

■ Revues générales

Proposition de révision de la définition des termes “cardiomyopathie dilatée” et “cardiomyopathie hypokinétique non dilatée” et implications pour la pratique clinique

Dans ce document [1], le groupe de travail sur les maladies myocardiques et péricardiques de la Société européenne de cardiologie (*Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases, European Society of Cardiology, ESC*) propose de réviser la définition de la cardiomyopathie dilatée (CMD) dans le but de combler l'écart entre nos connaissances récentes de l'éventail de la maladie et ses manifestations cliniques chez les apparentés des patients, ce qui est fondamental pour le diagnostic précoce de la maladie et la mise en œuvre de mesures préventives potentielles.

Le groupe de travail donne également des indications pratiques qui aideront à identifier les sous-groupes de CMD, pour lesquels une prise en charge étiologique présente un grand intérêt clinique.



F. DELAHAYE
Service de Cardiologie,
Hôpital Louis Pradel, BRON.

Au cours des dernières décennies, la recherche a apporté de nouvelles perspectives concernant l'étiologie et l'histoire naturelle de la cardiomyopathie dilatée (CMD). De nombreux patients présentent une longue phase préclinique caractérisée par peu ou pas de symptômes, ainsi que par des anomalies cardiaques mineures non retranscrites dans les définitions actuelles de la maladie.

Il est clair aussi que des sous-types distincts de la maladie partagent en fait un phénotype de CMD commun. L'objectif de cette prise de position est de mettre à jour la définition de la CMD afin de prendre en compte ses différentes causes et manifestations cliniques chez les patients et leurs apparentés.

Le groupe de travail ne décrit pas la prise en charge générale de la dysfonction systolique ventriculaire gauche (VG) puisque cela a déjà été évoqué dans les recommandations de l'ESC sur l'insuffisance cardiaque. Il tient cependant compte des répercussions qu'une approche étiologique peut avoir sur le traitement.

■ Causes de la cardiomyopathie dilatée

La CMD est actuellement définie comme suit : dilatation et dysfonction VG ou biventriculaire en l'absence de conditions de charge anormales (hypertension, maladie valvulaire) ou de maladie coronaire assez avancée pour provoquer une altération de la fonction systolique.

I Revues générales

Les causes de la CMD peuvent être génétiques ou non génétiques (**tableau I**), mais la prédisposition génétique interagit parfois avec des facteurs extrinsèques ou environnementaux.

1. Causes génétiques

Des études de grande ampleur dans des populations ont rapporté un risque augmenté de maladie dans la progéniture des patients présentant une insuffisance cardiaque non ischémique, similairement à d'autres traits génétiques complexes. La CMD peut aussi être transmise comme un trait monogénique avec transmission autosomique dominante, autosomique récessive ou matrilinéaire. À l'époque préomoléculaire, le dépistage cardiaque systématique chez les apparentés des patients atteints de CMD identifiait une maladie probablement familiale dans 20 à 35 % des cas. Plus tard, plus de 50 gènes liés à la CMD ont été rapportés (les principaux sont répertoriés dans le **tableau I**), bien que peu soient identifiés par des analyses par ségrégation robustes ou par des données expérimentales.

Les études de séquençage effectuées sur des panels de gènes de taille petite ou moyenne identifient les mutations causales possibles dans environ 20 à 25 % des cas. Les gènes identifiés le plus souvent sont les gènes codant pour la lamine A/C et le sarcomère cardiaque. Avec l'arrivée de technologies de séquençage à haut débit peu coûteuses, l'analyse d'un beaucoup plus grand nombre de gènes (dont des gènes de grande taille tels que la titine) est devenue possible et a montré que les mutations de la titine sont fréquentes chez les personnes atteintes de CMD, bien qu'il reste à confirmer que les mutations tronquantes de la titine sont toujours pathogènes.

De plus en plus d'études utilisant le séquençage à haut débit décèlent la présence de plusieurs mutations causales potentielles chez les patients atteints de CMD. Alors que plusieurs de ces mutations semblent être des variants silen-

cieux, un nouveau modèle d'hérédité oligogénique (c'est-à-dire une maladie provoquée par un petit nombre de mutations au sein de plusieurs gènes) est en train de se développer et pose des problèmes importants pour le conseil génétique et les tests prédictifs. Cela pourrait en partie expliquer les variations parfois très importantes de la pénétrance de la maladie observées dans certaines familles. D'un point de vue clinique, une évaluation phénotypique approfondie des patients et de leur famille est indispensable à la bonne interprétation des résultats génétiques.

2. Causes non génétiques

>>> Médicaments et toxines

De nombreux composants chimiques peuvent induire une CMD. Parmi eux, les plus courants sont la consommation excessive d'alcool et les agents chimiothérapeutiques (**tableau I**; il y a une liste beaucoup plus longue dans un [appendice en ligne, S1](#)).

