OPTIONS INTERVENTIONNELLES EN MATIÈRE DE TRAITEMENT MODERNE DE LA CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE OBSTRUCTIVE

F. Dulguerov (1), M.A. Radermecker (2), V. Legrand (3)

RESUME : La cardiomyopathie hypertrophique obstructive est une pathologie complexe. La compréhension de sa physiopathologie et, notamment, celle du phénomène de SAM (Systolic Anterior Motion), est à la base de tous les traitements actuellement disponibles. Parmi ceux-ci, les plus efficaces sont la myotomie myectomie de Morrow et ses adaptations techniques plus récentes, ainsi que l'alcoolisation septale. Le choix entre ces deux méthodes dépend de l'état général du patient, de l'épaisseur du septum interventriculaire et de l'anatomie coronaire du patient.

Mots-clés : *Cardiomyopathie hypertrophique obstructive - Phénomène de SAM - Myectomie septale - Alcoolisation septale*

Interventional options in modern treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy

SUMMARY : Obstructive hypertrophic cardiomyopathy is a complex pathology. The understanding of its physiopathology and, notably, of the SAM phenomenon (Systolic Anterior Motion), is crucial for all available treatments. Amongst the most efficient therapies, one can cite the septal myectomy and its most recent technical updates, as well as the alcohol septal ablation. The choice between these two methods depends on the general state of the patient, the thickness of the interventricular septum and the coronary anatomy of the patients.

Keywords : *Obstructive hypertrophic cardiomyopathy - SAM phenomenon - Septal myectomy - Alcohol septal ablation*

Introduction

La cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CHO) est une maladie rare qui se caractérise par une importante hypertrophie du ventricule gauche, plus marquée au niveau du septum, associée à une cavité de petit volume et à une désorganisation architecturale des fibres myocardiques et des myofibrilles (1). Chez un quart des patients, il existe en plus une obstruction significative à l'éjection du ventricule gauche. D'origine génétique (transmission autosomique dominante à pénétrance variable), la CHO est causée le plus souvent par une mutation «missense» dans l'un des dix gènes qui codent pour les protéines sarcomériques cardiaques (1). Plus de 150 mutations différentes ont été répertoriées pour le moment; parmi celles-ci, certaines sont associées à un risque très élevé de mort subite (principalement, les mutations des gênes codant pour les chaînes lourdes de la bêta myosine, pour la troponine T et pour l'alpha-tropomyosine) (1).

La physiopathologie de cette cardiopathie est complexe. Elle comprend notamment une obstruction dynamique de la chambre de chasse du ventricule gauche, une régurgitation mitrale, une altération de la fonction diastolique, une ischémie patente ainsi que des arythmies (2). L'obstacle à l'éjection peut être permanent et/ou labile. Dans ce dernier cas, il est facilité par des modifications de pré-charge, de post-charge ou de contractilité. L'hypovolémie ou une manœuvre de Valsalva, par exemple, peuvent aggraver ou révéler une obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche (2) (Fig. 1).

Une part importante de l'obstruction sous-valvulaire est en relation avec un phénomène de SAM (Systolic Anterior Motion) (3). Ce dernier consiste en un contact entre la valve antéro-médiale de la valvule mitrale et le septum

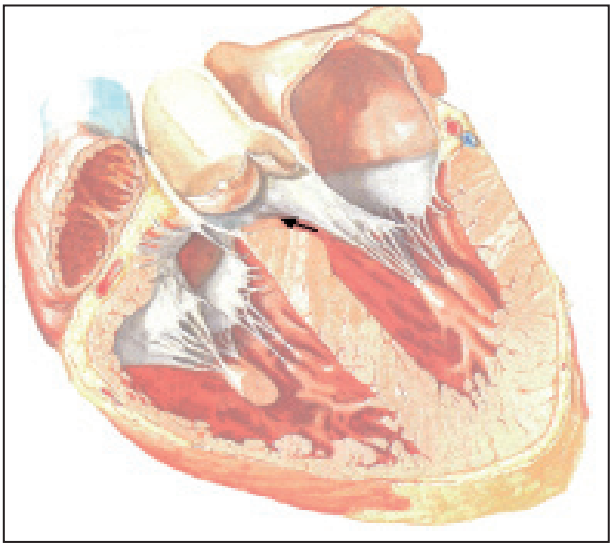

Figure 1. Adaptation de «Atlas d'anatomie humaine» Frank H. Netter, 3ème édition. Illustration du phénomène de SAM. On remarque l'obstruction dynamique de la chambre de chasse du ventricule gauche; les conséquences en sont la gêne à l'éjection ventriculaire et l'insuffisance mitrale fonctionnelle d'importance variable.

