG, une échocardiographie et un Holter-ECG de 24h.

Un conseil génétique doit être proposé à tout patient atteint de laminopathies. 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 familial, la possibilité de réaliser un test génétique moléculaire. Le test génétique a été proposé initialement au cas-index pour poser le diagnostic de maladie cardiaque lié à une laminopathie, puis un test génétique prédictif peut ensuite être proposé aux 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, au sein d'une équipe pluridisciplinaire, incluant un généticien clinicien (obligatoire pour la prescription du test génétique prédictif chez les apparentés, liste des Centres de Référence et de Compétence en Annexe 3 et sur www.filiere-cardiogen.fr).

9. Conduite à tenir par le médecin traitant

En cas de suspicion de laminopathie, le médecin traitant ou le cardiologue adressera son patient à un des centres de référence ou de compétence de la filière Cardiogen.

Le médecin traitant a pour rôle de s'assurer, en coordination avec le médecin spécialiste, de la bonne observance au traitement médicamenteux, d'un suivi spécialisé et de la mise en place de la surveillance familiale. Chez le patient malade, des séances d'éducation thérapeutique

peuvent être instaurées avec pour objectif d'aider le patient et ses proches à mieux comprendre la maladie et le traitement, de coopérer avec les soignants, de vivre le plus sainement possible et de maintenir ou améliorer sa qualité de vie.

10. Informations utiles

Coordonnées du (des) centres de référence, de compétence et de (des)association(s) de patients

Prénom , NOM	Adresse	Téléphone	Courriel
Pr Philippe CHARRON	Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares CRMR coordinateur	01 42 16 13 47	philippe.charron@aphp.fr
Pr Karim WAHBI	Centre de référence constitutif des pathologies neuromusculaires Cochin	01 58 41 16 53	Karim.wahbi@aphp.fr
Pr Nicolas MANSENCAL	APHP Ambroise-Paré Centre de référence constitutif Paris	01 49 09 56 19	nicolas.mansencal@apr.aphp.fr
Pr Antoine LEENHARDT	APHP Bichat Centre de référence constitutif Paris	01 49 95 82 06	antoine.leenhardt@aphp.fr
Pr Albert HAGEGE	APHP HEGP Centre de référence constitutif Paris	01 56 09 37 13	albert.hagege@aphp.fr
Pr Thibaud DAMY	Henri Mondor Centre de référence constitutif Paris	01 49 81 22 53	thibaud.damy@aphp.fr
Pr Damien BONNET	APHP Necker Centre de référence constitutif Paris	01 44 49 43 40	damien.bonnet@aphp.fr
Pr Vincent PROBST	Centre de référence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares de l'Ouest, Nantes	02.40.16.57.14	vincent.probst@chu-nantes.fr
Pr SACHER Frédéric	CMARY centre de référence des maladies rythmiques héréditaires du CHU de Bordeaux	05 57 65 63 56	cmary@chu-bordeaux.fr
Pr Philippe CHEVALIER	Centre de référence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares du Sud/Sud-Est , Lyon	04 72 35 76 89	philippe.chevalier@chu-lyon.fr

Centres de compétence

Région	Prénom , Nom	Discipline	Adresse	Téléphone	Courriel
Bretagne	MANSOURATI	Cardiomyopathie, Trouble du rythme	CHU de Brest	02 98 34 73 73	jacques.mansourati@chu-brest.fr
	Pr Erwan DONAL Pr Philippe MABO	Cardiomyopathie, Trouble du rythme	CHU Rennes, Hôpital Pontchaillou	02 99 28 37 55	erwan.donal@chu-rennes.fr

Bourgogne Franche Com	Dr Jean- Christophe EICHER Dr Gabriel LAURENT	Cardiomyopathi e, Trouble du rythme	CHU de Dijon, Hôpital François Mitterrand, Dijon	03 80 29 35 36	jean-christophe.eicher@chu-dijon.fr
Centre – Val de Loire	Pr Laurent FAUCHIER	Cardiomyopathi e, Trouble du rythme	CHRU TROUSSEA U, Tours	02 47 47 46 50	lfau@med.univ-tours.fr
Grand Est	Pr Nicolas SADOUL	Cardiomyopathi e, Trouble du rythme	CHU de Nancy	03 83 15 49 29	n.sadoul@chu-nancy.fr
	Dr François LESAFFRE	Cardiomyopathi e, Trouble du rythme	CHU Reims, Hôpital Robert Debré	03 26 78 90 03	flesaffre@chu-reims.fr
	Dr Elise SCHAEFER	Cardiomyopathi e, Trouble du rythme	Hôpital de Haute-pierre, Strasbourg	03 88 12 81 20	elise.schaefer@chru-strasbourg.fr
Hauts de France	Pr Christophe TRIBOUILLO Y	Cardiomyopathi e, Trouble du rythme	CHU Amiens- Picardie, Amiens	03 22 08 72 40	tribouilloy.christophe@chu-amiens.fr
	Dr Pascal DE GROOTE Pr Didier KLUG	Cardiomyopathi e, Trouble du rythme	CHRU de Lille, Institut Coeur Poumon	03 20 44 57 21	pascal.degroote@chru-lille.fr didier.klug@chru-lille.fr
	Dr Benedicte GODIN, Pr Frédéric ANSELME	Cardiomyopathi e, Trouble du rythme	CHU de Rouen	02 32 88 81 11	benedicte.godin@chu-rouen.fr federic.anselme@chu-rouen.fr
Nouvelle Aquitaine	Pr Patricia REANT	Cardiomyopathi e	CHU de Bordeaux, Hôpital Haut- Lévêque, Pessac	05 57 65 69 69	patricia.reant@chu-bordeaux.fr
	Dr Maxime De GUILLEBON Dr Prune GAILLARD	Trouble du rythme	CH de Pau	05 59 92 48 83	
	Dr Rodrigue GARCIA	Trouble du rythme	Centre Cardio- vasculaire CHU de Poitiers	05 49 44 37 29	

