

Mise au point d'une hypertrophie ventriculaire gauche : comment en identifier la cause ?

Left ventricular hypertrophy : how to identify the cause ?

A. Bondue

Département de Cardiologie, Hôpital Erasme, ULB

RESUME

L'hypertrophie ventriculaire gauche est une manifestation clinique fréquente dont la prévalence augmente avec l'âge. Elle est définie par une majoration de la masse ventriculaire gauche et constitue un facteur de risque d'événements cardiovasculaires et de décès. L'hypertrophie ventri-culaire gauche peut être secondaire à une majoration de la postcharge ventriculaire gauche en pression ou en volume, comme elle peut être liée à la présence d'une cardiomyopathie, d'une maladie infiltrative ou métabolique. Alors que les étiologies en sont multiples, l'avènement de nouvelles techniques d'imagerie et l'accessibilité accrue à la génétique permettent d'affiner l'identification des causes sous-jacentes, diminuant le recours à des biopsies myocardiques. Cet article décrit les nouvelles avancées diagnostiques pour la mise au point des hypertrophies ventriculaires gauches, soulignant le rôle de l'imagerie cardiaque multimodale.

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 227-36

ABSTRACT

Left ventricular hypertrophy (LVH) is defined by an increase in left ventricular mass. LVH can be adaptive and related to an increase in left ventricular pressure or volume load, or can be related to a primary myocardial disease including sarcomeric, inflammatory or infiltrative disorders. The prevalence of left ventricular hypertrophy increases with age, and its presence is a risk factor for cardiovascular events and death. Recognizing the exact condition underlying LVH is a key step to provide an optimal medical management of those patients, including risk stratification, prognosis and treatment. By the use of multimodal imaging, by the appropriate use of genetics, and by considering clinical, electrical and biological red flags, the identification of the underlying disease becomes more and more achievable in the clinics, without the need for a myocardial biopsy. This review describes the recent diagnostic advances for the medical management of left ventricular hypertrophy.

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 227-36

Key words : left ventricular hypertrophy, echocardiography, heart magnetic resonance imaging, isotopic heart imaging

HYPERTROPHIE VENTRICULAIRE GAUCHE : DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE

L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) est définie par une augmentation de la masse ventriculaire gauche, laquelle comprend la masse des cardiomyocytes, mais aussi celle du tissu interstitiel dont les cellules qui le composent^{1,2}. Sa prévalence échocardiographique est importante et se chiffre à 35-

40 % chez des patients hypertendus, prévalence qui augmente avec l'âge, le degré de sévérité de l'hypertension et la présence éventuelle d'un excès pondéral³. Le développement d'une HVG est longtemps asymptomatique, puis elle se manifeste par de l'insuffisance cardiaque (avec une dysfonction diastolique ou systolique dans les stades avancés), par des arythmies, ou plus rarement par des douleurs thoraciques ou des syncopes. Un des défis pour les

cliniciens sera d'en détecter l'apparition précoce (avant la survenue de complications) et d'en définir la cause sous-jacente, permettant ainsi d'éviter des événements cardiovasculaires. Aujourd'hui, l'HVG est reconnue comme un facteur de risque indépendant d'événements cardiovasculaires^{4,5} et sa présence péjore le pronostic de nombreuses affections¹. Détecter une hypertrophie ventriculaire gauche et grader son importance sont des éléments déterminants dans la prise en charge du patient.

Plusieurs examens sont à notre disposition pour détecter et évaluer une HVG^{5,6}. Parmi ceux-ci, l'échocardiographie joue un rôle central de par son accessibilité, son caractère non irradiant et son coût limité. Sur base des normes échocardiographiques obtenues par la méthode linéaire, on définit une hypertrophie ventriculaire gauche par une masse ventriculaire gauche excédant 95 g/m² chez les femmes et 115 g/m² chez les hommes^{1,2}. Une évaluation complète comprendra non seulement le calcul de la masse ventriculaire gauche, mais également une évaluation de la géométrie du ventricule et en particulier le calcul de l'épaisseur relative des parois ventriculaires par rapport au diamètre du ventricule (figure 1)². On distinguera ainsi les hypertrophies concentriques (forme la plus fréquente - masse ventriculaire gauche augmentée et index d'épaisseur relative des parois > 0,4), du remodelage concentrique (stade précoce de nombreuses affections - altération de l'indice d'épaisseur relative mais masse ventriculaire préservée) et de l'hypertrophie excentrique (dans laquelle la masse est augmentée mais l'indice d'épaisseur relative est conservé suite à la dilatation associée du ventricule) (figure 1).

Évaluer la répartition de l'hypertrophie du ventricule sera également un élément clé dans l'approche diagnostique (permettant de distinguer les hypertrophies asymétriques des symétriques ; ou les focales des diffuses)⁷. Aussi, la présence éventuelle d'une hypertrophie associée du ventricule droit ou d'une anomalie de l'échogénicité du myocarde seront des éléments importants à identifier. Pour ce faire, un examen complet devra étudier systématiquement l'ensemble des structures cardiaques, ce qui est obtenu par la multiplication des plans échocardiographiques^{1,2}.

PRINCIPALES CAUSES D'HYPERTROPHIE VENTRICULAIRE GAUCHE

Les étiologies des HVG sont multiples^{8,9}. Une HVG peut être secondaire à une majoration de la charge en pression ou en volume du ventricule gauche, ce qui en constitue la cause principale. Par ailleurs, une HVG peut aussi être le fait d'une maladie du myocarde (ou cardiomyopathie), groupe incluant les maladies sarcomériques, les maladies infiltratives, les maladies mitochondriales ou métaboliques et les maladies neuromusculaires⁹.

