



HAL
open science

Cardiomyopathie du péripartum : diagnostic précoce à partir de symptômes cliniques, en médecine de ville

Chiheib Ghanzouri

► **To cite this version:**

Chiheib Ghanzouri. Cardiomyopathie du péripartum : diagnostic précoce à partir de symptômes cliniques, en médecine de ville. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01464312

HAL Id: dumas-01464312

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01464312>

Submitted on 10 Feb 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2017

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE GENERALE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Chiheib GHANZOURI

Né le 28/08/1981 à Paris XX

Présentée et soutenue publiquement le 05/01/2017

**Cardiomyopathie du péripartum : diagnostic précoce à partir de
symptômes cliniques, en médecine de ville.**

Président du jury : Pr. Stéphane MARRET

Directeur de thèse : Pr. Fabrice BAUER

Membres du jury : Pr. Jacques WEBER

Membre du jury : Pr. Emmanuel LEFEBVRE

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE (<i>détachement</i>)	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW (<i>surnombre</i>)	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>sumombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque

Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>urnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>urnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale

Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>urnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais – retraite 01/10/2016
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie

Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHOT	Bactériologie
---------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur MARRET :

Merci de composer ce jury, d'apporter à mon travail un regard scientifique accompli.

Vous m'honorer en président ce jury, je vous en suis reconnaissant.

Monsieur le Professeur WEBER :

Merci à vous d'avoir accepté de juger mon travail.

Vous m'honorez de votre présence, je vous en suis reconnaissant.

Monsieur le Professeur LEFEBVRE :

Merci de participer à ce jury.

Vous m'honorez de votre présence, je vous en suis reconnaissant.

Monsieur le Professeur BAUER

Merci à toi de t'être proposé comme directeur de thèse, je ne pouvais espérer mieux. Tu as été présent, patient et bienveillant. J'ai pu m'inspirer de tes conseils, j'espère que ce travail te satisfera.

Tu me fais l'honneur de juger mon travail, je t'en suis reconnaissant.

Monsieur le Professeur DURAND REVILLE

Merci à vous de m'avoir fait confiance en m'ouvrant les portes de votre maternité. Vous avez exprimé une réelle sollicitude pour mon travail, ce qui, à ce moment précis, m'avait réconforté.

<p>A l'ensemble des membres du jury : l'établissement de la date définitive de ma thèse a été difficile, et de nombreuses fois modifiée. Vous ne m'en avez jamais fait le reproche. Merci pour votre patience.</p>
--

A Mme Fanny TENIERE, cadre de santé de la maternité de la clinique Mathilde :

Merci pour votre professionnalisme. Vous avez facilité mon étude en me montrant le fonctionnement du service, et en me présentant ces différents membres.

A l'équipe soignante de la maternité de la clinique Mathilde :

Vous m'avez accueilli parmi vous, les bras ouverts, avec le sourire. J'ai presque failli croire que j'étais un membre à part entière du service. Je me rends compte que ma présence a pu bouleverser vos habitudes et ce sans me l'avoir montré. Vous êtes au top, gardez la bonne humeur qui vous caractérise bien.

A toutes les différentes secrétaires que j'ai pu rencontrer, celles des différents professeurs membre du jury, mais aussi celles de la clinique Mathilde, du CHU de ROUEN, de la scolarité de la faculté de médecine ou encore celle de la salle du « club recherche » : Vous avez fait beaucoup en me permettant d'avancer sans jamais rechigner. Merci à VOUS.

A MA FAMILLE :

- A mes parents. Maman, Papa, maintenant que je suis père, je comprends vos inquiétudes d'antan, vos réprimandes nécessaires, vos sollicitudes répétées. Tout est clair aujourd'hui.

Je ne pourrais jamais assez vous remercier. Peut-être en vous faisant honneur... c'est un vœu cher à mes yeux. Je suis triste de ton absence...

- A mes beaux-parents, qui ont souvent répondu présent lors des moments difficiles. Merci de votre complaisance, vous nous manquez aujourd'hui...

- A mes enfants, qui égailent mes journées et perturbent mes nuits.

Vous êtes probablement ce que j'ai de plus précieux. Je travaillerai sans relâche pour être le meilleur des papas.

-A ma chère épouse, ma pudeur limite mes mots. Tu sais ce que tu représentes pour moi, je suis heureux de partager mes jours et mes nuits à tes cotés.

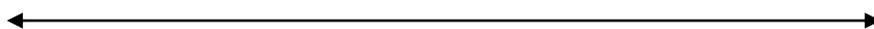
Maman, le moment est venu. Tu peux enfin dire : « *mon fils est docteur !* ».

ABBREVIATIONS

ATCD	Antécédent
BPM	Battement Par Minute
CMD	Cardiomyopathie Dilatée
CMPP	Cardiomyopathie du Péripartum
CRP	Protéine C Réactive
CV	Cardio-Vasculaire
DC	Débit Cardiaque
ESC	European Society Of Cardiology ou Société Européenne de Cardiologie
ETT	Echocardiographie Transthoracique
FC	Fréquence Cardiaque
FDR	Facteur de Risque
FEVG	Fraction d'éjection du Ventricule Gauche
GR	Globule Rouge
Hb	Hémoglobine
HTA	Hypertension Artérielle
IFN- γ	Interféron
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LVAD	<i>Left Ventricular Assist Device</i> / Dispositif d'assistance VG
LVEDD	<i>Left Ventricular End-Diastolic Diameter</i> / Diamètre Télédiastolique du VG
LVESD	<i>Left Ventricular End-Systolic Diameter</i> / Diamètre Télésystolique du VG
[Mn]SOD2	Mitochondrial superoxide dismutase
ml	Millilitre
mm Hg	Millimètre de Mercure
MMPP	Métalloprotéinases de la matrice
N/A	Not Applicable Ou Non Applicable
NYHA	New York Heart Association
OAP	Œdème Aigue Pulmonaire
OMI	Œdème des Membres Inférieurs
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
STAT3	signal transducer and activator of transcription 3
TDM	Tomodensitométrie
TNF- α	Tumor Necrosis Factor
VD/VG	Ventricule Droit / Ventricule Gauche
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> /facteur de croissance vasculaire endothéliale

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
GROSSESSE ET SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE : une adaptation nécessaire	3
1- Les changements hémodynamiques	4
2- Le Débit cardiaque	4
3- La pression artérielle	5
4- La fréquence cardiaque	5
5- Le volume sanguin	5
6- Changement hormonal	6
7- Remodelage cardiaque	7
8- Imagerie cardiaque	7
9- Travail et accouchement	7
10- Constatations cliniques chez la femme enceinte.	8
LA CARDIOMYOPATHIE DU PERIPARTUM	9
1- Histoire de la maladie	9
2- Définitions actuelles	10
3- Epidémiologie	11
4- Physiopathologie	14
4.1- Le stress Oxydatif	14
4.2- Prolactine et ses produits dérivés	15
4.3- Signalisation du VEGF et pré-éclampsie	18
4.4- Inflammation	20
5- Aspects génétiques	22
6- Outils diagnostics	23
6.1 L'électrocardiogramme	23
6.2 L'échocardiographie transthoracique	24
6.3 L'imagerie par résonance magnétique	24
6.4 Les bios marqueurs	25
6.4.1 Le BNP	25
6.4.2 sFLT-1	25
6.4.3 MicroARN146-a	25
7- Intérêt d'un diagnostic précoce	26
8- Autres pathologies cardiaques gravidiques	28
8.1 La cardiomyopathie dilatée	28
8.2 La pré-éclampsie	30
9- Perspectives et traitements	31
9.1- La bromocriptine	31
9.2- La pentoxifylline	33



INTRODUCTION ET OBJECTIFS DE L'ETUDE	34
METHODE	36
Population étudiée	36
Méthodes d'intervention	37
Analyse statistique	39
RESULTATS	40
Les témoins	41
Les cas	43
Impact de la grossesse sur les patientes	44
DISCUSSION	50
Les témoins	51
Les cas	52
Limites et biais de l'étude.....	53
CONCLUSION	59
BIBLIOGRAPHIE	60
ANNEXE N°1: Questionnaire du post-partum immédiat	63
ANNEXE N°2: Questionnaire du post-partum tardif	64
ANNEXE N°3: Caracteristiques cliniques des témoins actifs et inactifs	65
RESUME FRANÇAIS	66
RESUME ANGLAIS	67

INTRODUCTION

1500 femmes meurent chaque jour dans le monde des complications d'une grossesse ou d'un accouchement. En 2005, la mortalité maternelle mondiale était estimée à plus de 500 000 décès (1). Ce résultat était probablement bien en deçà de la réalité devant les failles des rapports de mortalité maternelle dans plusieurs pays.

Il existe une grande inégalité dans la répartition mondiale puisque 99 % des décès se concentrent dans les pays pauvres ou en voie de développement, dont 50 % en Afrique subsaharienne et 35 % en Asie du sud. L'ensemble des pays riches réunit que 1 % de cette mortalité (1).

Les causes les plus fréquentes sont directement liées à la grossesse ou l'accouchement (hémorragie, infection, éclampsie, dystocie). D'autres, indirectes, sont liées à des maladies préexistantes qui compliquent la grossesse (anémie, VIH, maladie cardio-vasculaire). La grande majorité des décès se situe en post-partum dont plus du tiers lors des 24 premières heures (2).

Ce rapport, accablant à première vue, illustre le fait que la grossesse n'est pas juste un moment merveilleux, permettant à la femme de donner la vie. Avant cela, la grossesse entraîne de grandes perturbations à la fois métaboliques, physiques et psychologiques. Il est nécessaire d'avoir une adaptation conséquente de l'hôte pour que le bien être maternel et fœtal soit assuré.

Notre étude s'intéresse à l'appareil cardio-vasculaire qui est probablement celui qui connaît le plus grand bouleversement, notamment à travers la formation d'un réseau vasculaire parallèle à celui de la mère et vivant à ses dépens : la circulation utéro-placentaire. Certaines maladies initiées par la grossesse peuvent apparaître (embolie pulmonaire, HTA gravidique, pré-éclampsie, éclampsie, HELLP syndrome).

D'autres maladies, jusque là silencieuses, vont pouvoir s'exprimer suite à l'augmentation des pressions hémodynamiques (les cardiomyopathies dilatées, les cardiopathies valvulaires).

Depuis peu est apparue une nouvelle entité de cardiomyopathie, moins connue, ayant un lien direct avec la grossesse : la cardiomyopathie du péripartum (CMPP). On peut la résumer comme un dysfonctionnement systolique se développant chez une femme saine, sans antécédent de maladie cardiaque, dans la période du péripartum.

Il est donc primordial de comprendre, en premier lieu, les modifications physiologiques apportées par la grossesse pour pouvoir en mesurer les conséquences. Ce n'est qu'ainsi que la distinction avec les maladies cardio-vasculaires pourra se faire.

Grossesse et système cardio-vasculaire : une adaptation nécessaire

La grossesse est un modèle de stress cardiaque. Elle peut révéler une cardiopathie sous-jacente, jusque là silencieuse, suite aux bouleversements hémodynamiques. L'augmentation des charges hémodynamiques, due pour l'essentiel à l'augmentation du volume plasmatique, entraîne une hypertrophie cardiaque physiologique.

Elle se caractérise par une augmentation proportionnelle de la taille et de l'épaisseur de la paroi des chambres cardiaques, permettant l'augmentation des débits.

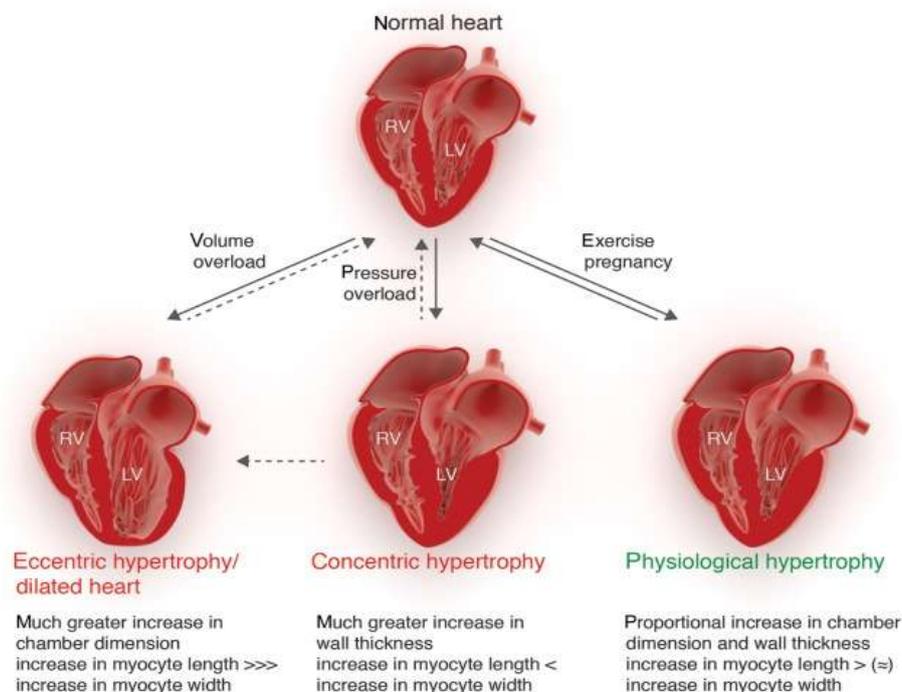


Figure 1 : Présentation des modifications d'un cœur normal en réponse à divers stimuli, d'après (3)

Gauche : En réponse à une surcharge volumique => hypertrophie excentrique à cœur dilaté (l'augmentation de la longueur des cardiomyocytes l'emporte sur celle de la largeur = augmentation plus importante de la dimension des chambres)

Centre : En réponse à une surcharge de pression => hypertrophie concentrique (L'augmentation de la largeur des cardiomyocytes l'emporte sur celle de la longueur = augmentation plus importante de l'épaisseur des parois)

Droite : En réponse à l'exercice physique et/ou à une grossesse => hypertrophie physiologique (l'augmentation de la longueur des cardiomyocytes est à peu près équivalente à celle de la largeur = augmentation proportionnelle de la dimension des chambres et de l'épaisseur des parois)

Cette homogénéité morpho-métrique est absente dans les cardiomyopathies dilatées ainsi que dans la CMPP : l'augmentation de la taille est non proportionnelle à l'épaisseur, ce qui augmente le stress de la paroi cardiaque d'après la loi de FRANCK-STARLING.

Nous allons parcourir dans ce chapitre les différents mécanismes du système cardio-vasculaire lui permettant de s'adapter aux perturbations initiées par la grossesse.

1- Les changements hémodynamiques

Avant la formation du placenta et de la circulation utéro-placentaire, l'organisme maternel connaît déjà une modification importante : une vasodilatation systémique et rénale. Nous sommes à la cinquième semaine d'aménorrhée.

Dès le 1^{er} trimestre, les résistances vasculaires périphériques diminuent, atteignant au milieu du deuxième trimestre leur plus bas niveau. Elles se stabilisent jusqu'à la fin de la grossesse, aux alentours de 35 à 40% des valeurs initiales, traduisant une baisse des résistances vasculaires de plus de moitié (4). Dès la délivrance, elles augmentent pour revenir aux valeurs initiales à la deuxième semaine du postpartum.

