

# Les cardiomyopathies hypertrophiques non sarcomériques chez l'adulte : Mise au point

## Non-sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy in adults: Update

Rania Gargouri, Leila Abid, Selma Charfeddine, Rania Hammami, Omar Abid, Dorra Abid, Samir Kammoun

Service de cardiologie, CHU Hedi Chaker, SFAX, TUNISIE

### Résumé

La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) représente une cause majeure de mort subite du sujet jeune. Les causes sont principalement d'origine génétique en rapport avec une mutation des gènes codant pour les protéines du sarcomère, la CMH est dite alors 'sarcomérique'. Dans un certain nombre de cas, il s'agit de formes non sarcomériques telles que les maladies métaboliques, les maladies de surcharge ou encore les maladies neuro-dégénératives. Faire la part entre ces 2 formes de CMH est primordial puisque les conséquences pronostiques et thérapeutiques qui en découlent peuvent être totalement différentes. Le but de ce travail est de faire une mise au point sur les CMH non sarcomériques en détaillant les différents aspects étiopathogéniques et les spécificités cliniques et para cliniques de chaque étiologie

### Mots-clés

Cardiomyopathie, Hypertrophique, Sarcomérique, Mutation, Strain, Echocardiographie

### Summary

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a major cause of sudden cardiac death in young subjects. The causes are mainly of genetic origin related to a mutation of the genes coding for the sarcomere proteins; the MHC is then called 'sarcomeric'. However, in a certain number of cases, these are non-sarcomeric forms including inherited metabolic and neuromuscular diseases. To distinguish between these two forms of HCM is essential because the prognosis and therapeutic consequences that result from can be totally different. The aim of this work is to focus on the non-sarcomeric HCM form by detailing the etiopathogenic patterns and the clinical and para-clinical specificities of each etiology.

### Keywords

Cardiomyopathy, Hypertrophic, Sarcomeric, Mutation, Strain, Echocardiography

### Correspondance

Rania Gargouri

service de cardiologie CHU Hedi Chaker , Route El Ain, Sfax 3089, TUNISIE

Email : raniagargouri0@gmail.com

## INTRODUCTION

La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) représente une cause majeure de mort subite du sujet jeune, en particulier chez le sportif de moins de 35 ans avec une prévalence de 1/500 dans la population générale (1). L'expression et l'évolution de la maladie sont très hétérogènes et la majorité des patients demeurent asymptomatique ou pauci symptomatique pendant très longtemps. Cependant, la mort subite (MS) reste une complication redoutée de la maladie surtout par son caractère imprévisible avec une incidence d'environ 1% par an.

Les causes de la CMH sont principalement d'origine génétique : dans 40 à 60% des cas, il s'agit d'une maladie autosomique dominante due à une mutation hétérozygote sur un gène codant pour les protéines du sarcomère. La CMH est alors dite "sarcomérique" mais dans environ 10 % des cas chez l'adulte et environ 25% chez l'enfant, la CMH est une maladie génétique non sarcomérique(2). Chez l'adulte il s'agit principalement de maladies métaboliques, de maladies neurodégénératives ou de pathologies infiltratives telle que l'amylose. D'autres causes de CMH non sarcomérique telles que les anomalies de stockage du glycogène (la maladie de POMPE et la maladie de Danon) ou encore les syndromes génétiques (Syndrome de Noonan, syndrome de Costello, syndrome de LEOPARD) sont plutôt responsables de cardiomyopathie hypertrophique dans la population pédiatrique et ne seront pas discutés dans cette revue. Dans quelques cas, la CMH peut être acquise, reliée à des causes médicamenteuses. Dans les cas restants (25 à 30% chez l'adulte), la cause de la CMH est inconnue, souvent familiale, sans que la mutation ne puisse être identifiée. Le but de ce travail est de faire une mise au point sur les CMH non sarcomériques chez l'adulte en détaillant les différents aspects étiopathogéniques, les spécificités échographiques de chaque étiologie et les éléments diagnostiques permettant de distinguer les différentes causes des CMH non sarcomériques.

### DEFINITION DE LA CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE SELON LES DERNIERES RECOMMANDATIONS DE L'ESC :

Les dernières recommandations de l'ESC apparues en 2014 ont permis de réviser la définition de la CMH, en ne la limitant pas à la seule CMH septale asymétrique, anciennement appelé "primitive", mais en l'élargissant à toute augmentation de l'épaisseur pariétale d'au moins un segment myocardique ventriculaire gauche de 15mm, la mise en évidence par n'importe quelle technique d'imagerie (échographie, résonance magnétique (IRM) ou scanner) et non expliquée uniquement par les conditions de charge. Chez l'enfant, l'hypertrophie est définie par une épaisseur de paroi supérieure à 2 écarts-types de la valeur prédite (Z-score

> +2). Pour le dépistage familial, un seuil  $\geq 13$  mm est exigé (3).

### RAPPEL DES PRINCIPAUX ELEMENTS ECHOGRAPHIQUES DANS LA CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE

L'échocardiographie reste l'examen de référence pour le diagnostic, l'évaluation pronostique de la CMH et pour le suivi du patient. Plusieurs éléments doivent être analysés

*\*Épaisseur de la paroi du VG (ventricule gauche):* Les mesures doivent être faites avec le mode « temps mouvement » (M-mode), en télé diastole (4), en analysant tous les segments de la base jusqu'à l'apex, préférentiellement en coupes petit axe. Les coupes longitudinales long axe peuvent surestimer l'épaisseur de la paroi septale en raison des coupes obliques (3). Cette hypertrophie est souvent asymétrique à prédominance septale avec un rapport S/PP supérieur à 1.3 chez les patients normo-tendus, ou supérieur à 1.5 chez les patients hypertendus (3). Dans certains cas, l'hypertrophie peut être confinée au niveau de l'apex ou au niveau de la paroi antérolatérale, ce qui rend le diagnostic difficile par l'échographie bidimensionnelle (2D).