L'hypertrophie ventriculaire gauche secondaire

On retrouve dans cette catégorie l'énorme groupe des patients souffrant d'hypertension artérielle, les patients porteurs de valvulopathies (sténose aortique - surcharge en pression ; insuffisance aortique ou mitrale - surcharge en volume) et les cœurs de sportifs qui à force d'entraînements répétés et réguliers, finissent par s'hypertrophier et se dilater légèrement (figure 2). La mise en évidence d'une hypertrophie

	Masse ventriculaire gauche < 95 g/m ² (femmes) < 115 g/m ² (hommes)	Masse ventriculaire gauche > 95 g/m ² (femmes) > 115 g/m ² (hommes)
Index d'épaisseur relative > 0,42	Remodelage concentrique 	Hypertrophie concentrique 
Index d'épaisseur relative < 0,42	Normal 	Hypertrophie excentrique 

Figure 1 : Classification des hypertrophies ventriculaires gauches selon la masse myocardique et l'épaisseur relative des parois. Index d'épaisseur relative = (2 × épaisseur de la paroi postérieure / diamètre télé-diastolique du ventricule gauche). Adapté de Lang et al.

ventriculaire constitue un facteur de risque important qu'il sera nécessaire de considérer dans la décision thérapeutique : pour un patient hypertendu, la mise en évidence d'une HVG, ou d'une dilatation de la racine aortique indiquera une hypertension relativement importante et installée depuis un certain temps, justifiant la prescription d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou d'antagonistes du récepteur à l'angiotensine (sartans)^{1,10}. Aussi pour les patients valvulaires, le degré d'hypertrophie est un élément déterminant dans l'évaluation de la sévérité de la valvulopathie, reflet également du degré de remodelage et de fibrose du ventricule¹¹. Chez les sportifs de haut niveau, les cavités cardiaques sont typiquement de relativement grande taille, avec un certain degré d'hypertrophie dépendant des conditions de charge. Cette hypertrophie des sportifs est typiquement réversible à l'arrêt du sport intense et ne s'accompagne en général pas de dysfonction ventriculaire gauche (à l'inverse des autres entités)¹².

Les cardiomyopathies

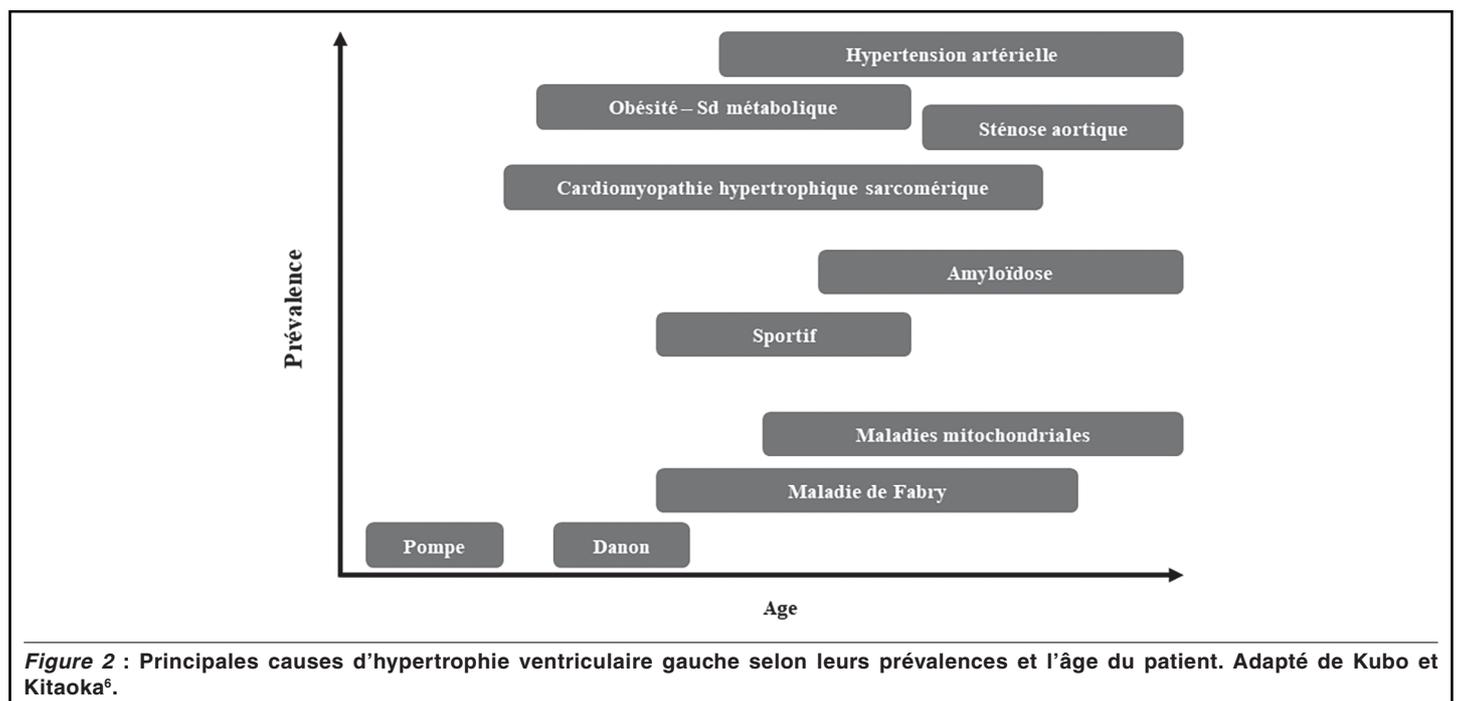
Les cardiomyopathies se définissent par la présence d'une anomalie de structure et de fonction du myocarde en l'absence de maladie coronaire, d'hypertension artérielle, de maladie valvulaire ou de cardiopathie congénitale susceptible de rendre compte du degré de dysfonction ventriculaire observé¹³. Elles se classifient principalement sur base de la morphologie des ventricules et/ou de la présence de manifestations rythmiques. On distingue ainsi les cardiomyopathies hypertrophiques, dilatées, de non-compaction ou arythmogènes¹³. Le sous-groupe des cardiomyopathies hypertrophiques en constitue le principal et se définit par la présence d'une augmentation de la masse ventriculaire gauche en l'absence d'anomalie des conditions de charge⁹. Par la présence de nombreux chevauchements entre les différentes cardiomyopathies, notamment sur le plan