La cardiomyopathie alcoolique est une cause de CMD souvent négligée. Pourtant, certaines études suggèrent qu'elle représente 21 à 32 % des CMD. La dysfonction VG systolique est proportionnelle à la quantité d'alcool ingérée. Des études suggèrent que la CMD est réversible après abstinence. D'autres toxiques peuvent provoquer une dysfonction VG, qui peut être immédiate ou survenir plusieurs années plus tard. La maladie souvent s'amende après sevrage de la substance, mais elle peut également persister pendant plusieurs années de façon infraclinique. Dans le cas de l'alcool et de certains médicaments comme l'anthracycline, il semble qu'une prédisposition individuelle liée à des mécanismes génétiques et non génétiques existe.

>>> Myocardite

La myocardite est une cause reconnue de CMD, et l'état actuel des connaissances sur l'étiologie, le diagnostic, la prise en

charge et le traitement de la myocardite a été synthétisé dans une prise de position de l'ESC publiée en 2013. Le diagnostic de myocardite est fondé sur une présentation clinique associée à une confirmation par biopsie endomyocardique (BEM) (histologie, immunohistologie, preuve moléculaire d'une infection). Une myocardite confirmée par biopsie peut être réversible si le processus inflammatoire aigu guérit et si la cause (par exemple une infection virale) disparaît. Cependant, jusqu'à 30 % des cas évoluent vers une CMD.

Dans un certain nombre de lignées familiales et non familiales, la myocardite non infectieuse, avec ou sans phénotype de CMD, est une maladie auto-immune spécifique d'un organe survenant chez des personnes présentant une prédisposition génétique. Dans ces cas-là, des apparentés sans symptômes peuvent avoir des auto-anticorps anti-cœur sériques qui sont associés à des anomalies VG légères plus fréquentes et qui prédisent une évolution vers une CMD.

>>> Cardiomyopathie du péri-partum

La cardiomyopathie du péri-partum est une maladie rare mais potentiellement mortelle définie par le développement d'une insuffisance cardiaque systolique inexplicable à la fin de la grossesse ou pendant les mois suivant l'accouchement. Plusieurs facteurs associés ont été identifiés, parmi lesquels l'ethnicité afro-caribéenne, l'âge avancé, la multiparité, les grossesses multiples et l'hypertension avec ou sans prééclampsie. Son étiologie est complexe et inclut l'auto-immunité, le microchimérisme fœtal, l'infection virale, les cytokines activées par le stress et la toxicité provoquée par un produit anormal du clivage de la prolactine.

Comme pour d'autres causes apparemment acquises de CMD, la prédisposition génétique semble parfois avoir son importance. En effet, ont récemment été décrits des cas de CMD familiale

