

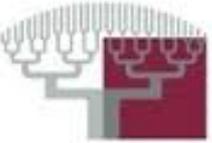
# Connaitre pour guérir les cardiomyopathies

**Karim Wahbi**

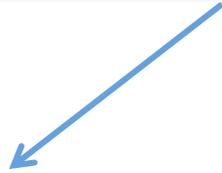
Hôpital Cochin

[karim.wahbi@aphp.fr](mailto:karim.wahbi@aphp.fr)

ASSISTANCE  
PUBLIQUE  HÔPITAUX  
DE PARIS

 PARIS  
DESCARTES

# Les cardiomyopathies : connaître pour guérir



La cause

La sévérité / le stade évolutif

Le profil évolutif



Comment évaluer?

Qu'est ce qui est applicable /  
validé en soins?



Traiter la cause

Prévenir les complications

# Cause(s)

**Médicamenteuses**  
Toxiques  
Surcharge en fer  
Carences nutritionnelles

**Inflammatoires**  
Désordres électrolytiques  
Endocriniennes

**Génétiques**



## Cardiomyopathies

(exclusion atteintes secondaires aux coronaires, cardiopathie congénitale, valvulopathies, HTA)

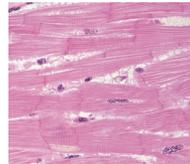
Anomalies anatomiques et fonctionnelles

### Atteinte myocardique

**Dilatée**

**Hypertrophique**

**Restrictive**



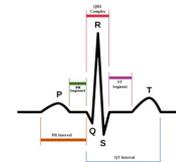
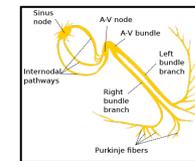
et/ou

### Atteinte électrique

Conduction

Arythmies  
ventriculaires

Arythmies  
supraventriculaires



**Insuffisance cardiaque**



**Mort subite**



**AVC**

# Approche de soin « classique »

**Symptôme** : insuffisance cardiaque, arythmie / **Dépistage** : familial, pathologie à risque

## Cardiomyopathie

Dilatée      Hypertrophique      Restrictive

**Bilan étiologique**

- Dilatée**
  - Clinique : le cœur et le reste
  - ECG
  - Biologie : CPK, fonction rénale, bilan hépatique, hémogramme, fer sérique, ferritine, calcium, phosphate, TSH
  - Génétique
- Hypertrophique**
  - Génétique
- Restrictive**
  - Amylose ?
  - Hémochromatose ?

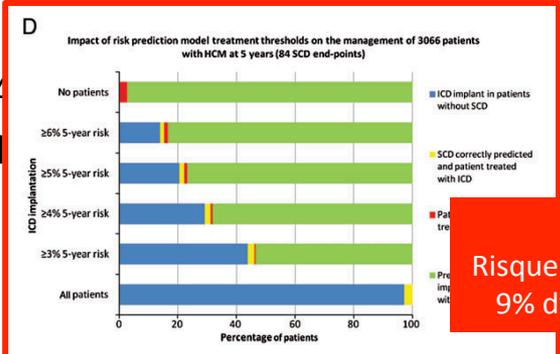
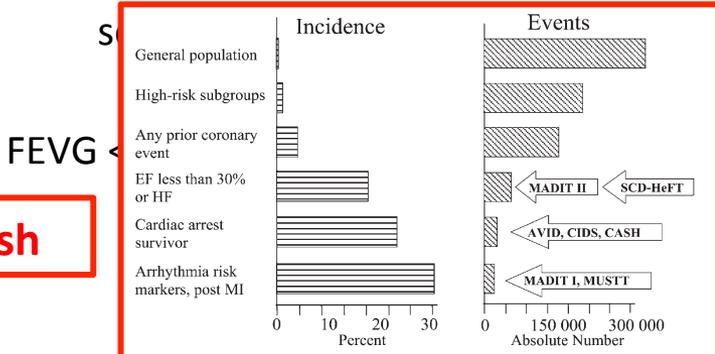
**Bilan « lésionnel »**

ECG, échographie, Holter ECG

Rythmo (PTV, HRV, etc.) Morphologique (IRM)

- Traitement**
- Etiologique
  - Ins. cardiaque
  - Prévention m. subite

**Danish**



**CMH**  
Risque à 5 ans sup 6%  
9% d'événements

# Mieux « connaître » en 2019

## Comment ?

### La clinique



### La technique

Test génétique : panel restreint

- 1 -Prise de sang
- 2 - Laboratoire de génétique : séquençage et interprétation des variants
- 3 – Rendu

### Inflammatoire

1. Biopsie endomyocardique
2. Imagerie : Tomographie Emission Positons au<sup>18</sup>F-FDG

## Pourquoi ?

1 cause = 1 traitement étiologique?