morphologique (une hypertrophique pouvant évoluer vers une dilatée ou se présenter avec une trabéculatation marquée)¹⁴, l'usage de ce système de classification basé exclusivement sur la morphologie des ventricules présente de nombreuses limites. Il est néanmoins le système de classification le plus utilisé de par sa simplicité. Compte tenu que la morphologie n'est pas le seul élément déterminant d'une cardiomyopathie, d'autres systèmes de classification ont donc été proposés : ces nouvelles approches permettent d'affiner considérablement la classification des cardiomyopathies et en particulier de mieux rendre compte de l'importante hétérogénéité de chacun des sous-groupes. Un tel exemple nous est fourni par la classification MOGES intégrant la morphologie (M), le type d'organe atteint (O), les déterminants génétiques (G), une éventuelle étiologie spécifique (E) et le statut fonctionnel et l'évolution (S)^{15,16}. Cette classification, bien que plus complexe, est un outil de plus en plus utilisé tant en clinique qu'en recherche¹⁷.

D'après les dernières recommandations de la société européenne de cardiologie, toute maladie entraînant une hypertrophie du ventricule gauche en l'absence de conditions anormales de charge doit être classée comme une cardiomyopathie hypertrophique⁹. Cette définition permet d'englober dans cette entité différentes maladies, dont les maladies sarcomériques, les maladies mitochondriales, les maladies neuromusculaires, les maladies infiltratives ou inflammatoires, les maladies endocriniennes, les hypertrophies iatrogènes et les formes syndromiques⁹.

Les maladies sarcomériques

Les maladies sarcomériques représentent environ 60 % des hypertrophies non expliquées par une augmentation de charge et leur prévalence pourrait s'élever à 1/500 d'après les dernières séries. Par définition, les myopathies sarcomériques sont



secondaires à la présence de mutations dans les gènes sarcomériques ou des protéines adaptatives. Elles se transmettent principalement selon un mode autosomal dominant. Elles sont liées à la présence de mutations dans plus de 20 gènes, dont les 4 principaux (*MYBPC3*, *MYH7*, *TNNT2* et *TNNI3*) rendent compte d'environ 60 % des cas^{18,19}. Sur le plan histologique, elles se caractérisent par une hypertrophie des cardiomyocytes, une désorganisation du tissu myocardique (" *cardiac disarray* "), accompagnée de fibrose, le tout contribuant à l'épaississement des parois. L'hypertrophie est fréquemment asymétrique et septale (le plus souvent) ou apicale (cœur en " as de pique "), mais des hypertrophies plus diffuses ou des formes pseudo-tumorales peuvent se rencontrer¹⁸. L'ECG peut montrer une hypertrophie ventriculaire gauche électrique avec des altérations de la repolarisation plus ou moins marquées selon l'étiologie sous-jacente et la localisation des zones hypertrophiées. Leur évolution clinique est extrêmement variable, pouvant être relativement bénigne ou plus agressive, donnant lieu alors à de l'insuffisance cardiaque, des manifestations rythmiques (supraventriculaires et ventriculaires), de l'obstruction au sein du ventricule gauche (avec de nombreux problèmes associés, tels qu'une régurgitation mitrale secondaire mitrale) et des morts subites⁹. Dans la prise en charge de ces patients, la détection précoce de ces complications (en particulier de l'obstruction, y compris par la réalisation d'échocardiographie d'effort) et la stratification du risque de mort subite nécessitent une attention particulière⁹. Alors que les recommandations européennes diffèrent des américaines dans la manière dont le risque de mort subite est calculé (avec un rôle plus important donné à la quantification de la fibrose myocardique évaluée en résonance pour les recommandations américaines)^{9,20,21}, la stratification du risque de mort subite en prévention primaire reste une tâche difficile en clinique qui doit intégrer les différentes données morphologiques de la cardiomyopathie, le niveau d'obstruction, l'histoire clinique du patient (syncopes), la présence d'arythmies, la taille de l'oreillette gauche et l'histoire familiale. A ce jour, identifier une mutation dans un des gènes sarcomériques permet de confirmer le diagnostic de maladie sarcomérique chez environ 60 % des patients, faisant du conseil génétique un élément clé dans la prise en charge de ces patients⁹. Au-delà du patient lui-même, l'obtention d'un résultat génétique va permettre une approche " en cascade " chez les proches, permettant d'identifier les proches à risque et justifiant un suivi régulier^{22,23}. Cette démarche génétique est actuellement recommandée dans l'évaluation des patients présentant une hypertrophie ventriculaire gauche sévère suspecte de cardiomyopathie et l'obtention d'un résultat sera d'autant plus relevant que la maladie est agressive et qu'il existe de nombreux proches à risque⁹. Par ailleurs, de plus en plus d'évidences montrent que l'identification d'une mutation chez un patient augmente le risque d'apparition de la cardiomyopathie en bas âge, ainsi que le risque rythmique et le risque d'insuffisance cardiaque sévère²⁴. Il est donc probable qu'à l'avenir nous verrons la génétique entrer dans les algorithmes de stratification

de risque et de prise en charge de ces patients.

L'amyloïdose et les maladies inflammatoires

L'amyloïdose cardiaque résulte d'une infiltration progressive du tissu myocardique par des dépôts protéiques, dont l'accumulation peut être localisée ou systémique^{25,26}. Elle se caractérise sur le plan morphologique par une hypertrophie ventriculaire gauche diffuse, concentrique, progressive, parfois importante et fréquemment associée à un certain degré d'hypertrophie du ventricule droit et du septum interatrial. L'échogénicité du myocarde apparaît augmentée, bien que ce critère soit peu spécifique et fort dépendant des réglages de l'échographe. Typiquement, la déformation myocardique est fortement altérée dans les segments basaux, épargnant l'apex et donnant une image en " donut " en imagerie de déformation^{27,28}. L'électro-cardiogramme montre (sans que ces signes ne soient constants ou spécifiques) un microvoltage périphérique, des troubles de conduction et/ou des ondes de pseudonécrose. Les manifestations systémiques sont fréquentes et associent une atteinte rénale, une neuropathie (menant à une dysautonomie), un diabète et parfois des atteintes hépatiques²⁵.