	Dr Alain ALARNAOU T	Trouble du rythme	CH de La Rochelle	05 46 45 66 41	
Normandi e	Dr Marion GERARD	Cardiomyopathi e, Trouble du rythme	CHU Caen	02 31 27 25 69	gerard-m@chu-caen.fr
Occitanie	Pr François ROUBILLE ; Pr Jean luc PASQUIE	Cardiomyopathi e, Trouble du rythme	CHU de Montpellier, Hôpital Arnaud de Villeneuve	04 67 33 61 85, 04 67 33 61 87	f-roubille@chu-montpellier.fr
	Dr Pierre WINUM ; Pr Patrick MESSNER	Trouble du rythme	CHU de Nîmes Carémeau, NÎMES	04 66 68 31 15	
	Pr Philippe MAURY	Cardiomyopathi e, Trouble du rythme	CHU de TOULOUSE, Hôpital Purpan	05 61 32 33 16	maury.p@chu-toulouse.fr
Pays de la Loire	Pr Jean-Noël TROCHU	Cardiomyopathi e,	Institut du thorax, Hôpital Laennec, Nantes	02 40 16 57 14	jeannoel.trochu@chu-nantes.fr
	Dr Jean Marc DUPUIS	Trouble du rythme	CHU d'Angers	02 41 35 45 47	
Provence Alpes- Côte d'azur	Pr Gilbert HABIB Pr Jean- Claude DEHARO	Cardiomyopathi e, Trouble du rythme	CHU de Marseille Hôpital de la Timone	04 91 38 75 88 05 04 91 38 60 93	gilbert.habib@mail.ap-hm.fr
	Dr David BERTORA Dr Guillaume THEODORE	Cardiomyopathi e, Trouble du rythme	CHU de Nice, Hôpital Pasteur	04 92 03 77 33 04 92 03 77 33	bertora.d@chu-nice.fr theodore.g@chu-nice.fr
Rhône- Alpes Auvergne	Pr Antoine Da COSTA	Trouble du rythme	CHU de St- Etienne - Hôpital Nord	04 77 82 86 79	

	Dr Gilles BARONE-ROCHETTE Dr Pascale DEFAYE	Cardiomyopathie, Trouble du rythme	CHU Grenoble Alpes, Grenoble	04 76 76 51 72 04 76 76 54 37	GBarone@chu-grenoble.fr PDefaye@chu-grenoble.fr
	Pr Romain ESCHALIER	Trouble du rythme	CHU Gabriel Montpied Clermont-Ferrand	04 73 75 14 12	
DOM-TOM	Dr Laurent LARIFLA	Cardiomyopathie, Trouble du rythme	CHU de la Guadeloupe, Pointe À Pitre	05 90 89 14 20	laurent.larifla@chu-guadeloupe.fr
	Dr Olivier GEOFFROY	Trouble du rythme	CHU De Saint-Pierre, La Réunion	02 62 35 91 00	olivier.geoffroy@chu-reunion.fr

Autres acteurs de la prise en charge

NOM, Prénom	Adresse	Téléphone	Courriel
Ligue contre la cardiomyopathie: http://www.ligue-cardiomyopathie.com/cardiomyopathie/	6, rue du Houssay, 28800 MONTBOISSIER	06 86 41 41 99	ligue-cardiomyopathie@orange.fr
Association française contre les myopathies AFM-Téléthon : www.afm-telethon.fr/fr	47 Bd de l'Hôpital, 75013 Paris	0 800 35 36 37	
L'association des patients porteurs de défibrillateur, http://www.apodec.com/	4 Place Louis Armand - 75012 PARIS	07 77 75 67 35	contact@apodec.fr
Filière nationale de santé Cardiogen, maladies cardiaques héréditaires ou rares: Site web : https://www.filiere-cardiogen.fr	CHU Pitié-Salpêtrière-service de génétique 47-83 bvd de l'hôpital 75013 PARIS	: 01 42 16 12 88	contact@filiere-cardiogen.fr
Le Centre National de Ressources Psychologiques : psychologue de la Filière	CHU Pitié-Salpêtrière-	01 42 16 13 62	psychologues@filiere-cardiogen.fr

Cardiogen pour toutes questions sur l'accompagnement psychologique ou demandes d'orientation,	service de génétique 47-83 bvd de l'hôpital 75013 PARIS		
---	---	--	--