Au niveau rénal, la vasodilatation se traduit par une hausse de 50% de la filtration glomérulaire à partir du 1^{er} trimestre (4).

2- Le Débit cardiaque

Il augmente tout au long de la grossesse. A terme, il gagne 50% de sa valeur initiale ($DC=6L/min$) (5). Rappelons que le débit cardiaque est le produit de la fréquence cardiaque et du volume systolique.

Au début de la grossesse, son augmentation est plus influencée par celle du volume systolique. A la fin de la grossesse, c'est la fréquence cardiaque qui occupe un rôle prépondérant.

Ainsi, le débit utéro-placentaire, primordial à une bonne croissance fœtale, se voit augmenté. Il représente $\frac{1}{4}$ du débit cardiaque en fin de grossesse.

3- La pression artérielle

Les pressions systoliques et diastoliques diminuent surtout au 1^{er} trimestre (de 6 à 8 SA), pour atteindre leurs plus bas niveaux au 2^{ème} trimestre. Cette baisse peut atteindre 10 mm Hg (4). C'est le résultat de la baisse des résistances vasculaires périphériques, et ce malgré l'augmentation du débit et de la fréquence cardiaque.

Au 3^{ème} trimestre, la pression artérielle remonte pour revenir aux valeurs initiales après l'accouchement.

La pression artérielle pulmonaire reste inchangée. En effet, la diminution des résistances vasculaires est ici compensée par l'augmentation du lit vasculaire (4).

4- La fréquence cardiaque

Comme pour le débit cardiaque, la fréquence augmente progressivement durant la gestation, se voyant augmentée de 10 à 20 battements par minute en moyenne, en fin de grossesse (4,5).

Le phénomène est plus important lors de grossesse multiple (+ 20 à 30 bpm).

5- Le volume sanguin

Le volume sanguin total est composé du volume plasmatique et de la masse globulaire.

Il augmente approximativement de 50 % pendant la grossesse (+1600ml).

Le volume plasmatique augmente de manière significative dès les premières semaines, puis son expansion reste progressive jusqu'à la délivrance (4).

Cette augmentation est nécessaire à la croissance fœtale. Ainsi, lors d'une réduction du volume plasmatique, comme dans la pré-éclampsie, on observe un retard de la croissance intra-utérin.

La grossesse est marquée par l'augmentation de l'érythropoïèse (grâce à l'apport nutritif maternel adéquat en fer et vitamines), aboutissant à l'augmentation de la production des GR d'environ 40%. Cette croissance est moins importante que celle du volume plasmatique, expliquant l'anémie de dilution, physiologique, rencontrée lors d'une grossesse.

Ainsi, chez une femme enceinte, une anémie doit être considérée lorsque l'Hb < 10.5 g/dl.

6- Changement hormonal

L'œstrogène et la progestérone augmentent lors d'une grossesse. Il existe une relation étroite avec la vasodilatation.

Une étude, sur un modèle de souris, suppose le rôle qu'elles peuvent tenir (3) :

Lors de la gestation d'une souris (20 jours), le taux de progestérone augmente dès le deuxième jour avec un pic à J15, pour diminuer à l'accouchement avec un retour aux chiffres initiaux. Les œstrogènes augmentent en début de grossesse pour chuter rapidement, puis retrouver un nouveau pic en fin de grossesse.

Chez la femme gravide, leur influence sur le système cardio-vasculaire n'est pas encore bien établi, par contre les connaissances scientifiques permettent à ce jour d'affirmer :

- La progestérone occupe un rôle connu pour initier une cascade d'événement aboutissant à l'hypertrophie des cardiomyocytes.
- Une étude animale a démontré qu'une administration d'œstrogène à des cochons dindes femelles vierges entraînait des effets hémodynamiques semblables à ceux rencontrés lors d'une grossesse (3).

Les œstrogènes pourraient bien tenir un rôle dans le remodelage cardiaque en post-partum.

- La relaxine, hormone peptidique produite par le corps jaune, est détectable lors de la phase lutéale du cycle ovulaire. Lorsqu'il y a conception, le taux de relaxine augmente pour atteindre un pic à la fin du 1^{er} trimestre, puis se stabilise à des taux intermédiaires (4). Elle a un rôle démontré dans la vasodilatation en agissant sur les vaisseaux de petits calibres.

7- Remodelage cardiaque

L'épaisseur et la masse de la paroi du ventricule gauche (VG) augmentent pendant la grossesse de 28% à 52%. Une augmentation de 40% de la masse du ventricule droit (VD) a été quantifiée lors d'une étude par IRM cardiaque chez des femmes gravides (4).

Une étude sur des souris a montré que le remodelage cardiaque était régulé par le VEGF et une augmentation de l'angiogénèse myocardique.

8- Imagerie cardiaque

L'échocardiographie transthoracique (ETT) chez la femme enceinte montre une légère augmentation de volume des 4 chambres (préférentiellement sur le cœur droit). Une régurgitation physiologique des valves mitrales- tricuspides- pulmonaires a été observée (4).

A l'IRM, on s'aperçoit que les débits systoliques ainsi que la masse du VG quantifiée à l'ETT sont sous-estimés.

9- Travail et accouchement

C'est une période critique de la grossesse pour le système cardio-vasculaire. Le débit cardiaque est à son paroxysme. On enregistre une augmentation de 60 à 80% au-dessus du niveau qu'on lui connaissait jusque là (4).

Différents phénomènes l'expliquent :

- L'augmentation de la fréquence cardiaque et de la précharge suite aux douleurs des contractions utérines.
- L'augmentation des catécholamines circulantes.
- L'autotransfusion de 300 à 500 ml de sang utérin dans la circulation générale après chaque contraction.

La position lors du travail ainsi que les pertes sanguines influent également sur l'état hémodynamique.

10- Constatations cliniques chez la femme enceinte.

Nous avons vu précédemment que la fréquence cardiaque de repos ainsi que le débit cardiaque étaient physiologiquement augmentés. De ce fait, lors d'un exercice, le débit cardiaque maximal est atteint plus rapidement, limitant les capacités physiques physiologiques. Ainsi, ces femmes peuvent ressentir une dyspnée d'effort et une asthénie progressive en fonction du terme. Ce phénomène peut être amplifié lors de grossesses multiples.

La consommation d'oxygène est plus importante, de même que le volume courant et la ventilation minute de repos. Par contre, la capacité résiduelle fonctionnelle et le volume de réserve expiratoire diminuent (4,5).

La relaxine stimule une forte sécrétion de vasopressine (ou hormone antidiurétique) entraînant une sensation de soif. Il en résulte une rétention hydrique.

Malgré l'augmentation de sodium échangeable, l'osmolalité plasmatique est réduite et l'hypervolemie- hyponatrémie de la grossesse en découle.

L'œdème se retrouve dans environ 80% des grossesses normales (4).

La Cardiomyopathie du Péripartum

1. Histoire de la maladie

Les premières études relatant une insuffisance cardiaque associée au déroulement d'une grossesse remontent à 1937 (6).

En 1971, l'étude menée par *DEMAKIS* (7) a permis de publier des données sur 27 patientes atteintes de cardiopathie apparue pendant leurs grossesses. C'était la première fois qu'on utilisait le terme de « cardiomyopathie du péripartum ».

Le monde scientifique découvrait une nouvelle entité de cardiomyopathie, avec des caractéristiques qui lui sont propres (relatives aux techniques médicales de l'époque) :

- ✓ Développement d'une insuffisance cardiaque dans le dernier mois de la grossesse ou dans les 5 premiers mois du post-partum
- ✓ sans autre étiologie de l'insuffisance cardiaque
- ✓ sans autre maladie cardiaque se développant avant le dernier mois de la grossesse

En 1997, le NHLBI (*National Heart Lung and Blood Institute*) et le NIH (*National Institute of Health*) ont organisé un travail sur la CMPP (8,9).

L'objectif était de réunir toutes les informations scientifiques existantes sur la maladie afin d'en améliorer les connaissances (définition- diagnostic- épidémiologie- étiologie- caractéristiques cliniques- traitement- pronostic). Cela a permis d'apporter une évolution notable dans le diagnostic de la maladie, grâce à l'échocardiographie.

Ainsi, il a été ajouté aux critères initiaux de *DEMAKIS* un nouvel élément apporté par l'ETT : l'abaissement de la fraction d'éjection ou de la fraction de raccourcissement du ventricule gauche.

2. Définitions actuelles

La société européenne de cardiologie [ESC], à travers son groupe de travail de la *Heart Failure Association*, a défini la CMPP comme : « Une forme non familiale d'insuffisance cardiaque du péripartum caractérisée par une cardiomyopathie idiopathique, présentant une insuffisance cardiaque secondaire à un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche, vers la fin de la grossesse ou dans les mois qui suivent l'accouchement, sans qu'aucune autre cause puisse l'expliquer » (9,10). Un critère d'exclusion a été apporté : « la FEVG est presque toujours < 45%, avec un VG non dilaté ».

Elle diffère sur quelques points de celle donnée par la NHLBI qui réunit différents critères (8)

- ✓ Développement d'une insuffisance cardiaque dans le dernier mois de la grossesse ou dans les 5 premiers mois du post-partum.
- ✓ l'absence d'une cause identifiable de l'insuffisance cardiaque
- ✓ l'absence de maladie cardiaque avant le dernier mois de grossesse.
- ✓ le dysfonctionnement systolique du VG objectivé par l'ETT comme : FEVG < 45% et/ou une fraction de raccourcissement < 30%, avec ou non une dimension télédiastolique > 2.7 cm/m² de surface corporelle du VG.

Une autre définition a été apporté par l'AHA (*American Heart Association*) (9):

« Cardiomyopathie dilatée, rare, acquise, primaire, associée à un dysfonctionnement du VG et une insuffisance cardiaque ».

Ces définitions restent dans l'ensemble assez similaires, et pourront à l'avenir se préciser davantage. Elles nous permettent de conclure que la CMPP est une maladie indépendante des autres cardiopathies, dont son diagnostic repose sur la relation directe avec la grossesse (en péripartum) et l'absence d'autre cardiomyopathie.

La CMPP reste aujourd'hui un diagnostic d'exclusion.

3. Epidémiologie

Elle n'est pas encore bien établit dans le monde. En effet, plusieurs données sont manquantes, notamment en Europe ou en Asie.

Aux Etats-Unis : la première étude sur l'incidence, la mortalité et les éventuels facteurs de risque de la CMPP remonte à 2006 (11). Elle a été menée par *The National Hospital Discharge Survey* (enquête nationale de probabilité, conçue pour répondre aux besoins d'information sur les caractéristiques des patients sortis d'une hospitalisation de courte durée sur l'ensemble des États-Unis).

3.6 millions de patientes ont été sélectionnées entre 1990 et 2002, dont 16296 cas de CMPP. Durant cette période, il y a eu près de 52 millions de naissances vivantes dans l'ensemble du pays.

L'incidence de la CMPP était de 1 / 3189 naissances avec une tendance à la hausse au cours des années :

- Entre 1990 et 1993 : 1 cas / 4356 naissances
- Entre 2000 et 2002 : 1 cas / 2289 naissances

La CMPP se voyait plus fréquemment chez des femmes:

- plus âgées (moyenne d'âge de 29.7 ans)
- appartenant à la communauté afro-américaine (32.2% contre 15.7% chez les femmes blanches)

Le taux de mortalité total était de 2.05% (dont 1.36% au sein d'une structure hospitalière).

Une autre étude, multicentrique, en Californie du Sud, a enregistré entre 1996 et 2005, 60 cas de CMPP pour 241 497 accouchements, donnant une incidence de 1 / 4025 (12).

Cette étude a permis de montrer les fortes disparités qu'ils existent entre les différentes populations :

- Afro-américains : 1 cas / 1421
- Asiatiques : 1 cas / 2675
- Blancs : 1 cas / 4075
- Hispaniques : 1 cas / 9861

En Afrique du Sud : sur une série de cas s'étalant sur 4 années (de 1986 à 1989) : l'incidence était de 1 cas / 1000 naissances (9,13).

En Haïti : sur une étude prospective de 5 ans (entre 2000 et 2005), l'incidence rapportée était de 1 cas / 300 naissances vivantes. Ainsi, la CMPP est endémique dans cette partie du monde. La mortalité estimée était de 15.3% (9,14).

En général, la CMPP est majoritairement diagnostiquée lors de l'accouchement ou dans le post-partum. En Haïti, où elle est endémique, 96 % des cas ont été découverts après l'accouchement. En Afrique du Sud, tous les cas de CMPP ont été diagnostiqués en post-partum (figure 2).

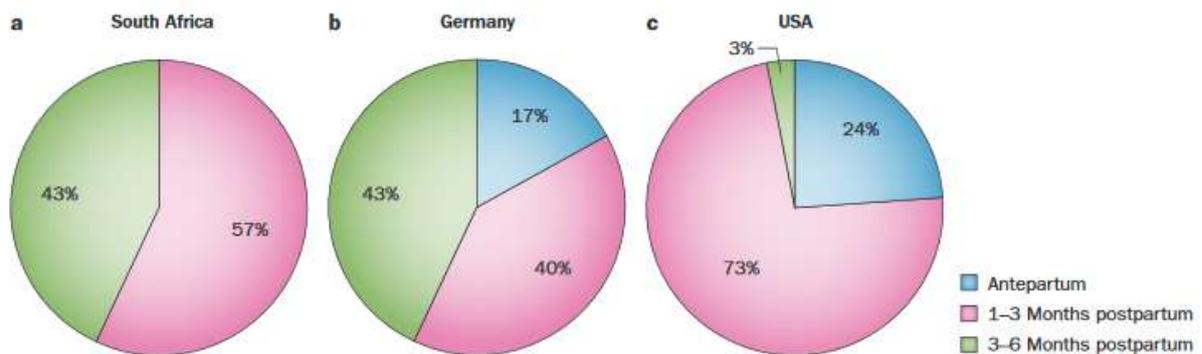


Figure 2. Moment du diagnostic de la CMPP par rapport à l'accouchement, d'après (15).

Afrique du Sud : 49 % à 1 mois du post-partum, 36% entre 2 et 3 mois.

Allemagne : 23% lors de l'accouchement (16).

Le profil épidémiologique de la CMPP reste globalement inconnu, du fait de l'existence de données provenant exclusivement de quelques pays.

Malgré tout, on peut en déduire que son incidence reste variable en fonction des zones géographiques et de l'origine ethnique des patientes.

Les facteurs socio-économiques, principalement l'accès aux soins, ont été avancés dans plusieurs études pour expliquer les disparités épidémiologiques entre les différents peuples (10). Pourtant, en Afrique du Sud comme aux Etats-Unis, la population y est multiculturelle, pluriethnique, ceci faisant partie intégrante de leur histoire respective. L'accès aux soins de ces pays reste relativement identique entre les différentes patientes, ce qui n'explique pas, à lui seul, la différence observée dans les précédents résultats.