Amylose cardiaque / tafamidis

Thérapies géniques, saut d'exon, Crispr Cas9

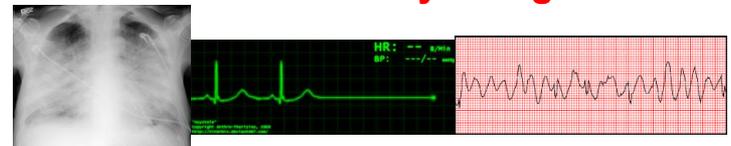
Une meilleure stratification pronostique

Hétérogénéité des risques et des types de complications

Performance des outils

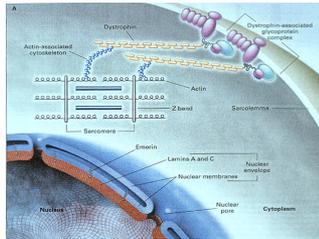
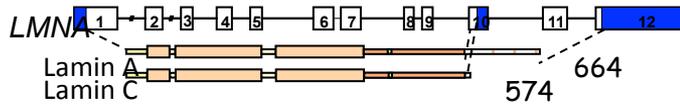
	Heart failure	Conduction	VA	SVA
DM1	+	+++	+	++
Duchenne Becker	+++	+	±	±
LMNA	++	++	+++	++
DES	+++	+++	++	+++
Mitochondrial	+++	+++	+	±

arrhythmogenic



# Laminopathies : 20 ans de développements

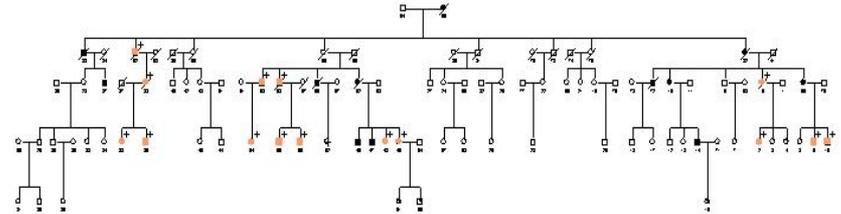
## Gene - LMNA



## Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy

Gisèle Bonne<sup>1</sup>, Marina Raffaele Di Barletta<sup>1,3</sup>, Shaida Varnous<sup>1</sup>, Henri-Marc Bécane<sup>2</sup>, El-Hadi Hammouda<sup>2</sup>, Luciano Merlini<sup>4</sup>, Francesco Muntoni<sup>5</sup>, Cheryl R. Greenberg<sup>6</sup>, Françoise Gary<sup>7</sup>, Jon-Andoni Urtizbera<sup>2</sup>, Denis Duboc<sup>2,8</sup>, Michel Fardeau<sup>1,2</sup>, Daniela Toniolo<sup>3</sup> & Ketty Schwartz<sup>1</sup>

## Bonne et al. Nature Genet 1999



## Primary Prevention of Sudden Death in Patients with Lamin A/C Gene Mutations

N ENGL J MED 354;2 WWW.NEJM.ORG JANUARY 12, 2006

- Primary prevention: patients with an indication for pacemaker implantation 1999 – 2004
- N=19 patients (age=41.7±13.4 years) were implanted with an ICD
- LVEF>45%

Follow-up : 33.9±21.0 months

**Malignant arrhythmias:**  
n=8 patients **42%**

(6 ventricular fibrillations,  
2 sustained ventricular tachycardias)

**Implantable cardiac defibrillators (rather than pacemakers)**

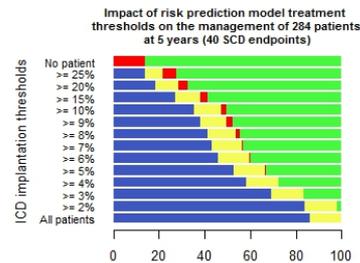
Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, Bonne G, Pinto YM, Duboc D.