Groupe	Sous-type de maladie ou d'agent pathogène	Commentaires
Génétique		
Gènes principaux associés à un phénotype cardiaque prédominant	Titine (TTN)	~ 20–25 % des CMD familiales ; mode AD
	Lamine A/C (LMNA)	~ 6 % ; mode AD ; associée à des BAV et à des arythmies ventriculaires ; peut aussi causer une myopathie de Limb-Girdle
	Chaîne lourde de la myosine (MYH7)	~ 4 % ; mode AD
	Troponine T (TNNT2)	~ 2 % ; mode AD
	Protéine C de liaison à la myosine (MYBPC3)	~ 2 % ; mode AD
	RNA-binding Motif-20 (RBM20)	~ 2 % ; mode AD
	Myopalladine (MYPN)	~ 2 % ; mode AD
	Unité alpha du canal sodique (SCN5A)	~ 2 % ; mode AD
	Athanogène 3 associé au BaCl2 (BAG3)	~ 2 % ; mode AD
	Phospholamban (PLN)	~ 1 % ; mode AD ; bas voltage de QRS sur l'ECG
Troubles neuromusculaires	Myopathie de Duchenne	Liée au chromosome X ; augmentation du taux de CPK ; patients pédiatriques
	Dystrophie musculaire de Becker	Liée au chromosome X ; augmentation du taux de CPK ; patients pédiatriques ou adultes
	Dystrophie myotonique de Steinert	Mode AD ; BAV
Maladies syndromiques	Mitochondriopathies	Maladie héréditaire mitochondriale, expression syndromique dont la myopathie squelettique
	Tafazine (TAZ/G4.5)	Liée au chromosome X ; patients pédiatriques ; syndrome de Barth
Médicaments	Médicaments antinéoplasiques	Anthracyclines ; antimétabolites ; agents alkylants, taxol ; agents hypométhylants ; anticorps monoclonaux ; inhibiteurs de la tyrosine kinase ; agents immunomodulateurs
	Médicaments psychotropes	Clozapine, olanzapine ; chlorpromazine, rispéridone, lithium ; méthylphénidate ; antidépresseurs tricycliques
	Autres médicaments	Chloroquine ; acide rétinoïque alltrans ; agents antirétroviraux ; phénothiazines
Substances toxiques et surcharges	Éthanol	Risque proportionnel à l'entité et à la durée de la consommation d'alcool ; fréquemment, réponse positive après sevrage
	Cocaïne, amphétamines, ecstasy	Utilisateurs chroniques
	Autres substances toxiques	Arsenic ; cobalt ; stéroïdes anabolisants et androgènes
	Excès de fer	Transfusions ; hémochromatose
Carences nutritionnelles	Carence en sélénium	Rare, très fréquente dans certaines régions de Chine (maladie de Keshan)
	Carence en thiamine (béribéri)	Favorisée par la malnutrition et par l'abus d'alcool ; insuffisance cardiaque dilatée à débit élevé
	Carence en zinc et en cuivre	Peuvent contribuer à la CMD
	Carence en carnitine	Patients pédiatriques
Perturbation de l'équilibre électrolytique	Hypocalcémie, hypophosphatémie	
Endocrinologie	Hypo- et hyperthyroïdie	
	Syndrome de Cushing/maladie d'Addison	
	Phéochromocytome	
	Acromégalie	
	Diabète sucré	
Infection	Virale (y compris VIH), bactérienne (y compris maladie de Lyme), mycobactérienne, fongique, parasitaire (maladie de Chagas)	CMD causée par une myocardite infectieuse ; BAV dans la maladie de Lyme ; maladie de Chagas : la CMD se développe après une infection latente longue
Maladies auto-immunes		
Spécifiques d'un organe	Myocardite à cellules géantes	Cellules géantes multinucléées ; BAV et arythmies ventriculaires fréquents
	CMD inflammatoire	CMD provoquée par une myocardite non infectieuse prouvée par biopsie
Non spécifiques d'un organe	Polymyosite/dermatomyosite ; syndrome de Churg et Strauss ; granulomatose de Wegener ; lupus érythémateux systémique ; sarcoïdose	Myocardite granulomateuse dans la sarcoïdose cardiaque ; le BAV est fréquent ; la CMD est possible mais peu courante dans ces maladies
Péri-partum		Facteurs de risque : multiparité, descendance africaine, CMD familiale, auto-immunité

Tableau I : Causes des cardiomyopathies dilatées. AD : autosomique dominant.

Revue générale

développée concomitamment à une cardiomyopathie du péri-partum et ou encore l'identification de mutations causant des CMD chez des femmes ayant une cardiomyopathie du péri-partum.

>>> Effets combinés

Les causes évoquées ci-dessus peuvent être combinées les unes aux autres. Par exemple, des patients présentant une myocardite peuvent également consommer trop d'alcool ou avoir des mutations pathogènes. Il est probable que cela aggrave le phénotype de CMD. C'est pourquoi un patient ayant une CMD génétique doit éviter les facteurs environnementaux qui provoquent une charge supplémentaire sur le myocarde à risque.

Proposition de critères diagnostiques

L'actuelle définition de la CMD comporte de nombreuses limites. Le plus notable est le fait que ce terme englobe

un large éventail de troubles génétiques et acquis qui se manifestent sous forme d'anomalies électriques et fonctionnelles diverses qui changent avec le temps. Cela s'applique particulièrement aux maladies génétiques dont les signes cardiaques se manifestent de façon tardive ou incomplète, produisant ainsi de nombreux phénotypes intermédiaires chez les porteurs de mutation qui ne correspondent pas aux critères de définition standard de la maladie.

De la même façon, la dysfonction ou la dilatation systolique VG dans les maladies acquises comme la myocardite peut être très légère, ou même absente, malgré le fait que la maladie myocardique soit significative sur l'IRM cardiaque, les examens isotopiques ou la BEM. C'est pourquoi le groupe de travail pense que le diagnostic clinique et, à terme, le traitement, peuvent être améliorés en mettant à jour les critères diagnostiques pour les familles des patients atteints de CMD, ainsi qu'en créant une nouvelle catégorie, la cardiomyopathie hypokinétique non dilatée (CHND).

L'éventail clinique de la CMD est décrit dans la **figure 1**. De nombreuses personnes, comme par exemple les apparentés porteurs de la mutation ou présentant des auto-anticorps anti-cœur, passent par une phase préclinique, sans manifestation cardiaque, qui progresse ensuite vers de légères anomalies cardiaques comme une dilatation VG isolée (présente chez environ 25 % des apparentés de patients atteints de CMD et qui prédit le développement d'un phénotype complet au cours des années suivantes) ou des signes d'arythmie (arythmie ventriculaire ou supraventriculaire, trouble de la conduction) susceptibles d'être observés dans la myocardite ou au stade précoce de maladies génétiques telles qu'une laminopathie ou un trouble neuromusculaire. Lorsque la dysfonction systolique se déclare, elle est généralement associée à une dilatation VG, bien que ce ne soit pas toujours le cas, causant ainsi des confusions de diagnostic (décrites chez les porteurs de la mutation lamine A/C et chez quelques patients sans cause génétique connue). C'est pour cette raison que le groupe de travail propose la nouvelle catégorie de CHND.