*\*Obstruction ventriculaire gauche :* Par opposition à un obstacle fixe valvulaire ou sous-valvulaire aortique, l'obstruction de la CMH se singularise par son caractère dynamique et sa variabilité en fonction des conditions de charge et de contractilité myocardique. L'aspect Doppler est caractéristique, avec une enveloppe spectrale en dent de requin ou en lame de sabre, marquée par un pic de vélocité tardif (late-peaking) qui permet de différencier l'obstruction de la CMH d'une membrane sous-valvulaire ou d'une sténose valvulaire aortique. La prise en charge de la CMH doit donc s'attacher à rechercher l'obstruction (au repos ou à l'effort) par des méthodes physiologiques et à mettre en place une thérapeutique adaptée pour lutter contre l'obstruction, qu'elle existe à l'état basal ou uniquement à l'effort. L'identification d'une obstruction sous aortique est capitale pour guider la stratégie thérapeutique et l'évaluation du risque de mort subite. Par convention, l'obstacle sous aortique est défini par un pic de gradient maximal enregistré par Doppler continu dirigé vers la valve aortique par voie apicale, 5 et 3 cavités  $\geq 30$  mmHg au repos ou durant une manœuvre de Valsalva en position assise, demi-assise, puis en position debout chez tous les patients (recommandation de classe I, niveau de preuve B). Chez les patients symptomatiques avec un gradient spontané qui reste  $< 50$  mmHg, une échographie d'effort est recommandée afin de dépister un gradient d'effort.

*\*Évaluation de la fonction diastolique et systolique du ventricule gauche*

*\*Évaluation de l'appareil valvulaire et sous valvulaire mitral :* elle montre une élongation anormale des

feuilles mitraux particulièrement le feuillet antérieur, des anomalies des piliers mitraux qui sont souvent hypertrophiés et présentent fréquemment une position plus antérieure favorisant l'interposition de la valve mitrale dans le flux d'éjection aortique. Enfin, des piliers surnuméraires peuvent exister, en particulier en position antéro-externe, venant s'interposer dans la chambre de chasse en s'insérant sur la paroi antéro-septale ou au niveau des commissures mitrales

### QUAND SUSPECTER UNE MALADIE METABOLIQUE ?

#### LES MALADIES LYSOSOMALES : LA MALADIE D'ANDERSON FABRY

La maladie de Fabry est une maladie lysosomiale de surcharge due à un déficit congénital de l'alpha-galactosidase A, enzyme lysosomiale codée par un gène localisé sur le chromosome X (Xq22.1). Ce déficit enzymatique conduit à l'accumulation progressive de globotriasylcéramide (GL-3) et des glycosphingolipides apparentés dans les lysosomes des cellules endothéliales et, à un moindre degré, des cellules épithéliales et des cellules musculaires lisses dans l'ensemble de l'organisme(5).

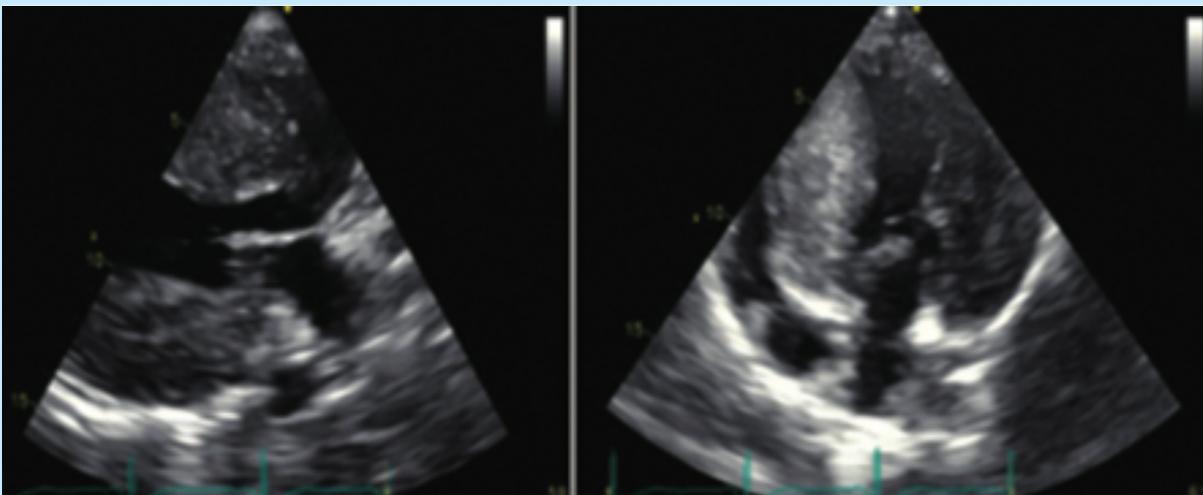
Sur le plan clinique, la maladie évolue en deux phases :

- \*une phase précoce (0-20 ans) : marquée essentiellement par la présence de signes cutanés tel que les angiokératomes (sous la forme de petite lésions punctiformes multiples siégeant typiquement au niveau de la racine des cuisses) et l'hypohydrose (définie par une diminution du débit de la sueur, qui est une constatation précoce quasi constante chez les jeunes), les acroparesthésies et l'atteinte cornéenne.
- \*une phase tardive où le tableau est dominé par les signes neurologiques (AVC du sujet jeune), l'atteinte

rénale (néphropathie glomérulaire) et l'atteinte cardiaque.

