

## Bilan initial des CMH - Quoi de neuf en 2017 ?

Symposium organisé par les laboratoires SHIRE dans le cadre du congrès PARIS-ECHO 2017

### Bilan étiologique : pourquoi et comment ?

Le Professeur Philippe Charron\* a rappelé que selon les Guidelines ESC publiées en 2014<sup>1</sup>, la cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est définie par « **une augmentation de l'épaisseur des parois du ventricule gauche, qui n'est pas uniquement expliquée par les conditions de charge anormales** ». Cette définition élargie par rapport aux précédentes, sous-tend donc l'importance de la démarche étiologique qu'il développera au cours de son exposé.

Les critères diagnostiques de l'épaisseur des parois restent inchangés, fixés pour la population adulte, à  $\geq 15$  mm chez le cas index et  $\geq 13$  mm chez l'apparenté. Le bilan initial comprend le diagnostic positif, le diagnostic étiologique, l'investigation des symptômes par un interrogatoire soigneux, la stratification du risque et le conseil génétique avec bilan familial (recommandations de niveau 1 pour l'ESC). L'ensemble de ces informations va ensuite conditionner le pronostic et la prise en charge thérapeutique.

La CMH est une maladie génétique, due dans 40 à 60% des cas à une mutation des gènes codant des protéines du sarcomère. Depuis quelques années, on constate des causes génétiques, mais non sarcomériques, qui sont moins connues et donc encore sous diagnostiquées. Leur prévalence n'est pas négligeable dans la littérature. Chez l'enfant, par exemple, les causes génétiques non sarcomériques sont fréquentes (25% dans un registre nord-américain), avec une quarantaine de maladies ainsi identifiées parmi lesquelles la maladie de Pompe et la maladie de Friedrich. Chez l'adulte, la fréquence des CMH d'origine génétique, non sarcomériques est estimée entre 5 à 10%, avec comme exemple la maladie de Danon, la maladie de Fabry et l'amylose à la transthyrétine.

La démarche visant à établir un diagnostic étiologique consiste en un bilan de premier niveau avec des examens simples, mais dont les résultats doivent être interprétés avec attention afin de générer des hypothèses qui seront vérifiées par des examens de 2<sup>ème</sup> niveau. Dans les recommandations de l'ESC de 2014, on retrouve des signes d'appel sur les examens de base. Ainsi, par exemple, la présence d'un syndrome du canal carpien dans les antécédents du patient, doit faire évoquer l'amylose,

alors que la présence d'angiokératomes ou/et d'une hypohidrose doit faire penser à la maladie de Fabry. Sur l'ECG, un intervalle PR court isolé, bien que non systématique, est évocateur de maladie de Fabry.

**En échographie**, une hypertrophie homogène et concentrique doit clairement conduire à des investigations pour rechercher une surcharge en glycogène, une maladie liée à une mutation du gène PRKAG2 ou une maladie de Fabry par exemple. En échographie, le strain semble aussi être un outil intéressant dans la démarche étiologique, puisque des profils régionaux d'altération sont souvent évocateurs d'une étiologie particulière. En pratique, bien que non systématique, un profil d'altération inféro-latéral du VG doit évoquer la maladie de Fabry, une localisation basale septale est plutôt d'origine sarcomérique tandis qu'une altération circonconférentielle basale est évocatrice d'amylose cardiaque.

**En biologie**, le dosage de l'alpha-galactosidase, selon les recommandations de l'ESC, doit être préconisé de façon large et systématique dans le bilan de premier niveau, chez l'homme à partir de l'âge de 30 ans, pour dépister la maladie de Fabry.

Ainsi, les éléments de base s'accompagnent d'outils adaptés aux hypothèses soulevées pour un bilan de 2<sup>ème</sup> niveau. Philippe Charron qui est également professeur de génétique, a insisté sur l'importance actuelle des tests génétiques, dont l'ESC a fixé les recommandations au niveau 1 chez les patients ayant une CMH authentifiée et chez les apparentés du 1<sup>er</sup> degré.

Le séquençage à haut débit fait partie aujourd'hui des modalités du test génétique de routine, développé dans les centres spécialisés permettant des analyses rapides sur de larges panels de gènes et à coût réduit.