Aux Etats-Unis, il a été suggéré que la croissance de l'incidence pourrait être expliquée par l'augmentation de l'âge maternel et du nombre des grossesses multiples (notamment grâce aux techniques de reproduction plus performantes), sans en apporter une preuve évidente (17). L'augmentation des cas pourrait aussi être expliquée, du moins en partie, à une meilleure connaissance de la maladie et de son diagnostic.

L'engouement de la communauté scientifique pour cette affection est bien illustré par la société européenne de cardiologie. Elle mène actuellement, à travers son programme de recherche *The EURObservational Research Programme* (18), une étude de grande envergure, à travers plus de 50 pays. L'objectif est de constituer un registre de données internationales de patientes atteintes de CMPP sur les cinq continents. Cela permettra une mise à jour des connaissances scientifiques.

La CMPP n'est probablement pas aussi rare que l'on puisse croire.

4. Physiopathologie

Depuis des années, différents mécanismes ont été proposés pour expliquer l'origine de la CMPP (infections virales, activation de cytokines induites par le stress, inflammation, réaction auto-immune, réponses pathologiques induites suites au stress hémodynamique apporté par la grossesse, etc.).

Les données scientifiques les plus récentes suggèrent une seule et même voie, commune, initiatrice. Elle se composerait de différentes réactions, en cascade, convergentes vers la CMPP.

Le déséquilibre du stress oxydatif et le niveau élevé de prolactine serait à l'origine de la cardiomyopathie.

Nous allons dans un 1^{er} temps revenir sur le stress oxydatif et ses conséquences. Dans un 2^{ème} temps, expliquer comment la CMPP serait initiée.

4.1-Le stress Oxydatif

Il est le résultat du déséquilibre entre la production d'espèces oxygénées activées (ROS), et la capacité d'un système biologique à le détoxifier ou en réparer les dommages. Les ROS sont composés de molécules réactives contenant des ions oxygènes et des peroxydes très réactifs (15). Au début de la grossesse, le stress oxydatif augmente physiologiquement. A son terme, il apparait une formation de particules sensibles à l'oxydation (ex : LDL-cholestérol) ainsi qu'une accumulation des lésions oxydatives.

La fonction biologique induisant l'augmentation de production des ROS permet de renforcer les défenses maternelles contre les agents pathogènes. En effet, lors d'une grossesse, les défenses immunitaires sont compromises et le risque d'infection est plus élevé, particulièrement pendant l'accouchement.

Normalement, lors d'une grossesse, l'augmentation des ROS est corrélée aux capacités antioxydantes (dont le pic d'activité se voit en post-partum). Ainsi, le mécanisme de défense antioxydant, systémique et spécifique d'organe, prend de l'ampleur dès la délivrance.

Dans le muscle cardiaque, une enzyme antioxydante se voit surexprimée : [Mn] SOD2 (*superoxydase dismutase mitochondriale*). Les principales voies de sa régulation positive sont composées de [STAT3] (*signal transducer and activator of transcription 3*) et PGC-1 α (*peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator 1 α*).

Ainsi, l'équilibre entre le stress oxydatif et la capacité antioxydante, en fin de grossesse et en post-partum, est essentiel pour la pérennité de la santé maternelle.

Des défenses antioxydantes compromises aboutiront à la domination du stress, prédisposant à la CMPP.

4.2- Prolactine et ses produits dérivés

La CMPP est une maladie de fin de grossesse. Il est donc licite de penser qu'un facteur spécifique, propre à cette période, pourrait la déclencher : la prolactine.

La prolactine est « l'hormone de la lactation ». Elle est sécrétée en grande quantité dans la circulation générale par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse (19).

Elle possède diverses actions biologiques et physiologiques, les plus connues portant sur la lactation et la reproduction. A ce jour, plus de 300 fonctions lui sont attribuées, toutes espèces confondues. Cependant, chez l'homme, son rôle reste encore en grande partie inconnu.

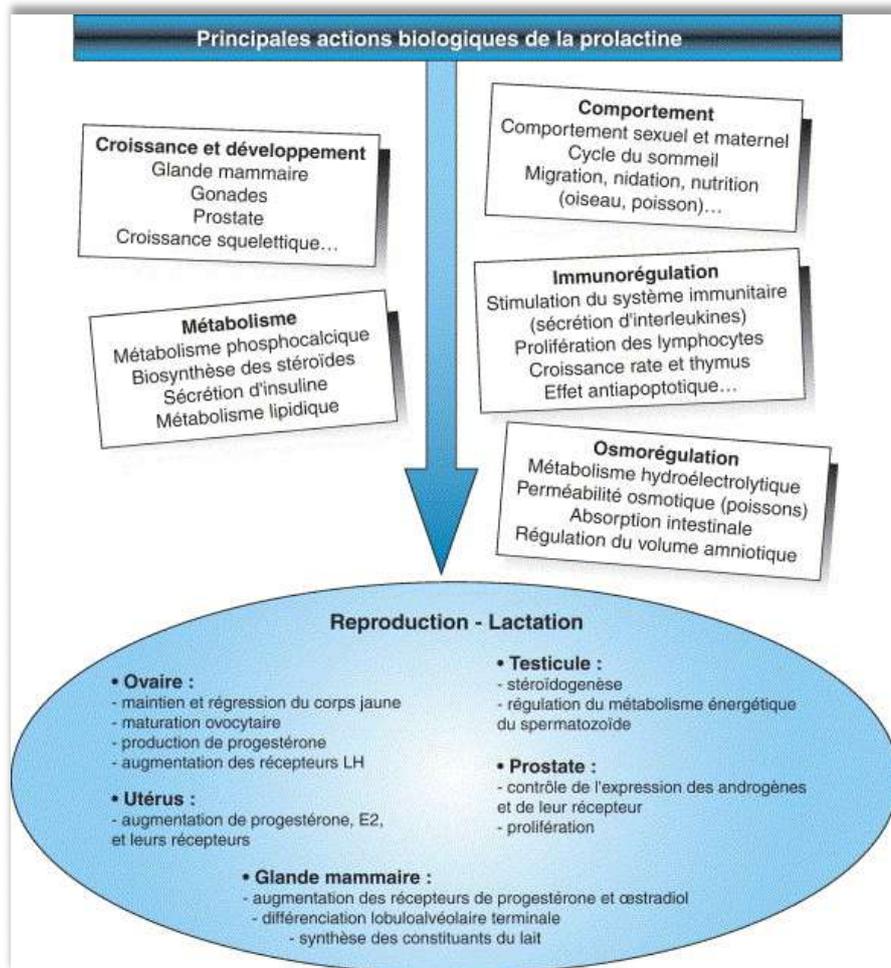


Figure 3. Différentes actions de la prolactine dans l'espèce humaine, d'après (19)

Ce qui intéresse notre étude c'est le rôle qu'elle joue sur l'angiogénèse.

La prolactine possède de nombreuses isoformes, mais une seule retient notre attention : la 16kDA prolactine (15,19).

Lors d'un stress oxydatif, la forme mature de la prolactine, la 23kDA prolactine, pro-angiogénique, est clivée par protéolyse dans sa partie N-terminale, aboutissant à la forme 16kDA prolactine, anti-angiogénique et pro-apoptotique. Cette isoforme est générée par la cathepsine D, mais aussi par d'autres enzymes protéolytiques telles que les métalloprotéinases de la matrice.

Elle entraîne des réactions en cascade donnant naissance à la CMPP :

- La 16kDa prolactine a peu d'effet direct sur les cardiomyocytes. Elle induit la libération de microARN-146a (mir146a), via des exosomes endothéliaux, permettant leur entrée au sein des cardiomyocytes. Ainsi, leurs propriétés anti-angiogénique et pro-apoptotique vont pouvoir s'exprimer (15).
- La 16kDa prolactine favorise aussi l'inflammation endothéliale en augmentant l'adhérence des leucocytes aux cellules endothéliales.
- De plus, la 16kDa prolactine active la signalisation NF-κB permettant de réguler, au sein des cellules endothéliales, l'expression de miR146a, qui aboutit à la plupart des effets néfastes de la 16kDa prolactine dans les cellules endothéliales (15).

L'hypertrophie adaptative du cœur pendant la grossesse est possible grâce à l'augmentation de l'angiogénèse cardiaque. Son maintien dans le postpartum dépend de STAT3.

Une étude sur des souris a montré que celles qui possédaient des cardiomyocytes dépourvus en STAT3 ont, dans le post-partum, une augmentation du stress oxydatif du fait de l'induction amoindrie des enzymes antioxydantes [Mn] SOD2 (20). L'expression de la cathepsine D s'est vue accentuée, donnant naissance à la 16kDa prolactine. Les effets néfastes du stress oxydatif se sont intensifiés, notamment sur la micro-vascularisation coronarienne, favorisant l'hypoxie myocardique et l'apoptose des cardiomyocytes (15,20). Ainsi apparaît la CMPP.

Le blocage de la libération de la prolactine par l'agoniste des récepteurs D2-dopamine, la bromocriptine, a permis d'empêcher l'apparition de la maladie dans plusieurs modèles d'animaux. Cette hypothèse est ravivée par les données cliniques de patientes atteintes de CMPP et traitées par la bromocriptine en association aux traitements usuels de l'insuffisance cardiaque : une meilleure amélioration de la FEVG, une disparition de la dyspnée et une meilleure survie (tableau n°2, p.32).

La 16kDa prolactine, angiostatique et pro-apoptotique, joue un rôle certain dans l'initiation et le développement de la CMPP.

4.3- Signalisation du VEGF et pré-éclampsie

Le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) est un facteur de croissance impliqué dans les processus d'angiogénèse et de vasculogénèse. Il est indispensable à la survie des cellules endothéliales.

PGC-1 α est un co-activateur transcriptionnel qui régule de manière importante l'angiogénèse musculaire, y compris au niveau cardiaque (21). Il joue également un rôle important dans d'autres programmes métaboliques de différents tissus (métabolisme énergétique mitochondriale- oxydation des acides gras- métabolisme du glucose) (22). Il est induit par le manque de nutriment et d'oxygène (comme dans l'hypoxie), et provoque l'expression et la sécrétion de facteur angiogénique comme le VEGF, permettant la formation de nouveaux vaisseaux.

Au cours d'une grossesse normale, les cellules trophoblastiques (placenta) secrètent une forme soluble du récepteur au VEGF de type 1, appelée sFLT-1 (*soluble fms-like tyrosine kinase receptor-1*) qui est libérée dans la circulation maternelle (15). Le sFLT-1 est un facteur anti-angiogénique qui se fixe au VEGF et au PlGF (facteur de croissance placentaire) et se comporte donc comme un antagoniste compétitif de ces molécules. L'affinité de sFLT-1 pour le VEGF est plus importante que pour le PlGF, ce qui explique qu'au cours d'une grossesse normale les taux sériques de VEGF libre soient effondrés, alors que les taux sériques de PlGF sont relativement préservés. En cas de pré-éclampsie, probablement du fait de l'hypoxie placentaire, la production de sFLT-1 est considérablement accrue ce qui entraîne un effondrement des taux sériques de VEGF et PlGF. Il a été montré que cette carence en VEGF et PlGF est responsable de la dysfonction endothéliale maternelle systémique.

Un modèle de souris dépourvu de PGC-1 α a développé une CMPP devant l'augmentation de sFLT-1 associée à une expression insuffisante de VEGF (antagoniste de sFLT-1). La régulation du stress oxydatif a donc été compromise (15,21).

Leur état s'était amélioré après l'administration de VEGF recombiné ou de la bromocriptine. La majorité des guérisons s'est observée lors de l'administration des deux traitements.

Dans une autre étude, l'administration de sFLT-1 exogène a provoqué une dysfonction diastolique chez des souris sauvages et une altération profonde de la fonction systolique chez des souris dépourvues de PGC-1 α .

On peut en déduire que la CMPP serait induite par un phénomène à deux composantes :

- les signaux anti-angiogéniques systémiques qui se produisent en fin de grossesse
- les facteurs anti-angiogéniques, surexprimés lors du péripartum, ainsi que la susceptibilité de l'hôte sous forme de défenses pro-angiogéniques cardiaques insuffisantes.

Ainsi, la CMPP pourrait commencer comme une maladie de l'endothélium, conduisant à l'altération voire à la perte de la vascularisation. En conséquence, une insuffisance cardiaque fonctionnelle suite à une circulation sanguine altérée est probable.

Ce processus pourrait être initié à la suite de grossesses compliquées par la pré-éclampsie, dans lesquelles sFLT-1 sont nettement régulés à la hausse, prédisposant ces patientes à la CMPP.

4.4 Inflammation

L'insuffisance cardiaque est caractérisée par l'augmentation de cytokine pro-inflammatoire. L'augmentation du taux de CRP, dans la CMD idiopathique, est synonyme de mauvais pronostic. Dans un modèle animal atteint de CMPP, les cardiomyocytes avaient subi une apoptose. Devant ses résultats, une étude prospective, monocentrique, a documenté le profil clinique de 100 patientes portant une CMPP, tout en cherchant à corréler un rôle des marqueurs de l'inflammation (CRP-TNF α -Fas/Apo-1) (23).

Le taux sérique de ces marqueurs était plus élevé chez les patientes CMPP comparé à un échantillon homogène de témoins sains. De plus, il était corrélé à l'augmentation des dimensions ventriculaires (LVEDD et LVESD) ainsi qu'à la baisse de la FEVG. Le taux plasmatique de Fas/Apo-1 (récepteur de surface de la signalisation de l'apoptose, connu pour déclencher une mort cellulaire programmée) était le seul prédicteur de décès chez les patientes CMPP.

Une autre étude a montré que l'ajout de la pentoxifylline (inhibiteur de l'apoptose de différentes lignées cellulaires) au traitement standard de l'insuffisance cardiaque a amélioré l'état clinique des patients (24).

D'autres études ont montré que la prolactine initiale (pleine longueur) pouvait contribuer à la CMPP en régulant l'activité pro-inflammatoire de CCL2 (C-C motif chemokine 2, correspondant à des cytokines de type chimiokine, possédant une action attractive sur les cellules immunitaires). Dans une cohorte africaine de CMPP, les niveaux importants de prolactine et d'IFN- γ étaient corrélés à un état inflammatoire et à un mauvais pronostic (15). Ainsi, l'inflammation n'est pas initiatrice dans la physiopathogénèse de la CMPP, mais elle occupe un rôle important dans l'aggravation des lésions des cardiomyocytes et leurs apoptoses.

L'inflammation est un critère de mauvais pronostic dans la CMPP.