N Engl J Med. 2006 ;354:209-10

## 2019: a new clinical score for laminopathies

Derivation French cohort: 650 patients

Validation cohort (UK-London, US-Boston): 150 patients

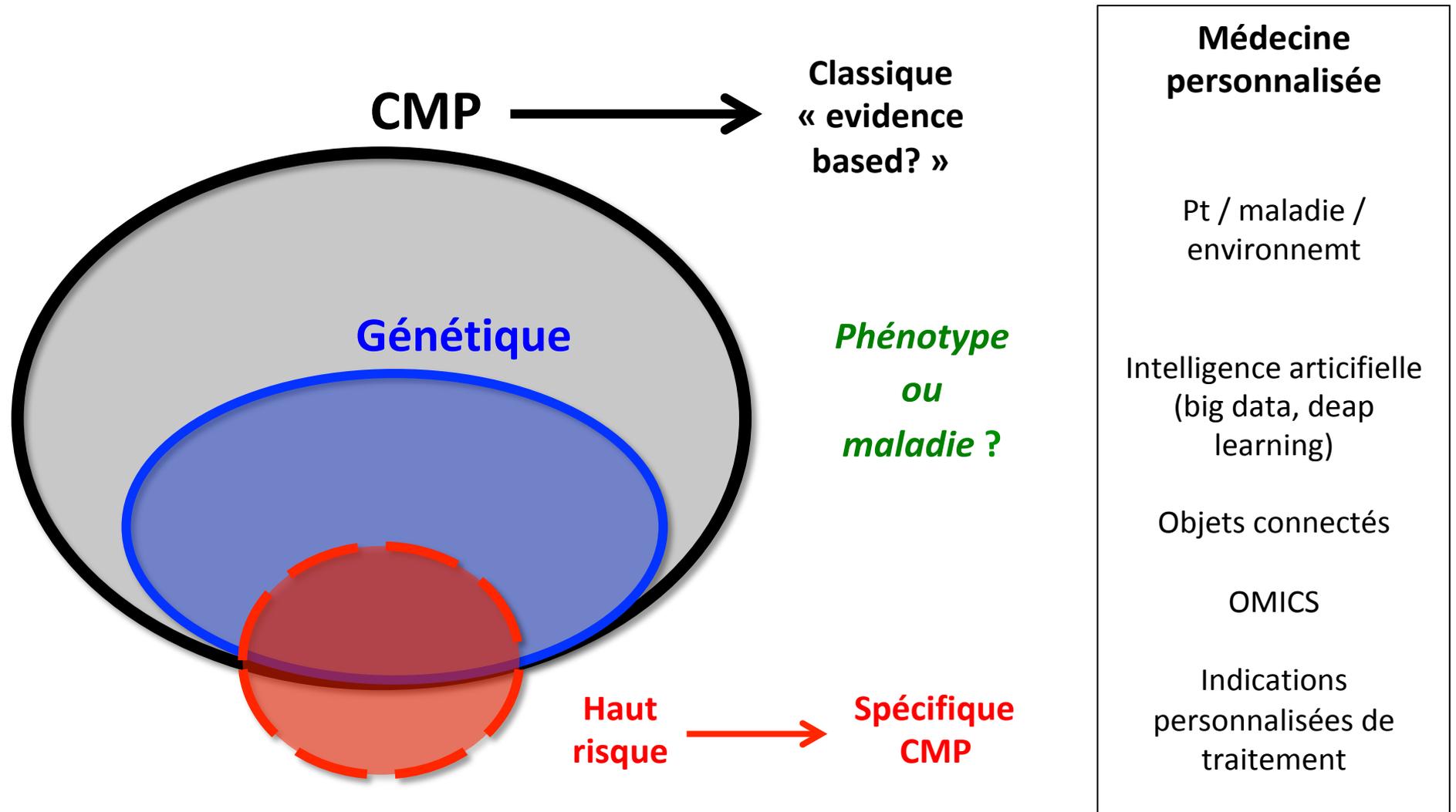


### Parameter

- Male
- AVB1 /AVB3
- NSVT
- Non-missense mutation
- LVEF (%)

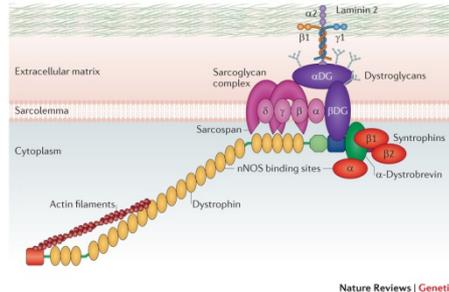
- Nouvelle approches pharmacologiques
- Gene editing CrisprCas9

