

Revue générale

Actualités dans les cardiomyopathies hypertrophiques obstructives

RÉSUMÉ : L'actualité dans la prise en charge des cardiomyopathies hypertrophiques est riche. Elle est portée par la publication, en septembre 2023, de nouvelles recommandations européennes sur le diagnostic étiologique, la méthodologie de recherche de l'obstruction et la prise en charge de celle-ci, intégrant l'arrivée d'une nouvelle classe thérapeutique prometteuse dans l'arsenal thérapeutique, les inhibiteurs sélectifs de la myosine. La prise en charge nécessite une évaluation globale du patient et une réévaluation régulière de son risque rythmique ventriculaire et atrial.



P. RÉANT
CHU et Université de BORDEAUX.

Le diagnostic et la prise en charge des patients porteurs de cardiomyopathie hypertrophique (CMH) supposée d'origine sarcomérique, qu'elle soit prouvée génétiquement ou non (environ 50 % des cas seulement), est actuellement en première ligne de l'actualité en cardiologie avec la publication en septembre 2023 de nouvelles recommandations européennes pour la prise en charge des cardiomyopathies [1]. Et ce, d'autant que des champs prometteurs s'ouvrent avec l'arrivée des inhibiteurs sélectifs de la myosine dans l'arsenal thérapeutique de l'obstruction symptomatique chez ces patients.

La stratification du risque de mort subite avec la sélection des patients pour l'implantation d'un défibrillateur en prévention primaire est également un élément clé de la prise en charge.

Recherche de l'obstruction dans la CMH

Après avoir confirmé ou non le diagnostic de CMH sarcomérique par le test génétique (recommandation de niveau I) et

avoir écarté une autre étiologie (amylose cardiaque, maladie de Fabry...), il convient de prendre en charge les symptômes des patients et de rechercher une obstruction à l'état de base ou provocable par différentes méthodes afin d'adapter au mieux la prise en charge.

L'échocardiographie occupe une place importante, en permettant le diagnostic positif de CMH et la recherche des mécanismes et éléments favorisant une obstruction intra-ventriculaire gauche (**fig. 1**).

La dyspnée d'effort, certaines oppressions thoraciques à coronaires saines, des lipothymies/syncopes d'effort peuvent être la conséquence d'une obstruction intra-ventriculaire gauche (**fig. 2**). Celle-ci se définit par un gradient maximal en doppler continu ≥ 30 mmHg et elle est considérée comme hémodynamiquement significative dès qu'elle est ≥ 50 mmHg [1, 2].

Plus sensible que la manœuvre de Valsalva pour démasquer une obstruction latente dans la CMH, l'échocardiographie d'effort occupe une place privilégiée (**fig. 3**). La recherche de

Revue générale

l'obstruction peut également être réalisée dans les 5 à 10 secondes suivant la mise en orthostatisme du patient (par exemple en fin d'échocardiographie).

L'échocardiographie d'effort est complémentaire à l'examen réalisé au repos. Elle permet au clinicien de mieux comprendre les mécanismes physiopatho-

logiques en lien avec les symptômes d'effort des patients atteints de CMH.

Si la prévalence de l'obstruction de repos est de l'ordre de 25 à 40 % dans la CMH sarcomérique, une obstruction provoquée à l'effort physique est observée chez 62 % des autres patients avec CMH symptomatique [3].

L'échocardiographie d'effort peut aider aussi à faire la part des choses avec d'autres mécanismes physiopathologiques pouvant conduire à ces symptômes, comme une dysfonction diastolique, une hypertension artérielle pulmonaire, une ischémie myocardique ou une insuffisance mitrale, démasquées également à l'effort.