La forme la plus fréquente d'amyloïdose cardiaque est liée à la présence de dépôts de chaînes légères d'immunoglobulines (amyloïdose AL - représentant environ 70 % des cas d'amyloïdose cardiaque, en cas de dyscrasie plasmatique sanguine (MGUS ou myélome multiple)²⁵. L'atteinte cardiaque est parfois focalisée au niveau des oreillettes donnant préférentiellement un tableau rythmique auriculaire. L'âge moyen du diagnostic est de 65-70 ans et l'on retrouve des atteintes rénales chez environ 50 % des patients, avec parfois des atteintes neurologiques et hépatiques. Les éléments diagnostiques les plus caractéristiques sont, outre la mise en évidence d'une paraprotéine sanguine et urinaire, une plasmocytose médullaire, d'éventuelles lésions cutanées purpuriques et une hypertrophie gingivale et linguale. Outre leur accumulation entraînant une altération plus ou moins sévère de la fonction diastolique, les immunoglobulines déposées dans le myocarde présentent dans certains cas une toxicité directe pour les myocytes, favorisant une dysfonction systolique. Dans la mise au point d'une amyloïdose AL, une attention particulière sera donnée aux dosages de BNP et de Troponine, éléments clés dans le pronostic des patients (classification de la Mayo Clinic - stades 1 à 4)^{25,29}.

L'amyloïdose cardiaque peut aussi être liée au dépôt de transthyrétine (TTR), protéine transportant les hormones thyroïdiennes^{25,30}. De par sa solubilité limitée, cette protéine produite par le foie a tendance à se déposer dans le tissu myocardique et dans les nerfs périphériques, étant responsable alors de l'amyloïdose " sénile ". Cette dernière forme représente environ 10 % des amyloïdoses cardiaques, survenant typiquement chez des sujets " agés " ²⁵. Typiquement, l'hypertrophie peut être très importante avec une épaisseur septale dépassant 20 mm. Dans certains cas

(environ 5 % des amyloïdoses cardiaques), ces dépôts de protéine TTR peuvent être accélérés par la présence de mutations dans le gène TTR, diminuant la solubilité des tétramères de cette protéine et menant à sa déposition précoce. Cette forme d'amyloïdose est la forme " familiale " d'amyloïdose, également parfois appelée " amyloïdose portugaise " de par sa prévalence plus élevée dans cette population et chez les sujets d'origine africaine, notamment les afro-américains. Plusieurs mutations peuvent être retrouvées dans le gène TTR entraînant une altération de solubilité plus ou moins prononcée dans le tissu myocardique et/ou les nerfs périphériques, donnant préférentiellement des atteintes cardiaques (amyloïdose cardiaque familiale ou FAC en anglais) ou neurologiques périphériques (polyneuropathie familiale liée à la protéine TTR ou FAP en anglais) ou mixtes. L'association d'une importante hypertrophie, d'une neuropathie, d'un canal carpien et/ou d'une histoire familiale d'une affection de ce type doit faire rechercher cette forme d'amyloïdose et doit inciter à séquencer le gène TTR. De manière quasi caractéristique, les traceurs scintigraphiques osseux phosphatés tels qu'utilisés pour une scintigraphie osseuse (^{99m}Tc-DPD) fixent la protéine TTR déposée dans le tissu myocardique, donnant une image caractéristique pour l'amyloïdose cardiaque TTR^{26,31}. Reconnaître cette entité précocement est d'autant plus important à ce jour qu'il existe des molécules permettant d'améliorer la solubilité des multimères de protéine TTR (en exemple le tafamidis), entraînant une amélioration du devenir de ces patients³². Bien que la transplantation hépatique soit encore largement utilisée à ce jour pour bloquer la production de protéine TTR, de nouvelles molécules visant à inhiber la production de la protéine TTR sont actuellement en cours de développement, ouvrant de nouvelles perspectives pour la prise en charge de ces patients.

Enfin, l'amyloïdose peut être secondaire à l'accumulation de protéine amyloïde A (SAA) en cas de maladie inflammatoire chronique^{25,26}. Dans cette forme d'amyloïdose, l'atteinte systémique est à l'avant plan, mais une atteinte cardiaque peut se rencontrer.

Dans les myocardites, l'infiltrat inflammatoire et l'œdème peuvent être relativement marqués, pouvant donner dans certains cas (en général en phase aiguë) une hypertrophie parfois prononcée. Ces phénomènes sont en général transitoires. Dans ce cas, la recherche de signes infectieux cliniques et la mise en évidence d'altérations biologiques (majoration des CK et des Troponines) jouent un rôle clé dans la suspicion diagnostique. L'IRM cardiaque occupe un rôle central permettant de démontrer la présence d'un œdème tissulaire et/ou des zones de fibrose en phase chronique³³. Dans la mise au point des myocardites, la biopsie garde encore une place significative, en particulier en présence d'une dysfonction ventriculaire prononcée, d'un état de choc cardiogénique ou dans les maladies inflammatoires chroniques à la recherche de stigmates d'auto-immunité³³.