# Comment concilier ces approches ?





# Myopathie de Duchenne

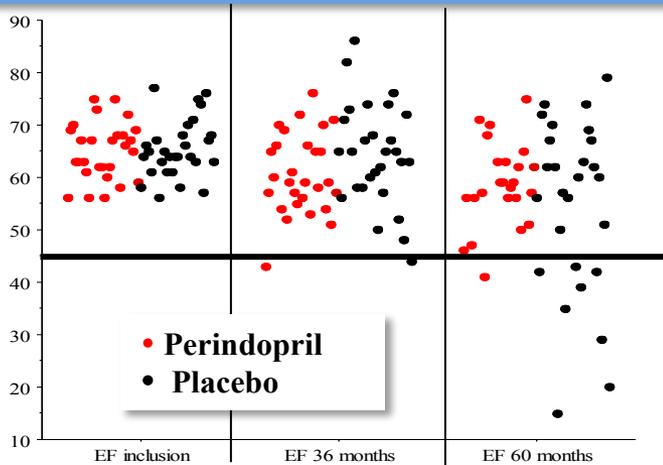


Terminal heart failure  
# 40% of deaths

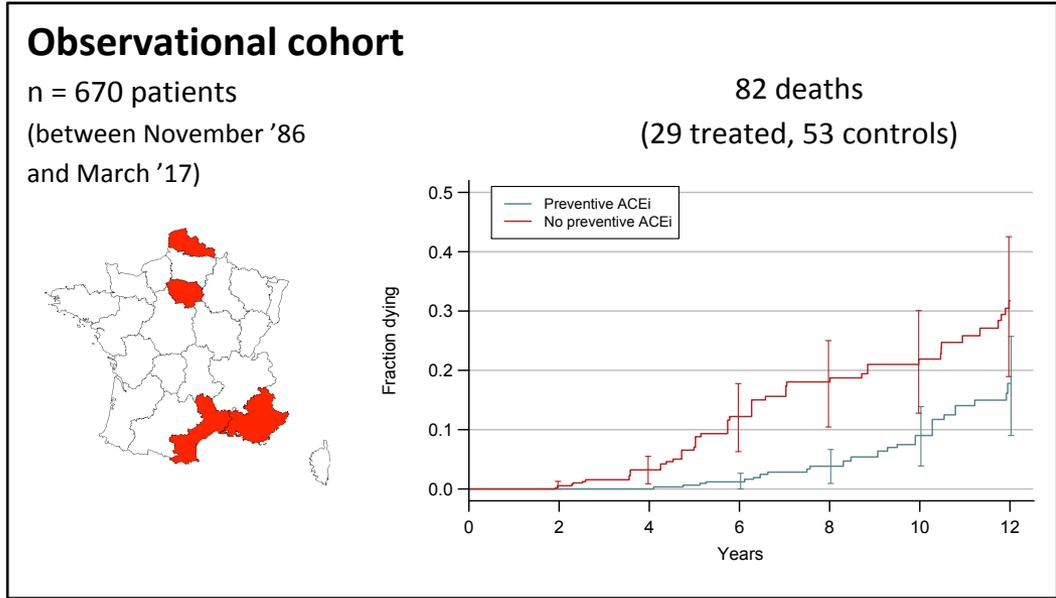
*Engel AG Myology ; De Kermadec JM, Am Heart J 1994;127:618-23*

**Randomized trial**  
57 patients - Age = 9.5-13 years - LVEF>55%

5 years: 1 vs 8 patients with EF<45%



*Duboc D, J Am Coll Cardiol 2005;45:855-7*



# Comment concilier ces approches ?

## **Classique** **« evidence based? »**

Stratégie globale  
CMD/CMH

Evaluation clinique  
ECG  
Imagerie  
Biologie

\*\*\*

Traitement non spécifique

## **Expertise** **cardiomyopathies**

Une maladie

Amélioration de l'intégration  
clinique/imagerie/biologie

\*\*\*

Traitement – indications  
spécifiques

## **Médecine personnalisée**

Pt / maladie / environnement

Intelligence artificielle (big data,  
deep learning)

Objets connectés

OMICS

Indications personnalisées de  
traitement