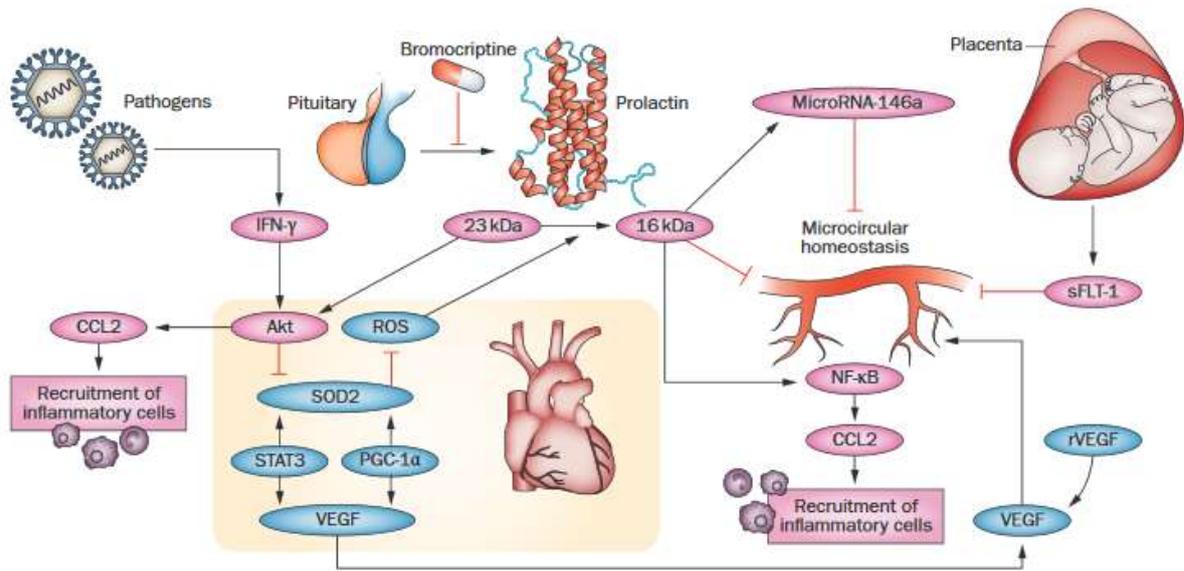


Figure 4. Les différents mécanismes de la Physiopathologie de la CMPP dans le tissu cardiaque, d'après (15).

Libération de la prolactine à partir de la glande hypophysaire. Celle-ci, dans un environnement de stress oxydatif au niveau myocardique, est clivée par protéolyse en un fragment anti-angiogénique : la 16kDa prolactine. Du fait de la régulation négative de l'expression de STAT3 et de PGC-1 α et de leur cible (SOD2), le stress oxydatif se voit accentué. STAT3 et PGC-1 α sont nécessaires pour la protection du système vasculaire cardiaque contre les facteurs anti-angiogéniques présents en fin de grossesse tel que sFLT-1, en augmentant l'expression du VEGF (antagoniste de sFLT-1). 16kDa prolactine entraîne l'expression de microARN146-a dans les cellules endothéliales aboutissant aux effets anti-angiogéniques et à l'altération de l'activité métabolique des cardiomyocytes. Activation accrue de Akt supprime l'expression de SOD2. La prolactine améliore l'expression de CCL2 dans les cellules endothéliales à travers la signalisation Nf-Kb. Le taux accru d'IFN- γ favorise la régulation positive de CCL2 dans les cardiomyocytes, produisant une inflammation au sein du tissu cardiaque, généralement associée à un mauvais pronostic.

Abréviations: Akt, RAC- α serine/threonine-protein kinase (also known as protein kinase B); CCL2, C-C motif chemokine 2; NF- κ B, nuclear factor NF- κ B; PGC-1 α , peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α ; PPCM, peripartum cardiomyopathy; ROS, reactive oxygen species; rVEGF, recombinant vascular endothelial growth factor; sFLT-1, soluble fms-like tyrosine kinase 1 (also known as vascular endothelial growth factor receptor 1); [Mn] SOD2, mitochondrial superoxide dismutase ; STAT3, signal transducer and activator of transcription 3; VEGF, vascular endothelial growth factor.

5. Aspects génétiques

La logique voudrait qu'il existe une prédisposition familiale et génétique dans la CMPP. En effet, l'incidence accrue de la maladie dans des zones géographiques précises, l'atteinte spécifique de certaines catégories ethniques, ou encore l'existence de plusieurs cas au sein d'une même famille nous permettent de le penser.

Un sous-ensemble de cas de CMPP au sein d'une famille ayant également des cas de CMD familiale a permis d'identifier des mutations génétiques communes (mutation MYBPC3-MyH6-MYh7-TNNT1-TNNT2) (15,25).

Existe-t-il une même mutation génétique qui chevauche les deux affections ?

Ces patientes ont connu une récupération de la fonction cardiaque plus lente de ce qui est observé habituellement (25).

Une étude épidémiologique récente a mis en évidence l'importance de distinguer rapidement les formes génétiques d'insuffisance cardiaque du péripartum. Les malades avec un ATCD familiale de cardiomyopathie possèdent un élément de mauvais pronostic pouvant affecter la stratification des risques. Ainsi, toutes femmes qui développent une insuffisance cardiaque autour d'une grossesse doivent faire l'objet d'un interrogatoire minutieux recherchant des cas familiaux de CMD. Des investigations génétiques pourront ou non être motivées.

6. Outils diagnostics

Nous avons évoqué précédemment les différents critères diagnostics de la CMPP. Il est fondamental d'avoir à l'esprit qu'une femme enceinte sans ATCD cardiaque peut développer une insuffisance cardiaque dans le péripartum. Son diagnostic reste un défi.

Il repose sur une suspicion élevée d'indice car sa présentation clinique peut être :

- brutale, avec un tableau spectaculaire d'insuffisance cardiaque aigue nécessitant une hospitalisation en soins intensifs.
- silencieuse, s'installant à bas bruit, évoluant progressivement, sur plusieurs semaines, avec un tableau clinique pouvant se confondre à « l'inconfort » que peut apporter une grossesse : œdème-dyspnée d'effort-dyspnée paroxystique nocturne-toux persistante-gêne abdominale-palpitation-douleur précordiale, etc.

La grossesse est une période sensible pour l'organisme. Le post-partum peut l'être d'une manière différente (fatigue, sommeil réduit, allaitement maternel ou artificiel, anémie physiologique, aspects psychologiques et sociales...) Cette atmosphère confusionnelle pour les médecins peut être pourvoyeuse de retard diagnostic. Les risques de morbi-mortalités sont ainsi augmentés.

6.1 L'électrocardiogramme

Il est rarement normal lors d'une insuffisance cardiaque. Il n'existe pas à ce jour de tracé spécifique à la CMPP. Par contre, on note une tendance à certaines anomalies observées à travers les différentes études.

- Trouble de la conduction intra-ventriculaire gauche (bloc de branche) (10)
- Trouble du rythme supra-ventriculaire (17)
- Dans une cohorte de patiente sud africaine, 66% avait des signes d'hypertrophie du VG et 96% avait des anomalies de la repolarisation (9).

L'ECG reste intéressant pour le diagnostic différentiel lors d'une grossesse ou dans le post-partum (embolie pulmonaire- événement ischémique aigue) de part sa facilité d'accès et d'utilisation.

6.2 L'échocardiographie transthoracique

Nous l'avons démontré précédemment, l'ETT est l'examen radiologique de référence au diagnostic de la maladie. Il doit être pratiqué chez toutes femmes suspectes. Il est facile d'accès, peu couteux, non irradiant, pouvant être pratiqué sans contre-indication lors d'une grossesse. C'est un examen diagnostique et pronostic.

6.3 L'imagerie par résonnance magnétique

C'est un examen plus sensible que l'ETT, notamment pour apprécier le volume des chambres cardiaques, la fonction ventriculaire (particulièrement celle du VD), et détecter un thrombus mural (9,10). Il est moins facile d'accès, plus onéreux, et du fait de l'injection de gadolinium, il doit être pratiqué qu'en cas de réelle nécessité (il existerait un passage transplacentaire de gadolinium). En post-partum, après injection de gadolinium, il est recommandé d'interrompre l'allaitement pendant 24 h (passage dans le lait maternel à hauteur d'environ 1%).

6.4 Les bios marqueurs

6.4.1 *Le BNP*

Ni la grossesse ni le post-partum n'entraîne de modification des taux de BNP ou de Nt-proBNP. Les patientes atteintes de CMPP ont généralement un taux élevé en BNP, sur la plupart des études (9,10,17,26).

Ce marqueur est bien connu pour diagnostiquer une insuffisance cardiaque, mais il est peu spécifique de la CMPP. Il garde tout de même un rôle important, surtout dans la recherche de diagnostic différentiel.

6.4.2 *sFLT-1*

Soluble fms-like tyrosine kinase-1 est un facteur anti-angiogénique sécrété par le placenta, retrouvé à des taux élevés à la fois dans la pré-éclampsie et la CMPP. Dans le post-partum, il diminue fortement lors d'une pré-éclampsie, alors qu'il reste à des taux significativement élevés dans la CMPP (10,15,27). Son pouvoir diagnostique reste encore à être évalué.

6.4.3 *MicroARN146-a*

Les microARN (miARN) sont des ARN non codants courts (20-24 nucléotides) impliqués dans la régulation post-transcriptionnelle de l'expression génique dans des organismes multicellulaires. Le microARN-146a (mir-146a) est un miARN capable de réguler plusieurs processus physiologiques et pathologiques différents, et possède une fonction dans de nombreux types cellulaires (28).

Différents types cellulaires, y compris les cellules endothéliales, libèrent des exosomes chargés de miARN dans le milieu environnant et le sang, où ils peuvent travailler comme communicateurs systémiques et intercellulaires (15).

Ainsi, ils sont libérés dans les cardiomyocytes à partir des cellules endothéliales exposées à la 16kDa prolactine.

La 16kDa prolactine, par l'intermédiaire de mir-146a, induit une grande partie de ses effets au niveau des cellules endothéliales, en réduisant notamment l'activité métabolique des cardiomyocytes.

Mir-146a est élevé dans le plasma de patientes atteintes de CMPP, mais pas dans celui des femmes saines enceintes, ni des patientes CMPP traitées par bromocriptine ni les patientes atteintes CMD avec un degré similaire d'insuffisance cardiaque (10,28).

Les miARN, régulateurs de l'expression de gènes, ont été décrits pour être impliqués dans la plupart des processus physiologiques (l'angiogénèse) et pathologiques (les maladies cardiovasculaires comme la CMD). Mais leurs profils dans la CMPP diffèrent fortement de ceux présents au sein des autres cardiomyopathies.

Ainsi, mir-146a constitue un marqueur à fort potentiel diagnostique de la maladie, présent sous une forme libre dans le plasma, permettant de la rechercher par une simple prise de sang. Son rôle en tant que marqueur de la maladie est en cours d'évaluation dans différentes études.

7. Intérêt d'un diagnostic précoce

C'est l'enjeu central dans la prise en charge de la CMPP afin d'améliorer considérablement le pronostic vital. Il a été démontré qu'un diagnostic tardif avait une incidence sur la morbi-mortalité (9,13,17,26,29). Ainsi, lorsque la maladie est diagnostiquée avant le déclin de la FEVG, en dessous de 30 %, la mortalité est proche de zéro.

Une récente étude de 2015 menée aux Etats-Unis par l'IPAC (*Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy*) le confirme (29).

Elle a constitué une cohorte de 100 femmes toutes atteintes de la CMPP, entre 2009 et 2012, sur 30 centres, incluses dans les 13 premières semaines du post-partum. Elles ont fait l'objet d'un suivi durant une année.

Elles ont été réparties en 2 groupes, en fonction de leur FEVG initiale enregistrée lors de leur inclusion :

- FEVG < 30%
- FEVG > 30%

A la fin de l'étude, elles ont été classées par niveau de récupération de la fonction cardiaque, après avoir reçu le même traitement :

- Récupération complète (FEVG >50%)
- Récupération partielle (35% < FEVG < 50%)
- Absence de récupération (FEVG < 35%)
- Evénement majeur (implantation d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche (LVAD)- transplantation cardiaque- décès)

Tableau 1: résultats de l'étude IPAC

	FEVG initiale < 30%	FEVG initiale > 30%
Récupération de la fonction cardiaque (FEVG finale > 50%)	37 %	86 %
Absence de récupération (FEVG finale < 30%)	37 %	3 %

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

Un deuxième critère a émergé de cette étude : le LVEDD.

Les femmes avec un LVEDD < 6mm avaient une meilleure FEVG initiale associée à une récupération plus importante de la fonction cardiaque (17,29).

Cette étude a apporté les conclusions suivantes :

- FEVG initiale > 30% + LVEDD < 6mm = 91% de probabilité d'avoir une FEVG finale > 50%
- Si un des deux critères manquait = 62% de probabilité que le FEVG finale > 50%
- Si absence des deux critères = 0% d'avoir une FEVG finale > 50%

8. Autres pathologies cardiaques gravidiques

Il a été montré précédemment que la CMPP partageait certaines caractéristiques avec d'autres pathologies telles la CMD familiale ou la pré-éclampsie. Ses similitudes sont d'ordre clinique, biologique et génétique. Cependant, nous avons démontré que la CMPP restait une cardiopathie à part entière.

Ainsi, nous allons parcourir les différences qui existent entre elles.

8.1 La cardiomyopathie dilatée

Cette entité est assez proche de la CMPP. On retrouve des critères cliniques, biologiques et d'imagerie semblables ainsi que des prédispositions génétiques communes. Il a longtemps été pensé que la CMPP pourrait être une forme de CMD révélée par la grossesse, où les charges hémodynamiques exercent une pression supplémentaire sur un cœur initialement affaibli.

Nous allons démontrer qu'il existe bien des différences majeurs :

- La CMD est plus fréquente (incidence mondiale=1/250). Son début est généralement plus tardif dans la vie, marqué par une progression lente et une récupération complète de la fonction cardiaque quasi-inexistante (son évolution va plutôt vers une stabilité de la maladie) (25).

Les étiologies sont variées : génétique- virale- toxique (ex : alcoolisme)- ischémique (post-infarctus du myocarde)- chimique (ex : chimiothérapie).

- La dilatation du VG est constante, ce qui n'est pas le cas dans la CMPP.
- Le stress oxydatif joue un rôle dans la CMD, mais les conséquences initiées par les espèces réactives du système ROS diffèrent de la CMPP : Nous avons vu précédemment que dans un modèle de souris transgénique portant une délétion de STAT3 au niveau des cardiomyocytes, le niveau de [Mn] SOD se voyait diminué, permettant le clivage de la 23kDa en 16kDa prolactine par la cathepsine D (15,20). Dans la CMD, le niveau de STAT3 diminue mais celui de [Mn] SOD reste inchangé (25). La baisse de l'activité de [Mn] SOD pourrait jouer un rôle spécifique dans la physiopathogénèse de la CMPP.
- Mir-146a est régulé à la hausse au cours d'une CMPP, alors qu'il ne l'est pas dans la CMD (10,25).
- Les modifications hémodynamiques apportées par une grossesse se situent majoritairement au début de celle-ci. Ainsi, les CMD découvertes à travers des événements indésirables chez des femmes enceintes ont été faites au 2^{ème} trimestre voir au début du 3^{ème} trimestre (où le taux de prolactine est encore faible).
- Le taux de prolactine reste faible en dehors d'une grossesse ou d'un allaitement. Il ne semble pas jouer un rôle dans la CMD.

La CMPP ne doit pas être confondue avec une CMD. Leur prise en charge et leur pronostic respectif diffère.

8.2 La pré-éclampsie

Elle constitue la première cause de mortalité chez les femmes enceintes dans plusieurs pays industrialisés (27).