(1) Assistant, (2) Professeur, Service de Chirurgie Cardio-Thoracique, CHU de Liège.
(3) Professeur, Service de Cardiologie, CHU de Liège.

hypertrophié durant la systole ventriculaire. Il en résulte un goulot d'étranglement et une obstruction dynamique de la chambre de chasse du ventricule gauche. Les conséquences du phénomène de SAM sont la gêne à l'éjection ventriculaire gauche et l'insuffisance mitrale fonctionnelle d'importance variable. La mauvaise vidange de l'oreillette gauche force cette dernière à se dilater considérablement et favorise le passage en fibrillation auriculaire (3). Deux hypothèses permettent de comprendre le phénomène de SAM. La première, connue depuis des années, explique le SAM par un effet Venturi (2). Celui-ci consiste en une dépression créée par le flux de sang à haute vitesse traversant la région rétrécie de la chambre de chasse du ventricule gauche. La seconde, plus récente, basée sur des données échocardiographiques, implique que le SAM est la conséquence de la force de poussée du flux sanguin («flow drag») (3). Il s'agit là, très probablement, de l'élément hémodynamique majeur permettant la compréhension du SAM. Selon cette hypothèse, le flux de sang durant l'éjection est redirigé par l'hypertrophie septale vers l'appareil sous-valvulaire ce qui projette la valve antéro-médiale contre le septum interventriculaire. Ce phénomène peut être accentué par une hypertrophie et une malposition relative des piliers valvulaires.

Bien que la plupart des patients porteurs d'une CHO soient asymptomatiques ou légèrement symptomatiques, les symptômes rencontrés comprennent la dyspnée d'effort, l'angine de poitrine, les palpitations, les états lipothymiques ou syncopaux et la mort subite (1). L'approche de première ligne, ayant pour but de soulager les symptômes, est l'administration de médications visant à réduire l'inotropisme et à diminuer la fréquence cardiaque afin d'accroître le remplissage diastolique. Les bêta-bloquants constituent la pierre angulaire du traitement médical et leur dosage doit être ajusté pour réduire la fréquence cardiaque à moins de 60 bpm. L'ajout de vérapamil fut proposé mais est actuellement abandonné car les effets vasodilatateurs de cet antagoniste calcique neutralisent son effet inotrope et chronotrope négatif. On lui préfère dès lors le disopyramide à la dose de 2x 250 ou 2x 300 mg. En cas de manifestations vagolytiques sévères, du Mestinon® peut être utilisé. L'antiarythmique de choix est l'amiodarone; il renforce par ailleurs l'effet des bêta-bloquants. Signalons que l'usage de digoxine, d'agents inotropes, y compris les aérosols bronchodilatateurs, ou vasodilatateurs (nitrés, Viagra®, anti-calcique, IEC,…) est contre-indiqué chez ces patients (4). Quand la progression de la maladie échappe au contrôle médicamenteux, on s'oriente vers des thérapeutiques plus invasives.

THÉRAPEUTIQUES INTERVENTIONNELLES

OPÉRATION DE MORROW

Le traitement de référence est la myotomie-myectomie de Morrow (5). Celle-ci est réalisée sous contrôle échographique transoesophagien peropératoire avec une attention particulière portée sur l'anatomie du septum et le fonctionnement de la valvule mitrale (Fig. 2, Fig. 3).

Une aortotomie de l'aorte ascendante est pratiquée; les feuillets de la valvule aortique sont écartés, ce qui permet de découvrir une large partie du septum hypertrophique dont la résection permettra de lever l'obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche. Une zone fibreuse, à la surface de l'endocarde, est souvent reconnaissable au niveau du site de l'obstruc-

Figure 2. Echographie cardiaque transoesophagienne. Vue peropératoire en systole ventriculaire. On note le contact entre la valvule antéro-médiale et le bourrelet septal.

Figure 3. Echographie cardiaque transoesophagienne. Vue postopératoire en systole ventriculaire. La coaptation des feuillets de la mitrale est optimale et le phénomène de SAM complètement aboli. On remarque par ailleurs l'empreinte de la myectomie septale.

tion. Deux myectomies, parallèles et distantes de 1 cm sont réalisées, et la couche intermédiaire de septum est ensuite réséquée. Plus récemment, une modification de l'opération de Morrow, appelée «myectomie étendue», a été mise au point (3). Elle consiste en une résection étendue vers l'apex du ventricule gauche, en tout cas jusqu'au niveau de la base des muscles papillaires. On peut lui associer une plastie de la valvule mitrale.

