

Préconisations pour la prise en charge cardiologique des Dystrophies Musculaires Congénitales (DMC)

Les atteintes cardiologiques sont susceptibles de survenir dans tous les types de Dystrophie Musculaire Congénitale (DMC).

Deux types de DMC ont une atteinte cardiologique associée fréquente :

- Laminopathie (L-CMD)** : rythme et fonction cardiaque
- Dystroglycanopathies** : fonction cardiaque

Et également :

- Déficit en mérosine (LAMA2)** : Rythme et fonction cardiaque. Complication rare.
- Atteinte secondaire à l'insuffisance respiratoire possible, surtout dans les formes avec atteintes diaphragmatiques **SEPN1** et **Déficit en collagène VI** (risque de défaillance rapide et péri opératoire).

I - Atteintes cardiaques selon les types de DMC

- **DMC avec anomalies matrice extracellulaire**

Déficit en mérosine : LAMA2

- Détection précoce d'une myocardiopathie dilatée (même si atteinte musculaire peu importante)
- Chez l'enfant : décès au cours d'infections ou d'hypotensions (fragilité cardiologique ?)
- Chez l'adulte : de plus en plus de rapports décrivant des arythmies ventriculaires et/ou des cardiomyopathies dilatées (mutations cardiopathogéniques ? c.2461A>C (p.Thr821Pro) dans l'exon 18)

Type Ullrich ou Bethlem: déficit en collagène VI

- Peu ou pas d'atteinte cardio significative
- Atteinte sélective du diaphragme

Déficit en collagène XII, anomalies du gène de l'Intégrine $\alpha 7$

A priori pas d'atteinte.

- **Dystroglycanopathies : Déficit de glycosylation de l' α -Dystroglycane**

- Atteintes cardiaques très présentes : cardiomyopathie dilatée, dysfonction systolique, fibrose myocardique
- Gènes les plus impliqués : FKTN, FKRP, ISPD (LGMD2I : 50% des patients développent une cardiomyopathie dilatée)
- Gènes moins fréquemment impliqués : POMT1, POMT2, POMGNT1

DMC de type Fukuyama : liés à des mutations Fukutin (FKTN)

Les atteintes myocardiques peuvent être sévères. Même quand le phénotype musculaire est peu sévère, il est nécessaire de surveiller les patients (l'atteinte cardiaque chez les patients Fukuyama est toutefois moins sévère que chez les patients DMD).

Syndrome muscle-œil-cerveau : mutations POMT1, POMT2, POMGNT1, FKRP

Walker-Warburg Syndrome : mutations POMT1 et POMT2

Atteinte cardiaque à surveiller mais rare

DMC type 1C (MDC1C) : mutations FKRP

- La complication cardiaque la plus fréquente est une cardiomyopathie dilatée avec dysfonction ventriculaire gauche et insuffisance cardiaque. Les formes précoces présentent un risque élevé et significatif avec des cardiomyopathies diagnostiqués à tout âge (entre 7 mois et 19 ans).
- Atteinte touchant essentiellement la pompe cardiaque : dysfonction systolique -Pas d'arythmie sévère

- Atteinte fréquente : 25 à 50%
- Pas de corrélation à l'atteinte musculaire périphérique
- Corrélation partielle avec la génétique, certaines mutations sont plus à risque ou inversement (mutation C826A).

- **Autres formes de DMC**

Rigid spine syndrome : mutations SEPN1

- Atteinte cardiaque secondaire à une atteinte respiratoire, signe d'atteinte diaphragmatique.
- Pas de cardiomyopathie primaire.

Formes avec anomalies mitochondriales : Myopathie mégaconiale (gène CHKB)

- Cardiomyopathie dilatée et cardiopathie congénitale. Atteinte cardiaque sévère.

- **Laminopathies L-CMD : mutations du gène LMNA**

- La forme congénitale (L-CMD) est la plus sévère des laminopathies du muscle squelettique (mutation de novo)
- les manifestations cardiaques sont sévères et fréquentes (chez 50 à 65% des patients), peuvent être constantes au cours de la vie
- Atteintes rythmiques dans les premières années de vie avant les symptômes d'insuffisance cardiaque
- Age de survenue : les premiers symptômes d'atteinte cardiaque apparaissent avant 10 ans. Quelle que soit la mutation il existe un vrai risque avant 10 ans, de troubles du rythme et de mort subite, et avant 30 ans, d'insuffisance cardiaque.
- Prévention de la mort subite : le seul traitement efficace (partiellement) est l'implantation d'un défibrillateur.
- Risque à considérer pour la mise en place d'un défibrillateur (infection, choc, risque peu connu chez l'enfant). La balance bénéfique/risque est à évaluer.

Tous les patients DMC nécessitent une surveillance cardiologique systématique :

- LMNA, Dystroglycanopathies** : cardiomyopathie dilatée, cardiomyopathie hypertrophique, arythmie ventriculaire fatale
- SEPN1** : insuffisance cardiaque droite secondaire à une insuffisance respiratoire
- LAMA2** : rare, tardif : cardiomyopathie dilatée, dysfonction systolique
- COL6** : absent dans Ullrich, faible dans Bethlem.

