

La cardiomyopathie du péripartum : physiopathologie, diagnostic et traitement

Peripartum cardiomyopathy: physiopathology, diagnostic and treatment

Ben Slima Hédi¹, Boughanmi Wafa¹, Allouche Emna², Ataoui Sawssen¹, Sdiri Wissem³

1 Service des Maladies Cardio-Vasculaires, Hôpital Régional Menzel Bourguiba– 7050 TUNISIE, Faculté de Médecine de Tunis, Université de TUNIS EL MANAR

2 Service des Maladies Cardio-Vasculaires, Hôpital Charles Nicolle–TUNISIE, Faculté de Médecine de Tunis, Université de TUNIS EL MANAR

3 Service des Maladies Cardio-Vasculaires, Hôpital Universitaire Bizerte–TUNISIE, Faculté de Médecine de Tunis, Université de TUNIS EL MANAR

Résumé

La cardiomyopathie du péripartum est une pathologie rare qui peut mettre en jeu le pronostic vital. Elle est caractérisée par un tableau d'insuffisance cardiaque systolique d'installation brutale au cours du dernier trimestre de la grossesse ou au cours des premiers mois du post-partum.

Nous allons exposer les dernières hypothèses physiopathologiques, la démarche diagnostique ainsi que les récentes avancées thérapeutiques.

Mots-clés

Cardiomyopathie du péripartum, diagnostic, traitement

Summary

Peripartum cardiomyopathy is a rare but a possible life-threatening disease. It is revealed by a rapid onset of a systolic heart failure during the last trimester of pregnancy or the first months in the postpartum period. We'll expose the newest physiopathological hypothesis, the diagnostic steps and the recent therapeutic advances.

Keywords

Peripartum cardiomyopathy, diagnosis, treatment

Correspondance

Hédi Ben Slima. Service des Maladies Cardio-Vasculaires. Hôpital Régional Menzel Bourguiba– TUNISIE
e-mail : drbenslima.hedi@yahoo.fr

INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque au cours de la grossesse a été individualisée comme étant une cardiomyopathie particulière au cours des années 1930 [1]. Demakis et al [2] ont rapporté la première série mondiale de 27 femmes qui ont présenté une insuffisance cardiaque dans la période du péripartum. Ils l'ont dénommée : Cardiomyopathie du Péripartum (CMPP).

Actuellement, le groupe de travail sur la CMPP de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) définit la CMPP comme une cardiomyopathie idiopathique caractérisée par un tableau d'insuffisance cardiaque secondaire à une dysfonction ventriculaire gauche systolique survenant en fin de grossesse ou au cours des premiers mois du postpartum, sans cause identifiable. C'est un diagnostic d'élimination. Le ventricule peut être non dilaté, mais sa fraction d'éjection (FE) est très souvent abaissée au-dessous de 45% [3]. L'incidence de cette maladie est variable selon les auteurs et les régions. Kolte et al, en interrogeant une base de données américaine - Nationwide Inpatient Sample databases: (2004-2011) - a trouvé une incidence de 1 sur 968 naissances vivantes [4]. En Afrique du sud, l'incidence a été estimée à 1 sur 1000 et en Haïti ce chiffre est de 1 sur 300 [5].

PHYSIOPATHOLOGIE

Le mécanisme précis de survenue de la CMPP demeure mal défini. Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été proposées [3, 6] : facteurs liés à des risques de maladies cardio-vasculaires (hypertension artérielle, diabète, tabac), facteurs liés à la grossesse (âge, nombre de grossesses, parité, malnutrition) [7]. Plus récemment, une théorie impliquant la prolactine, des théories inflammatoire, virale et auto-immune ont été développées.

Rôle de la prolactine, de la cathepsine D et du fragment 16KDa-prolactine

Des données récentes suggèrent un rôle important d'un fragment 16KDa, produit de clivage de la prolactine par la cathepsine D, dans la genèse de la CMPP [8, 9]

Le stress oxydatif semble être l'activateur de la cathepsine D dans les cardiomyocytes. Cette enzyme va cliver la prolactine et libérer un fragment de 16 KDa qui a des propriétés anti-angiogéniques et pro-apoptotiques [8]. Chez les souris, ce fragment 16KDa inhibe la prolifération et la migration des cellules endothéliales et déclenche la destruction des structures capillaires déjà formées [8]. En outre, sur le même modèle animal expérimental, la suppression de la sécrétion de la prolactine par l'administration d'un agoniste des récepteurs D2 de la dopamine, la bromocriptine, prévient la survenue d'une CMPP.