Pour illustrer son propos, le Professeur Charron a présenté quelques cas cliniques dont une maladie de Danon chez un jeune homme de 22 ans, une amylose à transthyrétine et une maladie de Fabry de découverte fortuite chez un homme de 51 ans avec un diagnostic CMH effectué pourtant depuis quelques années. Chez ce dernier patient peu symptomatique sans antécédent, l'échographie a montré une épaisseur des parois entre 15 et 17 mm et une hypertrophie concentrique et homogène, une fonction systolique normale avec une HTA normale ; sans antécédent ; avec un ECG quasi normal ; en biologie, le signe d'appel a été le niveau augmenté de créatininémie et de protéinurie. La maladie de Fabry, liée à l'X, dont le diagnostic repose sur le

dosage de l'alpha-galactosidase chez l'homme et le séquençage direct chez la femme peut se présenter sous deux formes : une atteinte plutôt cardiaque isolée dit variant cardiaque, avec une hypertrophie souvent homogène, parfois un PR court, ou une forme plus syndromique, systémique, avec des acroparesthésies, une hypohydrose, des angiokératomes ainsi que des complications comme la survenue d'AVC, l'apparition d'une insuffisance rénale progressive et des complications cardiaques.

Il est important de diagnostiquer les patients atteints de la maladie de Fabry, qui pourront bénéficier d'une prise en charge avec un traitement spécifique, l'enzymothérapie substitutive, qui prévient en bonne partie les complications. Dans une série publiée récemment, 18% de patients atteints de la maladie de Fabry ont eu recours aux stimulateurs cardiaques, une complication encore sous-estimée dans cette maladie de Fabry et pour laquelle un des facteurs prédictifs semble être le retard de diagnostic.

## Caractérisation tissulaire du myocarde par IRM

Dans la seconde partie de ce symposium, le Professeur Jean-Nicolas Dacher\*\* a insisté sur l'importance de l'IRM cardiaque dans la démarche étiologique des CMH. Grâce à son excellente résolution, cet examen permet d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic d'hypertrophie ventriculaire, d'en préciser la localisation (l'IRM est très contributive pour le diagnostic des formes apicales) et d'en évaluer le retentissement fonctionnel. L'étude de la cinétique du Gadolinium (perfusion, rehaussement tardif) permet de localiser et de quantifier la fibrose myocardique.

Les techniques de T1 et de T2 mapping de développement relativement récent, présentent un grand intérêt dans la détection de l'amylose et de la maladie de Fabry.

En effet, si le rehaussement tardif utilisé depuis de nombreuses années est robuste pour le diagnostic de la fibrose focale et semble prédictif des accidents rythmiques, les nouvelles techniques de mapping (T1 notamment) sont intéressantes pour le diagnostic des anomalies structurelles diffuses, telles que l'infiltration protéique de l'amylose ou lipidique de la maladie de Fabry.

Pour illustrer l'intérêt du mapping, Pr Dacher a présenté le **cas clinique** d'une femme d'âge moyen, présentant

une hypertrophie modérée en échographie, sans aucun autre signe d'appel. En résonance, on constate une hypertrophie homogène concentrique, avec comme seule autre anomalie, un niveau effondré du T1. Aucune autre atteinte systémique n'était présente. La recherche de la mutation du gène GLA a confirmé une maladie de Fabry. L'étude familiale a identifié un T1 bas également chez un ascendant de la patiente aux antécédents d'AVC.

Le Professeur Dacher coordonne, en tant qu'investigateur principal, une étude multicentrique (MyFabT1) dont le but est de suivre les patients atteints de maladie de Fabry, afin d'observer d'éventuelles modifications à l'échelle longitudinale des paramètres en IRM.

En conclusion, le Professeur Dacher souligne l'importance de réaliser au moins une IRM chez les patients avec une hypertrophie myocardique quelle que soit l'étiologie, dans la recherche de diagnostics différentiels ou pour écarter une CMH.

\*Centre de référence pour les maladies cardiaques héréditaires, Université de Versailles Saint Quentin / Hôpital Ambroise Paré, Boulogne Billancourt et Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris

\*\*Imagerie cardiaque, Radiologie, CHU Charles Nicolle, Rouen

1. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic. *European Heart Journal* (2014) 35, 2733–2779 cardiomyopathy



Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par SHIRE. Ces données seront utilisées par Shire France et ses sociétés affiliées pour l'exercice de leurs activités ainsi que pour la mise en oeuvre des obligations de transparence. Elles peuvent être également transférées à des prestataires ainsi qu'aux instances ordinaires et à toute instance habilitée à les recevoir. Certaines données peuvent être transmises à des destinataires ou des prestataires habilités situés en dehors de l'Union Européenne, Shire mettant alors en oeuvre des mesures appropriées pour garantir un niveau de protection adéquat. Vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en vous adressant au Pharmacien Responsable, SHIRE FRANCE, 112 Avenue Kléber, 75116 Paris. Vous pouvez par ailleurs, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant – sauf dans le cas où ces données sont utilisées dans le cadre des obligations de SHIRE en matière de transparence tel que prévu à l'article L.1453-1 du Code de la santé publique

Shire France 112 avenue Kléber 75116 Paris

Tel : 01 40 67 33 00 - Fax : 01 42 56 47 50

Information Médicale : MedinfoEMEA@shire.com