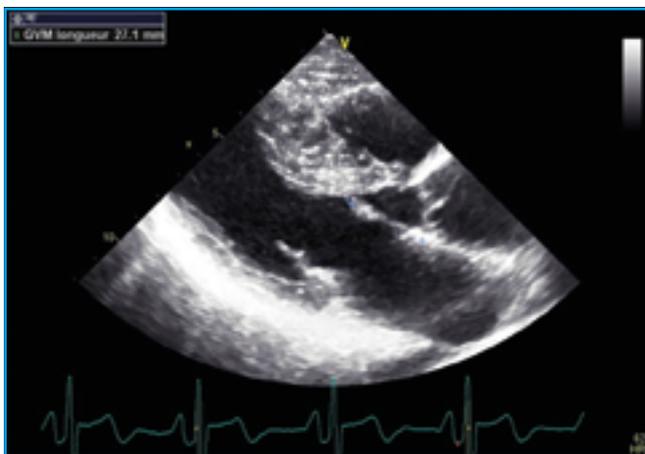


Fig. 1 : CMH sarcomérique en échocardiographie avec obstruction latente sur élongation de la grande valve mitrale (≥ 27 mm).

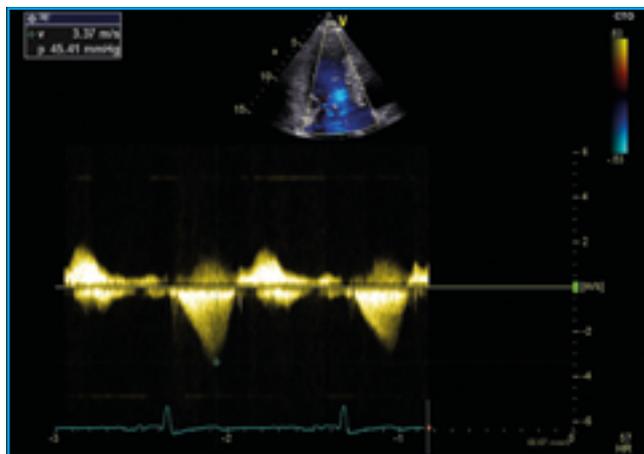


Fig. 2 : Gradient d'obstruction intra-VG provoqué à l'effort.