Sur le plan cardiaque, la maladie de Fabry (MF) se caractérise par :

- une hypertrophie ventriculaire gauche (Figure n°1) : il est souvent difficile de distinguer la maladie de Fabry des autres causes de CMH et d'HVG mais poser le diagnostic de la maladie de Fabry est particulièrement intéressant puisque les pistes thérapeutiques avec l'enzymopathie substitutive sont en plein développement et peuvent changer le pronostic de la maladie. Selon l'étude de Sachdev et al, l'HVG est souvent concentrique et la forme obstructive est retrouvée dans 25 à 30% des cas (6). Cependant, d'autres formes d'HVG peuvent se présenter comme l'hypertrophie septale asymétrique, une hypertrophie excentrique ou même des formes d'hypertrophie apicale (7). Cette HVG évolue avec l'âge et avec le stade de la maladie, elle est plus marquée et plus précoce chez le sexe masculin. Dans la plus large étude longitudinale portant sur 2869 patients avec une MF, l'HTA et l'HVG sont les deux facteurs prédictifs majeurs de MACE(8). Par ailleurs l'endocarde se caractérise par une apparence binaire, avec deux compartiments endocardique et sous endocardique, secondaire au dépôt de glycosphingolipides. Le compartiment hyper-échogène est représenté par de l'endocarde épaissi en raison du dépôt de glycolipides dans les cellules musculaires lisses, suivi par un compartiment sous endocardique vide d'écho contenant des glycosphingolipides libres (figure n°6). Ce signe peut faire défaut, en effet dans une étude prospective publiée par Mundigler en 2011, seulement 20% des patients présentaient une apparence binaire de l'endocarde (9).



**Figure 1** : cardiomyopathie hypertrophique dans le cadre d'une maladie de Fabry chez un jeune homme de 25 ans (A : coupe para-sternale long axe, B : coupe apicale 4 cavités).

- **L'hypertrophie ventriculaire droite** : est rapportée dans 31 à 70% des cas selon les différentes cohortes et est corrélée avec la sévérité de la maladie et de l'HVG (10). L'HVD touche de façon similaire les 2 sexes. La fonction systolique du VD est souvent normale: comparativement aux patients avec une amylose cardiaque ayant le même degré d'HVD, les patients avec une MF ont une meilleure fonction systolique du VD (10,11).

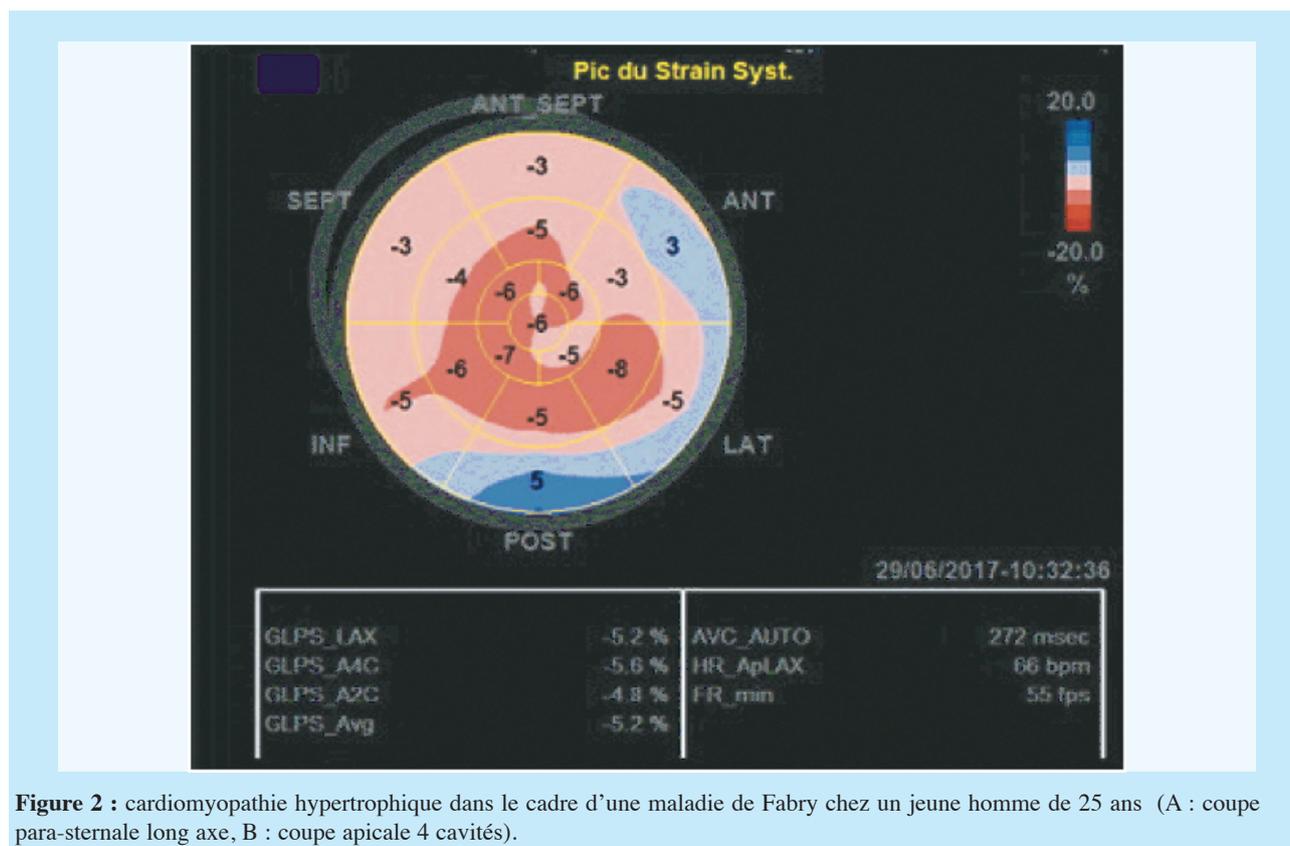
- **La fonction systolique du VG** est souvent conservée, contrairement à la fonction diastolique qui est rapidement altérée. Dans les stades avancés de la maladie, on assiste à une fibrose myocardique extensive avec une dysfonction systolo-diastolique sévère (12)

- Anomalies du Strain (Figure n°2) : Les patients avec une MF ont un SLG et un SC bas par rapport à des contrôles sains. Kramer et al. ont étudié l'ETT, le SLG et l'IRM chez 101 patients avec une maladie de Fabry confirmée: les résultats de cette étude prospective montrent une corrélation entre le SLG et le rehaussement tardif à l'IRM, les valeurs de SLG les plus basses étant localisées essentiellement dans les segments latéraux(12). Plus récemment, selon une étude publiée en 2017 par Labombarda, la perte du gradient Base-apex du SC peut être considérée comme un signe spécifique de la déformation du VG dans la MF avec ou sans HVG (13).