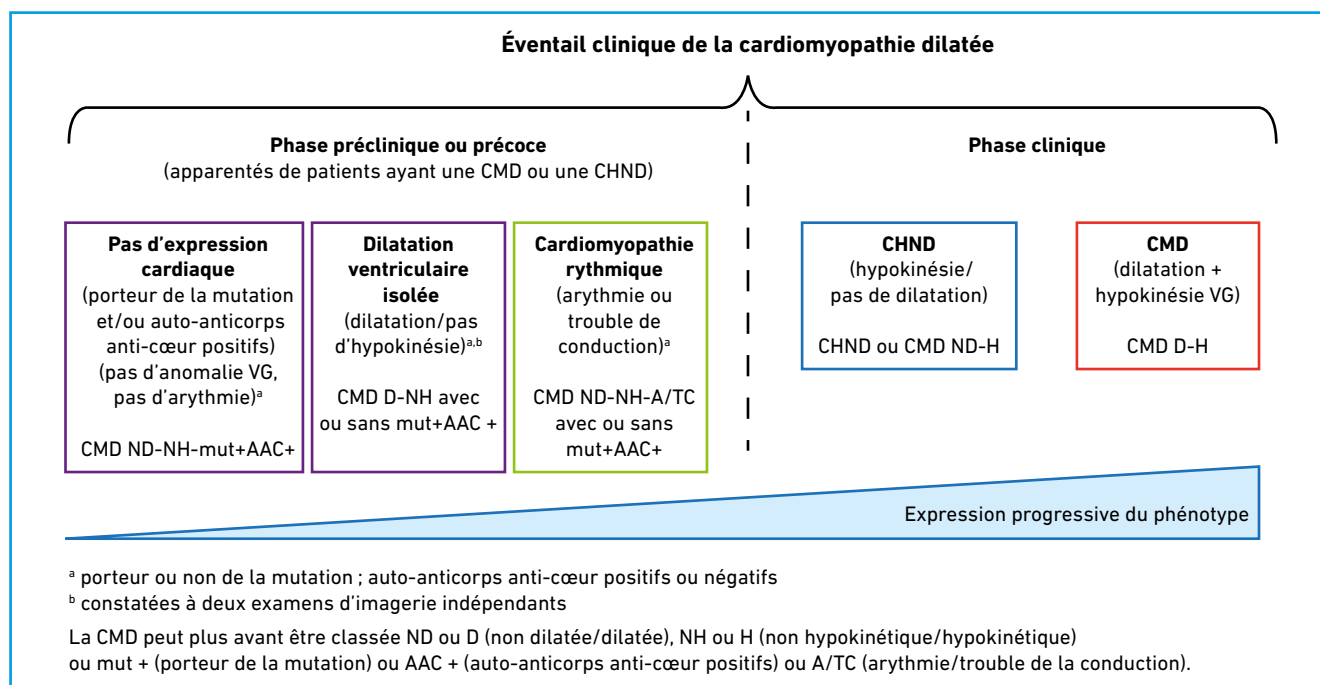


Fig. 1 : Description de l'éventail clinique de la cardiomyopathie dilatée.

■ Définitions

>>> Cardiomyopathie dilatée

Dysfonction systolique et dilatation VG ou biventriculaire sans conditions de charge anormales ni maladie coronaire.

● Notes

La dysfonction systolique est définie par une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) anormale, démontrée soit par deux techniques d'imagerie différentes, soit à deux occasions différentes avec la même technique, de préférence échocardiographie ou IRM cardiaque.

La dilatation VG est définie par des diamètres ou volumes télédiastoliques (DTD/VTD) VG > 2 écarts types de la normale selon les nomogrammes (Z scores > 2 écarts types) corrigés par la surface corporelle et l'âge, ou par la surface corporelle et le sexe du patient. Les nomogrammes utilisés pour mesurer les volumes et diamètres échocardiographiques sont disponibles pour les adultes et les enfants et peuvent être mesurés *via* des calculateurs en ligne (www.parameterz.com) ou *via* l'application ParameterZ pour iPhone et iPad.

>>> Cardiomyopathie hypokinétique non dilatée

Dysfonction systolique globale VG (FEVG < 45 %) ou biventriculaire sans dilatation, sans conditions de charge anormales ni maladie coronaire.