Les complications principales du traitement chirurgical sont le bloc atrio-ventriculaire complet, la communication interventriculaire iatrogène ainsi que d'éventuelles lésions au niveau des valvules aortique ou mitrale. La mortalité, quant à elle, doit rester de l'ordre du pour cent dans les centres expérimentés (3).

Remplacement ou plastie de la valvule mitrale

Le remplacement valvulaire mitral par une prothèse rigide, initialement proposé par Cooley (6), permet de supprimer le déplacement antérieur de la valvule mitrale, de corriger la fuite mitrale et de réduire l'obstacle sous-aortique. Bien que la septomyectomie reste la technique de choix, le remplacement valvulaire mitral est indiqué chez des patients présentant une CHO où le risque de résection septale est trop élevé. Il s'agit des septa peu hypertrophiques ou non homogènes, en tout cas difficilement accessibles à un geste de septomyectomie. Dans d'autres cas, l'opération de Morrow doit être couplée à une plastie de la valvule mitrale (7) lorsque celle-ci présente des anomalies structurelles importantes; ces dernières pouvant être à l'origine d'une régurgitation postopératoire.

Alcoolisation septale

L'alcoolisation septale est une méthode récente de traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive. Réalisée par cathétérisme cardiaque et injection sélective d'alcool pur dans l'une des artères perforantes du septum proximal, elle permet d'induire un infarctus contrôlé dans la zone cible (zone responsable de l'obstruction du ventricule gauche, à la rencontre entre le septum hypertrophié et le feuillet antérieur de la mitrale). Le mécanisme d'action de cette procédure est bi-phasique : tout d'abord, à court terme, une perte de contractilité du septum apparaît; ensuite, à long terme (quelques mois), se développe un remodelage cicatriciel du septum qui conduit à un amincissement de celui-ci (8).

Les résultats de cette technique indiquent qu'il existe en post-interventionnel une diminution importante du gradient de pression au niveau du ventricule gauche (jusque - 70%) ainsi qu'une amélioration variable de la classe fonctionnelle. Les principales complications de l'alcoolisation septale sont le bloc atrio-ventriculaire complet, l'infarctus de volume trop important par rapport à la zone cible (d'où l'intérêt de l'échographie cardiaque avec injection intracoronaire de produit de contraste), la création d'une communication interventriculaire iatrogène et des arythmies potentiellement létales. L'incidence de ces complications reste malheureusement incertaine.

Implantation d'un pacemaker double chambre

La stimulation endocavitaire droite par un stimulateur double chambre programmé en DDD a été proposée en tant qu'alternative thérapeutique moins invasive, dans la cardiomyopathie hypertrophique obstructive symptomatique. Le mécanisme d'action repose sur le fait que la stimulation électrique de l'apex du ventricule droit perturbe la séquence de contraction ventriculaire au niveau du septum basal, ce qui conduit à une diminution du gradient de pression et à une amélioration de la symptomatologie.

Malgré l'enthousiasme initial, plusieurs études randomisées ont montré qu'il existait un large effet placebo dans les résultats obtenus initialement, notamment en ce qui concerne la classe fonctionnelle de la dyspnée (NYHA) (10). Le gradient résiduel moyen après pacing est de 30 à 50 mm Hg et seuls 40% des patients continuent à ressentir une amélioration de leur état après cinq ans. En conséquence, le stimulateur n'est réellement utile qu'en cas de comorbidités excluant une thérapeutique plus invasive mais aussi plus efficace.

Implantation d'un défibrillateur (12)

La mise en place d'un défibrillateur peut être envisagée de manière prophylactique chez les sujets à haut risque de mort subite, en particulier les sujets jeunes aux antécédents familiaux de mort subite, et chez qui un Holter ECG révèle des épisodes non soutenus de tachycardie ventriculaire.

Afin d'illustrer l'orientation thérapeutique à donner à chaque patient en fonction de son profil, deux observations cliniques particulièrement intéressantes sont rapportées.

Présentation clinique n°1

Il s'agit d'une jeune patiente de 19 ans qui consulte, en début d'année 2007, son médecin de famille pour une altération du statut fonction-

nel, qui dure depuis environ un an. Elle se plaint essentiellement d'une dyspnée de grade 2b, tout à fait anormale, en aggravation, et d'arythmies subjectivement ressenties, sans aucun phénomène lipothymique ou syncopal. Elle est adressée en cardiologie où un diagnostic de cardiomyopathie hypertrophique obstructive est posé. La patiente est traitée par Isoten®, puis par Kredex®, et enfin par Tenormin® 50 deux fois un comprimé par jour avec très peu de succès.