Son diagnostic se fait après 20 SA. Elle touche une femme sur 15. La pré-éclampsie compliquée d'une insuffisance cardiaque touche 1 femme sur 2000 ou 3% des pré-éclampsies.

Elle est soit bénigne, soit sévère (défaillance(s) d'organe(s) surajoutée(s))

Suivant le terme, elle peut être précoce (<34 SA), intermédiaire (34<P<37SA), ou tardive (>37SA).

La pré-éclampsie sans insuffisance cardiaque se présente comme un dysfonctionnement diastolique avec des pressions de remplissage élevées et une FEVG préservée. Les débits cardiaques sont conservés ainsi que la taille des chambres cardiaques. Un remodelage du ventricule gauche telle une hypertrophie est possible.

L'insuffisance cardiaque est une des complications de la pré-éclampsie. Elle se présente soit comme :

- Un dysfonctionnement diastolique à FEVG préservée
- Un dysfonctionnement systolique à FEVG diminuée dans les cas suivant :
hypovolémie suite à une hémorragie, une hypoxie due à un OAP ou encore suite aux effets néfastes de certains agents pharmacologiques (27).

L'état général de la mère est rapidement amélioré après l'accouchement. Les récurrences sont possibles lors de grossesses ultérieures dans 1 cas / 7, avec un tableau clinique moins grave. Nous avons vu que sFLT-1 est un facteur anti-angiogénique sécrété à la fin de la grossesse par les cellules trophoblastiques. Son taux est fortement augmenté lors d'une pré-éclampsie, mais aussi lors d'une CMPP.

Certain rapport de cas montre que des patientes atteintes de CMPP ont été touchées au préalable d'une pré-éclampsie. Un potentiel lien existerait entre ces deux maladies (15,27). A l'accouchement, sFLT-1 diminue rapidement lors d'une pré-éclampsie, mais reste élevé dans la CMPP.

9. Perspectives et traitements

9.1- La bromocriptine

C'est un agoniste dopaminergique : la dopamine 2D. Elle inhibe la sécrétion de la prolactine par les cellules lactotropes de l'hypophyse.

Elle a empêché l'apparition de la CMPP dans un modèle de souris, mais aussi chez 6 femmes aux ATCD de CMPP, ayant un risque élevé de récurrence (30). D'autres rapports de cas rejoignent cette tendance : ils ont suggéré les effets bénéfiques de la bromocriptine ajoutée aux traitements usuels de l'insuffisance cardiaque.

Ainsi, une étude prospective, mono centrique et randomisée a été menée en Afrique du sud (30). 20 patientes ont été incluses, réparties en deux groupes homogènes de 10 patientes. La période de suivie était de 6 mois.

Les deux groupes avaient des caractéristiques similaires en âge, parité, classe fonctionnelle de la NYHA, pression artérielle systolique et diastolique, fréquence cardiaque, diamètres télé-diastolique et télé-systolique du ventricule gauche et en FEVG. Les concentrations médianes en prolactine et en NT-pro BNP étaient comparables, de même que les degrés d'élévation du taux sérique de 16 kDa prolactine et de l'activité de la cathepsine D étaient similaires chez toutes les patientes.

Les deux groupes ont reçu les mêmes traitements de l'insuffisance cardiaque, mais un seul s'est vu ajouté la bromocriptine.

Tableau 2. Résultats de l'étude (30)

	Groupe Bromocriptine	Groupe sans Bromocriptine
Statut hémodynamique	pas de différence entre les deux groupes	
Récupération (FEVG > 50%)	31%	9%
NYHA I	100% (9 femmes)	0%
NYHA II	0	50% (3 femmes)
NYHA III/IV	0	50% (3 femmes)
Décès	1 femme	4 femmes

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; NYHA : New York Heart Association

Différentes inquiétudes ont été soulevées dans le passé sur les risques de complication thrombotique de la bromocriptine (accident vasculaire cérébrale ou infarctus du myocarde), ainsi que sur la croissance des enfants non allaités. La bromocriptine a été retirée du marché aux Etats-Unis en 1994.

Il n'y a pas eu d'effets néfastes imputables à la bromocriptine durant cette étude. L'ensemble des enfants ont été suivis à 3 et 6 mois. Les courbes de croissance étaient aux normes recommandées par l'OMS.

Les résultats démontrent une fois de plus l'effet positif de la bromocriptine sur la CMPP. L'ajout de la bromocriptine au traitement standard de l'insuffisance cardiaque améliore l'état clinique, permet une meilleure récupération de la fonction cardiaque et limite considérablement le risque de morbi-mortalité.

L'ensemble de ces résultats nous permettent de conclure que la prolactine, à travers son isoforme la 16 kDa prolactine, est bien l'initiatrice de la CMPP.

9.2- La pentoxifylline

La pentoxifylline, inhibiteur du TNF- α , est connue pour améliorer la classe fonctionnelle et la FEVG chez des patientes atteintes de CMD idiopathique (24). Nous avons vu précédemment que les marqueurs de l'inflammation jouent un rôle non négligeable dans la physiopathologie de la CMPP, et ils constitueraient un critère de mauvais pronostic. Une étude a cherché à savoir si l'ajout de la pentoxifylline, au traitement usuel de l'insuffisance cardiaque, pouvait avoir un impact sur la récupération de la fonction cardiaque chez les patientes atteintes de CMPP.

La mortalité a été plus faible, et la récupération de la classe fonctionnelle a été meilleure (tableau 3)

Tableau 3. Résultats de l'étude (24)

	Groupe pentoxifylline	Groupe contrôle
Amélioration de la classe fonctionnelle	93%	60%
Détérioration de la classe fonctionnelle	7%	40%
Amélioration de la FEVG	44 \pm 13%	43 \pm 16 %
Réduction du LVEDD et du LVESD	significative	non significative
Résultat final médiocre (NYHA III-IV/ pas d'amélioration du FEVG/ décès)	27%	52%

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ;

LVEDD : diamètre télé diastolique du ventricule gauche ; LVESD : diamètre télé systolique du ventricule gauche.

Ainsi, les résultats qualifiés de médiocre par les investigateurs ont été réduits de moitié dans le groupe pentoxifylline. Il y a eu une meilleure amélioration de la classe fonctionnelle sans différence de la récupération de la FEVG avec le groupe contrôle. Nous pouvons en déduire que l'inflammation reste bien un argument de mauvais pronostic dans la CMPP.

INTRODUCTION ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

La cardiomyopathie du péripartum (CMPP) est une pathologie rare, peu connue. Elle touche des femmes enceintes ou en post-partum, sans aucun antécédent cardiaque. La mortalité est importante si elle n'est pas diagnostiquée relativement tôt.

La CMPP constitue une cardiomyopathie à part entière. Elle ne devrait plus être confondue sous peine d'en retarder le diagnostic.

Les dernières connaissances scientifiques actuelles sur la maladie nous informent que son diagnostic reste difficile dans la pratique quotidienne, d'autant plus que les symptômes qui s'y rapportent s'intercalent avec ceux d'une grossesse physiologique. Il n'y aurait donc aucune spécificité propre aux symptômes de la CMPP.

Telle a été la question centrale de notre étude.

Dans un premier temps, nous avons voulu étudier les symptômes ressentis lors d'une grossesse normale chez des femmes saines de toutes affections cardio-vasculaires. Nous les avons comparés, dans un second temps, à ceux présents chez des femmes atteintes de CMPP.

Cette thèse a été menée telle une étude cas-témoins.

L'objectif a été de rechercher, grâce à des outils cliniques simples, l'existence de « symptômes précurseurs » ou de « symptômes alarmes » motivant, dans le cadre bien particulier du péripartum, la mise en place rapide d'examens complémentaires, afin de débiter une prise en charge adéquate, améliorant considérablement les chances de survie de ces patientes.

La femme enceinte est amenée à consulter différents professionnels de santé au cours de sa grossesse (médecin généraliste, gynécologue, sages femmes, infirmière). Chacun à une approche différente de la grossesse, minimisant plus ou moins les plaintes liées à la gestation. Nous sommes tous capables de s'alarmer au cas par cas en fonction de la clinique. Nous ne devrions pas généraliser ou sous-estimer les plaintes exprimées par les femmes, mais plutôt les analyser objectivement en tant que clinicien. Chaque patiente est différente, et chacune vit sa grossesse différemment.

METHODE

Population étudiée

Ce travail a été mené comme une étude observationnelle de type cas-témoin. Ainsi, deux populations ont été sélectionnées :

- Les cas : patientes atteintes de CMPP sélectionnées au sein du service de cardiologie du CHU de ROUEN.
- Les témoins : patientes saines en post-partum immédiat, sélectionnées au sein de la maternité de la clinique Mathilde à ROUEN.

Les critères d'inclusions et d'exclusion sont résumés respectivement dans les tableaux 4 et 5.

Tableau 4. Critères d'inclusion de l'étude

	Les Cas	Les Témoins
Les critères d'inclusion	Age > 18 ans	
	Cardiopathie du péripartum en accord avec les définitions actuelles	Enceinte (terme \geq 9 mois) ou en postpartum immédiat
		Sans ATCD de maladie cardiaque

ATCD = antécédent.

Tableau 5. Critères d'exclusion de l'étude

	Les Cas	Les Témoins
Les critères d'exclusion	Age < 18 ans	
	Insuffisance cardiaque autre que la CMPP	Pathologies cardiaques connues
		HTA déséquilibrée
		Pathologies broncho-pulmonaires évolutives
		Anémie sévère
		Sepsis
		IMC > 30

HTA déséquilibrée caractérisée par une pression artérielle systolique ≥ 160 mm Hg ou une pression artérielle diastolique ≥ 100 mm Hg. Anémie sévère correspondant à une Hb < 8 g/dL.

HTA : hypertension artérielle, CMPP : cardiopathie du péripartum, IMC : indice de masse corporelle.

Méthodes d'intervention

Les cas ont été sélectionnés à travers leurs dossiers médicaux respectifs. La première lecture des dossiers a permis de sélectionner des patientes enceintes ou en post-partum précoce ayant connu un épisode d'insuffisance cardiaque aigüe. Une deuxième lecture a été nécessaire afin de vérifier l'exactitude du diagnostic de CMPP. La seule condition pour cette population était l'absence de toute autre étiologie pouvant expliquer la défaillance cardiaque.

Les témoins ont été recrutés directement au sein de la maternité. Une première lecture des dossiers médicaux était nécessaire pour s'assurer du respect des critères d'inclusion/d'exclusion. Après m'être présenté dans leurs chambres respectives, la nature ainsi que le déroulement de l'étude ont été expliqués avec la plus grande clarté. Les patientes étaient libres d'y participer, et pouvaient en sortir à tout moment sans y apporter de justification.

L'inclusion des témoins s'est effectuée au mois de juillet 2016, durant 3 semaines. Elle a nécessité 6 demi-journées. Le recrutement s'est déroulé au hasard, en choisissant un numéro de chambre, afin d'obtenir un groupe homogène représentatif de la population. Seule la parité a été vérifiée pour obtenir un groupe de témoins composé d'autant de primipare que de multipare.

Les cas ont été contactés uniquement par téléphone.

Les témoins ont connu deux interventions. La première lors de leur inclusion à la maternité, la deuxième par téléphone à 2 mois du postpartum.

Le même questionnaire a été utilisé sur les deux populations (annexe n°1).

Différentes données ont pu être enregistré : l'âge, les facteurs de risque cardio-vasculaires, les antécédents cardio-vasculaires familiaux, l'origine géographique, l'existence d'une consommation alcool-tabagique, l'activité professionnelle, la parité, le terme, les éventuels traitements reçus pendant la grossesse, les complications de la délivrance.

Les données cliniques telles les constantes hémodynamiques, la température, correspondaient à celles enregistrées lors de l'admission dans la maternité pour accouchement.

Pour ce qui du taux d'hémoglobine ainsi que du poids corporel à terme, se sont les dernières valeurs connues qui ont été prises en compte.

Les hospitalisations pendant ou après la grossesse, la dyspnée selon la classification NYHA, l'asthénie, les œdèmes périphériques, les palpitations, les douleurs thoraciques et les épisodes de malaise avec ou sans perte de connaissance ont été recherchés.

Pour ce qui est de l'asthénie, elle a été évaluée par une échelle numérique comme celle utilisée pour la douleur. Ainsi, 5 stades de l'asthénie ont été définis :

➤ 0 = absente / 1 = légère / 2 = modérée / 3 = intense / 4 = extrême

Au vu des résultats des cas, il a été nécessaire de recontacter les témoins ayant donné leur accord, à 2 mois du post-partum pour obtenir une comparaison plus homogène entre les groupes. Là encore, le même questionnaire a été utilisé au sein de deux populations (annexe n°2).

Le protocole d'étude a été validé par le comité de protection des personnes.

Analyse statistique

Les variables continues sont exprimées en moyenne \pm écart type. Les données catégorielles sont exprimées en valeur absolue et en pourcentage. La comparaison entre les groupes de patient a été réalisée par l'analyse de la variance ANOVA. Une correction post-hoc par le test de Bonferroni et le test de Tukey a été pratiquée pour les comparaisons multiples si le résultat de l'ANOVA était significatif. Tous les tests pratiqués étaient de nature bilatérale, et une valeur $p < 0.05$ était considérée comme statistiquement significative. Les statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel SPSS statistics 17.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

RESULTATS

Dans cette étude observationnelle de cas-témoins, il a été recruté 32 patientes parmi les témoins et 5 parmi les cas. Au final, l'étude comptait 30 témoins et 2 cas :

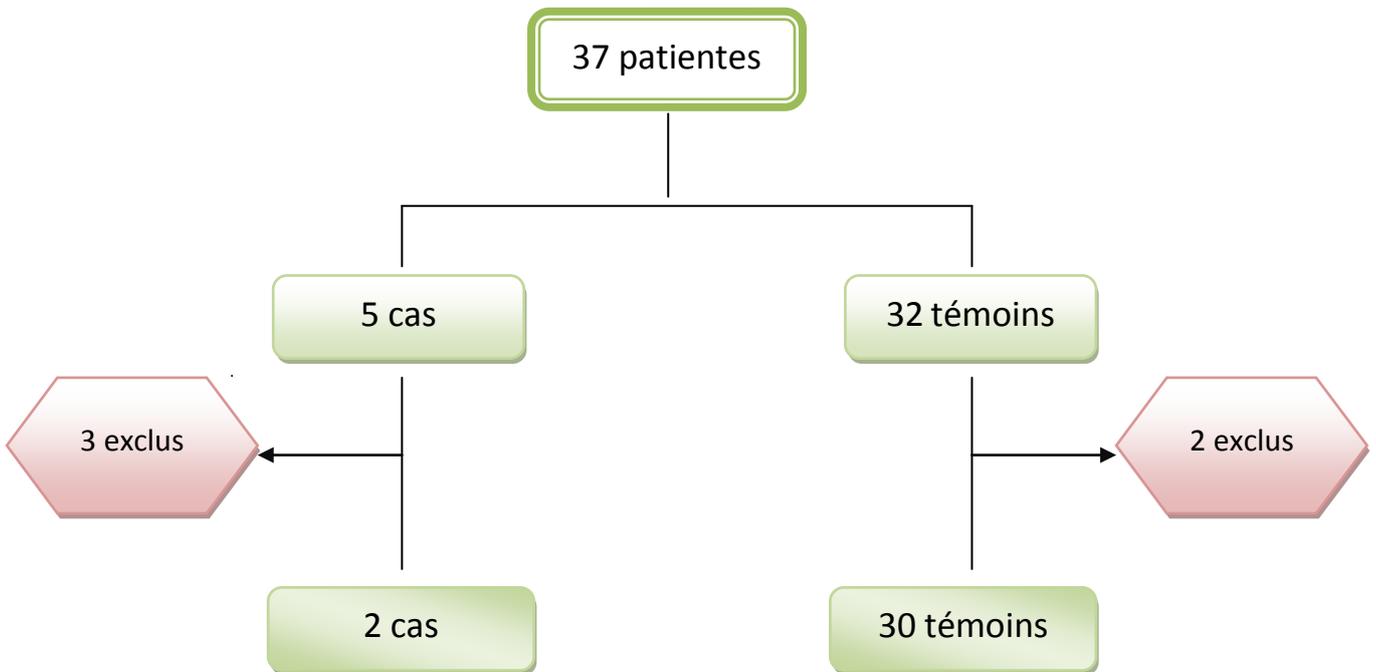


Figure 5. Répartition des patientes au cours de l'étude

Les témoins :

Il y a eu 2 exclus justifiés par leur obésité.