II – Quelle prise en charge cardiologique

Un bilan cardiologique précoce et répété est souvent utile, selon la génétique et le phénotype :

- Myocardiopathies précoces : mérosinopathies, dystroglycanopathies, myopathie mégaconiale
- Atteinte cardiaque secondaire à l'insuffisance respiratoire (Sepn1, Collagénopathies Ullrich)
- Arythmies : laminopathies, secondaire à myocardiopathie (autres DMC)
- Prise en charge préventive -> certaines dystroglycanopathies, laminopathies
- Prise en charge agressive, nouvelles stratégies -> laminopathies, myopathie mégaconiale

Bilan cardiaque annuel (échographie et Holter) pour les types à risque (LMNA, dystroglycanopathies et ...LAMA2 ?) et pour les patients ventilés.

Bilan cardiaque plus espacé pour les autres types.

Les troubles du rythme et/ou de la conduction responsables de mort subite sont :

- recherchés par : ECG, par Holter cardiaque sur 24H, explorations endocavitaires
- traités par : médicaments, pace Maker et/ou défibrillateurs implantables

Prise en charge cardiologique pour les formes sévères :

- **Dystroglycanopathies**

DMC type 1C : mutations FKRP

-Dépistage précoce de la dysfonction systolique pour un traitement préventif puis suivi tous les 2 ans (approche différente que la population générale)

-Pas de bilan rythmique spécifique

DMC de type Fukuyama : liés à des mutations Fukutin (FKTN)

Les atteintes cardiaques possiblement sévères justifient une échocardiographie au diagnostic puis un suivi après l'âge de 10 ans ou avant une anesthésie générale.

- **Laminopathies L-CMD : mutations du gène LMNA**

-Dépistage précoce de la dysfonction systolique et mise en place d'un traitement

-Suivi cardiaque impératif, très rapproché tous les 6 mois

-Surveillance rythmologique et discussions des indications pour la mise en place d'un défibrillateur

Plus précisément pour la détection précoce de myocardiopathie et la prévention de mort subite :

- ECG lors de suspicion ou confirmation de diagnostic puis tous les ans

- Holter ECG régulier après 5 ans ou si anomalie rythmique suspectée

- Défibrillateur discuté si tachycardie ventriculaire lors du Holter (si FEVG <45%)

- Echocardiographie tous les ans : avec étude du cœur droit et fonction diastolique

- Mesure BNP (peptide natriurétique de type B)

- Surveillance échocardiographie/BNP lors d'évènement (chirurgie, arythmie)

- Traitement agressif dès symptômes d'insuffisance cardiaque

- Corticoides (entéropathies, symptômes digestifs, phase de perte motrice très progressive initiale ?)

En cas de question, contacter les médecins de la consultation du centre de référence ou de compétence des maladies neuromusculaires.

Fiche à destination des familles

Suivi cardiologique dans les maladies neuromusculaires :

- Un premier bilan doit être effectué dès que le diagnostic de la maladie est posé.
- Un suivi tous les ans ou tous les 2 ans est ensuite recommandé pour les maladies à risque. Ce suivi peut être plus rapproché si nécessaire.
- Un bilan cardiologique est systématique avant toute intervention chirurgicale. Le risque respiratoire est étudié en parallèle.
- Un cardiologue qui connaît les maladies neuromusculaires est requis pour ce suivi. Ce cardiologue référent est le plus souvent celui du centre de référence des maladies neuromusculaires.

Type d'atteinte et Suivi cardiologique dans les DMC

	Atteinte cardiaque	Type d'atteinte possible	Prise en charge spécifique pour les formes sévères
Déficit en mérosine LAMA2	+	-Apparition à l'âge adulte -Troubles du rythme -Cardiomyopathies dilatées	-Détection précoce préconisée -Bilan cardiaque annuel : Echographie et Holter ECG
Déficit en collagène VI Type Ullrich ou Bethlem	+ /-	-peu ou pas d'atteinte significative -atteinte secondaire à l'insuffisance respiratoire dans les atteintes du diaphragme	
Dystroglycanopathies :			
DMC Fukuyama FKTN (Fukutin)	+++	-atteintes myocardiques pouvant être sévères	-Echocardiographie au diagnostic -Suivi régulier après l'âge de 10 ans -Bilan cardiaque annuel : Echographie et Holter ECG
Syndrome muscle-œil-cerveau	-	-atteinte cardiaque absente ou rare	
Walker-Warburg Syndrome	-	-atteinte cardiaque absente ou rare	
DMC type 1C (DMC1C) FKRP	+++	-Atteinte fréquente -cardiomyopathie dilatée (défaillance de la pompe cardiaque) et insuffisance cardiaque -pas d'arythmie sévère	-Dépistage précoce de la dysfonction systolique pour un traitement préventif (échocardiographie) -Suivi tous les 2 ans
Rigid spine syndrome SEPN1	+	- atteinte secondaire à l'insuffisance respiratoire dans les atteintes du diaphragme	
Laminopathies – L-CMD LMNA	+++	-Apparition précoce, atteinte sévère -Troubles du rythme et de la conduction -cardiomyopathie et insuffisance cardiaque -mort subite	-Dépistage précoce de la dysfonction systolique pour mise en place d'un traitement -Suivi cardiaque impératif, très rapproché tous les 6 mois -Echographie et Holter ECG annuel