

STRATIFICATION DU RISQUE DANS LA CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE

A.S. CROCHELET (1), L. CROCHELET (2), L.A. PIÉRARD (3)

RÉSUMÉ : La cardiomyopathie hypertrophique est d'origine génétique, caractérisée par une hypertrophie asymétrique du ventricule gauche dont les manifestations cliniques sont très variables. La physiopathologie est caractérisée par une dysfonction diastolique et, dans un tiers des cas, par une obstruction dynamique au niveau de la chambre de chasse. Les patients présentent un risque accru de mort subite. Stratifier le risque individuel de mort subite prématurée est essentiel dans la prise en charge. Les recommandations actuelles sont illustrées par l'histoire clinique d'un patient et de sa mère.

MOTS-CLÉS : *Cardiomyopathie hypertrophique - Echocardiographie - Mort subite*

HISTOIRE CLINIQUE

Un homme de 34 ans, asymptomatique, est examiné dans le cadre d'une visite médicale d'embauche. L'examen clinique met en évidence un souffle systolique. L'échocardiographie-Doppler permet le diagnostic d'une cardiomyopathie hypertrophique. L'épaisseur diastolique du septum est de 37 mm. On observe un mouvement systolique antérieur (SAM : Systolic Anterior Motion) de la valve mitrale et une régurgitation mitrale. L'oreillette gauche est modérément dilatée. Le patient est revu une semaine plus tard pour évaluer à l'effort le caractère dynamique de l'obstruction au niveau de la chambre de chasse du ventricule gauche (VG). A l'effort, le gradient de pression intraventriculaire gauche est de l'ordre de 100 mm Hg. L'insuffisance mitrale n'apparaît pas majorée par l'effort. Le soir même, le patient présente une mort subite qui ne peut être réanimée.

La mère du patient consulte un cardiologue. L'auscultation cardiaque est normale. L'échocardiographie montre une épaisseur diastolique du septum de 33 mm dans le cadre d'une cardiomyopathie hypertrophique non obstructive. Il n'y a pas de gradient intraventriculaire au repos, ni à l'effort. Un monitoring Holter décèle deux épisodes de tachycardie ventriculaire non soutenue. En présence de trois facteurs de risque majeurs de mort subite, il est décidé d'implanter un défibrillateur (Tableau I).

RISK STRATIFICATION IN HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY
SUMMARY : Hypertrophic cardiomyopathy is of genetic origin, characterized by asymmetric left ventricular hypertrophy and variable clinical presentation. The physiopathology includes diastolic dysfunction and, in one third of the patients, dynamic left ventricular outflow tract obstruction. Patients are at increased risk of sudden death. Risk stratification in the individual patient is an essential component of management. This article describes the clinical presentation of a patient and his mother and summarizes essential features of the disease and the current recommendations for the prevention of sudden cardiac death.

KEYWORDS : *Hypertrophic cardiomyopathy - Sudden death - Echocardiography*

La cardiomyopathie hypertrophique est une cardiopathie caractérisée par une hypertrophie prédominant au niveau du VG (1). Habituellement, il s'agit d'une hypertrophie septale asymétrique que l'on retient lorsque le rapport entre l'épaisseur diastolique du septum et celle de la paroi postérieure dépasse la valeur-seuil de 1,5 (2). L'hypertrophie peut concerner également la portion apicale du VG (1). Cette localisation est plus fréquente dans les populations japonaises (3, 4). La prévalence de la cardiomyopathie hypertrophique est de 0,1% à 0,2% dans la population générale. Son origine est génétique, à transmission autosomique dominante et pénétrance incomplète. Plusieurs centaines de mutations ont été à ce jour identifiées (5, 6). Les mutations les plus fréquemment impliquées concernent les protéines du sarcomère cardiaque : chaîne lourde de la bêta-myosine, troponine T, alphanotropomyosine, etc. En plus de l'hypertrophie, on observe