- **L'atteinte valvulaire** : les études histologiques ont

montré la présence de dépôts de glycolipides au niveau des valves. L'atteinte est souvent modérée et selon la plupart des études, il s'agit de fuite valvulaire modérée même dans les stades avancés de la maladie. Dans une série de 111 patients dont 9 en stade terminal de la maladie, aucune valvulopathie sévère n'a été notée ; Toutes les valves peuvent être atteintes mais la localisation mitrale est la plus fréquente (11). L'épaississement et l'hyperéchogénicité des muscles papillaires associés aux anomalies de la structure de la valve mitrale ont été proposés comme mécanismes de la fuite mitrale chez les patients atteints de la maladie de Fabry (11). Ce signe a été considéré dans certaines études comme marqueur diagnostique de la maladie. Néanmoins, la découverte de muscles papillaires proéminents à elle seule ne suffit pas à faire le diagnostic de maladie de Fabry chez un individu avec une HVG.

- **Dilatation de la racine de l'aorte** : secondaire à une atteinte dégénérative de la média due au dépôt de glycolipides selon les études histologiques en post mortem (14). Cette dilatation est plus fréquente chez les patients de sexe masculin et sa prévalence augmente avec l'âge (5). Les complications aortiques incluant la dissection ou la rupture d'anévrisme n'ont pas été rapportées.



**Figure 2** : cardiomyopathie hypertrophique dans le cadre d'une maladie de Fabry chez un jeune homme de 25 ans (A : coupe para-sternale long axe, B : coupe apicale 4 cavités).

- **dilatation auriculaire** : Bien avant les études échographiques, des études histologiques ont montré un dépôt de glycolipides dans les cellules auriculaires pouvant provoquer une hypertrophie auriculaire et une prédisposition à une arythmie auriculaire (15). Dans les études de cohorte, la taille moyenne de l'oreillette gauche est plus importante chez les patients atteints de la maladie de Fabry que chez les sujets témoins appariés selon l'âge (16). La prévalence de la dilatation auriculaire a été estimée à environ 30% (17).

La confirmation diagnostique fait appel au dosage de l'activité circulante de l'alpha galactosidase circulante. Le tableau n°1 résume les éléments qui devraient faire évoquer une MF devant une CMH

**Tableau 1** : Eléments faisant évoquer une maladie de Fabry devant une CMH isolée

ATCD familiaux compatibles avec une transmission liée à l'X
ATCD familiaux d'AVC ou d'insuffisance rénale sévère
Anomalies neurosensorielles, visuelles
Angiokératomes
Hypohydrose
ECG : PR court, BAV complet, HVG concentrique
Données échographiques en faveur d'une maladie de Fabry
Dysfonction rénale, protéinurie
Rehaussement tardif dans les zones basales et postéro-latérales à l'IRM
Activité circulante de l'alpha galactosidase A effondrée chez l'homme ou un génotype positif chez la femme

### LES ANOMALIES NEURO MUSCULAIRES : L'ATAXIE FRIEDREICH

L'ataxie de Friedreich (AF) est une maladie neurodégénérative **autosomique récessive** débutant habituellement dans l'enfance ou à l'adolescence. Des formes plus tardives chez l'adulte sont possibles. Elle touche aussi bien les garçons que les filles.

Cliniquement, elle associe principalement des troubles de l'équilibre, de la coordination des mouvements et de l'articulation à une atteinte cardiaque. Après quelques années d'évolution, la marche n'est plus possible.

Peu de données dans la littérature existent sur la prévalence exacte de la cardiomyopathie hypertrophique dans l'ataxie de Friedreich (AF). Selon certaines études, plus que 60 % des patients avec une AF peuvent développer une CMH (18). L'HVG est souvent concentrique. La fonction systolique du VG est conservée pendant longtemps et s'altère juste avant le décès (19). Sur le plan électrique, une inversion des ondes T est un signe précoce qui se voit chez la majorité des patients. La différenciation avec une CMH sarcomérique est très difficile en échographie vu les similitudes entre les 2 formes. L'IRM peut orienter le diagnostic mais la

confirmation se fait uniquement par l'analyse génétique.

### LES ANOMALIES DE STOCKAGE DU GLYCOGÈNE : MALADIE DE POMPE ET MALADIE DE DANON

Ces anomalies sont plutôt responsables de CMH dans la population pédiatrique mais des formes à révélation tardive à l'âge adulte peuvent se voir particulièrement pour la maladie de Pompe (MP) :

Egalement appelée glycogénose de type II, la MP est une maladie de surcharge lysosomale à **transmission autosomique récessive** due à un déficit en **alpha-glycosidase acide (GAA)** ou maltase acide. Cette enzyme permet d'hydrolyser le glycogène lysosomal. Son déficit conduit à une accumulation intra-lysosomale de glycogène dans la plupart des tissus, mais les symptômes sont principalement dus à l'altération des muscles squelettiques et cardiaques(20).

La MP comporte un large spectre clinique avec 2 phénotypes essentiels selon le degré de déficit en GAA :  
 \* *la forme classique infantile* (secondaire à un déficit total de la GAA) avec apparition des symptômes et de la cardiomyopathie hypertrophique avant 6 mois avec une hypotonie majeure, une cardiomyopathie sévère, une hyporéflexie, une macroglossie et fréquemment une hépatomégalie. En l'absence d'un traitement enzymatique, le décès est rapide, en général au cours de la première année.