● Notes

La FEVG du patient index qui a une CHND doit être certainement diminuée puisque l'absence de dilatation associée est nécessaire pour que le diagnostic soit posé.

>>> Critères diagnostiques chez les apparentés

Les apparentés des patients atteints de CMD ou de CHND peuvent eux aussi

développer la maladie, c'est pourquoi il faut envisager un dépistage clinique et génétique. Cependant, les tests cliniques chez les apparentés révèlent souvent des anomalies légères non diagnostiques qui chevauchent les variations normales ou imitent des changements observés dans d'autres maladies plus courantes comme l'hypertension ou l'obésité. Le présent document propose trois nouvelles catégories diagnostiques pour le dépistage des apparentés des patients ayant une CMD ou une CHND. Ces catégories tiennent compte de l'identification éventuelle d'une mutation causale et de la présence éventuelle de signes cliniques associés au développement d'une CMD patente (critère majeur) ou suggérant une expression cardiaque incomplète (critère mineur). Le groupe de travail reconnaît que les preuves soutenant l'utilisation des critères mineurs reposent sur de petites études ou sur des CMD provoquées par des mutations spécifiques.

En utilisant le génotype pour diminuer le seuil diagnostique mais pas pour carac-

tériser le statut phénotypique en tant que tel, le groupe de travail reconnaît également que le génotype est un facteur de susceptibilité statique, continûment présent qui diffère d'autres expressions phénotypiques plus dynamiques.

>>> Recommandation 1 : définition de la maladie chez un apparenté (brièvement résumée dans la figure 2)

Maladie certaine

- Remplit les critères de CMD ou de CHND.

Maladie probable

- Un critère majeur (**encadré I**) + au moins un critère mineur (**encadré I**).

- Ou un critère majeur (**encadré I**) + une mutation causale identifiée chez le patient index.

Maladie possible

- Deux critères mineurs (**encadré I**).

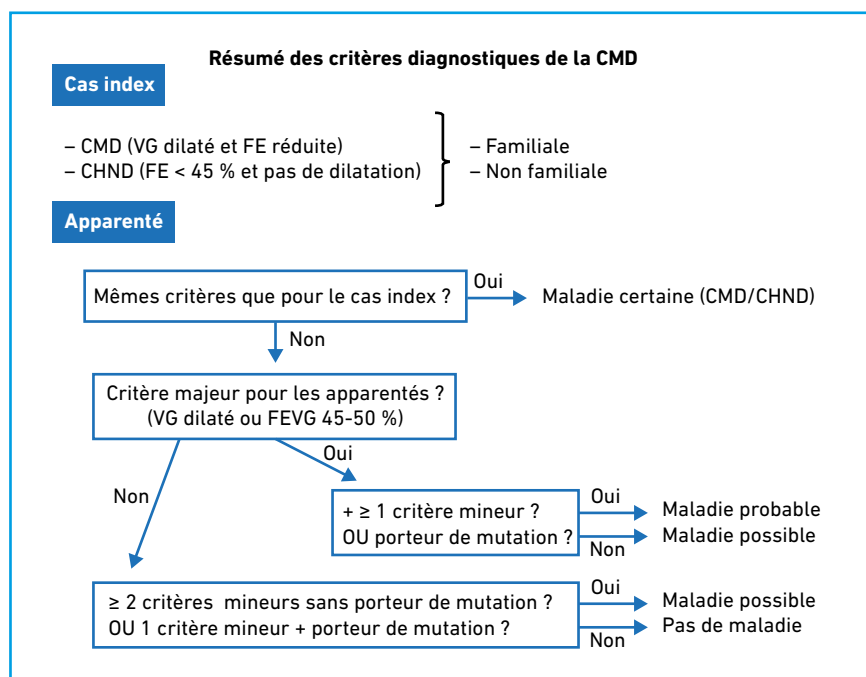


Fig. 2 : Vue d'ensemble des critères de cardiomyopathie dilatée chez les patients index et leur famille.

I Revues générales

● Ou un critère mineur (**encadré I**) + une mutation causale identifiée chez le patient index.

● Ou un critère majeur (**encadré I**) sans critère mineur et sans données génétiques au sein de la famille.

>>> Recommandation 2 : définition d'une maladie familiale en l'absence d'informations moléculaires génétiques concluantes au sein de la famille

● Deux personnes ou plus (apparentés du 1^{er} ou 2nd degré) ont une CMD ou une CHND remplissant les critères diagnostiques d'une maladie "déclarée".

● Ou présence d'un patient index remplissant les critères diagnostiques de CMD ou de CHND et d'un apparenté du 1^{er} degré décédé d'une mort subite à moins de 50 ans et ayant eu une CMD prouvée par autopsie.