Maladie de Fabry et autres maladies métaboliques

Plusieurs maladies métaboliques peuvent être associées à la survenue d'une HVG et la plupart d'entre elles sont transmises selon un mode récessif ou liées au chromosome X⁹. Parmi ces dernières, la maladie de Fabry est une sphingolipidose liée au déficit d'activité alpha-galactosidase lysosomiale (GLA) menant à une accumulation de glycosphingolipides dans de nombreux organes, dont les principaux tissus cibles sont le cœur, le système nerveux central (lésions de la substance blanche, AVC), le système nerveux périphérique (polyneuropathie, acrosyndrome douloureux), les reins (glomérulopathie entraînant une protéinurie et une insuffisance rénale), la peau (angiokératomes, dyshidrose), mais aussi les yeux (cornée verticillée) et le système digestif (douleur abdominale et troubles fonctionnels)^{34,35}. Le degré d'atteinte de chacun des organes cibles est variable et dépend en partie du niveau résiduel d'activité enzymatique en présence d'une mutation. En particulier, dans les variants à activité résiduelle, une atteinte préférentiellement cardiaque et souvent plus tardive (vers la quarantaine) peut se rencontrer, faisant de la maladie de Fabry un élément important dans le diagnostic différentiel d'une HVG inexplicée. Chez les adultes, il est actuellement admis que la maladie de Fabry peut être retrouvée jusque dans 0,5-3 % des HVG inexplicées³⁴. L'atteinte cardiaque touche directement les cardiomyocytes, mais aussi les fibroblastes valvulaires et les cellules endothéliales, donnant outre l'HVG un spectre de manifestations incluant des dysfonctions valvulaires (en particulier mitrales) et des événements cardiovasculaires aigus (tel un syndrome coronarien aigu). Des arythmies et des anomalies de conduction peuvent être également rencontrées. Un élément suggestif d'une maladie de Fabry est l'existence d'une onde P de courte durée et d'un raccourcissement de l'intervalle PR, qui associés à une HVG doivent faire évoquer ce diagnostic. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une activité enzymatique anormale chez l'homme (suivi d'une confirmation par séquençage du gène pour identifier la mutation) ; chez les femmes, l'existence d'une activité enzymatique compensatrice normale apportée par l'autre X ne permet pas d'utiliser efficacement les tests enzymatiques comme test de dépistage ; dans ce cas on aura recours d'emblée au séquençage du gène GLA et/ou au dosage du LysoGb3 en spectrométrie de masse³⁴. En imagerie, une caractéristique de la maladie de Fabry est l'existence d'une atteinte préférentielle de la région postéro-latérale, laquelle peut se détecter en échocardiographie, mais aussi en IRM cardiaque. L'altération du signal de T1 *mapping* en résonance est aussi caractéristique faisant de l'IRM cardiaque un examen clé dans l'évaluation de ces patients. Aussi, la mise en évidence des manifestations systémiques (atteinte rénale, protéinurie, cornée verticillée, polyneuropathie et lésions de la substance blanche) sont des éléments déterminants dans la présomption diagnostique.

D'autres maladies métaboliques héréditaires peuvent également être associées à la présence d'une

HVG⁹. Une maladie de Pompe doit systématiquement être exclue en présence d'une HVG chez des enfants en bas âge. En cas d'association d'une HVG avec un phénomène de pré-excitation lié à la présence d'une ou de plusieurs voies accessoires (ou d'une histoire familiale de pré-excitation et d'HVG), une mutation PRKGA2 doit être recherchée. Enfin la maladie de Danon (à transmission liée à l'X récessive) doit également faire l'objet d'une attention particulière, celle-ci pouvant mener à de l'insuffisance cardiaque sévère et étant une des rares maladies métaboliques pouvant récidiver sur un greffon cardiaque⁹.

Autres affections

Dans le vaste diagnostic différentiel d'une HVG, il faut veiller à ne pas rater une maladie neuromusculaire. En dehors de la maladie de Friedreich et de la maladie de Pompe précitée où l'HVG est une manifestation fréquente et parfois à l'avant plan en clinique, l'hypertrophie est relativement plus rare dans la plupart des autres maladies neuromusculaires⁹. Néanmoins, certaines dystrophies musculaires, certaines myopathies héréditaires (telles que les myopathies liées à la Némaline ; ou les desminopathies – cas particulier où les troubles de conduction auriculo-ventriculaires (AV) sont fréquents et la physiologie fortement " restrictive ") et certaines maladies mitochondriales peuvent être associée à de l'hypertrophie cardiaque^{36,37}. Il convient d'être attentif à l'existence d'une telle maladie neuromusculaire ou mitochondriale; et la présence d'une faiblesse musculaire périphérique, de crampes, ou d'une instabilité ou trouble de la coordination doit être recherchée lors de la mise au point d'une HVG.

Enfin, certaines maladies endocriniennes (dont le diabète gestationnel, le phéochromocytome et l'acromégalie) sont fréquemment associées à un certain degré d'hypertrophie myocardique et le traitement de l'affection sous-jacente permet bien souvent de la résoudre. Aussi, il convient de se rappeler que certaines molécules ont pour effet secondaire le développement d'une HVG (tacrolimus, hydrochloroquine et stéroïdes) et qu'il existe par ailleurs des syndromes polymalformatifs favorisant le développement d'une HVG (syndrome de Noonan – maladie de la voie RAS/MAPK, le syndrome de LEOPARD et le syndrome de Costello)⁹.

Globalement et de nos jours, en dépit d'une mise au point exhaustive, 30 % des HVG restent inexplicables.

SIGNES D'ALERTE DANS LA MISE AU POINT D'UNE HYPERTROPHIE VENTRICULAIRE GAUCHE

L'anamnèse et l'examen clinique

Comme illustré dans la figure 2, l'âge est un élément clé à considérer dans la mise au point d'une HVG. Un âge avancé met sur la piste d'une origine hypertensive ou valvulaire, voire infiltrative; alors que chez des jeunes enfants, la mise en évidence d'une

HVG est plus en faveur d'une maladie métabolique ou de l'existence d'une cardiomyopathie.

Une attention particulière sera également apportée à l'histoire familiale^{9,22,23}. Bien que l'absence d'histoire familiale ne permette pas d'exclure une affection héréditaire, il existe fréquemment une histoire familiale suggestive d'une affection héréditaire. Un arbre généalogique sur trois générations doit idéalement être construit et parfois un screening clinique et échocardiographique doit être organisé, permettant de détecter des formes sub-cliniques éventuelles et de renforcer ou d'infirmier l'hypothèse d'une affection héréditaire³⁸. Un tel arbre généalogique permet bien souvent d'identifier des maladies autosomales dominantes dont la pénétrance est relativement élevée (telles la plupart des maladies sarcomériques) ou des maladies liées aux chromosomes sexuels (telle la maladie de Fabry). Une maladie récessive sera suspectée en cas d'absence d'atteinte des parents du cas index et en présence d'un certain degré de consanguinité. Les maladies mitochondriales sont en général transmises par la mère aux enfants des deux sexes (transmission matrilineale), bien que des formes autosomales existent aussi.