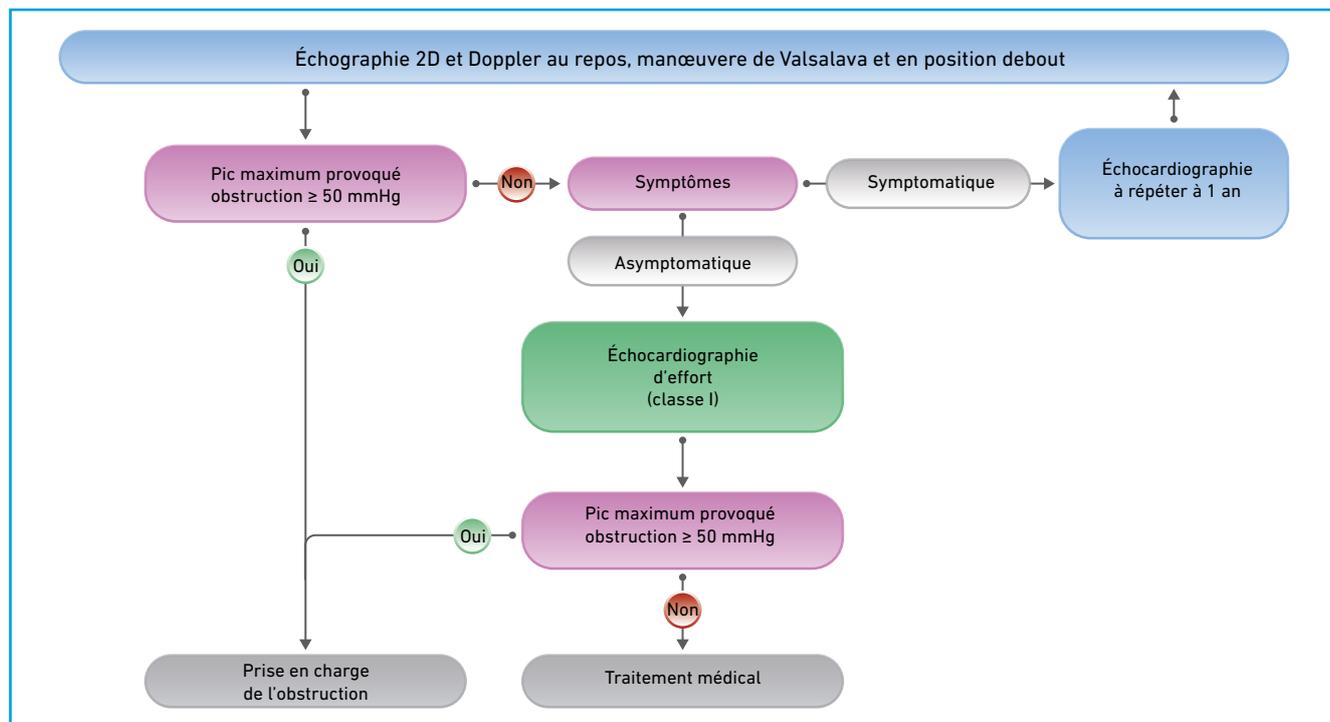


Fig. 3 : Recommandations ESC 2023 pour la réalisation de l'échocardiographie d'effort dans la CMH [1].

Prise en charge thérapeutique de l'obstruction

Concernant la prise en charge médicamenteuse de l'obstruction intra-VG, très peu d'études randomisées existent dans le cadre de la prise en charge des CMH sarcomériques. Seule une étude a montré le bénéfice du métoprolol *versus* placebo chez 29 patients [4].

Néanmoins, les recommandations européennes et américaines actuelles (ESC 2023 et AHA 2021) positionnent l'usage des bêta-bloquants non vasodilatateurs en 1^{re} ligne (en l'absence de contre-indication) en cas de CMH obstructive symptomatique, titrés à la dose maximale tolérée (recommandation de niveau IB) (fig. 4).

Si les bêta-bloquants seuls sont inefficaces, le disopyramide peut être utilisé conjointement, en étant titré jusqu'à la dose maximale tolérée (habituellement entre 400 et 600 mg/j). Le QT corrigé doit être monitoré pour ne pas excéder 480 ms.

En alternative aux bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques type vérapamil peuvent être utilisés mais sont mal tolérés chez certains patients.

Si après optimisation thérapeutique médicamenteuse et mesures hygiéno-diététiques (bonne hydratation, éviction de la prise d'alcool, activité physique modérée régulière pour améliorer le retour veineux et reconditionner à l'effort), le patient présente toujours des symptômes d'effort et une obstruction hémodynamiquement significative non expliquée par une autre cause (anémie, dysthyroïdie, pathologie pulmonaire, surpoids...), il est recommandé de modifier la stratégie thérapeutique qui, à terme, peut aller jusqu'à une prise en charge interventionnelle : myectomie, alcoolisation coronaire septale thérapeutique, stimulation double chambre.

Lorsque le traitement médicamenteux classique optimisé ne suffit pas, un traitement invasif de l'obstruction peut

être considéré en cas de gradient sous-aortique > 50 mmHg chez un patient en stade III ou IV de la NYHA ou présentant des symptômes à l'effort comme une syncope sur l'obstruction (niveau IB). La discussion des modalités de prise en charge est à réaliser collégialement par une *heart team* CMH lors d'une réunion dédiée.

Une réduction septale par myectomie ou alcoolisation coronaire septale thérapeutique peut être envisagée mais il est important qu'elle soit réalisée par un opérateur entraîné à ce type de procédure et dans un centre expert.

Récemment, de nouvelles alternatives thérapeutiques aux réductions septales et aux médicaments classiques de l'obstruction ont été évaluées avec notamment les inhibiteurs allostériques sélectifs de la myosine adénosine triphosphatase cardiaque (mavacamten, aficamten...) qui ont déjà démontré des résultats très encourageants en termes d'amélioration fonctionnelle, de réduc-