Tous les témoins ont été interrogés une première fois, lors de la visite d'inclusion, en postpartum immédiat, avec une moyenne de 3 ± 2 jours. Ils ont été une nouvelle fois interrogés, par téléphone, à 2 mois du postpartum. Ils se composaient de 16 femmes originaires d'Europe, 8 d'Afrique du nord, et 6 d'Afrique noire. Il y avait autant de primipare que de multipare.

13 avaient des ATCD cardio-vasculaire familiaux :

- un diabète de type II chez 8 témoins
- de l'hypertension artérielle pour 6 témoins
- un accident vasculaire cérébral pour 4 témoins
- un syndrome coronarien aigue chez 2 témoins

10 ont été hospitalisés lors de leur grossesse :

- 4 pour une menace d'accouchement prématuré
- 3 pour une infection urinaire haute
- 2 pour une altération de l'état général sur des signes sympathiques de grossesse
- 1 pour un diabète gestationnel

Quelques témoins avaient une prise en charge thérapeutique pendant leur grossesse :

- 66% avaient une supplémentation ferrique
- 10% prenaient régulièrement un protecteur gastrique
- 10% avaient recours à des antalgiques de pallier I
- 1 patiente était sous insuline devant la contre indication des antidiabétiques oraux
- 1 patiente était sous antiagrégants plaquettaires pour un ATCD de pré éclampsie
- 1 patiente était sous hormones thyroïdiennes de synthèse sur une hypothyroïdie connue

L'ensemble des critères d'inclusion et d'exclusion ont été satisfaits, ainsi :

- le taux d'hémoglobine moyen était de 12.1 ± 1 g/dl
- la température corporelle moyenne était de $37.1 \pm 0.4^\circ$.

Les cas :

Il y a eu 3 exclus parmi les cas :

- Une patiente était porteuse d'une cardiomyopathie dilatée découverte à l'issu de sa grossesse.
- La deuxième était porteuse d'un trouble du rythme ayant entraîné une dysfonction cardiaque au cours de sa grossesse. Elle était connue et suivie par le service de cardiologie.
- Pour la troisième, l'insuffisance cardiaque s'était présentée brutalement dans un contexte de stress important. Le diagnostic de cœur stressé ou « Tako Tsubo » a été retenu.

Elles n'ont connu qu'un seul interrogatoire, par téléphone. Le premier cas avait été diagnostiqué en 2003 à 3 mois du postpartum. Elle est encore sous traitement et toujours suivie dans le service de cardiologie. Pour le deuxième cas, son diagnostic a été fait en 2012, à 1 mois du postpartum. Elle est actuellement guérite et n'a plus de suivi cardiologique depuis début 2015. Aucun des cas n'avait de traitement particulier pendant la grossesse, et les critères d'inclusion et d'exclusion ont bien été satisfaits.

Aucune des femmes incluses dans l'étude n'a ressenti de douleur thoracique pendant la grossesse, ni de dyspnée au stade IV de la classification NYHA. Il n'a pas été enregistré d'asthénie intense ou extrême. Ces paramètres n'ont donc pas été rapportés dans les différents tableaux.

Impact de la grossesse sur les patientes

Il y avait une répartition égale entre les primipares et les multipares. Ces deux catégories étaient homogènes en âge, indice de masse corporelle et en statut hémodynamique. Les seuls symptômes qui les distinguaient étaient la dyspnée (21% chez les multipares avec un stade III NYHA contre 0% pour les primipares, $p=0.07$) et les œdèmes périphériques (66% chez les multipares contre 33% chez les primipares, $p=0.07$).

Tableau 6. Caractéristiques cliniques des témoins, répartition par parité.

	Primipare (n=15)	Multipare (n=15)	P=
Age (année)	28 ± 5	29 ± 7	0.6
FDR CV personnel	0	1	0.3
ATCD CV familiaux	6	7	0.7
Tabac	3	2	0.6
Poids base (kg)	64 ± 11	60 ± 10	0.35
Poids terme (kg)	76 ± 12	74 ± 13	0.65
Prise de poids (kg)	12 ± 6	13 ± 5	0.6
Taille (cm)	166 ± 6	162 ± 5	0.08
IMC	24 ± 4	23 ± 4	0.5
Pa systolique (mm Hg)	118 ± 11	115 ± 12	0.4
Pa diastolique (mm Hg)	66 ± 7	67 ± 11	0.8
Pa moyenne	83 ± 8	83 ± 9	0.8
FC	91 ± 15	88 ± 15	0.6
Activité	10	8	0.4
NYHA I	40%	46%	0.7
NYHA II	60%	33%	0.15
NYHA III	0%	21%	0.07
Asthénie légère %	33%	53%	0.2
Asthénie modérée %	33%	40%	0.7
OMI	33%	66%	0.07
Palpitation	20%	26%	0.6
Malaise	6%	6%	1
Hospitalisation	33%	33%	1

ATCD CV = antécédent cardio-vasculaire ; IMC = indice de masse corporelle ;

Pa = pression artérielle ; FC = fréquence cardiaque ; OMI = œdème des membres inférieures

Kg = kilogramme

L'ensemble des témoins qui avaient un emploi en période gestationnelle ont pris leur congé en moyenne au terme du 6^{ème} mois \pm 1.7 mois. Il n'a pas été noté de différence entre les actives et les inactives (annexe n°3).

La catégorie ayant connu le plus d'inconfort était celle des grossesses multiples. Il a été montré qu'un nombre plus important a connu une dyspnée au stade III de la classification NYHA (67% contre 4% pour le reste des grossesses, $p < 0.002$). Elles ont toutes eu des œdèmes périphériques (100% contre 26%, $p = 0.07$), et avaient une tendance au malaise (33% contre 4%, $p = 0.05$).

Tableau 7. Caractéristiques cliniques des témoins répartis par type de grossesse.

	Grossesse multiple (n=3)	Autre grossesse (n=27)	P=
Age (année)	29 \pm 5	29 \pm 6	0.5
Tabac	0%	18%	0.4
Poids initial (kg)	69 \pm 16	61 \pm 10	0.2
Poids à terme (kg)	88 \pm 18	73 \pm 10	0.04*
Prise de poids (kg)	16 \pm 3	12 \pm 5	0.2
IMC	25.7 \pm 5.6	23 \pm 3.4	0.2
Pa systolique (mm Hg)	110 \pm 10	117 \pm 12	0.3
Pa diastolique (mm Hg)	75 \pm 5	65 \pm 9	0.1
Pa moyenne (mm Hg)	86	82 \pm 9	0.4
FC	75 \pm 9	91 \pm 15	0.09
NYHA I	33%	44%	0.7
NYHA II	0%	52%	0.09
NYHA III	67%	4%	<0.001*
Asthénie légère %	33 %	44 %	0.7
Asthénie modérée %	66 %	33 %	0.2
OMI	100 %	44 %	0.07
Palpitation	33 %	22 %	0.6
Malaise	33 %	4 %	0.05*
Hospitalisation	100 %	26 %	0.009*
Activité	0 %	66 %	0.025*

IMC = indice de masse corporel ; Pa = pression artérielle ; FC = fréquence cardiaque ;
OMI = œdème des membres inférieures ; kg = kilogramme

* Résultats significatifs avec $p \leq 0.05$

En prenant les caractéristiques cliniques des témoins par zone géographique, les patientes originaire d’Afrique noir étaient plus susceptibles d’avoir des ATCD familiaux cardio-vasculaire (83% vs 19% chez les européennes, $p < 0.01$). Seules des patientes originaires d’Afrique du nord ont eu des grossesses multiples (38% contre 0%, $p < 0.01$). Elles étaient plus asthéniques (63% contre 19% chez les européennes, $p = 0.09$), et moins actives (25% contre 75% chez les européennes, $p = 0.05$).

Tableau 8. Caractéristiques cliniques des témoins repartis par zone géographique

	Europe (n=16)	Afrique du Nord (n=8)	Afrique noir (n=6)	P=
Age (année)	30 ± 5	25 ± 9	30 ± 3	0.17
FDR CV	0	0	17%	0.13
ATCDCV familiaux	19%*	63%	83%*	0.008*
Tabac	31%	0	0	0.07
Primipare	63%	38%	33%	0.3
Multipare	37%	62%	67%	0.3
Grossesse multiple	0	38%*	0	0.007*
Prise de poids (kg)	13 ± 6	14 ± 6	11 ± 5	0.5
IMC	23.3 ± 3.6	23.7 ± 4.3	22.4 ± 3.6	0.8
Pa systolique (mm Hg)	116 ± 13	118 ± 9	113 ± 12	0.7
Pa diastolique (mm Hg)	65 ± 7	71 ± 6	54 ± 32	0.1
Pa moyenne	82 ± 9	86 ± 4	74 ± 21	0.1
FC	93 ± 13	85 ± 13	84 ± 21	0.3
Activité	75%	25%	67%	0.05*
Hospitalisation	19%	63%	33%	0.1
NYHA I	50%	38%	33%	0.7
NYHA II	44%	37%	67%	0.5
NYHA III	6%	25%	0%	0.2
Asthénie légère %	63%	25%	17%	0.07
Asthénie modérée %	19%	63%	50%	0.08
OMI	44%	63%	50%	0.7
Palpitation	25%	25%	17%	0.9
Malaise	6%	13%	0%	0.6

FDRCV = facteur de risque cardio-vasculaire ; ATCDCV= antécédent cardio-vasculaire ; IMC = Indice de masse corporelle ; Pa = pression artérielle ; FC = fréquence cardiaque ; OMI = œdèmes des membres inférieures ; kg= kilogramme.

* Résultats significatifs avec $p \leq 0.05$.

Les résultats montrent que les patientes originaires d’Afrique du nord étaient moins actives. Cela s’explique par le fait qu’elles avaient plus tendance à avoir une grossesse multiple, et donc plus de risque de connaître une hospitalisation.

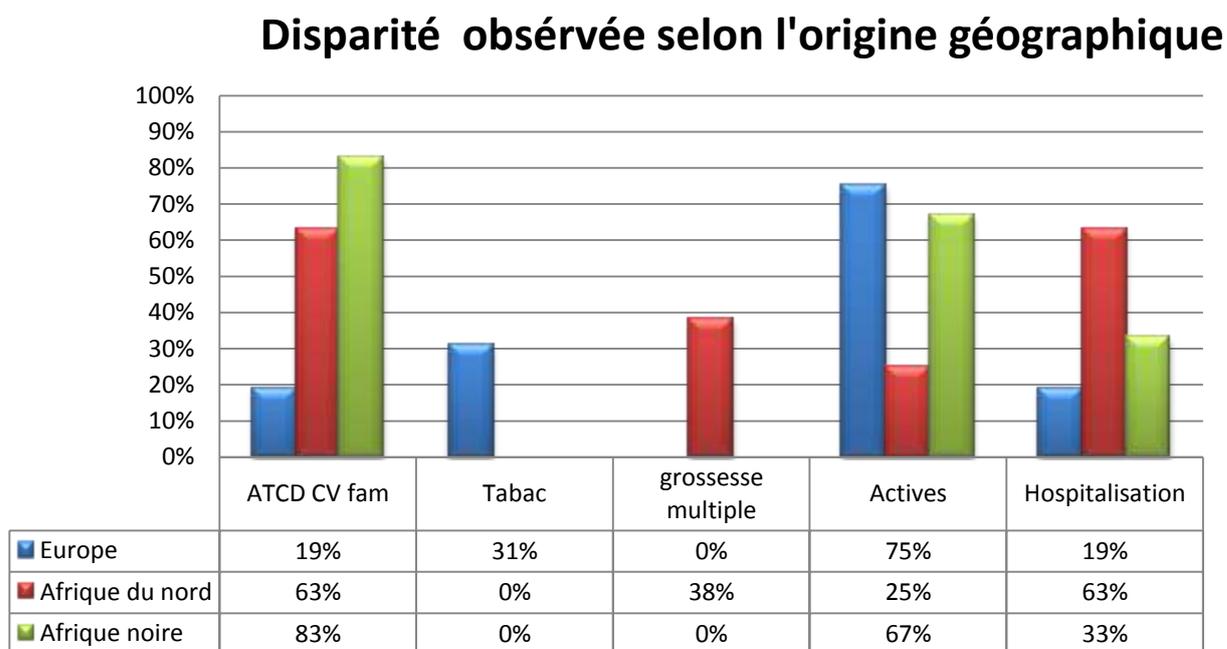


Figure 6. Répartition de caractéristiques cliniques significatives en fonction de leur origine géographique des patientes.

Cet histogramme permet de mettre en relation différentes caractéristiques. Ainsi, nous pouvons remarquer qu’il n’existe pas de relation entre les antécédents cardio-vasculaires familiaux et les hospitalisations. Par contre, la grossesse multiple impacte sur l’activité professionnelle et les hospitalisations.

ATCD CV = antécédent cardio-vasculaire

La première partie de l'étude n'a pas pu mettre en évidence de différence significative entre les cas et les témoins pendant la période gestationnelle. Les cas n'ont pas été dyspnéique, ni asthénique. Le cas n°2 a été hospitalisé au 9^{ème} mois de grossesse pour une pré-éclampsie, ayant nécessité une césarienne.