L'anamnèse et l'examen physique jouent également un rôle clé dans la recherche de symptômes et signes associés en faveur de diagnostics spécifiques (ex : maladies neuromusculaires, faiblesse, déficits neurologiques, troubles sensitifs ou difficultés d'apprentissage...)⁹. Une attention particulière sera portée à l'existence d'une hypertension artérielle. La survenue éventuelle de syncopes, en particulier après l'effort, fera évoquer des arythmies ou une obstruction. Les palpitations seront également recherchées et la dyspnée évaluée. Des lésions cutanées (lentigines - LEOPARD, angiokératome - Fabry) ou une histoire de canal carpien (amyloïdose) doivent être recherchées. Les douleurs thoraciques doivent être évaluées et témoignent souvent d'une ischémie sous-endocardique en cas d'HVG sévère, comme elles peuvent révéler une maladie coronaire associée. La dyspnée, manifestation principale de l'insuffisance cardiaque, fera l'objet d'une attention particulière et sera gradée selon l'échelle NYHA et quantifiée par la réalisation d'une ergospirométrie. Le coeur de sportif constitue un cas particulier où l'anamnèse joue un rôle clé par l'évaluation des habitudes sportives.

La biologie et les analyses urinaires

La biologie et les analyses urinaires, en particulier l'évaluation de la fonction urinaire et de la protéinurie, sont des examens complémentaires de choix dans la mise au point d'une HVG⁹. L'existence d'une altération de la fonction rénale et d'une protéinurie associée mettra sur la piste d'une glomérulosclérose dans le cas cadre d'une hypertension artérielle, mais aussi d'une amyloïdose, d'une maladie de Fabry ou d'une affection mitochondriale. L'électrophorèse des protéines plasmatiques sera un élément déterminant en cas de

suspicion d'amyloïdose, à la recherche d'une dyscrasie plasmatique. Une altération des tests hépatiques ou de la régulation de la glycémie feront évoquer une maladie métabolique ou une maladie mitochondriale. Une élévation chronique des CK orientera vers une maladie neuromusculaire (dystrophinopathie, laminopathies) ou vers une maladie mitochondriale.

L'électrocardiogramme

Bien qu'un électrocardiogramme soit réalisé chez quasi tout patient présentant une HVG, sa lecture est souvent trop rapide, se contentant d'évaluer le rythme et mesurant la présence d'une éventuelle HVG électrique et de troubles de la repolarisation. Néanmoins, une analyse plus fine de l'ECG va permettre bien souvent de révéler des pistes intéressantes pour le diagnostic différentiel⁹. Ainsi, la mise en évidence d'un intervalle PR court mettra sur la piste d'une maladie de Fabry, d'une maladie de surcharge (Pompe, PRKGA2 – associant une pré-excitation par voie accessoire, ou maladie de Danon) ou d'une maladie mitochondriale (MELAS, MERFF) ; à l'inverse la mise en évidence d'un trouble de conduction auriculo-ventriculaire plaidera en faveur d'une amyloïdose, d'une éventuelle maladie de Fabry, d'une maladie mitochondriale ou d'une desminopathie. Une hypertrophie électrique sévère se rencontre dans la maladie de Pompe et dans la maladie de Danon ; à l'inverse, un microvoltage périphérique ou l'existence d'ondes de pseudonécrose feront évoquer une amyloïdose cardiaque. Enfin, une élévation du ST concave dans les dérivations latérales, accompagnée d'ondes T négatives (mimant un STEMI) peut se rencontrer dans les hypertrophies apicales. Fort de ceci, l'électrocardiogramme constitue un examen très informatif dans la mise au point d'une hypertrophie ventriculaire et sa simplicité d'accès et sa capacité d'identifier certaines étiologies spécifiques en font un examen qui mérite une attention particulière dans la mise au point d'une HVG.

L'échocardiographie cardiaque

Au-delà de son rôle clé dans l'identification et la quantification de l'HVG, l'échocardiographie joue un rôle de plus en plus important dans le diagnostic différentiel des HVG. En effet, par les possibilités actuelles de suivre la déformation locale du myocarde (imagerie de déformation ou " *speckle tracking* " en anglais), les cardiologues ont accès à des données sur la fonction ventriculaire locale, permettant d'identifier des altérations précoces de la fonction du ventricule gauche, mais aussi d'en étudier les caractéristiques régionales^{27,28}. De manière intéressante, certaines affections responsables d'hypertrophie ventriculaire gauche touchent préférentiellement certaines régions du ventricule gauche, donnant des profils de déformation plus ou moins caractéristiques et orientant le diagnostic différentiel. Ainsi, l'amyloïdose cardiaque donne une altération du raccourcissement longitudinal du cœur (fonction longitudinale) touchant principalement les segments basaux et épargnant l'apex

(donnant un aspect en " donut ")^{27,28}. Les maladies sarcomériques donnent des altérations de la fonction longitudinale préférentiellement dans les régions hypertrophiées. La maladie de Fabry se caractérise par une altération plus prononcée de la région postérolatérale et le cœur d'athlète ne présente pas d'altération de la fonction longitudinale, étant en fait un cœur parfaitement fonctionnel mais adapté à la pratique d'efforts intenses. Avec ces éléments, l'échocardiographie abordera efficacement le diagnostic d'une HVG. Outre une certaine expertise du cardiologue, cette technique nécessite une excellente échogénicité du patient et l'utilisation d'un matériel de qualité, ce qui en limite parfois l'accessibilité et la fiabilité.