Chevauchement avec une dysplasie ventriculaire droite arythmogène

La dysplasie ventriculaire droite arythmogène (DVDA), ou dysplasie ventriculaire droite, est une maladie progressive du muscle cardiaque définie par le remplacement des cardiomyocytes par du tissu adipeux et de la fibrose, associé à des anomalies structurelles et fonctionnelles du ventricule droit (VD). Cette maladie est généralement provoquée par un trait autosomique dominant héréditaire, lui-même provoqué par des mutations dans les gènes codant pour les protéines desmosomales. Cependant, d'autres phénotypes génétiques ou non génétiques (par exemple, la myocardite) sont reconnues.

Alors que les atteintes du VD définissent la DVDA, de nombreuses autres caractéristiques peuvent se chevaucher avec la CMD ainsi qu'elle est définie dans ce

document. Des atteintes du VG allant de marques visibles sur une IRM cardiaque à une dilatation et une altération systolique sévères ont notamment été décrites dans 76 % des cas. Les causes peuvent aussi se chevaucher. Par exemple, les mutations des gènes desmosomaux sont relativement courantes chez les patients présentant un diagnostic clinique de CMD. Bien que le degré de cohabitation de la CMD et de la DVDA dans les familles soit peu référencé, la présence d'anomalies du VD telles que la dilatation et l'ectopie ventriculaire provenant du VD chez les apparentés des patients atteints de CMD peuvent être un indicateur de maladie familiale. De la même façon, la présence d'une dysfonction VD chez un apparenté d'un patient ayant une DVDA ne signifie pas qu'une autre maladie est présente. La myocardite, avec ou sans phénotype de CMD, peut reproduire les signes de la DVDA et il est possible qu'une BEM soit nécessaire pour faire le diagnostic différentiel.

Critères majeurs

- Diminution inexpliquée de la FEVG ≤ 50 % mais > 45 %.
- Dilatation télédiastolique VG (diamètre ou volume) inexpliquée, selon les nomogrammes (DTD ou VTD VG > 2 écarts types $+ 5$ % puisque ce critère échocardiographique plus spécifique a été utilisé pour des études démontrant l'impact prédictif de la dilatation isolée chez les apparentés) (confirmée soit par deux techniques d'imagerie différentes, soit par la même technique en deux occasions différentes).

Critères mineurs

- Bloc de branche gauche (BBG) ou bloc atrioventriculaire (BAV) complet (PR > 200 ms ou degré plus élevé de BAV).
- Arythmie ventriculaire inexpliquée (> 100 extrasystoles ventriculaires par heure en 24 heures ou tachycardie ventriculaire non soutenue, ≥ 3 battements à une fréquence ≥ 120 battements par minute).
- Anomalies segmentaires de la contraction VG, en l'absence de trouble de conduction intraventriculaire.
- Rehaussement tardif du gadolinium d'origine non ischémique à l'IRM cardiaque.
- Preuve de la présence d'anomalies myocardiques non ischémiques (inflammation, nécrose et/ou fibrose) sur la BEM.
- Présence d'auto-anticorps anti-cœur sériques spécifiques à des organes ou à des maladies confirmée par un ou plusieurs tests d'auto-anticorps.

Diagnostic chez les patients index

Étant donné le large éventail de maladies pouvant provoquer une CMD, il peut être utile d'avoir recours à une approche systématique pour identifier et prendre en charge les formes non courantes mais cliniquement importantes de la CMD (**fig. 3**). Les principes de ce processus sont décrits dans un autre document du groupe de travail [2]. En bref, la recherche systématique d'indicateurs de maladie familiale ou d'indices diagnostiques peut suggérer la présence de maladies particulières et guider la sélection rationnelle de tests diagnostiques supplémentaires. Chaque stade du cheminement clinique, des antécédents aux tests moléculaires, est important.

Certains des indices diagnostiques les plus importants sont décrits dans le **tableau S2** des documents disponibles en ligne. L'élaboration du diagnostic commence par la recherche des antécédents

Encadré I : Critères diagnostiques chez les apparentés des patients.

familiaux et personnels, suivie d'un examen physique et d'une analyse ciblée de l'ECG et de l'échocardiographie (fig. 2). L'identification de caractéristiques cliniques suggérant la présence de maladies spécifiques doit ensuite conduire à des analyses plus poussées qui peuvent inclure des analyses biochimiques, une IRM, une BEM et des tests génétiques. Le processus diagnostique doit tenir compte de l'âge du patient (fig. S1 des documents disponibles en ligne).

Le rôle des tests génétiques dans les cardiomyopathies a fait l'objet d'un document du groupe de travail [3]. Une fois une mutation identifiée et son rôle pathogénique établi, cela peut avoir de nombreux impacts puisque le résultat peut confirmer l'origine génétique et le mode d'acquisition de la maladie et peut être utilisé pour guider le traitement

ainsi que pour le dépistage familial et le diagnostic précoce.