TABLEAU I. FACTEURS DE RISQUE DE MORT SUBITE DANS LA CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE

Majeurs	Mineurs
Arrêt cardiaque	FA
TV soutenue spontanée	Ischémie myocardique
Histoire familiale de mort subite	Gradient intraventriculaire \geq 30 mm Hg
Syncopes inexplicables	Mutation à haut risque
Épaisseur septale \geq 30 mm	Compétitions sportives
Hypotension à l'effort	Fibrose en RMN
TV spontanée non soutenue	

FA : Fibrillation Auriculaire; RMN : Résonance Magnétique Nucléaire; TV : Tachycardie Ventriculaire.

(1) Etudiante, 4^{ème} Doctorat, Université de Liège.

(2) Spécialiste, Service de Cardiologie, CHU NDB, Chênée.

(3) Professeur Ordinaire, Chef du Service de Cardiologie, CHU de Liège.

une désorganisation des myocytes et une fibrose (7, 8).

En raison de l'origine génétique, il est essentiel de réaliser une enquête familiale du premier degré. La mise au point consiste en un examen clinique, un ECG et un échocardiogramme-Doppler. L'hypertrophie du VG peut n'apparaître qu'à l'adolescence, voire à l'âge adulte. Une analyse génétique peut identifier, dès l'enfance, des personnes atteintes, mais cette technique reste actuellement peu utilisée. L'échocardiographie permet de mettre en évidence des anomalies de la fonction diastolique. Le risque de mort subite est significatif; il est donc important d'identifier les patients à haut risque.

PHYSIOPATHOLOGIE

Cette pathologie est caractérisée par une dysfonction diastolique (9, 10). L'augmentation de la pression diastolique ventriculaire gauche peut être liée à une diminution de la relaxation du VG, une perte de compliance ou l'association des deux anomalies. Un obstacle à l'éjection du VG est présent dans environ 1/3 des cas (11). Cet obstacle est lié à un mouvement systolique antérieur (SAM : Systolic Anterior Motion) de la valvule mitrale et un contact entre une portion du feuillet valvulaire et le septum interventriculaire. A la suite d'un effet de type Venturi, un gradient systolique de pression se développe entre la portion apicale du VG et la chambre de chasse (12). Ce gradient est labile. Il augmente lorsque la précharge diminue. Le caractère obstructif contribue à l'augmentation progressive de la masse myocardique qui majore la dysfonction diastolique.

Au niveau des zones hypertrophiées et en particulier du septum, il existe des anomalies de la micro-circulation (13).

DIAGNOSTIC

De nombreux patients sont asymptomatiques. Les trois symptômes principaux de la cardiomyopathie hypertrophique sont la dyspnée, les douleurs thoraciques de nature angineuse et les syncopes. La dyspnée est liée à l'augmentation de pression auriculaire gauche qui s'accompagne d'une augmentation de pression au niveau de la circulation pulmonaire. Les douleurs angineuses peuvent être liées à l'hypertrophie myocardique qui augmente la consommation en oxygène ainsi qu'aux anomalies de la micro-circulation. Une syncope se produit habituellement pendant un effort physique, ou même davantage au cours de la phase de récupération. Elle peut être due

soit à l'obstacle à l'éjection, soit à une arythmie significative.

L'examen clinique met en évidence un pouls bondissant, fréquemment un B4. Lorsque la cardiopathie est obstructive, on ausculte un souffle systolique d'allure éjectionnelle (crescendo-decrescendo) qui est séparé du premier bruit. Ce souffle augmente lorsque la pré-charge diminue, éventuellement en position debout et, plus particulièrement, pendant la phase compressive de la manœuvre de Valsalva. La tonalité du souffle peut être différente à l'apex, en raison d'une régurgitation mitrale, le plus souvent associée au caractère obstructif.

Le diagnostic peut être suggéré sur base de l'ECG qui met en évidence un voltage important des complexes QRS suggérant une HVG (14). On observe fréquemment des ondes Q fines et profondes dans les dérivations latérales (V5, V6, I et avL).