\**Les formes tardives* (par déficit partiel de la GAA) incluent la forme juvénile caractérisée par un retard des acquisitions motrices, une atteinte musculaire à prédominance proximale (myopathie des ceintures) et surtout axiale (atteinte des muscles respiratoires) jusqu'à la forme adulte (le tableau clinique associe une myopathie progressive des ceintures pelvienne et scapulaire à une insuffisance respiratoire restrictive). L'atteinte cardiaque dans les formes tardives est controversée mais reste possible. Elle est moins fréquente et moins sévère par rapport aux formes précoces. Néanmoins, un examen cardiologique avec ECG régulier et une échographie cardiaque sont recommandés même dans les formes tardives (20).

Le glycogène peut s'accumuler dans les myocytes entraînant une CMH sévère avec une HVG asymétrique prédominante au niveau du septum inter ventriculaire et au niveau de la paroi postérieure du VG. Une HVG concentrique peut être aussi observée. L'atteinte bi ventriculaire est fréquente. Une obstruction de la voie de sortie du VG peut être présente (LVOTO). Cette hypertrophie conduit à une dysfonction diastolique puis systolique progressive aboutissant à un tableau d'insuffisance cardiaque. La mesure de la masse absolue du VG (et non indexée par rapport à la surface corporelle) est un élément important particulièrement dans la population pédiatrique. En effet la masse du VG est comparée à la population normale en utilisant le Z score et permet d'indiquer ainsi le degré de sévérité de

la maladie et surveiller l'évolution après le traitement. Une échographie cardiaque est recommandée tous les 6 mois pour les formes précoces et de façon annuelle pour les formes tardives. Après le traitement par enzymothérapie substitutive, la surveillance doit être rapprochée puisqu'il y a un risque initial de détérioration de la FEVG durant les 12-24 premières semaines.

Par ailleurs, dans la maladie de Pompe le glycogène peut s'accumuler dans le tissu de conduction d'où les anomalies électro-cardiographiques observées : un PR court, un vrai syndrome de WPW, une déviation axiale gauche associés toujours à la présence d'une voie accessoire dans la MP. L'explication de ce signe électrique peut être due à l'effet 'isolant' du glycogène sur le système de conduction (21). Des blocs auriculo-ventriculaires de divers degrés sont possibles. Selon un registre français colligeant 131 patients avec une maladie de pompe de forme tardive, un BAV complet nécessitant l'appareillage a été rapporté chez 3% des patients (22). La confirmation diagnostique se fait par une mise en évidence d'un déficit de l'activité enzymatique de l'alpha glucosidase acide et par l'étude génétique en mettant en évidence la mutation au niveau du gène codant pour cette enzyme.

Le traitement repose sur l'enzymopathie substitutive qui a remarquablement amélioré le pronostic et la survie des patients.

#### **LES MALADIES INFILTRATIVES : L'AMYLOSE CARDIAQUE :**

Il s'agit d'un groupe hétérogène de maladies ayant comme point commun l'accumulation extracellulaire de protéines fibrillaires insolubles. La classification des amyloses repose sur la nature biochimique du précurseur de la protéine amyloïde impliquée dans la formation des dépôts. Parmi une vingtaine de précurseurs amyloïdes identifiés, deux protéines sont responsables de la plupart des atteintes cardiaques : les chaînes légères d'immunoglobuline impliquées dans les amyloses AL, et la transthyrétine (TTR) impliquée dans les amyloses à TTR, qui peuvent être héréditaires (TTR-h, ou familiales) en cas de mutation de la TTR ou sauvages (TTR-wt, ou séniles) en l'absence de mutation. Il est primordial de définir le type de la protéine amyloïde puisque la présentation clinique, l'évolution, le pronostic et la prise en charge est complètement différente entre ces 3 types.

#### *Signes cliniques :*

Cliniquement, l'amylose cardiaque peut se manifester par un tableau d'insuffisance cardiaque à FEVG préservée. Des lipothymies ou syncopes peuvent être liées aux troubles rythmiques fréquents à l'étage auriculaire (une FA peut inaugurer le tableau clinique surtout dans l'amylose TTR wt), troubles de la conduction, ou à une hypotension orthostatique (dysautonomie vasculaire). De plus, l'amylose induit un

état d'hypo contractilité atriale responsable d'une augmentation du risque thromboembolique même sans trouble du rythme, ce qui justifie dans certains cas de discuter systématiquement une anti coagulation efficace.

Les manifestations extracardiaques sont diverses et varient en fonction du type d'amylose. Elles passent souvent au second plan, c'est pour cela qu'il faut s'acharner à les rechercher systématiquement afin d'orienter le diagnostic: un syndrome du canal carpien bilatéral ou un canal lombaire étroit surtout dans les amyloses TTR séniles. Les atteintes neurologiques sont plus fréquemment observées dans les amyloses AL et les amyloses TTR-h mutée et exceptionnelles dans les amyloses séniles (23). Elles prédominent dans le système nerveux autonome (avec des hypotensions orthostatiques sévères) et les nerfs périphériques (se traduisant cliniquement par des troubles sensitifs associés à des paresthésies des extrémités). Une macroglossie, des ecchymoses périorbitaires, une protéinurie et des signes gastro-intestinaux feront plutôt orienter le diagnostic vers une amylose AL (24).

#### *Examens complémentaires :*

**L'électrocardiogramme** peut montrer un micro voltage, ce qui contraste avec l'HVG échographique. Ainsi, devant une cardiomyopathie hypertrophique avec micro voltage à l'ECCG, une amylose doit être suspectée. Cependant seulement 50% des patients avec une amylose AL et 30% de ceux avec une amylose TTR présentent un micro voltage (25,26). L'aspect de pseudo-nécrose dans le territoire antéro-septal est aussi fréquent (50 %) (27) et peut conduire à tort au diagnostic de cardiopathie ischémique.