La résonance magnétique cardiaque

Contournant ces difficultés techniques liées notamment à la qualité acoustique du malade, mais aussi permettant une imagerie des deux ventricules, l'imagerie par résonance magnétique cardiaque occupe une place de choix dans la mise au point d'une HVG et doit être proposée à tout patient^{9,39}. L'IRM cardiaque permet de caractériser de manière précise la morphologie, la fonction et les caractéristiques tissulaires du myocarde dont la fibrose, sans avoir recours à des radiations ionisantes ou à une biopsie⁴⁰. De longue date, couplant l'IRM à une injection de gadolinium, les imageurs cardiaques peuvent définir la morphologie et la fonction des ventricules, préciser l'anatomie du système cardiovasculaire et quantifier les zones de fibrose intra-myocardique, dont la localisation joue un rôle clé dans le diagnostic différentiel des HVG mais aussi dans la stratification du risque rythmique⁴⁰. Ainsi, la mise en évidence d'un rehaussement anormal sous épicaudique plaidera en faveur d'une myocardite aigue, un rehaussement sous-endocardique pour une ischémie myocardique et un rehaussement médio-ventriculaire pour une cardiomyopathie. Des lésions plurifocales plaideront pour une maladie multifocale et à poussées successives telle une sarcoïdose, une atteinte préférentiellement postérolatérale pour une maladie de Fabry. Un aspect tigré du rehaussement tardif peut aussi se rencontrer dans l'amyloïdose⁴⁰.

De nos jours, en étudiant la cinétique de la relaxation T1 par des séquences spécifiques (ex : *MOLLI/Look-looker* ou plus communément " *T1-mapping* "), on arrive à quantifier des profils directement liés aux caractéristiques intrinsèques du tissu myocardique et en détecter des altérations précoces⁴⁰. Réalisées sans et avec injection de gadolinium, ces acquisitions permettent de caractériser finement le tissu myocardique et d'en mesurer le contenu en eau pour l'espace extracellulaire, faisant évoquer que l'IRM pourrait apporter autant d'éléments relevant qu'une biopsie dans le diagnostic différentiel des causes d'HVG⁴⁰. Globalement, il ressort de ces techniques des données de cartographie de signaux du myocarde, permettant d'identifier des patterns suggestifs de certaines étiologies. L'utilisation de cette technique est d'ores et déjà recommandée, notamment pour stratifier

Les nouvelles techniques d'IRM permettent par ailleurs d'étudier la tension des fibres myocardiques et d'appréhender la désorganisation du tissu myocardique (*CMR diffusion tensor imaging*). Ces techniques sont en développement⁴².

L'imagerie nucléaire

Dans la mise au point d'une hypertrophie ventriculaire gauche, l'imagerie nucléaire (utilisant des traceurs isotopiques) n'est en général que peu utilisée, en dehors de la recherche éventuelle d'ischémie par SPECT ou pour la recherche d'une activité métabolique anormale en cas de sarcoïdose^{26,31,39}. L'imagerie nucléaire utilisant des marqueurs phosphatés occupe cependant une place intéressante. En effet, la fixation d'un traceur phosphaté (^{99m}Tc-DPD) en présence d'une HVG marquée permettra d'évoquer un diagnostic d'amyloïdose TTR^{31,39}. Aussi, de nouvelles techniques couplant l'imagerie par résonance et par PET (*Positron emission tomography*) sont en cours de développement, laissant entrevoir un rôle grandissant pour l'imagerie nucléaire dans la mise au point et la prise en charge des cardiomyopathies³⁹.

Le conseil génétique

Le conseil génétique est un processus par lequel un patient souffrant d'une maladie potentiellement héréditaire bénéficie d'une information concernant cette maladie, dont sa nature, les mécanismes sous-jacents et les déterminants identifiables. Par l'accumulation des connaissances, la génétique cardiaque permet de rencontrer un objectif diagnostique, pronostique et de stratification de risque pour la mise au point d'une HVG^{22,23,38}. Le conseil génétique vise à identifier les déterminants des maladies héréditaires et d'en étudier avec le patient et sa famille les implications pour lui et ses proches. Dans le cas particulier de la mise au point d'une HVG, un résultat génétique va permettre potentiellement de discerner différentes affections pouvant se manifester par une atteinte commune, telle une hypertrophie ventriculaire gauche. Couplant une meilleure connaissance des déterminants des maladies sous-jacentes et par les avancées technologiques en matière de séquençage, l'obtention de résultats génétiques est de plus en plus abordable en clinique, faisant du conseil génétique un élément recommandé dans la prise en charge des HVG. Aussi, pour les proches, l'obtention d'un résultat va potentiellement permettre une stratégie " en cascade ", stratifiant le risque de développer la maladie considérée et permettant d'affiner les recommandations en ce sens. Il s'agit parfois d'une approche " pré-symptomatique ", situation pour laquelle les implications psychologiques et médicales du résultat doivent être bien discutées. Considérant les affections pour lesquelles il existe un risque vital ou de morbidité important, une approche de stratification de risque peut également être proposée en prénatal (incluant le diagnostic préimplantaire)^{22,23,38}.

CONCLUSION

La mise au point d'une hypertrophie ventriculaire gauche constitue un challenge en clinique. Par une approche multidisciplinaire considérant le patient et sa famille, définir l'étiologie d'une hypertrophie ventriculaire gauche devient une réalité clinique ne nécessitant plus que rarement le recours à une biopsie myocardique. Pour atteindre ce but, une attention particulière doit être portée à toute une série d'éléments constituant des " signes d'appels " vers une étiologie précise. Ces éléments sont issus de l'anamnèse, de l'examen clinique, de l'électrocardiogramme, de la biologie clinique et des données d'imagerie utilisant diverses modalités et divers protocoles (imagerie multimodale). Dans certains cas bien choisis, des tests génétiques viendront compléter la mise au point. Par une meilleure connaissance des causes d'hypertrophie ventriculaire gauche, par la possibilité de leur détection précoce et par le développement de nouveaux médicaments ciblant les mécanismes moléculaires responsables de ces maladies, on peut entrevoir des avancées majeures dans la prise en charge de ces patients. Affaire à suivre...

Conflits d'intérêt : Le Dr A. Bondue est consultant pour les firmes Sanofi/Genzyme, Bayer et Boehringer Ingelheim.

Remerciements

Le Dr A. Bondue remercie le Fonds Erasme et le Fonds pour la Chirurgie cardiaque pour leur support dans le cadre de ses activités de recherche.

BIBLIOGRAPHIE

1. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M *et al.* Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(7):727-54.
2. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor A, Armstrong A, Ernande L *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14.
3. Cuspidi C, Sala C, Negri F, Mancia G, Morganti A; Italian Society of Hypertension. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens.* 2012;26(6):343-9.
4. Barbieri A, Bursi F, Mantovani F, Valenti C, Quaglia M, Berti E, Marino M *et al.* Prognostic impact of left ventricular mass severity according to the classification proposed by the American Society of Echocardiography/European Association of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(12):1383-91.
5. Alkema M, Spitzer E, Soliman OI, Loewe C. Multimodality Imaging for Left Ventricular Hypertrophy Severity Grading: A Methodological Review. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2016;24(4):257-67.
6. Kubo T, Kitaoka H. Imaging of Left Ventricular Hypertrophy: a Practical Utility for Differential Diagnosis and Assessment of Disease Severity. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(8):65.

7. Lazzeroni D, Rimoldi O, Camici PG. From Left Ventricular Hypertrophy to Dysfunction and Failure. *Circ J*. 2016;80(3):555-64.
8. Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(7):387-407.
9. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P *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*. 2014;35(39):2733-79.
10. Mancia G1, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M *et al*. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
11. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ *et al*. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91.
12. Sheikh N, Papadakis M, Schnell F, Panoulas V, Malhotra A, Wilson M *et al*. Clinical Profile of Athletes With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(7):e003454.
13. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P *et al*. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-6.
14. Bondue A, Arbustini E, Bianco A, Ciccarelli M, Dawson D, De Rosa M *et al*. Complex Roads from Genotype to Phenotype in Dilated Cardiomyopathy: Scientific update from the Working Group of Myocardial Function of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2018. doi: 10.1093/cvr/cvy122.
15. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S *et al*. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(22):2046-72.
16. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, Serio A, Grasso M, Favalli V *et al*. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(3):304-18.
17. Elliott PM. Classification of cardiomyopathies: evolution or revolution? *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(22):2073-4.
18. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 2017;121(7):749-770.
19. Geske JB, Ommen SR, Gersh BJ. Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Update. *JACC Heart Fail*. 2018;6(5):364-75.
20. Sen-Chowdhry S, Jacoby D, Moon JC, McKenna WJ. Update on hypertrophic cardiomyopathy and a guide to the guidelines. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(11):651-675.
21. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS *et al*. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124(24):e783-831.
22. Charron P. Clinical genetics in cardiology. *Heart*. 2006;92(8):1172-6.
23. Wilde AA, Behr ER. Genetic testing for inherited cardiac disease. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(10):571-83.
24. Lopes LR, Syrris P, Guttman OP, O'Mahony C, Tang HC, Dalageorgou C *et al*. Novel genotype-phenotype associations demonstrated by high-throughput sequencing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2015;101(4):294-301.
25. Gertz MA, Dispenzieri A, Sher T. Pathophysiology and treatment of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(2):91-102.
26. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387(10038):2641-54.
27. Tops LF, Delgado V, Marsan NA, Bax JJ. Myocardial strain to detect subtle left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(3):307-13.
28. D'Andrea A, Radmilovic J, Ballo P, Mele D, Agricola E, Cameli M *et al*. Left ventricular hypertrophy or storage disease? the incremental value of speckle tracking strain bull's-eye. *Echocardiography*. 2017;34(5):746-759.
29. Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, Cavenagh J, Hawkins S, Kazmi M *et al*. Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Br J Haematol*. 2015;168(2):186-206.
30. Banypersad SM, Moon JC, Whelan C, Hawkins PN, Wechalekar AD. Updates in cardiac amyloidosis: a review. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(2):e000364.
31. Treglia G, Glaudemans AWJM, Bertagna F, Hazenberg BPC, Erba PA, Giubbini R *et al*. Diagnostic accuracy of bone scintigraphy in the assessment of cardiac transthyretin-related amyloidosis: a bivariate meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;84:12-11. doi: 10.1007/s00259-018-4013-4.
32. Maurer MS, Elliott P, Merlini G, Shah SJ, Cruz MW, Flynn A *et al*. Design and Rationale of the Phase 3 ATTR-ACT Clinical Trial (Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). *Circ Heart Fail*. 2017;10(6). pii: e003815.
33. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB *et al*. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-48, 2648a-2648d.
34. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A *et al*. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018;123(4):416-427.
35. Kubo T. Fabry disease and its cardiac involvement. *J Gen Fam Med*. 2017;18(5):225-229.
36. van der Bijl P, Delgado V, Bootsma M, Bax JJ. Risk Stratification of Genetic, Dilated Cardiomyopathies Associated With Neuromuscular Disorders: Role of Cardiac Imaging. *Circulation*. 2018;137(23):2514-2527..
37. Sommerville RB, Vincenti MG, Winborn K, Casey A, Stitzel NO, Connolly AM *et al*. Diagnosis and management of adult hereditary cardio-neuromuscular disorders: A model for the multidisciplinary care of complex genetic disorders. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(1):51-8.
38. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P *et al*. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2010;31(22):2715-26.
39. Cardim N, Galderisi M, Edvardsen T, Plein S, Popescu BA, D'Andrea A *et al*. Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Saudi Heart Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):280.

40. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P *et al.* Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19(1):75.
41. Banyersad SM, Fontana M, Maestrini V, Sado DM, Captur G, Petrie A *et al.* T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis. *Eur Heart J.* 2015;36(4):244-51.
42. Cooper RM, Raphael CE, Liebrechts M, Anavekar NS, Veselka J. New Developments in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Can J Cardiol.* 2017;33(10):1254-65.

Correspondance :

A. BONDUE
Hôpital Erasme
Département de Cardiologie
Route de Lennik, 808
1070 Bruxelles
E-mail : antoine.bondue@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 26 juin 2018 ; accepté dans sa version définitive le 11 juillet 2018.