L'échocardiographie met en évidence l'hypertrophie et sa distribution ainsi que le SAM en cas d'obstruction (10). La modalité Doppler met en évidence un gradient de pression intra-ventriculaire s'il existe, ainsi que les anomalies de la fonction diastolique (15, 16).

TRAITEMENT

Le traitement initial est avant tout médicamenteux. Le premier choix est un bêta-bloquant (17). Son intérêt est de prolonger la diastole notamment à l'effort, ce qui est utile en raison de la dysfonction diastolique. Le gradient de pression intra-VG est réduit non seulement au repos, mais essentiellement à l'effort. Si le patient présente une contre-indication ou une intolérance au bêta-bloquant, le vérapamil est une alternative (18). Il est cependant peu indiqué chez les patients qui présentent une obstruction sévère. Il améliore la relaxation du VG. Des cas de mort subite suite au vérapamil ont été rapportés, sans que l'on puisse établir avec certitude une relation de cause à effet. Certaines équipes ont utilisé le disopyramide, davantage en raison de son effet inotrope négatif que de ses propriétés antiarythmiques (19).

La dilatation fréquente de l'oreillette gauche, secondaire à la perte de compliance du VG, favorise le passage en fibrillation auriculaire, complication habituellement mal tolérée. Il est essentiel de rétablir rapidement le rythme sinusal par cardioversion pharmacologique ou électrique. Pour prévenir une récurrence, l'amiodarone est indiquée. Celle-ci peut également être prescrite en cas d'arythmie ventriculaire. Si la fibrillation

auriculaire doit finalement être consacrée, les anticoagulants indirects sont nécessaires.

Une proportion assez faible de patients évolue vers un tableau de cardiomyopathie dilatée avec insuffisance cardiaque progressive et sévère. Dans cette situation, le traitement classique de l'insuffisance cardiaque doit être prescrit : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, bêta-bloquant, diurétique si nécessaire. Si l'évolution est défavorable, une transplantation cardiaque peut être envisagée.

Certains patients ne répondent pas au traitement médical. Si le patient reste symptomatique et qu'un gradient de repos persiste et est supérieur à 30 mm Hg, un traitement non médicamenteux est indiqué (20). Deux options sont possibles : la myotomie-myectomie septale chirurgicale ou l'ablation septale par une injection d'éthanol dans une branche septale proximale. Une troisième option est quasiment abandonnée : implantation d'un stimulateur cardiaque pour optimiser le délai AV, les modifications de l'activation du VG induisant une asynergie septale. Des études contrôlées ont indiqué que le bénéfice subjectif correspondait surtout à un effet placebo (21). La stimulation cardiaque donne lieu à des effets bénéfiques nettement inférieurs à ceux de la myectomie chirurgicale pour laquelle la mortalité est de l'ordre de 1%, lorsqu'elle est effectuée par un chirurgien expérimenté. Les résultats à long terme restent excellents et cette technique introduite par Morrow est appliquée depuis 30 ans (22). Certaines complications sont possibles : bloc AV complet, régurgitation aortique ou communication interventriculaire. L'échocardiographie transoesophagienne per-opératoire permet de réduire à moins de 1% ces complications en guidant le chirurgien à réaliser une résection appropriée (23).

L'alcoolisation de la branche septale qui perfuse la partie basale du septum est une alternative élégante à la myectomie (24). Dans ce cas, un infarctus myocardique localisé est produit par l'éthanol. Le septum basal est immédiatement akinétique et son épaisseur diminue au cours du temps. Le caractère obstructif est donc nettement amélioré. Des complications sont possibles : infarctus étendu, perforation du myocarde et bloc AV complet. L'échocardiographie de contraste au cours de l'intervention permet d'identifier la branche septale appropriée (25). La mortalité est équivalente à celle de la chirurgie, de l'ordre de 1%. Les résultats à long terme sont naturellement inconnus, cette procédure n'étant réalisée que depuis une dizaine d'années. Les résultats de la myec-

tomie et de l'alcoolisation percutanée ont été comparés et sont globalement équivalents (26), bien qu'il persiste encore quelques controverses (27).