**Les biomarqueurs cardiaques** (peptides natriurétiques (NT-proBNP/BNP) et troponines) sont fréquemment élevées dans les amyloses AL plus que dans les TTR. Ces marqueurs sont utilisés dans un score de gravité dans les amyloses AL (Mayo Clinic) qui permet de définir le protocole de chimiothérapie et permet le suivi des patients (28).

**L'échocardiographie** 2D et M-mode retrouve un épaississement myocardique qui peut être modéré (12-15 mm) en cas d'amylose AL et parfois majeur (aux alentours de 18 mm) avec une authentique obstruction intra-myocardique dans certaines amyloses TTR (29). Cette 'hypertrophie ventriculaire' est généralement concentrique symétrique et bi-ventriculaire mais peut être asymétrique surtout dans les formes d'amylose TTR-wt (30). L'aspect classique « granité et brillant » du myocarde a une faible spécificité et une faible sensibilité (23). Malgré que cet aspect est fréquemment observée en cas d'AC, il peut être observé chez les patients avec une IRC, CMH, maladie de pompe ou encore dans l'hémochromatose (30). L'épanchement péricardique n'est pas constant mais la présence de la

triade hypertrophie bi-ventriculaire et épanchement péricardique est très évocatrice d'amylose mais se voit dans les formes tardives. Une tamponnade est rare mais quelques cas ont été rapportés. Un épanchement péricardique est un facteur indépendant de mauvais pronostic (31). La FEVG est préservée jusqu'à un stade tardif, mais la fonction systolique étudiée en Doppler tissulaire ou en analyse de la déformation est précocement altérée principalement sur les segments basaux (gradient base-apex). Le doppler tissulaire septal et latéral est souvent bien abaissé (32)

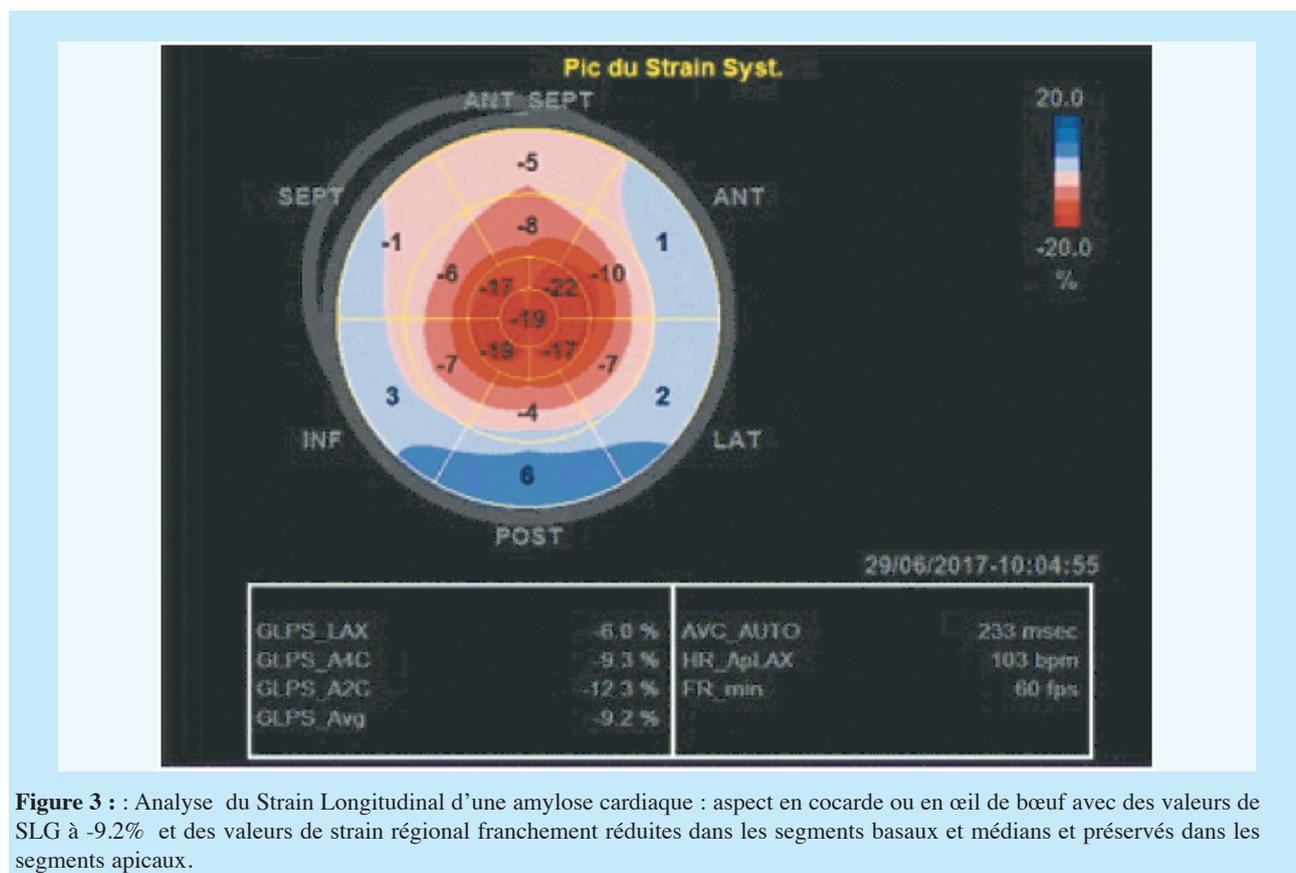
**2D Speckle tracking (Figure n°3) :** les différents paramètres (Strain Longitudinal, circonférentiel et radial) sont anormalement abaissés, typiquement au niveau des segments basaux par rapport aux segments apicaux, réalisant un gradient base-apex qui se traduit sur les images en « œil de bœuf » par un aspect typique en cocarde. Les données du Strain ont été corrélées avec les données de l'IRM qui montrent aussi une baisse plus prononcée du rehaussement tardif au Gadolinium de la base en allant vers l'apex (33).

**3D speckle tracking :** L' étude des différents paramètres

de la déformation et de la rotation du muscle cardiaque par le 3D speckle tracking a permis de confirmer une fois de plus cette dysfonction bi-ventriculaire dans l'amylose cardiaque : le twist du VG est augmenté dans une CMH sarcomérique, abaissé en cas d'amylose et modérément abaissée en cas de cardiopathie hypertensive (34). Une diminution significative de la rotation basale est l'élément le plus important retrouvé chez les patients avec une amylose cardiaque comparativement aux autres causes d'HVG (34). Ce résultat concorde avec les données de l'IRM publiés dans d'autres études (35). Concernant le VD, peu d'études ont comparé la déformation du VD dans l'Amylose cardiaque par rapport aux autres causes d'HVG. Vitarelli a montré que le SL Global du VD est altéré de façon précoce avant l'altération de la FEVD (34)

**L'imagerie par résonance magnétique (IRM) myocardique :** deux éléments importants plaident en faveur du diagnostic d'amylose cardiaque :

1-La mise en évidence des dépôts amyloïdes intra myocardiques qui apparaissent sous la forme d'un *rehaussement tardif diffus* du myocarde sur les séquences T1 avec annulation du signal du myocarde sain



**Figure 3 :** Analyse du Strain Longitudinal d'une amylose cardiaque : aspect en cocarde ou en œil de bœuf avec des valeurs de SLG à -9.2% et des valeurs de strain régional franchement réduites dans les segments basaux et médians et préservés dans les segments apicaux.

(technique d'inversion-récupération) 15 minutes après injection de gadolinium (difficulté d'annuler le signal du myocarde). Ce rehaussement, lié à la stagnation du gadolinium dans le secteur extra cellulaire au niveau des fibrilles amyloïdes qui servent de réservoir au gadolinium. Le rehaussement peut-être de localisation sous-endocardique avec une distribution non coronaire (aspect très évocateur) ou diffuse.

2—Ce rehaussement est souvent *visible dans l'ensemble des parois myocardiques*. Cette localisation multiple est rarement présente dans les autres causes d'HVG et est très en faveur d'un processus infiltratif de type amyloïde (36)

**Scintigraphie myocardique** : Les traceurs diphosphonates ( $^{99m}\text{Tc}$ -DPD,  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPD,  $^{99m}\text{Tc}$ -MPD,  $^{99m}\text{Tc}$ -PYP) utilisés pour les scintigraphies osseuses marquent les dépôts amyloïdes. La cause de leur fixation cardiaque n'est pas totalement élucidée mais semble être liée à une teneur élevée en calcium des dépôts amyloïdes (37). Elle semble plus spécifique des dépôts amyloïdes composés de transthyréine que de chaînes légères. Une fixation myocardique diffuse et intense à la scintigraphie (grade 2 à 3) peut confirmer le diagnostic d'une amylose à transthyréine (sans distinguer TTR-h et TTR-wt). La spécificité peut aller de 70 % (37) à 100 % (36)

La prise en charge sur le plan cardiaque diffère d'une CMH sarcomérique classique. Le typage de l'amylose est indispensable pour instaurer un traitement spécifique. Le traitement actuel de l'amylose AL vise à réduire la

production des chaînes légères par chimiothérapie. Le pronostic étant directement déterminé par l'atteinte cardiaque, le type de traitement proposé dépend du stade de gravité initial (classification de la Mayo Clinic basée sur l'évaluation des biomarqueurs cardiaques). Pour l'amylose TTR, le traitement est en pleine évolution. Grâce à l'étude ATTR-ACT, présentée lors du dernier congrès de la société Européenne de cardiologie en 2018, le Tafamadis, un traitement qui stabilise la transthyréine et empêche son dépôt anormal dans le cœur s'avère efficace dans la réduction de la mortalité et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque des patients atteints de cardiopathies amyloïdes à transthyréine (38).

## CONCLUSION

L'analyse échographique est primordiale pour poser le diagnostic et évaluer certains éléments pronostiques de la cardiomyopathie hypertrophique. Les nouvelles techniques telles que l'étude du Strain permettent d'affiner cette étude et d'orienter le diagnostic étiologique particulièrement dans le cadre de la CMH non sarcomérique et permettre dans ce cas de pousser les investigations en vue de poser le diagnostic étiologique et proposer un traitement adapté. Tout de même, le diagnostic différentiel entre une CMH sarcomérique et les autres formes de CMH n'est pas toujours évident et repose sur un faisceau d'arguments cliniques (le terrain, les signes fonctionnels, les atteintes

## REFERENCES

- Walsh R, Buchan R, Wilk A, John S, Felkin LE, Thomson KL, et al. Defining the genetic architecture of hypertrophic cardiomyopathy: re-evaluating the role of non-sarcomeric genes. *Eur Heart J*. 7 déc 2017;38(46):3461-8.
- 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Internet]. [cité 13 févr 2019]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/35/39/2733/853385>
- Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 14 oct 2014;35(39):2733-79.
- Williams LK, Frenneaux MP, Steeds RP. Echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy diagnosis, prognosis, and role in management. *Eur J Echocardiogr*. déc 2009;10(8):iii9-14.
- Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J*. 1 mai 2007;28(10):1228-35.
- Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 26 mars 2002;105(12):1407-11.
- Dominguez F, González-López E, Padron-Barthe L, Cavero MA, Garcia-Pavia P. Role of echocardiography in the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 19 sept 2017;heartjnl-2016-310559.
- Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, Kantola I, Linhart A, Nicholls K, et al. Cardiovascular events in patients with fabry disease natural history data from the fabry registry. *J Am Coll Cardiol*. 1 mars 2011;57(9):1093-9.
- Mundigler G, Gaggl M, Heinze G, Graf S, Zehetgruber M, Lajic N, et al. The endocardial binary appearance ('binary sign') is an unreliable marker for echocardiographic detection of Fabry disease in patients with left ventricular hypertrophy. *Eur J Echocardiogr*. oct 2011;12(10):744-9.
- Graziani F, Laurito M, Pieroni M, Pennestri F, Lanza GA, Coluccia V, et al. Right Ventricular Hypertrophy, Systolic Function, and Disease Severity in Anderson-Fabry Disease: An Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr*. mars