Théorie inflammatoire

A côté du stress oxydatif, l'inflammation peut jouer un rôle dans la physiopathologie de la CMPP. En effet les marqueurs inflammatoires suivants : la CRP, l'IL-6, l'INF- γ et le soluble death receptor (sFas/Apo-1) sont élevés au cours de la CMPP [10, 11].

Théorie virale

Une myocardite virale a été suspectée comme étant la cause possible de la CMPP, notamment certains entérovirus à tropisme cardiaque [12].

Théorie auto-immune

Des taux élevés d'auto-anticorps ont été retrouvés chez la majorité des patientes atteintes d'une CMPP [12]. Warraih et al [13] ont rapporté des taux élevés d'IgG anti-chaînes lourdes de la myosine cardiaque en cas de CMPP en comparaison avec la cardiomyopathie dilatée primitive (CMD). Le lien de causalité entre cette réaction auto-immune et la CMPP n'est pas clairement établi.

CMPP et génétique

Une prédisposition génétique à la CMPP a été souvent discutée et récemment de nouvelles études suggèrent que la CMPP et la cardiomyopathie dilatée partagent une origine génétique qui reste à prouver. [7]

En effet, des cas de CMPP familiale sont rapportés, mais une CMD se révélant au cours de la grossesse reste possible. De même, l'étude des populations haïtiennes migrantes aux États-Unis plaide en faveur d'un rôle environnemental dans l'éclosion de la maladie [13, 15].

DIAGNOSTIC

La présentation clinique typique de la CMPP est une insuffisance cardiaque systolique d'installation rapide. Des formes avec des symptômes mineurs sont possibles. Les signes précurseurs peuvent être pris à tort comme des signes physiologiques accompagnant la grossesse particulièrement les œdèmes de membres inférieurs et la dyspnée d'effort [3].

Dans la majorité des cas, les symptômes apparaissent durant les 4 mois du post-partum. Neuf pourcent des patients se présentent au cours du dernier mois de grossesse. Il est par ailleurs possible que les femmes qui consultent plusieurs mois après l'accouchement et qui sont classées CMD, sont en fait des CMPP passées jusque-là inaperçues. Le risque thrombo-embolique existe au cours de la CMPP, particulièrement en cas d'altération profonde de la fonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection (FE) inférieure à 35%). Un accident thrombo-embolique peut être donc la première manifestation de la maladie [3, 10].

Examens complémentaires

ECG

Un ECG doit être réalisé en cas de suspicion de CMPP. Dans une série sud-africaine de 97 patientes, une hypertrophie ventriculaire gauche systolique a été retrouvée dans 66% des cas et des anomalies du segment ST ou de l'onde T dans 96% des cas. Des arythmies sont possibles et peuvent expliquer certains cas de mort subite en péripartum [5].

Dosage du BNP

En réponse à l'élévation de la pression télédiastolique du ventriculaire gauche secondaire à la dysfonction ventriculaire gauche, les patientes atteintes d'un CMPP présentent une augmentation non spécifique des taux de BNP et de NT-pro BNP [3].

L'imagerie cardiaque

L'imagerie cardiaque est d'un grand apport au cours de la CMPP pour le diagnostic et pour le pronostic. L'échocardiographie permet de mesurer les diamètres télésystolique et télédiastolique du ventricule gauche, de calculer la FE et de rechercher un thrombus intracavitaires. Un diamètre télédiastolique supérieur à 60 mm et une FE inférieure à 30% sont de mauvais pronostic quant à une éventuelle récupération. Cet examen sera répété périodiquement après la sortie de la patiente, généralement tous les mois, afin d'évaluer l'efficacité du traitement (récupération d'une fonction ventriculaire gauche normale ou dysfonction résiduelle) [3].

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est un outil diagnostique performant qui permet d'obtenir les données morphologiques recueillies par l'échocardiographie. L'apport principal de l'IRM réside dans l'élimination du principal diagnostic différentiel ; la myocardite. En effet, l'étude du rehaussement tardif après injection du Gadolinium permet d'écarter aisément ce diagnostic. Il faut cependant signaler que l'injection du Gadolinium est contre-indiquée au cours de la grossesse alors que l'allaitement sera poursuivi [3].

Diagnostics différentiels

Plusieurs diagnostics différentiels peuvent être discutés devant un tableau d'insuffisance cardiaque chez une femme enceinte au cours du dernier trimestre ou chez une parturiente [3, 10] :

- **Une CMD préexistante** révélée par l'état gravide. Une histoire familiale et des symptômes antérieurs à la grossesse orientent le diagnostic.
- **Une myocardite aiguë.** L'IRM est d'un grand apport dans cette situation.
- **Une valvulopathie** au stade de dysfonction ventriculaire gauche, jusque là méconnue. L'échocardiographie permet de redresser le diagnostic.
- **Une cardiopathie hypertensive** : une toxémie gravidique, une histoire ancienne d'hypertension

artérielle et des symptômes antérieurs à la grossesse plaident en faveur de ce diagnostic.

- **Une embolie pulmonaire** : la prédominance des signes droits, l'échocardiographie et la scintigraphie pulmonaire permettent de retenir ce diagnostic.

- **Une anémie sévère** : l'examen clinique et l'hémogramme redressent facilement le diagnostic.

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Les principes du traitement de la CMPP sont similaires à ceux applicables à une insuffisance cardiaque d'étiologie différente [3].

L'oxygénothérapie doit être administrée afin d'obtenir une saturation artérielle en oxygène supérieure à 95%. Une ventilation non invasive peut s'avérer nécessaires dans les formes sévères.

Les diurétiques de l'anse (furosémide) seront utilisés en cas de congestion, à faible dose en raison du risque de baisse du débit sanguin placentaire.

Les drivés nitrés intraveineux sont autorisés. Si la pression artérielle systolique est supérieure à 110 mmHg, ils seront utilisés avec précaution si la pression est comprise entre 90 et 110 mmHg.

Le recours aux inotropes par voie intraveineuse est indiqué en cas de signes périphériques de bas débit : hypotension, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, froideur des extrémités. La durée du traitement inotrope positif doit être la plus courte possible et le sevrage réalisé dès l'obtention d'une bonne perfusion tissulaire et/ou la congestion éliminée. Parfois le recours à une assistance ventilatoire s'avère nécessaire en cas de signes de bas débit cardiaque et de congestion pulmonaire persistants malgré un traitement médical optimal incluant les inotropes positifs. Cette alternative peut faire passer un cap aigu ou préparer la patiente à une transplantation cardiaque.

Les bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone (les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-aldostérone) sont contre-indiqués au cours de la grossesse en raison du risque de malformations fœtales). Les bêta-bloquants peuvent être utilisés pendant la grossesse. Les bêta-1 antagonistes sont à préférer en raison de l'effet anti-tocolytique des bêta-2 antagonistes.

En post-partum, la prise en charge de la CMPP rejoint celle d'une insuffisance cardiaque d'autre étiologie. Un traitement par resynchronisation cardiaque et mise en place d'un défibrillateur automatique implantable peuvent être discutés après 6 mois de suivi, si la patiente demeure symptomatique (classe fonctionnelle III ou IV de la classification de la New York Heart Association) sous traitement médical optimal avec des QRS larges au delà de 120 msec.

NOUVEAUTES DANS LE TRAITEMENT DE LA CMPP

Partant des récentes découvertes concernant le rôle de la prolactine dans la genèse de la maladie, la bromocriptine pourrait améliorer le pronostic de ces patientes.

Dans une étude pilote [9], des patientes atteintes d'une CMPP ont reçu de la bromocriptine à raison de 2.5 mg*2 par jour pendant 2 semaines puis 2.5 mg par jour pendant 4 semaines. Ce traitement a permis d'améliorer la FE qui est passée de 27% à 58% au bout de 6 mois ($p=0.012$), alors que dans le groupe témoin (placebo), la FE est restée stable passant de 27% à 36% ($p=NS$). Il faut signaler que le traitement par la bromocriptine nécessite une anticoagulation à cause du risque thrombo-embolique artériel accru sous bromocriptine [16]. Par ailleurs, cette molécule a une bonne tolérance durant la grossesse et ne présente pas de risque d'avortement ou de tératogénéité [17].

TIMING ET VOIE D'ACCOUCHEMENT

La décision d'évacuer la grossesse obéit à des impératifs à la fois obstétricaux et cardiologiques. Les femmes stables peuvent mener à terme leur grossesse. L'accouchement peut être réalisé par voie basse, à condition que le travail ne dure pas longtemps. Les patients instables sur le plan hémodynamique doivent avoir une évacuation de la grossesse quelques soit son âge. Dans ce contexte, une césarienne est à préférer [3, 18].

PRONOSTIC

El Kayam et al [19] ont rapporté un taux de mortalité à 2 ans de 9% alors qu'une normalisation de la FE a été constatée chez 54% des patientes. Cette récupération a été observée plus souvent chez les femmes avec une FE initiale supérieure à 30%.

Par contre, dans une étude haïtienne [6], la mortalité semble plus importante atteignant 15.3% à 2 ans. La normalisation de la FE n'a été obtenue que chez 28% des malades.

Un récente étude prospective sur les cardiomyopathies associées à la grossesse (IPAC) a colligé 100 femmes de plusieurs centres à travers les États-Unis et a suivi leur évolution clinique et échocardiographique pendant 12 mois. Cette étude a révélé que 71% des femmes avaient récupéré avec une FEVG > 50%, alors que 13% seulement avaient un événement majeur ou une cardiomyopathie persistante avec FE < 35%. [20]

Les facteurs de risque de mortalité ne sont pas clairement établis. Par ailleurs, les facteurs environnementaux sont certainement décisifs mais

demeurent obscures. L'élévation de la troponine, une durée des QRS supérieure à 120 msec et une FE inférieure à 30% sont des éléments de mauvais pronostic [3, 18, 19].

RISQUE DE RECIDIVE

Le risque de récurrence de la maladie lors d'une nouvelle grossesse n'est pas nul [18]. Il est accru en cas de dysfonction ventriculaire gauche résiduelle [3, 19]. Par conséquent, si la FE demeure basse, une nouvelle grossesse est contre-indiquée. En cas de normalisation de la FE, la patiente sera informée du risque certes faible mais non nul de récurrence et la grossesse peut être entamée moyennant une surveillance et un monitoring de la fonction cardiaque.

Dans les cas limites (amélioration partielle de la fonction ventriculaire gauche), Ramaraj et Sorrel [18] ont proposé l'échographie de stress comme moyen de discrimination. Ainsi, en cas de réponse normale à la dobutamine (bonne réserve contractile, nette amélioration voire une normalisation de la FE), une nouvelle grossesse sera autorisée, moyennant une surveillance rapprochée. Par contre, en cas de réponse anormale à la dobutamine, ces patientes doivent être gérées de façon similaire au groupe à fonction ventriculaire gauche résiduelle altérée.

CONCLUSION

La CMPP est une pathologie rare et difficile à traiter. Les récentes découvertes concernant sa physiopathologie et tout particulièrement le rôle du fragment 16KDa résultant du clivage de la prolactine par la cathepsine D, ouvrent une voie intéressante pour un traitement spécifique, à savoir la bromocriptine. Des essais cliniques prospectifs et randomisés sont nécessaires afin de retenir définitivement ce traitement dans l'arsenal thérapeutique de la CMPP.

Conflit d'intérêt : aucun

REFERENCES

1. Lampert MB, Lang RM. Peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995;130:860-870.
2. Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC. Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971;44:1053-1061.
3. Sliwa K, Hilifiker-Kleiner D, Petrie MC et al. Current state of knowledge on etiology, diagnosis, management and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working group on peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2010; 12:767-778.
4. Kolte D, Khera S, Aronow WS et al. Temporal trends in incidence and outcomes of peripartum cardiomyopathy in the United States: a nationwide population-based study. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001056.
5. Desai D, Moodley J, Naidoo D. Peripartum cardiomyopathy: experiences at King Edward VIII Hospital, Durban, South Africa and a review of literature. *Trop Doct* 1995; 25:118-123.
6. Fett JD, Christie LG, Carraway RD, Murphy JG. Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1602-1606.
7. Arany Z, Elkayam U. *Circulation.* 2016 Apr 5;133(14):1397-409.
8. Hilifiker-Kleiner D, Kaminsky K, Podewski E et al. A cathepsin D-cleaved 16KDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007; 128:589-600.
9. Silwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 2006;368 :687-693.
10. Silwa K, Forster O, Libhaber E et al. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J* 2006; 27:441-446.
11. Silwa K, Blauwet L, Tibazarwa K et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof of concept pilot study. *Circulation* 2010; 121:1465-1473.
12. Fett JD. Viral infection as a possible trigger for the development of peripartum cardiomyopathy. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 97:149-150.
13. Selle T, Renger I, Labidi S, Bultmann I, Hilifiker-Kleiner D. Reviewing peripartum cardiomyopathy: current state of knowledge. *Future Cardiol* 2009; 5:175-189.
14. Warraich RS, Silwa K, Damasceno A et al. Impact of pregnancy-related heart failure on humoral immunity: clinical relevance of G3-subclass immunoglobulins in peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 2005; 150:263-269.
15. Brar SS, Khan SS, Sandhu GK. Incidence, mortality and racial differences in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007;100:302-304.
16. Hopp L, Haider B, Iffy L. Myocardial infarction postpartum in patients taking bromocriptine for the prevention of breast engorgement. *Int J Cardiol* 1996;57:227-232.
17. Turkalj I, Braun P, Knupp P. Surveillance of bromocriptine in pregnancy. *JAMA* 1982; 247:1589-1591.
18. Ramaraj R, Sorrel VL. Peripartum cardiomyopathy: causes, diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med* 2009; 76:289-296.
19. Elkayam U, Akhter MW, Singh H et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation* 2005; 111:2050-2055.
20. McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R et al. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in North America: results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:905-914.