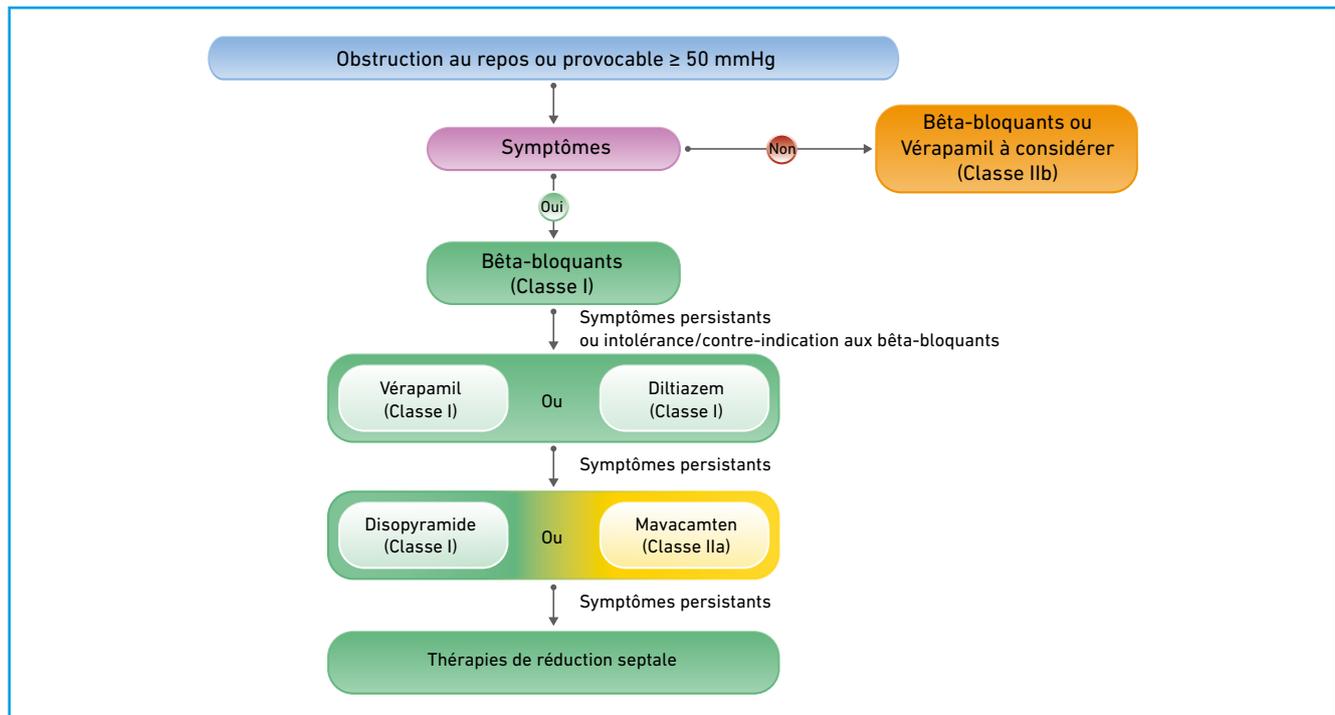


Fig. 4: Recommandations ESC 2023 de stratégie thérapeutique dans la CMH obstructive symptomatique [1].

Revue générale

POINTS FORTS

- Devant toute hypertrophie ou CMH, il est important de penser à écarter l'hypothèse d'une éventuelle origine non sarcomérique (amylose, maladie de Fabry).
- Le variant génétique responsable de la CMH sarcomérique n'est identifié que dans 50% des cas en moyenne et le dépistage des apparentés au 1^{er} degré reste important.
- L'obstruction intra-ventriculaire mérite d'être recherchée systématiquement au repos, au Valsalva et à la mise en orthostatisme, voire à l'effort surtout en cas de symptômes.
- La prise en charge thérapeutique de l'obstruction intra-VG symptomatique comprend toujours les bêta-bloquants en 1^{re} intention et les inhibiteurs de la myosine se positionnent maintenant en alternative aux traitements de 2nde intention.

tion de l'obstruction et de remodelage morphologique: études PIONEER-HCM, EXPLORER-HCM, VALOR-HCM pour le mavacamten (recommandation d'utilisation IIB), étude REDWOOD-HCM pour l'aficamten [5-8]. Avec ces traitements, la FEVG peut néanmoins s'altérer et un titrage progressif de la dose sous monitoring rapproché est nécessaire.

À noter que les médicaments vasodilatateurs et diurétiques sont à éviter (niveau IIA) en cas de CMH obstructive, notamment lorsqu'il existe conjointement une hypertension artérielle.

Stratification du risque rythmique ventriculaire

Le risque de mort subite en cas de CMH chez l'adulte est de 1 % par an en moyenne. Il convient de l'évaluer et de le réévaluer régulièrement chez tous les patients.