>>> Recommandation 3 : démarche diagnostique

- La maladie coronaire doit être exclue chez les patients âgés de plus de 35 ans et chez les patients âgés de moins de 35 ans s'ils ont des facteurs de risque de maladie coronaire personnelle élevés ou des antécédents familiaux de maladie coronaire précoce.
- Les tests de laboratoire à effectuer en première intention doivent inclure la créatine phosphokinase (CPK), la fonction rénale, la recherche de protéinurie, la fonction hépatique, le taux d'hémoglobine et de leucocytes, le fer sérique, la ferritine, le calcium, le phosphate, les peptides natriurétiques et la TSH.

● Les tests de laboratoire en deuxième intention doivent être orientés selon la cause suspectée de la maladie.

● Une IRM cardiaque peut être utile afin d'évaluer la taille et la fonction des ventricules et caractériser les tissus.

● Chez les patients ayant une suspicion de myocardite clinique, il est conseillé d'effectuer une BEM (avec histologie, immunohistologie et réaction en chaîne par polymérase [PCR]) pour la détection d'agents infectieux. La BEM doit aussi être envisagée s'il y a une suspicion clinique de maladie de stockage ou de maladie métabolique ne pouvant pas être confirmée par d'autres examens.

● Un dépistage cardiaque avec un ECG et une échocardiographie est recommandé

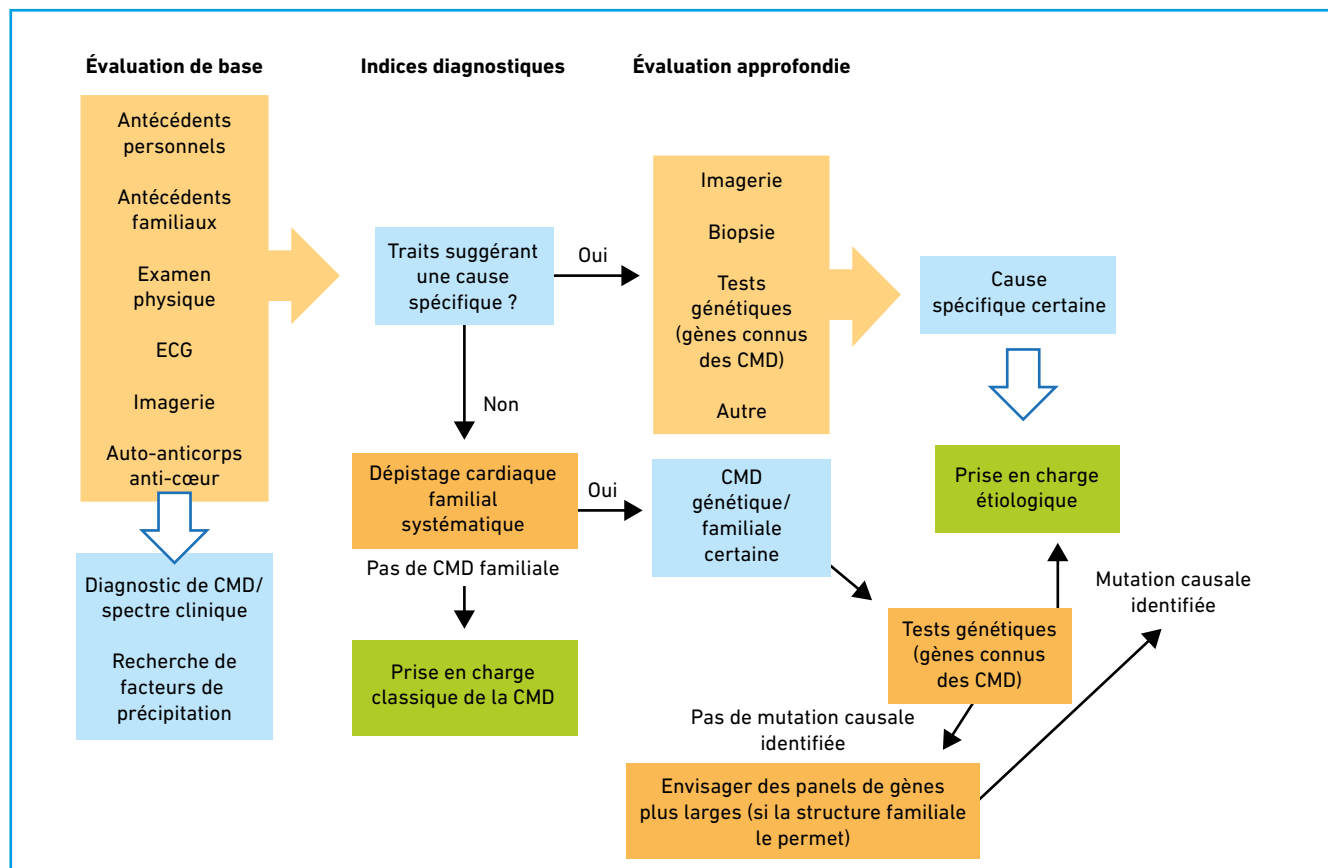


Fig. 3 : Démarche diagnostique étiologique.