PRÉVENTION DE LA MORT SUBITE

La prévention de la mort subite est un aspect important de la prise en charge.

Plusieurs facteurs de risque de mort subite ont été identifiés (Tableau I).

Les facteurs de risque majeurs sont les suivants : 1) antécédents personnels d'arrêt cardiaque réanimé; 2) survenue spontanée de tachycardie ventriculaire soutenue; 3) histoire familiale de mort subite; 4) syncopes répétées inexplicables; 5) épaisseur septale ≥ 30 mm; 6) hypotension artérielle à l'effort, en particulier chez un patient de moins de 50 ans; 7) tachycardie ventriculaire spontanée non soutenue (28).

D'autres paramètres sont également à considérer chez le patient individuel : fibrillation auriculaire, ischémie myocardique, fibrose identifiée par la résonance magnétique nucléaire et injection de produit de contraste, caractère obstructif (gradient basal ≥ 30 mm Hg), mutation spécifique, notamment de la troponine T ou participation à des compétitions sportives impliquant des efforts intenses, surtout brusques.

La majorité des facteurs de risque n'ont qu'une valeur prédictive positive limitée. Par contre, leur valeur prédictive négative est excellente. Dès lors, leur absence identifie des patients à faible risque de mort subite.

RECOMMANDATIONS EN CAS DE RISQUE ACCRU DE MORT SUBITE

La coexistence de plusieurs facteurs majore le risque de mort subite (29). En cas de mort subite réanimée, l'indication d'un défibrillateur implantable ne se discute pas : dans ce contexte de prévention secondaire, 70 à 80% de tels patients ont un choc approprié au cours des 10 premières années après l'implantation. Selon les experts de l'American College of Cardiology, de l'American Heart Association de l'European Society of Cardiology (ACC/AHA/ESC), les recommandations sont présentées dans le Tableau II. Une stratégie de prévention primaire n'entraîne un choc approprié que dans 20% des cas (28).

CONCLUSION

La cardiomyopathie hypertrophique est une maladie d'origine génétique avec une hétérogé-

TABLEAU II. RECOMMANDATIONS EN CAS DE RISQUE DE MORT SUBITE

Classe I
Défibrillation en cas de TV ou FV soutenue chez les patients recevant un traitement médicamenteux optimal (niveau d'évidence B)
Classe IIa
1) Défibrillateur : peut être efficace en prévention primaire chez des patients présentant ≥ 1 facteurs de risque majeurs (niveau d'évidence C) 2) Amiodarone en cas d'antécédents de TV/FV lorsqu'un défibrillateur ne peut être implanté (niveau d'évidence C)
Classe IIb
1) Une épreuve électrophysiologique est envisageable pour stratifier le risque de mort subite (niveau d'évidence C) 2) Amiodarone en présence de ≥ 1 facteurs de risque majeurs lorsqu'un défibrillateur ne peut être implanté (niveau d'évidence C).

néité clinique importante. Cette pathologie est souvent asymptomatique. Le diagnostic est suggéré par l'ECG et confirmé par l'échocardiographie-Doppler. Le traitement est essentiellement médicamenteux. Les approches interventionnelles ne sont indiquées que chez les patients qui gardent un caractère obstructif symptomatique. Un suivi familial est requis. La stratification du risque de mort subite est essentielle et la prise en charge qui en découle doit appliquer les recommandations officielles.

BIBLIOGRAPHIE

- Klues HG, Schiffrers A, Maron BJ.— Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy : morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol*, 1995, **26**, 1699-1708.
- Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA.— Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis*, 1985, **28**, 1-83.
- Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S, et al.— Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy) : ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *Am J Cardiol*, 1979, **44**, 401-412.
- Ericksson J, Sonnenberg B, Woo A, et al.— Long-term outcome in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **39**, 638-645.
- Thierfelder L, Watkins H, MacRae C, et al.— Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy : a disease of the sarcomere. *Cell*, 1994, **77**, 701-712.
- Seidman JG, Seidman C.— The genetic basis for cardiomyopathy : from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell*, 2001, **104**, 557-567.
- St. John Sutton MG, Lie JT, Anderson KR, et al.— Histopathological specificity of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Myocardial fibre disarray and myocardial fibrosis. *Br Heart J*, 1980, **44**, 433-443.
- Factor SM, Butany J, Sole MJ, et al.— Pathologic fibrosis and matrix connective tissue in the subaortic myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 1991, **17**, 1343-1351.
- Nihoyannopoulos P, Karatasakis G, Frenneaux M, et al.— Diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy : relation to exercise capacity. *J Am Coll Cardiol*, 1992, **19**, 536-540.
- Wigle ED, Rakowski H, Kimball B, et al.— Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation*, 1995, **92**, 1680-1692.
- Sherrid MV, Gunsburg DZ, Moldenhauer S, et al.— Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **36**, 1344-1354.
- Sherrid MV, Chu CK, Delia E, et al.— An echocardiographic study of the fluid mechanics of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 1993, **22**, 816-825.
- Cannon RO III, Rosing DR, Maron BJ, et al.— Myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy : contribution of inadequate vasodilator reserve and elevated left ventricular filling pressures. *Circulation*, 1985, **71**, 234-243.
- Frank S, Braunwald E.— Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Clinical analysis of 126 patients with emphasis on the natural history. *Circulation*, 1968, **37**, 759-788.
- Klues HG, Roberts WC, Mardon BJ.— Morphological determinants of echocardiographic patients of mitral valve systolic anterior motion in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 1993, **87**, 1570-1579.
- Nishimura RA, Appleton CP, Redfield MM, et al.— Noninvasive Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressure in patients with cardiomyopathies : a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Coll Cardiol*, 1996, **28**, 1226-1233.
- Shah PM, Gramiak R, Adelman AG et al.— Echocardiographic assessment of the effects of surgery and propranolol on the dynamics of outflow obstruction in hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation*, 1972, **45**, 516-521.
- Rosing DR, Condit JR, Maron BJ, et al.— Verapamil therapy : a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy : III. Effects of long-term administration. *Am J Cardiol*, 1981, **48**, 545-553.
- Pollick C.— Muscular subaortic stenosis : hemodynamic and clinical improvement after disopyramide. *N Engl J Med*, 1982, **307**, 997-999.
- Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al.— Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 295-303.
- Linde C, Gadler F, Kappenberger L, et al.— Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. PIC study group. Pacing in cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1999, **83**, 903-907.
- Morrow AG.— Operative methods utilized to relieve left ventricular outflow obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1978, **76**, 423-430.

23. Ommen SR, Park SH, Click RL et al. Impact of intraoperative transesophageal echocardiography in the surgical management of hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2002, **90**, 1022-1024.
24. Braunwald E.— Induced septal infarction : a new therapeutic strategy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation*, 1997, **95**, 1981-1982.
25. Moonen ML, Legrand V, Lancellotti P, et al.— L'image du mois : traitement percutané d'une cardiomyopathie hypertrophique obstructive. *Rev Méd Liège*, 2009, **64**, 481-483.
26. Nagueh SF, Ommen SR, Lakkis NM, et al.— Comparison of ethanol septal reduction therapy with surgical myectomy for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2001, **38**, 1701-1706.
27. Wigle ED, Schwartz L, Woo A et al.— To ablate or operate ? That is the question (editorial). *J Am Coll Cardiol*, 2001, **15**, 1707-1710.
28. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al.— American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expertconsensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **42**, 1687-1713.
29. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie et al.— Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy : identification of high risk patients. *JACC*, 2009, **36**, 2212-2218.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. L. Piérard, Service de Cardiologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.