En cas de mort subite récupérée, de fibrillation ventriculaire ou de tachycardie ventriculaire soutenue symptomatique, l'indication d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) en prévention secondaire est posée d'emblée.

Pour les autres patients, il convient de stratifier le risque et de discuter l'indication du DAI en prévention primaire en fonction du risque estimé. Pour cela, il est nécessaire de s'appuyer sur l'existence de critères ayant démontré un lien associé et sur leur cumul :

- antécédents familiaux de mort subite surtout au 1^{er} degré (sujet de moins de 40-50 ans sans CMH connue ou patient plus âgé avec une CMH connue);
- antécédents de syncope récente (surtout si datant de moins de 5 ans) inexplicquée (surtout si elle est survenue à l'effort et sans prodrome);
- sévérité de l'hypertrophie (épaisseur de paroi VG proche de 30 mm);
- tachycardie ventriculaire non-soutenue (TVNS) surtout si elle est rapide et qu'elle se répète, y compris après traitement bêta-bloquant instauré et titré à la dose maximale tolérée.

La discussion de l'indication d'implantation de DAI doit être idéalement réalisée de manière collégiale par une *heart team* CMH et une réévaluation du risque est à faire régulièrement, notamment en cas de nouveau critère chez le patient.

Les recommandations européennes de 2014 sont les premières à avoir pro-

posé un score de risque reposant sur des variables continues (et non de manière binaire) et incluant l'âge du patient [9]. En cas de risque de mort subite estimé à 5 ans > 4 %, le DAI doit être discuté en prévention primaire; en cas de risque > 6 %, le DAI est généralement recommandé. Ce score est applicable chez les sujets âgés de 18 à 80 ans, qui n'ont pas eu de réduction septale thérapeutique et qui ont une CMH supposée sarcomérique. Il n'est pas applicable en cas de CMH apicale.

Depuis les recommandations américaines de 2021, d'autres critères ont également pris de l'importance dans la discussion :

- la présence d'une fibrose extensive (> 15 % de la masse VG en IRM cardiaque);
- la présence d'un anévrysme apical VG;
- une FEVG < 50 %.

Ces nouvelles recommandations réduisent par ailleurs l'importance du poids des critères classiques chez les patients âgés de plus de 60 ans.

Il existe également des études montrant un effet délétère de certaines mutations génétiques (troponines TNNT2 et TNNI3, MYL2) et la présence de plusieurs mutations génétiques chez le patient.

Conclusion

La prise en charge de la CMH, qu'elle soit obstructive ou non, a évolué. Il est crucial de réévaluer régulièrement les patients tant en termes de symptômes et de prise en charge de l'obstruction, qu'en termes de stratification du risque rythmique ventriculaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARBELO E, PROTONOTARIOS A, GIMENO JR *et al.* 2023 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*, 2023; 44:3503-3626.
2. OMMEN SR, MITAL S, BURKE M *et al*. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2020; 76:3022-3055.
 3. SHAH JS, ESTEBAN MT, THAMAN R *et al*. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*, 2008;94:1288-94.
 4. DYBRO AM, RASMUSSEN T, NIELSEN R *et al*. Metoprolol Improves Left Ventricular Longitudinal Strain at Rest and during Exercise in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*, 2022; 36:196-204.
 5. OLIVOTTO I, OREZIAK A, BARRIALES-VILLA R *et al*. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2020;396:759-769.
 6. SABERI S, CARDIM N, YAMANI M *et al*. Mavacamten Favorably Impacts Cardiac Structure in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: EXPLORER-HCM Cardiac Magnetic Resonance Substudy Analysis. *Circulation*, 2021;143:606-608.
 7. CREMER PC, GESKE J, OWENS A *et al*. Myosin Inhibition and Left Ventricular Diastolic Function in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy: Insights From the VALOR-HCM Study. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2022;15:e014986.
 8. MARON MS, MASRI A, CHOUDHURY L *et al*. Phase 2 Study of Aficamten in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2023;81:34-45.
 9. Authors/Task Force members, ELLIOTT P, ANASTASAKIS A, BORGER M *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; 35:2733-79.

L'auteure a déclaré des liens d'intérêts avec Bristol-Myers Squibb, Cytokinetics, Pfizer, Alnylam, Amicus Therapeutics, Sanofi, Takeda.