En avril 2007, elle est vue pour la première fois à la consultation de chirurgie cardiovasculaire et thoracique du CHU Sart Tilman, où l'on constate que, sous traitement médical maximal, de nouveaux symptômes apparaissent, à savoir des douleurs sténocardiques et une dyspnée qui passe à un grade 3. Cette situation est difficilement compatible avec le travail, que la patiente se voit dans l'obligation d'arrêter. A l'examen clinique, la pression artérielle mesurée au membre supérieur droit est de 130/60 mmHg. Le pouls est régulier à 20 x 4. L'auscultation cardiaque révèle un souffle rude 3 à 4/6 au foyer aortique, irradié vers les troncs supra-aortiques. La propédeutique pulmonaire est normale. Il n'y a pas d'hépatomégalie et l'examen vasculaire est normal.

Afin de détailler parfaitement l'anatomie de la chambre de chasse du ventricule gauche, une échographie transoesophagienne est réalisée. Le gradient sous-valvulaire de repos est de 110 mmHg et se majore à l'épreuve de Valsalva. Un phénomène de SAM majeur est présent et partiellement responsable du gradient sous-valvulaire.

Dans ce contexte, une septomyectomie de Morrow est pratiquée en octobre 2007. Celle-ci emporte plusieurs centimètres cubes de muscle sous-valvulaire hypertrophié, dégage la chambre de chasse du ventricule gauche jusqu'au sommet des muscles papillaires et corrige également l'insuffisance mitrale dynamique. Les suites opératoires sont très favorables. Le contrôle échographique postopératoire met en évidence un gradient de pression pratiquement nul, une insuffisance mitrale minime et la disparition du phénomène de SAM. Les symptômes initiaux disparaissent complètement et, ce, dès la période postopératoire précoce. Ce n'est que cinq à six jours après le retour à domicile que la patiente présente une douleur intense de l'épaule droite et du bras droit qui s'estompe progressivement. Alors que la douleur a pratiquement disparu, elle présente une diminution de force proximale du membre supérieur droit, une diminution de force distale du membre supérieur gauche, accompagnées d'hypoesthésies de la face antérieure des deux avant-bras. Il n'y a pas de déficit sensitivo-moteur des membres inférieurs.

Elle est prise en charge dans le service de Neurologie (CHU Sart Tilman) pour mise au point et traitement. Différents examens complémentaires sont réalisés durant cette hospitalisation, notamment la recherche d'anticorps anti-gangliosides, tous rassurants. On conclut à un syndrome de Parsonage et Turner (plexopathie brachiale aiguë) qui évolue spontanément vers une récupération lente, mais complète, attestée comme telle en octobre 2008 lors de la consultation de suivi. L'étiologie de celui-ci demeure inconnue, bien que certains facteurs déclenchants, tels qu'une infection, un traumatisme, la chirurgie, ainsi que des mécanismes auto-immuns aient été incriminés.

Présentation clinique n°2

Monsieur L.G. est un homme de 48 ans suivi de longue date en Cardiologie pour une cardiomyopathie hypertrophique avec caractère obstructif et gradient sous-valvulaire de 80 mmHg au repos. Il se représente spontanément en octobre 2006 pour douleurs rétro-sternales d'effort (celles-ci sont connues depuis trois ans à ce moment-là) en aggravation récente sur une période de quelques semaines.

Son traitement habituel comprend un bêta-bloquant (Tenormin® 100 une fois par jour) et un inhibiteur des flux calciques (Tildiem® retard 300 une fois par jour). L'examen clinique met en évidence un souffle systolique de 4/6 au foyer aortique. Il n'y a pas de signes d'insuffisance cardiaque de repos. L'échocardiogramme de stress démontre à ce moment un gradient de repos à 100 mmHg qui passe à 150 mmHg pendant l'effort. Par ailleurs, la réponse tensionnelle est normale et il n'y a pas de signes d'ischémie myocardique.

Face à cette situation nouvelle, la décision d'une thérapeutique étiologique est prise, et c'est après la réalisation d'une échographie par injection intracoronaire de contraste, que l'on décide de pratiquer une alcoolisation septale.

L'intervention consiste en l'administration de 3 ml d'alcool absolu au niveau de l'artère première septale sous contrôle échographique. Le gradient basal résiduel sous sédation est à ce moment-là de 40 mmHg. Après alcoolisation, il se réduit à 10 mmHg. La procédure entraîne cependant un bloc de branche gauche complet sans troubles de conduction auriculo-ventriculaire.