I Revues générales

chez les apparentés au 1^{er} degré d'un patient index ayant une CMD, quels que soient les antécédents familiaux.

- Les tests génétiques sont recommandés en présence d'une CMD familiale ou d'une CMD sporadique associée à des indices cliniques suggérant une maladie génétique rare/particulière (telles qu'un BAV ou une augmentation du taux de CPK).

- Les tests génétiques doivent être orientés par les indices diagnostiques cliniques lorsqu'il y en a et restreints aux gènes provoquant des CMD. Le recours au séquençage de nouvelle génération pour l'analyse de très larges panels de gènes, dont la titine, peut être envisagé lorsque la structure familiale permet d'effectuer des analyses par ségrégation (c'est-à-dire plusieurs patients ayant une CMD dont on peut prélever l'ADN).

Prise en charge et traitement orientés par l'étiologie

L'identification d'une cause spécifique de CMD peut avoir des conséquences importantes sur la prise en charge clinique. Par exemple, l'identification d'une cause génétique précise peut entraîner des consultations génétiques et un dépistage chez les apparentés et, dans certains cas spécifiques, une surveillance régulière immédiate pour éviter le développement de complications telles que des troubles de la conduction. Cela a également des conséquences importantes sur la contraception et la reproduction ([tableau S3](#) des documents disponibles en ligne), et dans de nombreux cas, la pose d'un défibrillateur automatique implantable, des modifications du mode de vie et un traitement médicamenteux peuvent être précocement nécessaires. En ce qui concerne la CMD provoquée par des mutations de la LMNA, l'évaluation du risque doit également tenir compte des risques spécifiques du sexe des patients comme cela est décrit dans un autre document.

Les apparentés porteurs d'anomalies cardiaques mineures telles qu'une dilatation du VG ont un risque accru de CMD, et un traitement médicamenteux précoce peut leur être bénéfique (même si cela n'a pas encore été démontré par des essais contrôlés contre placebo). Une liste de conseils pour la prise en charge de la grossesse est disponible dans les [tableaux 3A et 3B](#) des documents disponibles en ligne.

Cardiomyopathie dilatée familiale et suivi des apparentés

>>> Recommandation 4

Dans le cadre d'une CMD familiale, un dépistage cardiaque comprenant une échocardiographie et un ECG ($\pm$ surveillance Holter selon le phénotype principal du patient index) doit être effectué chez tous les apparentés du 1^{er} degré (même chez les enfants) et doit être répété tous les 2 ou 3 ans si les tests cardiovasculaires sont normaux, tous les ans si des anomalies mineures sont détectées, et lors du développement de symptômes. Il est également nécessaire de chercher la présence de troubles de la conduction ou d'arythmies chez les apparentés, qui peuvent être des signes précoces de CMD, en particulier si une mutation du gène *LMNA* a été détectée.

>>> Recommandation 5

Lorsqu'une mutation causale a été identifiée chez un patient atteint de CMD, un test génétique prédictif doit être proposé aux apparentés du 1^{er} degré afin de guider le suivi cardiaque.

>>> Recommandation 6

Lorsqu'une mutation causale du gène *LMNA* est identifiée, l'implantation d'un défibrillateur pour la prévention primaire doit être envisagée (selon les facteurs de risque, détaillés dans d'autres documents).

Cardiomyopathie dilatée inflammatoire

>>> Recommandation 7

- Dans les lignées familiales et non familiales dans lesquelles un patient index a une CMD inflammatoire prouvée par biopsie, une recherche d'auto-anticorps anti-cœur doit être envisagée au départ et pendant le suivi des apparentés avec ou sans anomalie cardiaque ne présentant pas de symptômes (ex. : ECG, échocardiographie, IRM).

- Un dépistage cardiaque non invasif avec échocardiographie et ECG peut être plus fréquent chez les apparentés présentant des auto-anticorps anti-cœur.

- Un traitement immunomodulateur et/ou immunosuppresseur doit être envisagé en cas de CMD inflammatoire non infectieuse prouvée par biopsie.

- L'activité physique doit être réduite chez les patients atteints de CMD avec myocardite sous-jacente en phase active prouvée par biopsie.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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;37:1850-1858.
2. RAPEZZI C, ARBUSTINI E, CAFORIO AL *et al.* Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*, 2013;34:1448-1458.
3. CHARRON P, ARAD M, ARBUSTINI E *et al.* Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*, 2010;31:2715-2726.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.