- extinction électrique et biologiques. *Archives de Cardiologie*. 2017;106(289-91).
11. Weidemann F, Strotmann JM, Niemann M, Herrmann S, Wilke M, Beer M, et al. Heart valve involvement in Fabry cardiomyopathy. *Ultrasound Med Biol*. mai 2009;35(5):730-5.
  12. Krämer J, Niemann M, Liu D, Hu K, Machann W, Beer M, et al. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. *Eur Heart J*. juin 2013;34(21):1587-96.
  13. Labombarda F, Saloux E, Milesi G, Bienvenu B. Loss of base-to-apex circumferential strain gradient: A specific pattern of Fabry cardiomyopathy? *Echocardiography*. 1 avr 2017;34(4):504-10.
  14. Desnick R J, Blieden L C, Sharp H L, Hofschire P J, Moller J H. Cardiac valvular anomalies in Fabry disease. Clinical, morphologic, and biochemical studies. *Circulation*. 1 nov 1976;54(5):818-25.
  15. The heart in Fabry's disease: A histochemical and electron microscopic study - ScienceDirect [Internet]. [cité 30 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914969900551>
  16. Goldman ME, Cantor R, Schwartz MF, Baker M, Desnick RJ. Echocardiographic abnormalities and disease severity in Fabry's disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1 mai 1986;7(5):1157-61.
  17. Senechal M, Germain DP. Fabry disease: a functional and anatomical study of cardiac manifestations in 20 hemizygous male patients. *Clin Genet*. janv 2003;63(1):46-52.
  18. Anderson HN, Burkhart HM, Johnson JN. Septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy in Friedreich's ataxia. *Cardiol Young*. janv 2016;26(1):175-8.
  19. Payne RM, Pride PM, Babbey CM. Cardiomyopathy of Friedreich's Ataxia: Use of Mouse Models to Understand Human Disease and Guide Therapeutic Development. *Pediatr Cardiol*. mars 2011;32(3):366-78.
  20. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case L, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*. mai 2006;8(5):267-88.
  21. Arad M, Moskowitz IP, Patel VV, Ahmad F, Perez-Atayde AR, Sawyer DB, et al. Transgenic mice overexpressing mutant PRKAG2 define the cause of Wolff-Parkinson-White syndrome in glycogen storage cardiomyopathy. *Circulation*. 10 juin 2003;107(22):2850-6.
  22. Sacconi S, Wahbi K, Theodore G, Garcia J, Salvati L, Bouhour F, et al. Atrio-ventricular block requiring pacemaker in patients with late onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord*. juill 2014;24(7):648-50.
  23. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(1):10-21.
  24. Dubrey SW, Cha K, Anderson J, Chamarthi B, Reisinger J, Skinner M, et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM*. févr 1998;91(2):141-57.
  25. Sperry BW, Vranian MN, Hachamovitch R, Joshi H, McCarthy M, Ikram A, et al. Are classic predictors of voltage valid in cardiac amyloidosis? A contemporary analysis of electrocardiographic findings. *Int J Cardiol*. 1 juill 2016;214:477-81.
  26. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 1 oct 2014;114(7):1089-93.
  27. Hongo M, Yamamoto H, Kohda T, Takeda M, Kinoshita O, Uchikawa S, et al. Comparison of electrocardiographic findings in patients with AL (primary) amyloidosis and in familial amyloid polyneuropathy and anginal pain and their relation to histopathologic findings. *Am J Cardiol*. 1 avr 2000;85(7):849-53.
  28. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 20 mars 2012;30(9):989-95.
  29. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 4 avr 2017;135(14):1357-77.
  30. Koyama J, Ikeda S, Ikeda U. Echocardiographic Assessment of the Cardiac Amyloidoses. *Circulation Journal*. 2015;79(4):721-34.
  31. Bellavia D, Pellikka PA, Al-Zahrani GB, Abraham TP, Dispenzieri A, Miyazaki C, et al. Independent Predictors of Survival in Primary Systemic (AL) Amyloidosis, Including Cardiac Biomarkers and Left Ventricular Strain Imaging: An Observational Cohort Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1 juin 2010;23(6):643-52.
  32. Falk et al. - 2016 - AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis.pdf [Internet]. [cité 29 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.onlinejacc.org/content/accj/68/12/1323.full.pdf>
  33. Inciardi RM, Galderisi M, Nistri S, Santoro C, Ciccoira M, Rossi A. Echocardiographic advances in hypertrophic cardiomyopathy: Three-dimensional and strain imaging echocardiography. *Echocardiography*. 2018;35(5):716-26.
  34. Vitarelli A, Lai S, Petrucci MT, Gaudio C, Capotosto L, Mangieri E, et al. Biventricular assessment of light-chain amyloidosis using 3D speckle tracking echocardiography: Differentiation from other forms of myocardial hypertrophy. *Int J Cardiol*. 15 nov 2018;271:371-7.
  35. Nucifora G, Muser D, Morocutti G, Piccoli G, Zanuttini D, Gianfagna P, et al. Disease-specific differences of left ventricular rotational mechanics between cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 3 juill 2014;307(5):H680-8.
  36. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*. sept 2016;68(12):1323-41.
  37. Rapezzi C, Guidalotti P, Salvi F, Riva L, Perugini E. Usefulness of 99mTc-DPD scintigraphy in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 15 avr 2008;51(15):1509-10; author reply 1510.
  38. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 13 sept 2018;379(11):1007-16.