Tableau 9. Caractéristiques cliniques des cas et témoins

	Patientes saines (n=30)	CMPP (n=2)	p=
Age (année)	28.5 ± 6	29 ± 3	0.9
FDR CV %	3%	0%	0.8
ATCD CV familiaux %	43%	0%	0.24
Tabac	16%	50% (1 ♀)	0.25
Primipare	15	0	0.18
Multipare	15	2	0.18
Grossesse multiple	3	1	0.1
Activité	60%	0%	0.1
Prise de poids (kg)	13 ± 6	16.5	0.4
IMC	23.2 ± 3.7	25 ± 7	0.5
Hospitalisation	33%	50% (1 ♀)	0.64
NYHA I	44%	100%	0.44
NHYA II	46%	0%	0.2
NYHA III	10%	0%	0.65
Asthénie légère %	43%	0%	0.24
Asthénie modérée %	36.5%	50%	0.7
OMI	50%	50%	1
Palpitation	23%	0%	0.45
Malaise	7%	0%	0.7

FDR CV= facteur de risque cardio-vasculaire ; ATCD CV = antécédent cardio-vasculaire;
 IMC = Indice de masse corporelle ; Pa = pression artérielle ; FC = fréquence cardiaque ;
 OMI = œdèmes des membres inférieures ; kg = kilogramme

Au deuxième temps de l'étude, en post-partum tardif, les témoins, initialement dyspnéique, ne l'étaient plus. Ils avaient tous un stade I de la classification NYHA. Aucun d'entre eux n'avait d'œdème périphérique, ni de palpitation ou de malaise. Seul 42% avait encore une asthénie légère. Aucun n'a connu d'hospitalisation. Seul 43% allaitait.

Il y a eu 5 perdus de vue et 4 sorties de l'étude parmi les témoins.

Le tableau 10 compare les symptômes des deux populations dans le postpartum tardif.

Tableau 10. Caractéristiques cliniques des cas et témoins en post-partum

	Témoins (n=21)	Cas (n=2)	P=
Allaitement	43%	0%	0.25
Hospitalisation	0%	100%	N/A
NHYA I	100%	0%	N/A
NYHA III	0%	50%	< 0.001*
NYHA IV	0%	50%	< 0.001*
Asthénie	42%	50%	0.8
Palpitation	0%	50%	< 0.001*

N/A : non applicable

* résultat significatif avec $p < 0.05$

Il ressort de ces résultats deux tendances distinctives :

La dyspnée : le cas n°1 avait un stade IV de la classification NYHA, $p < 0.001$, un stade III pour le cas n°2, $p < 0.001$.

Les palpitations : le cas n°1 en avait ressenti plusieurs jusqu'à son hospitalisation, $p < 0.001$.

DISCUSSION

La cardiomyopathie du péripartum est une maladie rare à ce jour. L'enjeu est de la diagnostiquer tôt. Pour cela, il faut éviter de la confondre non seulement avec d'autres cardiopathies mais aussi avec les symptômes physiologiques d'une grossesse lorsque cette dernière se développe pendant la gestation.

Nous avons démontré les importantes différences physiologiques, génétiques et cliniques qu'ils existent entre la CMPP et ses diagnostics différentiels (CMD – pré-éclampsie – révélation d'une cardiomyopathie à la grossesse).

Notre étude a permis de montrer :

- l'impact physiologique d'une grossesse chez des femmes saines, de profils différents dans la parité, la classe sociale et l'origine géographique
- les différences entre les symptômes physiologiques d'une grossesse de ceux provoqués par la CMPP.

A notre connaissance, il n'y a eu de précédent dans la littérature scientifique s'exerçant à démontrer l'existence de symptômes spécifiques de la CMPP.

Une étude prospective réalisée en Allemagne, entre 2004 et 2012, avait pour objectif d'améliorer les connaissances sur les facteurs de risque et les co-morbidités de la maladie. La méthode était de comparer, au moment de l'inclusion, les caractéristiques cliniques des patientes CMPP à ceux d'un groupe témoin composé de femmes en post-partum immédiat. La majorité des diagnostics se faisait lors de l'accouchement ou dans le 1^{er} mois du post-partum. Les patientes CMPP avaient tendance à être hypertendue. Aucune autre spécificité clinique n'a pu être faite (16).

Il semble se distinguer de notre étude deux symptômes : la dyspnée et les palpitations.

Les témoins :

Lors de la grossesse, la dyspnée au stade III de la classification NYHA existait uniquement chez 3 femmes, dont deux avaient une grossesse gémellaire. La troisième était une mère élevant seule un enfant ayant des troubles du comportement de type autistique. Pour le reste des patientes, la dyspnée au stade II de la classification NYHA était présente chez 46% des cas, et 44% n'était pas dyspnéique. Nous pouvons en conclure que la grossesse n'est pas pourvoyeuse de dyspnée importante chez les femmes saines.

Ni l'emploi, ni l'environnement, ni l'origine géographique n'ont eu une influence sur la dyspnée chez une femme saine enceinte. Seules les grossesses multiples, dans notre étude, ont pu aboutir à une dyspnée au stade III de la classification NYHA, pour des raisons physiologiques évidentes.

Les palpitations étaient présentes chez 7 femmes, dont 3 avaient une grossesse gémellaire. L'ensemble des femmes atteintes ont rapporté, au troisième trimestre de grossesse, des épisodes brefs n'ayant pas motivé de consultation médicale.

Une étude prospective a voulu montrer le remodelage cardiovasculaire chez des femmes saines, non tabagique, pratiquant une activité physique régulière, et provenant d'une classe sociale moyenne ou supérieure (31). 30 femmes ont été incluses, dont 15 primipares et 15 multipares. Elle a démontré que les changements, telle l'accélération de la fréquence cardiaque, la baisse de la pression artérielle, l'augmentation du débit cardiaque ainsi que la diminution des résistances vasculaires périphériques commençaient tôt, autour de la 16^{ème} semaine d'aménorrhée. Ils se stabilisaient pour revenir à des valeurs initiales à 1 an du post-partum. Ces changements ont été plus marqués chez les multipares.

Notre étude possède certaines similitudes avec ces résultats mais de manière non significative.

Les cas :

La CMPP s'était développée dans le post-partum à 3 mois pour le premier cas, à 1 mois pour le deuxième. C'était la première fois qu'elles développaient cette cardiomyopathie. Leurs grossesses respectives se sont bien déroulées. Il n'a pas été noté d'épisode dyspnéique ni de palpitation. Il n'y a pas eu de différence significative entre les cas et les témoins en période gestationnelle. Ainsi, il ne semble pas exister, dans notre étude, de symptômes précurseurs pendant la grossesse chez les patientes qui développent une CMPP dans le post-partum.

C'est donc dans le post-partum que les cas ont développé une dyspnée. Elle était de stade IV pour la première patiente ($p < 0.001$), avec une installation brutale, la deuxième avait un stade III ($p < 0.001$), avec un tableau progressif. Plus aucun témoin n'était dyspnéique. Leur symptôme s'était amélioré rapidement après l'accouchement.

Seul le cas n°1 a développé des palpitations ($p < 0.001$), parallèlement à la dyspnée. Aucun témoin n'en avait présenté en postpartum.

Ces résultats concordent avec ceux de la littérature. En effet, une étude avait rapporté que la dyspnée représentait la principale plainte des femmes atteintes de CMPP, suivi de près par l'asthénie (32). Mais les palpitations étaient rares. La grande majorité des symptômes avaient débuté pendant la grossesse.

Plusieurs autres études, thérapeutiques, évaluaient leurs résultats en fonction de critères échocardiographique (FEVG) et clinique (essentiellement la dyspnée). Ainsi, un stade III et/ou IV de la classification NYHA était un argument de mauvais résultat (23,24,30).

La dyspnée, au stade III et IV, est un symptôme majeur et systématiquement présent dans la CMPP, ce que nos résultats ont montré.

Notre étude apporte un deuxième symptôme lié à cette cardiomyopathie : les palpitations. Celui-ci est de moindre importance puisqu'il a été présent que chez un seul cas. Sa présence dans la CMPP nécessite d'être confirmé par d'autres études.

Limites et biais de l'étude

Dès le début de l'étude, l'objectif a été clairement énoncé. La pathologie a bien été définie. La CMPP est une maladie du péripartum, autrement dit, elle possède un lien direct avec la grossesse. Cette dernière ne correspond pas à un facteur de risque à proprement dit, mais nous pouvons la considérer comme un facteur d'exposition pour la maladie. De ce point de vue, l'ensemble des témoins avait la même exposition. De plus, le groupe des témoins était homogène à celui des cas. Il n'a pas pu être montré de différence significative. Nous pouvons en conclure que les témoins étaient comparables aux cas dans la mesure où ils étaient représentatifs de la population dont sont issus les cas. La conception de l'étude ne permettait pas la mise en place d'une randomisation, ni d'un double aveugle.

La principale limite de l'étude était la faiblesse de l'échantillon des cas. La comparaison avec les témoins était déséquilibrée, ce qui a pu influencer les résultats. La complexité était de recruter un nombre conséquent de malade. Peu de dossiers ont émergé du service de cardiologie. Il aurait pu être fallu centraliser l'ensemble du service, mais aussi les maternités qui ont pour habitude de répertorier les grossesses compliquées de pathologie, notamment cardiaque. Nous aurions pu également contacter des services de cardiologie extérieurs qui ont l'habitude de collaborer avec le CHU sur ce genre de pathologie rare. Le cas n°1 a été diagnostiqué sur l'hôpital de DIEPPE, puis a été adressé au CHU de ROUEN.

Nous avons tout de même été satisfait d'avoir eu deux réels cas de CMPP. Des études antérieures, pour certaines ayant fait référence, se sont déroulées avec un nombre restreint de patientes. Nous pouvons citer *Evaluation of Bromocriptine in the Treatment of Acute Severe Peripartum Cardiomyopathy* avec ses 20 patientes atteintes de CMPP, ou encore *Symptoms in women with Peripartum Cardiomyopathy: A mixed method study* avec ses 19 patientes.

L'impact de la grossesse au niveau cardio-vasculaire a été mesurée sur une base clinique, par des techniques validées (classification NYHA- mesure des constantes hémodynamiques- appréciation des œdèmes périphériques prenant le godet). La pression artérielle et la fréquence cardiaque référencée ont été celles enregistrées lors de l'admission des patientes pour leur accouchement. Certaines valeurs ont pu être exacerbées, notamment pour les primipares, connaissant leur première expérience d'accouchement, ou encore pour les grossesses multiples qui sont plus à risque. Ceci peut expliquer pourquoi certaines constantes telles la fréquence cardiaque étaient plus élevées chez les primipares, alors qu'on attendait une tendance à la hausse plutôt chez les multipares. Au final, nous pensons que ce biais du recueil des informations n'a eu que peu d'importance car il n'y a pas eu de différence significative entre les témoins.

Nous n'avons pas pu comparer ces dernières valeurs à celles des cas. En effet, leurs dossiers gynécologiques étaient manquants. Nous pensons que cela a été sans conséquence sur les résultats de l'étude car les grossesses des cas se sont déroulées sans complication. De plus, les constantes hémodynamiques enregistrées lors de la découverte de l'insuffisance cardiaque étaient dans les normes, proches des celles des témoins.

Pour ce qui est de l'asthénie, nous nous sommes inspirés d'outils mesurant l'intensité de la douleur, tels les échelles verbales simples (EVS). Certains centres de cancérologie ont validés l'utilisation de l'échelle visuelle analogique afin de se prémunir contre l'asthénie.

D'autres échelles plus utilisées, comme l'échelle de fatigue de PICOT, évalue différents aspects de l'asthénie, toujours en les mesurant de manière identique à l'EVS numérique pour la douleur.

Les exclusions ont toutes été assumées. Pour les cas, il fallait un diagnostic clair de CMPP. Chez l'une des exclus, il a été découvert une insuffisance cardiaque systolique à cœur dilaté, à 2 mois du postpartum. Un diagnostic de CMPP avait alors été envisagé devant l'absence d'ATCD connu. C'était une patiente multipare, qui avait connu 4 grossesses sans encombre. Cette dernière grossesse avait été marquée, dès le deuxième trimestre, par une asthénie relativement importante et inhabituelle. De plus, il avait déjà été noté la présence de souffle mitrale lors de ses précédentes grossesses, et un avis cardiologique ainsi qu'une échographie cardiaque avait été demandée mais jamais réalisée.

Pour les témoins, l'exclusion étant en rapport avec une obésité, avec une IMC > 30. Après vérification des réponses, l'ensemble des exclus avait une dyspnée au stade III, des œdèmes périphériques, ainsi qu'une asthénie intense. L'obésité était bien un facteur de confusion.

Le recueil des informations s'est fait de manière rétrospective.

Un biais évident de mémorisation était difficilement évitable dans ce genre d'étude. Le problème se posait plus pour les cas. Les témoins ont été interrogés au post-partum immédiat. Nous pouvons convenir que les souvenirs des symptômes de grossesse étaient encore bien marqués dans leurs esprits. De plus, certaines informations ont pu être confirmées par la lecture de leurs dossiers médicaux respectifs. Les notions de dyspnée, palpitation, prise de poids et les hospitalisations étaient retrouvées au travers des différentes consultations médicales, notamment celles d'anesthésies au troisième trimestre.

Le 2^{ème} entretien s'intéressait uniquement au postpartum. Toutes les patientes ayant donné leur accord connaissaient le sujet des questions qu'il allait leur être posé.

Pour ce qui est des cas, rappelons que la première patiente a été diagnostiquée en 2003 et la deuxième en 2012. Lorsque nous les avons contactés, nous leur avons fait part du sujet de l'étude, et avons expliqué que le questionnaire porterait uniquement sur leur grossesse et le post-partum ayant précédé la maladie. Nous avons donc convenu d'un deuxième contact téléphonique afin qu'elles puissent se préparer à répondre, potentialisant au maximum leur mémoire. Ce qui nous a frappés était la précision des réponses et l'exactitude des faits rapportés. Il me semble important de relater, en partie, les différents entretiens.

Cas n°1 : à 3 mois du postpartum, elle a présenté une dyspnée brutale, la nuit, au repos.

« *C'était un dimanche soir* ». Celle-ci était associée à des palpitations, « *cela m'avait réveillé* ». Elle avait utilisée la ventoline de son mari asthmatique, pensant qu'elle aurait pu être soulagée. Le lendemain, elle a consulté aux urgences de l'hôpital de DIEPPE. Après différents examens infructueux, un avis cardiologique avait été demandé.

L'échocardiographie a permis de révéler une dilatation globale du ventricule gauche associée à une hypertrophie et hypocinésie diffuse. Il existait une dysfonction systolique franche avec une FEVG effondrée, autour de 30%. Elle a pensé qu'elle n'y survivrait pas.

Lorsque je lui ai demandé : « *pensez-vous être capable de vous remémorer précisément ce qu'il vous était arrivé ?* » Elle a répondu avec conviction : « *Je vous assure, monsieur, que ce qui m'est arrivé, je ne pourrais jamais l'oublier* ».

Cas n°2 : le 31/12/2011, la patiente, au 9^{ème} mois de grossesse, a été hospitalisé devant une pré-éclampsie. Une césarienne a été pratiqué le 02/01/2012. Le retour à domicile s'est effectué au huitième jour du post-partum. Le 17/01/2012, elle a commencé à ressentir une difficulté respiratoire à l'effort, motivant une consultation auprès de son médecin traitant le 19/01. Un médecin remplaçant était alors présent et lui a diagnostiqué une pharyngite aigüe. Les constantes hémodynamiques étaient conservées. Au fil des jours, la dyspnée s'était accentuée, l'amenant à consulter directement aux urgences du CHU de ROUEN le 22/01/2012. Le diagnostic posé a été le même, et une antibiothérapie lui a été prescrite. Elle est retournée chez elle, avec une dyspnée de stade III de la classification NYHA. Le lendemain, elle est retournée vers son médecin traitant qui a constaté l'état critique de sa patiente. Il l'a adressé à nouveau aux urgences du CHU de ROUEN. Là, une prise en charge plus adaptée s'était mise en place. Un épanchement pleural bilatéral a été révélé par un TDM thoracique. L'échocardiographie a montré une cardiopathie dilatée associée à une FEVG effondrée, autour de 10 %.

Les deux patientes ont ressenti un sentiment de mort imminente. Il leur avait été demandé de prévenir rapidement leurs proches.

Une étude qualitative, réalisée en suède, s'est penchée sur les symptômes rapportés par 19 patientes atteintes de CMPP, au travers d'entrevue physique ou téléphonique (32). La moyenne d'inclusion vis-à-vis du diagnostic était de 43 mois. Les plaintes les plus rapportées étaient la dyspnée, l'asthénie, les œdèmes périphériques. Seule une femme avait présenté des palpitations.

La question qui leur avait été posée était ouverte, en demandant de raconter leur expérience passée de la maladie. Ainsi, il était difficile de distinguer les symptômes du à la grossesse de ceux en rapport avec la CMPP.

Dans notre étude, il y avait un questionnaire en deux temps, permettant de bien faire la différence entre les symptômes de la grossesse et du post-partum. Pour les cas, ces questionnaires ont été posés lors du même entretien. Nous nous sommes assuré que les patientes interrogées avaient bien séparé ces deux moments.

Il est possible que chez les cas, les symptômes de grossesse aient pu être minimisés devant le seul fait marquant de leur mémoire : l'émergence de la CMPP. Une inclusion rapide, peu de temps après le diagnostic de CMPP devrait faciliter le recueil et l'interprétation des informations, permettant de faire une distinction claire entre la grossesse et la maladie.

CONCLUSION

Cette étude mono centrique de cas témoins a permis de déterminer deux symptômes différenciant la CMPP chez des femmes en péripartum : la dyspnée à un stade III et/ou IV de la classification NYHA et les palpitations. Bien évidemment, ces symptômes ne se retrouvent pas uniquement dans cette affection et ne peuvent donc être spécifique à cette cardiopathie. Par contre, ils sont absents chez les femmes saines enceintes. De plus, les symptômes rencontrés dans les autres cardiopathies, en période gestationnelle, se développent habituellement tôt dans la grossesse. Ainsi, dans le cadre du péripartum, notre étude permet de distinguer la dyspnée et les palpitations comme symptômes permettant d'alerter les professionnels de santé sur la possible évolution d'une cardiomyopathie du péripartum. Ceci a pour but de démocratiser la pratique de l'échocardiographie chez les patientes exprimant ces plaintes. D'autres études, de plus grandes envergures, multicentriques, avec une lecture des résultats en double aveugle, sont nécessaires pour appuyer ces résultats.

BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization. The World Health Report 2005 Make every mother and child count [Internet]. 2005. Available from: <http://www.who.int/whr/2005/whr2005>
2. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014 Jun 1;2(6):e323–33.
3. Chung E, Leinwand LA. Pregnancy as a cardiac stress model. *Cardiovasc Res*. 2014 Mar 15;101(4):561–70.
4. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular Physiology of Pregnancy. *Circulation*. 2014 Sep 16;130(12):1003–8.
5. Descamps P, Marret H, Binelli C, Chaplot S, Gillard P. Modifications de l'organisme maternel au cours de la grossesse. *Neurochir- J Société Neurochir Lang Francaise Société Francaise Neurochir*. 2008 Mar 10;46(2):68.
6. Gouley, Benjamin A., McMillan, Thomas M., Bellet, Samuel. Idiopathic myocardial degeneration associated with pregnancy and especially the puerperium. *Am Heart J*. 1937 Oct 1;14(4):509.
7. Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC, Meadows WR, Szanto PB, Tobin JR, et al. Natural Course of Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation*. 1971 Dec 1;44(6):1053–61.
8. Pearson GD, Veille J-C, Rahimtoola S, Hsia J, Oakley CM, Hosenpud JD, et al. Peripartum Cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) Workshop Recommendations and Review. *JAMA*. 2000 Mar 1;283(9):1183–8.
9. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E, et al. Current state of knowledge on aetiology, 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 J Heart Fail*. 2010 Aug 1;12(8):767–78.
10. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Nonhoff J, Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur Heart J*. 2015 May 7;36(18):1090–7.
11. Mielniczuk LM, Williams K, Davis DR, Tang ASL, Lemery R, Green MS, et al. Frequency of peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2006 Jun 15;97(12):1765–8.

12. Brar SS, Khan SS, Sandhu GK, Jorgensen MB, Parikh N, Hsu J-WY, et al. Incidence, mortality, and racial differences in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2007 Jul 15;100(2):302–4.
13. Desai D, Moodley J, Naidoo D. Peripartum cardiomyopathy: experiences at King Edward VIII Hospital, Durban, South Africa and a review of the literature. *Trop Doct.* 1995 Jul;25(3):118–23.
14. 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 Dec 1;80(12):1602–6.
15. Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol.* 2014 Jun 1;11(6):364–70.
16. Haghikia A, Podewski E, Libhaber E, Labidi S, Fischer D, Roentgen P, et al. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol.* 2013 Jul 1;108(4):366.
17. Elkayam U. Clinical Characteristics of Peripartum Cardiomyopathy in the United States. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Aug;58(7):659–70.
18. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Mebazaa A, Petrie MC, Maggioni AP, Regitz-Zagrosek V, et al. EURObservational Research Programme: a worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM) in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on PPCM. *Eur J Heart Fail.* 2014 May 1;16(5):583–91.
19. Touraine P, Goffin V. Physiologie de la prolactine. *EMC - Endocrinol.* 2005 Feb;2(1):50–76.
20. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, et al. A Cathepsin D-Cleaved 16 kDa Form of Prolactin Mediates Postpartum Cardiomyopathy. *Cell.* 2007 Feb 9;128(3):589–600.
21. Patten IS, Rana S, Shahul S, Rowe GC, Jang C, Liu L, et al. Cardiac Angiogenic Imbalance Leads to Peri-partum Cardiomyopathy. *Nature.* 2012 May 9;485(7398):333–8.
22. Tiraby C, Langin D. PGC-1 α , un co-activateur transcriptionnel impliqué dans le métabolisme. *médecine/sciences.* 2005 Jan 1;21(1):49–54.
23. Sliwa K, Förster O, Libhaber E, Fett JD, Sundstrom JB, Hilfiker-Kleiner D, et al. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J.* 2006 Feb 1;27(4):441–6.
24. Sliwa K, Skudicky D, Candy G, Bergemann A, Hopley M, Sareli P. The addition of pentoxifylline to conventional therapy improves outcome in patients with peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2002 Jun;4(3):305–9.

25. Bollen IAE, Deel EDV, Kuster DWD, Velden JVD. Peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy: different at heart. *Front Physiol* 2014 Dec 15;5:531
26. Dinic V, Markovic D, Savic N, Kutlesic M, Jankovic RJ. Peripartum Cardiomyopathy in Intensive Care Unit: An Update. *Intensive Care Med Anesthesiol*. 2015;82.
27. Dennis AT, Castro JM. Echocardiographic differences between preeclampsia and peripartum cardiomyopathy. *Int J Obstet Anesth*. 2014 Aug;23(3):260–6.
28. Halkein J, Tabruyn SP, Ricke-Hoch M, Haghikia A, Nguyen N-Q-N, Scherr M, et al. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2013 May 1;123(5):2143–54.
29. McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, Damp J, Hsich E, Ewald G, 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 Aug 25;66(8):905–14.
30. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema J-P, Becker A, et al. Evaluation of Bromocriptine in the Treatment of Acute Severe Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation*. 2010 Apr 6;121(13):1465–73.
31. Clapp JF, Capeless E. Cardiovascular function before, during, and after the first and subsequent pregnancies. *Am J Cardiol*. 1997 Dec 1;80(11):1469–73.
32. Patel H, Berg M, Barasa A, Begley C, Schaufelberger M. Symptoms in women with Peripartum Cardiomyopathy: A mixed method study. *Midwifery*. 2016 Jan 1;32:14–20.

Annexe n°2 : Questionnaire en post-partum tardif

N° patiente :

- Poids :
- Traitement en cours :
- Allaitement:

❖ Avez-vous été hospitalisé depuis votre accouchement ?

❖ Avez-vous été essoufflé depuis votre accouchement?

- *Si oui, installation :*

Durée :

❖ Avez-vous été fatigué depuis votre accouchement ?

- *Si oui, installation :*

Durée :

❖ Avez-vous eu des œdèmes périphériques ?

❖ Avez-vous eu des palpitations ?

❖ Avez-vous eu des douleurs à la poitrine ?

❖ Avez-vous eu des épisodes de malaise/ syncope ?

Annexe n°3 : Caractéristiques cliniques des témoins actifs et inactifs.

	Active (n=18)	Inactive (n=12)	P=
Age (année)	29 ± 6	27 ± 5	0.4
Tabac %	16%	16%	1
Primipare %	56%	42%	0.5
Multipare %	44%	58%	0.5
Poids base (kg)	59 ± 8	66 ± 13	0.1
Poids terme (kg)	72 ± 9	79 ± 15	0.1
Prise de poids (kg)	12 ± 6	13 ± 6	0.8
IMC	22.4 ± 3.7	24.4 ± 3.6	0.1
Pa systolique (mmHg)	116 ± 13	116 ± 10	0.9
Pa diastolique (mmHg)	66 ± 10	66 ± 8	0.9
Pa moyenne	83 ± 9	83 ± 7	0.9
FC	92 ± 14	86 ± 16	0.3
NYHA I %	39%	50%	0.5
NYHA II %	55%	34%	0.25
NYHA III %	6%	16%	0.3
Asthénie légère %	44%	41 %	0.9
Asthénie modérée %	27 %	50 %	0.2
Hospitalisation %	22%	50%	0.12
OMI %	50 %	50 %	1
Palpitation %	16%	33 %	0.3
Malaise %	5 %	8 %	0.7

IMC : indice de masse corporelle ; Pa : pression artérielle ;

OMI : œdème des membres inférieurs

RESUME FRANÇAIS

Introduction : La cardiomyopathie du péripartum est une maladie rare. Elle se définit par une dysfonction systolique à fraction d'éjection du ventricule gauche diminuée (FEVG < 45%), pouvant se développer à partir du 9^{ème} mois de grossesse jusqu'au 5^{ème} mois du post-partum, chez une femme sans antécédent cardio-vasculaire connu. Ses symptômes sont souvent confondus avec l'inconfort d'une grossesse, expliquant son retard diagnostic. L'objectif principal était de chercher l'existence de symptômes précurseurs permettant d'optimiser son diagnostic. L'objectif secondaire était de quantifier les symptômes d'une grossesse physiologique.

Méthodes : une étude observationnelle de type cas-témoins a été réalisée. Les cas représentaient les femmes atteintes de CMPP, recrutées au travers l'étude des dossiers médicaux, au sein du service de cardiologie du CHU de ROUEN. Les témoins ont été recrutés en post-partum immédiat au sein de la maternité de la clinique MATHILDE à ROUEN. Les deux groupes étaient homogènes en âge, poids et en parité. Un même questionnaire leur a été posé en post-partum immédiat et à 2 mois. Différentes informations de grossesse et du post-partum ont pu être enregistrées : les hospitalisations, la dyspnée, l'asthénie, les œdèmes périphériques, les palpitations, les douleurs thoraciques, les malaises avec ou sans perte de connaissance.

Résultats : Nous avons démontré que chez des femmes saines, la grossesse constitue un inconfort minime en terme clinique, sans distinction entre les primipares et les multipares. La seule sous-catégorie ayant ressenti le plus de difficultés était celle des grossesses multiples avec plus de dyspnée au stade NYHA III ($p < 0.001$), davantage d'hospitalisation ($p < 0.01$) et de malaise ($p = 0.05$). Il n'a pas pu être démontré de différence significative entre les cas et les témoins lors de la grossesse. Par contre, dans le post-partum, deux symptômes se distinguaient : la dyspnée et les palpitations. Les cas de CMPP ont plus présenté de dyspnée au stade III NYHA ($p < 0.001$) et IV ($p < 0.001$). Cette tendance se retrouvait aussi pour les palpitations ($p < 0.001$).

Conclusion : Cette étude de cas-témoins a permis de mettre en évidence les symptômes d'une grossesse physiologique dans plusieurs catégories de patientes (primipares, multipares, grossesses multiples). D'autre part, elle a révélé qu'il existait des différences notables dans le péripartum entre les femmes saines de celles atteintes de la CMPP. Ainsi, les plaintes de femmes gravides ne doivent plus être confondues ou banalisées sous peine de retarder le diagnostic d'une éventuelle CMPP, augmentant considérablement les risques de morbi-mortalités.

Mots clés : Cardiomyopathie du péripartum, symptômes physiologiques d'une grossesse, adaptation cardio-vasculaire.

RESUME ANGLAIS

Introduction: Peripartum cardiomyopathy is a rare disease. It is defined as a systolic dysfunction with decreased left ventricular ejection fraction (LVEF <45%), which can develop towards the last month of pregnancy to the 5th month of the postpartum, in previously healthy women. Its symptoms are often confused with the discomfort of a pregnancy, explaining its delay diagnosis. The main objective was to seek the existence of precursor symptoms to optimize his diagnosis. The secondary objective was to quantify the symptoms of a physiological pregnancy.

Methods: An observational case-control study was performed. The cases represented women with PPCM, recruited through the study of medical records, within the cardiology department of ROUEN University Hospital. The controls were recruited in the immediate postpartum period at the maternity of MATHILDE clinic in ROUEN. Both groups were homogeneous in age, weight and parity. The same questionnaire was asked in immediate postpartum and at 2 months. Different reports of pregnancy and postpartum were recorded: hospitalizations, NYHA functional class, asthenia, peripheral edema, palpitations, chest pain, and discomfort with or without loss of consciousness.

Results: We demonstrated that in healthy women, pregnancy constitutes minimal discomfort in clinical terms, without distinction between primiparous and multiparous. ($p < 0.001$), hospitalization ($p < 0.01$) and discomfort ($p = 0.05$) were the most difficult to achieve. There were no significant differences between cases and controls during pregnancy. On the other hand, in the postpartum, two symptoms were distinguished: dyspnea and palpitations. PPCM cases showed more NYHA functional class III ($p < 0.001$) and IV ($p < 0.001$). This trend was also observed for palpitations ($p < 0.001$).

Conclusion: This case-control study revealed the symptoms of a physiological pregnancy in several categories of patients (primiparous, multiparous, multiple pregnancies). On the other hand, it revealed that there were significant differences in the peripartum between healthy women and those with PPCM. Thus, the complaints of pregnant women should no longer be confused or trivialized; otherwise the diagnosis of a possible PPCM would be delayed, greatly increasing the risk of morbidity and mortality.

Key words: Peripartum cardiomyopathy, symptoms of a normal pregnancy, cardiovascular adaptation.