Dans les suites immédiates, le patient est surveillé en Unité de Soins intensifs coronaire où l'on note la survenue d'une nécrose myocardique avec une valeur maximale de CPK atteignant 1.336 U (CKMB 190 U) huit heures après la procédure. Cet infarctus n'entraîne aucune complication rythmique.

Depuis lors, Monsieur L.G. est suivi régulièrement dans le service de Cardiologie (CHU Sart Tilman). En octobre 2008, le gradient sous-valvulaire d'effort est pratiquement nul. Il persiste néanmoins un phénomène de SAM léger à modéré avec une insuffisance mitrale de grade 1.

Discussion : chirurgie *versus* cathétérisme interventionnel

Le traitement non pharmacologique de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive, qu'il s'agisse de l'option chirurgicale ou de l'option par cathétérisme interventionnel, est envisagé lorsque le gradient de pression intraventriculaire est égal ou supérieur à 50 mm Hg, au repos ou à l'effort, ou lorsque la symptomatologie reste invalidante malgré un traitement médical optimal (13).

Les données accumulées depuis 40 ans de chirurgie de la CHO indiquent que l'intervention chirurgicale améliore d'au moins une classe fonctionnelle 90% des patients et que leur survie est nettement accrue, ce qui modifie l'histoire naturelle de la maladie. Le risque de mort subite est, quant à lui, fortement réduit (14).

La mortalité postopératoire de cause cardiaque, ne devrait pas dépasser respectivement 1%, 2%, et 5% à 1 an, 5 ans et 10 ans. Elle ne diffère donc pas de celle observée dans une cohorte correspondante de la population générale, mais reste inférieure à celle observée chez des patients atteints de CHO qui ont bénéficié d'un traitement autre que chirurgical (8, 14).

Concernant l'alcoolisation septale, il est important de retenir qu'il s'agit d'une technique très séduisante puisqu'elle ne nécessite qu'une hospitalisation de courte durée. Son efficacité est grande, tant en termes de variables hémodynamiques, que de la classe fonctionnelle du patient. Il s'agit donc d'un outil thérapeutique de premier ordre. Malheureusement, le suivi à long terme du patient et le pourcentage de complications restent sous-documentés. Par ailleurs, seules certaines anatomies coronaires se prêtent à une intervention percutanée.

Bibliographie

1. Radermecker MA, Sakalihasan N, Partoune B. et al.— La myocardiopathe hypertrophique obstructive : options thérapeutiques chirurgicales, *Revue médicale de Liège*, 1993, **48**, 659-665.
2. Maron MS, Olivotto I, Zenovich A. et al.— Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*, 2006, **114**, 2232-2239.
3. Messmer BJ.— Extended myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*, 1994, **58**, 575-577.
4. Richard O.— Cannon, assessing risk in hypertrophic cardiomyopathy. *New Eng J Med*, 2003, **349**, 1016-1018.
5. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, et al.— Operative treatements in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques and results of pre and postoperative assessements in 83 patients. *Circulation*, 1975, **52**, 88-102.
6. Cooley DA, Leachman RD, Wukasch DC.— Mitral valve replacement for idiopathic hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Surg*, 1976, **17**, 380-387.
7. Matsui Y, Shiiya N, Murashita T, et al.— Mitral valve repair and septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Thor Cardio Surg*, 2000, **41**, 53-56.
8. Alam M, Dokainis H, Lakkis N, et al.— Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy : a systematic review of published studies. *J Interv Cardiol*, 2006, **19**, 319-327.
9. Fernandes V, Nielsen Ch, Nagueh S, et al.— Follow-up of alcohol septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy : the Baylor and Medical University of South Carolina. Experience, 1996 to 2007, *JACC Cardiovascular interventions*, 2003, **1**, 561-570.
10. Kappenberger L, Linde C, Daubert E, et al.— Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. *Eur Heart J*, 1997, **18**, 1249-1256.
11. Maron B, Nishimura RA, Mc Kenna W, et al.— Dual chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy : a randomized, double blind, cross over study. *J Am Coll Cardiol*, 1997, **29**, 435-431.
12. Maron B, Spirito P, Shen W. et al.— Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA*, 2007, **298**, 405-412.
13. La Canna G, Airoldi F, Capritti E, et al.— Alcohol septal ablation versus surgical myectomy : a patient with obstructive HCM, Nature Clinical Practice. *Cardiovascular medicine*, 2007, **4**, 570-576.
14. Braunwald E.— Hypertrophic Cardiomyopathy. The Benefits of a Multidisciplinary Approach. *New Engl J Med*, 2002, **347**, 1306-1307.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr F. Dulguerov, Service de Chirurgie Cardio-Thoracique, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique