

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

---

Année 2012

N° 21

THESE

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Diplôme d'Etudes Spécialisées

Cardiologie et maladies vasculaires

Par

**Simon ESNAULT**

Né le 06 mai 1983 à Paris

---

Présentée et soutenue publiquement le 23 avril 2012

---

Déterminants de l'obstruction au repos et à l'effort  
dans la cardiomyopathie hypertrophique sarcomérique

---

Président et directeur de thèse : Monsieur le Professeur Thierry Le Tourneau

# Introduction

La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est une pathologie relativement fréquente dont le diagnostic repose sur la mesure d'une épaisseur pariétale ventriculaire gauche supérieure ou égale à 15 mm en l'absence d'une autre cause d'hypertrophie ventriculaire gauche secondaire<sup>1</sup>.

Plus de 50 ans après sa première description<sup>2</sup>, les multiples complications de la CMH sont encore responsables d'une importante morbidité et mortalité secondaire à l'insuffisance cardiaque, la fibrillation auriculaire et les complications thrombo-emboliques<sup>3</sup>. La CMH est également la première cause de mort subite chez le jeune sportif<sup>4</sup>.

Le diagnostic repose d'abord sur la réalisation d'une imagerie cardiaque : échocardiographie trans-thoracique en première intention même si la place de l'IRM ne cesse de croître<sup>5-7</sup>.

D'autre part, l'identification d'une mutation génétique permet de confirmer le diagnostic même s'il n'existe pas toujours de corrélation entre le génotype et le phénotype<sup>8</sup>. Les nombreuses mutations décrites à ce jour concernent des gènes en rapport avec des protéines du sarcomère. Cependant, certaines anomalies fréquemment constatées dans la CMH ne sont pas liées à une atteinte du sarcomère<sup>9</sup> : ponts coronaïres intramyocardiques<sup>10</sup>, anévrysmes de l'apex du VG<sup>11</sup>, insertion directe du pilier antéro-latéral sur la valve mitrale antérieure (VMA)<sup>12</sup>, valves mitrale souvent longues et dystrophiques<sup>13-15</sup>.

La physiopathologie de la CMH fait intervenir des mécanismes complexes en interaction<sup>16</sup> : obstruction, dysfonction diastolique, insuffisance mitrale, ischémie myocardique et fibrose<sup>10</sup>.

L'obstruction constitue un facteur aggravant de la maladie par le biais d'une augmentation du stress pariétal et de l'ischémie myocardique favorisant le remplacement des myocytes par de la fibrose<sup>3,17,18</sup>.

La mise en évidence d'une obstruction est un enjeu majeur car elle augmente le risque de progression vers l'insuffisance cardiaque et elle double le risque relatif de décès d'origine cardiaque<sup>18</sup>. De surcroît, l'obstruction conditionne la stratégie thérapeutique, médicamenteuse ou invasive<sup>1</sup>.

L'obstruction est un phénomène dynamique et une évaluation à l'effort s'avère indispensable pour ne pas méconnaître une CMH avec une obstruction latente. Dans la littérature, la prévalence de l'obstruction d'effort reste incertaine et peut varier de 11 à 40% selon les séries<sup>19-21</sup>. Pour démasquer une éventuelle obstruction latente, on reconnaît aujourd'hui la supériorité de l'échocardiographie d'effort sur la manœuvre de Vasalva et l'administration de dérivés nitrés<sup>19</sup>.

L'obstruction est le plus souvent sous- aortique : elle est secondaire au déplacement systolique de la valve mitrale en direction du septum basal. Plus rarement, l'insertion directe du pilier antérolatéral sur la valve mitrale antérieure peut être la cause de l'obstruction sous aortique<sup>12</sup>. L'obstruction est parfois médio ventriculaire lorsqu'il existe un accolement du septum et de la paroi libre du ventricule gauche en systole réalisant un « aspect en sablier »<sup>22</sup>.

Les principaux déterminants de l'obstruction sous- aortique décrits dans la littérature sont les suivants : (1) l'hypertrophie asymétrique prédominant sur le septum basal<sup>23,24</sup>

(2) la petite taille de la chambre de chasse ventriculaire gauche<sup>25-27</sup> (3) l'hypercontractilité du VG<sup>28</sup> (4) le mouvement systolique antérieur de la valve mitrale ou « systolic anterior motion » (SAM)<sup>29-31</sup>.

La physiopathologie du SAM est particulièrement complexe et reste encore un sujet de controverse. Deux hypothèses principales ont été rapportées : la « pushing theory » et la « pulling theory ».

La « pulling theory » repose sur le principe de l'effet Venturi<sup>22</sup>. L'hypertrophie septale en accélérant le flux sous- aortique pourrait provoquer « l'aspiration » de la valve mitrale en direction du septum. Cependant, on observe plus fréquemment le SAM à l'extrémité de la valve mitrale et non pas au niveau du rétrécissement maximal de la chambre de chasse<sup>32</sup>. De plus, cette hypothèse ne permet pas d'expliquer le démarrage du SAM en protosystole avant même l'ouverture de la valve aortique<sup>32,33</sup>.

Décrite pour la première fois par Jiang et Levine en 1987, la « pushing theory » permet d'expliquer le démarrage précoce du SAM à la phase initiale de l'obstruction. A cause de l'hypertrophie septale, le flux sanguin est dévié de sorte qu'il entraîne la valve mitrale en direction du septum<sup>32</sup>.

Dans une série limitée de 30 patients, cette « pushing theory » suggère l'existence d'anomalies de l'appareil valvulaire mitrale susceptible de favoriser le SAM : déplacement antérieur des piliers, élongation des cordages et modification de la zone de coaptation. De nombreuses anomalies de la valve mitrale ont ensuite été décrites dans la littérature : allongement des feuillets mitraux<sup>13,15</sup>, valve mitrale dystrophique<sup>34</sup>, etc. La corrélation entre les anomalies de la valve mitrale et l'obstruction a été suggérée sans être confirmée de façon définitive<sup>13-15,35</sup>.

L'objectif de ce travail était d'identifier les déterminants de l'obstruction au repos et à l'effort de la cardiomyopathie hypertrophique sarcomérique dans une série de prospective et bicentrique de 167 patients.

## Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective bicentrique observationnelle ayant reçu l'agrément du CCPPRB de Lille. Les patients ont été recrutés aux CHU de Lille et de Nantes de 2003 à 2011. Les données échocardiographiques ont été numérisées pour permettre une analyse différée.

Critère d'inclusion :

- Diagnostic de CMH primitive de type sarcomérique posé sur la base d'une échocardiographie bidimensionnelle retrouvant une hypertrophie ventriculaire gauche définie par une épaisseur pariétale  $\geq 15$  mm chez l'adulte, en l'absence d'une autre cause d'hypertrophie ventriculaire gauche (HTA, rétrécissement aortique serré, etc.) ou  $\geq 13$  mm dans un contexte familial.

Critères d'exclusion :

- Grossesse.
- Comorbidité extra-cardiaque incompatible avec la réalisation d'une épreuve d'effort.
- Insuffisance cardiaque sévère ou décompensée (NYHA IV)
- Gradient maximal au repos supérieur à 50 mmHg en présence de symptômes.
- Arythmie ventriculaire grave documentée à l'effort.

## Echocardiographie trans- thoracique (ETT) au repos

La morphologie du ventricule gauche (VG) a été étudiée en mode TM et en mesure bidimensionnelle : diamètre télédiastolique et télésystolique du VG (DTDVG et DTSVG), septum inter- ventriculaire et paroi postérieure en diastole (SIVd et PPD).

La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) était calculée par la méthode Simpson biplan et par une appréciation visuelle.

Le diamètre de l'oreillette gauche (OG) a été mesuré en bidimensionnelle en PSGA. Le volume de l'OG a été calculé par la méthode surface- longueur puis indexé à la surface corporelle (mL/m<sup>2</sup>).

La longueur des valves mitrales antérieures (VMA) et postérieures (VMP) était mesurée sur 3 incidences en PSGA, en 3 cavités et en 4 cavités. La mesure finale retenue correspondait à la moyenne des 3 mesures.

Le flux mitral antérograde a été enregistré en doppler pulsé à l'extrémité des valves mitrales sur une coupe en 4 cavités.

Les vitesses maximales des ondes Ea et S (cm/sec) ont été enregistrées en doppler tissulaire mode pulsé au niveau de la portion septale de l'anneau mitral sur une coupe en 4 cavités.

Le gradient maximal du flux d'insuffisance tricuspide (IT) a été enregistré en doppler continu sur une coupe des 4 cavités.

La pression de l'oreillette droite (POD) était estimée à partir de la mesure du diamètre et du collapsus inspiratoire de la veine cave inférieure (VCI). **Tableau A.**

**Tableau A : Estimation de la POD en fonction du diamètre et du collapsus de la VCI**

Diamètre en expiration	Collapsus inspiratoire	POD
< 15 mm	$\geq 50\%$	0 mmHg
Entre 15 et 20 mm	$\geq 50\%$	5 mmHg
Entre 15 et 20 mm	< 50%	10 mmHg
> 20 mm	< 50%	15 mmHg

La pression artérielle pulmonaire systolique était calculée par la formule suivante :

$$\text{PAPs} = \text{Gradient maximal du flux d'IT} + \text{POD}$$

L'obstruction au repos était étudiée sur une coupe en 5 cavités.

La localisation de l'obstruction était précisée en identifiant le phénomène d'aliasing en doppler couleur et en doppler pulsé.

Le degré d'obstruction était défini par le gradient maximal enregistré en doppler continu.

La valeur seuil de l'obstruction au repos et à l'effort était définie par un gradient maximal supérieur à 30 mmHg.

On distinguait 2 types d'obstruction :

- L'obstruction sous- aortique réalisé par le déplacement de l'extrémité de la valve mitrale en direction du septum basal en systole (SAM)
- L'obstruction médio- ventriculaire par apposition de la paroi libre du VG contre le septum réalisant un aspect « en sablier » pouvant aller jusqu'à l'exclusion complète de la pointe en systole.



Le mouvement de SAM de la valve mitrale était recherché sur une incidence para- sternale grand axe (PSGA) ou à défaut sur une coupe en 3 ou en 5 cavités en précisant s'il s'agissait d'un SAM complet (contact entre la valve mitrale et le septum) ou d'une ébauche de SAM.

Le flux d'insuffisance mitrale (IM) a été étudié séparément en doppler continu.

Une attention particulière était apportée pour distinguer les flux d'obstruction et d'IM qui étaient proches sur le plan anatomique:

- Le flux d'IM était le plus souvent holosystolique, d'aspect ogival avec une vitesse maximale élevée (souvent  $> 6$  m/sec).
- Le flux d'obstruction sous- aortique était classiquement « en lame de sabre » avec une accélération progressive pour atteindre une vitesse maximale en méso- télésystole (valeur seuil = 2.7 m/sec).

### Echocardiographie trans- thoracique à l'effort.

Les traitements médicamenteux (notamment bêta- bloquants, vérapamil et disopyramide) n'ont pas été interrompus avant la réalisation de l'ETT d'effort.

Une épreuve d'effort à charge croissante était réalisée sur une bicyclette ergométrique en position semi-couchée, avec une légère inclinaison vers la gauche. Les patients étaient encouragés pour atteindre le maximum de leur capacité fonctionnelle. L'interrogatoire précisait alors le symptôme motivant l'arrêt de l'effort : épuisement musculaire ou dyspnée en utilisant une échelle simplifiée de Borg (Cotation de 0 à 10).

Le protocole était le suivant :

- Repos pendant au moins 5 minutes
- Augmentation de la charge toutes les 2-3 minutes par paliers de 20-30 Watts.
- Récupération active pendant 3 minutes.
- Récupération passive pendant 3 minutes.

La pression artérielle était mesurée manuellement à chaque palier. Une réponse anormale de la pression artérielle était définie par une augmentation de moins de 20 mmHg à l'effort ou une chute de la pression artérielle supérieure ou égale à 20 mmHg par rapport à la valeur maximale enregistrée à l'effort.

L'ECG était enregistré en continue et permettait de surveiller la survenue d'une éventuelle arythmie supra- ventriculaire ou ventriculaire.

Les paramètres étudiés en échocardiographie d'effort étaient les suivants :

- Gradient maximal enregistré en doppler continu de façon itérative : la valeur la plus élevée était retenue (à l'effort ou en récupération).
- FEVG au pic de l'effort et cinétique segmentaire.
- Evolution de l'IM à l'effort.
- Perte de compliance de la VCI à l'effort permettant d'estimer l'évolution de la POD à l'effort.
- Gradient maximal du flux d'IT enregistré en doppler continu le flux de façon itérative permettant de calculer la PAPs suivant la même formule que précédemment.

Au repos, la population a été divisée en 2 groupes de la façon suivante :

- Patients non- obstructifs au repos (Gradient maximal au repos  $< 30$  mmHg)
- Patients obstructifs au repos (Gradient maximal au repos  $\geq 30$  mmHg)

A l'issu de l'échocardiographie d'effort, la population était répartie en 3 groupes de la façon suivante :

- Patients non- obstructifs (Gradient maximal au repos et à l'effort  $< 30$  mmHg)
- Patients avec une obstruction latente  
(Gradient maximal au repos  $< 30$  mmHg et gradient maximal à l'effort  $\geq 30$  mmHg)
- Patients avec une obstruction au repos (Gradient maximal au repos  $\geq 30$  mmHg)

## Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS.

Les variables quantitatives étaient présentées avec leur moyenne  $\pm$  écart type et les variables qualitatives avec leur effectif et %.

La comparaison des groupes de patients a été réalisée par un t- test pour les variables quantitatives et un test du chi<sup>2</sup> pour les variables qualitatives.

Le seuil de significativité utilisé était de 5%.

Une analyse par régression linéaire univariée puis multivariée a été réalisée pour établir les déterminants indépendants du gradient maximal d'obstruction au repos puis à l'effort. La colinéarité a été testée pour toutes les variables dans le modèle multivarié et les variables colinéaires ont été exclues.

## Résultats

Au total, 167 patients (âge moyen  $46,7 \pm 14,4$  ans / 116 hommes (69%)) ont été inclus dans cette étude.

Les caractéristiques de base de la population générale sont rapportées dans le **tableau 1**.

### Obstruction de repos

Selon le résultat de l'échocardiographie de repos, les 167 patients se répartissent en 2 groupes:

- 57 patients (34%) ont une obstruction significative au repos (gradient maximal au repos  $\geq 30$  mmHg) malgré la poursuite de leur traitement habituel.
- 110 patients (66%) ne présentent pas d'obstruction de repos (gradient maximal au repos  $< 30$  mmHg).

Les caractéristiques des 2 groupes sont présentées dans le **Tableau 1**.

Le gradient maximal au repos est en moyenne à  $10 \pm 6$  mmHg dans le groupe sans obstruction au repos contre  $69 \pm 30$  mmHg dans le groupe obstructif au repos.

La comparaison des 2 groupes montre des caractéristiques cliniques comparables.

En revanche, la comparaison des paramètres échocardiographiques permet de mettre en évidence plusieurs différences significatives :

- Le diamètre télédiastolique et télésystolique ventriculaire gauche (DTDVG et DTSVG) sont plus petits chez les patients présentant une obstruction au repos.
- Les sujets obstructifs au repos présentent une hypertrophie à prédominance septale plus marquée avec une épaisseur septale moyenne à  $21,2 \pm 5,0$  mm contre  $17,6 \pm 5,1$  mm ( $p < 0,0001$ ).
- La FEVG est plus élevée chez les patients obstructifs mais l'onde S septale en doppler tissulaire (DTI) est comparable dans les 2 groupes.
- Dans le groupe obstructif, on note un rapport E/Ea septal en DTI plus élevé, une OG plus dilatée et des pressions pulmonaires (PAPs) plus élevées.
- Les feuillets de la valve mitrale sont plus longs chez les patients obstructifs au repos par rapport aux patients non-obstructifs au repos. La longueur de la VMA est de  $28,6 \pm 4,4$  mm contre  $26,0 \pm 4,2$  mm ( $p = 0,001$ ). De manière encore plus significative, la longueur de la VMP est de  $21,0 \pm 3,5$  mm contre  $18,3 \pm 3,8$  mm ( $p < 0,0001$ ).
- Un SAM ou une ébauche de SAM est retrouvée chez 100% des patients obstructifs au repos ( $n = 57$ ) contre seulement 37% des patients non-obstructifs au repos ( $n = 41$ ) ( $p < 0,001$ ).

**Tableau 1 : Caractéristique cliniques et échocardiographiques de la population générale et comparaison des groupes obstructif au repos et non- obstructif au repos.**

	Population Générale (n =167)	Aucune obstruction au repos (n =110)	Obstruction au repos (n =57)	p*
<b>Caractéristiques générales</b>				
Age, ans	46,7 ± 15,4	44,6 ± 15,5	50,6 ± 14,6	0,016
Sexe masculin, n (%)	116 (69%)	76 (69%)	40 (70%)	0,974
Surface corporelle, m <sup>2</sup>	1,95 ± 0,23	1,95 ± 0,24	1,95 ± 0,22	0,982
Fibrillation auriculaire, n (%)	7 (4%)	6 (5%)	1 (1,75%)	0,469
Fréquence cardiaque, bpm	67 ± 13	68 ± 14	66 ± 11	0,541
PA systolique, mmHg	131 ± 16	130 ± 16	134 ± 17	0,168
Antécédent lipothymie, syncope, n (%)	53 (32%)	37 (34%)	16 (28%)	0,577
Antécédent angor, n (%)	48 (29%)	28 (25%)	20 (35%)	0,261
Classe NYHA, moyenne ± écart- type	1,75 ± 0,65	1,67 ± 0,64	1,91 ± 0,67	<b>0,025</b>
Bêta- bloquants, n (%)	101 (60%)	60 (55%)	41 (72%)	<b>0,044</b>
Vérapamil, n (%)	19 (11%)	13 (12%)	6 (10%)	0,994
Disopyramide, n (%)	20 (12%)	6 (5%)	14 (24%)	<b>&lt;0,0001</b>
Inotropes négatifs, n (%)	119 (71%)	71 (65%)	48 (84%)	<b>0,013</b>
<b>Echocardiographie au repos</b>				
DTDVG, mm	46 ± 6	46 ± 6	44 ± 5	<b>0,024</b>
DTSVG, mm	28 ± 7	29 ± 7	26 ± 6	<b>0,030</b>
SIVd, mm	18,8 ± 5,4	17,6 ± 5,1	21,2 ± 5,0	<b>&lt;0,0001</b>
Rapport SIVd/PPd	1,96 ± 0,67	1,87 ± 0,67	2,13 ± 0,65	<b>0,018</b>
FEVG simpson biplan, %	67 ± 9	65 ± 10	69 ± 8	<b>0,025</b>
Onde S septale DTI, cm/sec	6,7 ± 2,0	6,7 ± 1,9	6,7 ± 2,3	0,896
Diamètre OG, mm	39 ± 7	38 ± 7	41 ± 6	<b>0,009</b>
Volume OG, ml/m <sup>2</sup>	47 ± 21	43 ± 20	56 ± 21	<b>0,0002</b>
TDE mitral, ms	223 ± 67	218 ± 69	234 ± 62	0,175
E/Ea septal DTI	16,0 ± 9,3	13,8 ± 7,2	20,4 ± 11,2	<b>&lt;0,0001</b>
Longueur VMA, mm	26,9 ± 4,4	26,0 ± 4,2	28,6 ± 4,4	<b>0,001</b>
Longueur VMP, mm	19,2 ± 3,9	18,3 ± 3,8	21,0 ± 3,5	<b>&lt;0,0001</b>
PAPS, mmHg	30 ± 9	29 ± 8	33 ± 11	<b>0,006</b>
Gradient max au repos, mmHg	30 ± 33	10 ± 6	69 ± 30	-
SAM, n (%)	63 (38%)	5 (4%)	54 (95%)	<b>&lt;0,0001</b>
Ebauche de SAM, n (%)	24 (14%)	36 (33%)	3 (5%)	<b>0,029</b>
<b>Echocardiographie d'effort</b>				
Palier max, Watt	110 ± 40	120 ± 40	100 ± 30	<b>0,008</b>
Durée effort, min	11 ± 4	11 ± 4	10 ± 3	0,187
FC max à l'effort, bpm	129 ± 28†	133 ± 30†	119 ± 22†	<b>0,002</b>
PAS max effort, mmHg	161 ± 25†	160 ± 25†	163 ± 25†	0,472
FEVG effort, %	66 ± 13	67 ± 14	63 ± 10†	0,327
Gradient max effort, mmHg	68 ± 58†	37 ± 39†	125 ± 44†	-

p\* comparaison entre obstruction au repos et absence d'obstruction au repos. † p<0,0001 versus repos

Les déterminants de l'obstruction au repos an analyse univariée puis multivariée sont rapportés dans le **tableau 2**.

En analyse univariée, les déterminants de l'obstruction au repos sont :

- L'hypertrophie septale ( $r = 0,329 / P < 0,0001$ )
- La FEVG au repos ( $r = 0,236 / P = 0,003$ ). **Figure 1.**
- Le rapport E/Ea septal ( $r = 0,314 / P < 0,0001$ ). **Figure 2.**
- La longueur de la VMA ( $r = 0,258 / P = 0,002$ )
- La longueur de la VMP ( $r = 0,351 / P < 0,0001$ ). **Figure 3.**

En analyse multivariée, les déterminants indépendants de l'obstruction au repos sont :

- La FEVG au repos ( $\beta = 0,218 / P = 0,005$ ).
- Le rapport E/Ea septal ( $\beta = 0,231 / P = 0,003$ ).
- La longueur de la VMP ( $\beta = 0,300 / P < 0,0001$ ).

Tableau 2 : Déterminants de l'obstruction au repos

	Univariée		Multivariée (R=0.48)	
	r	P	B	P
SIVd	0,329	<0,0001		
SIVd/PPd	0,184	0,020		
FEVG au repos	0,236	0,003	0,218	0,005
E/Ea septal DTI	0,314	<0,0001	0,231	0,003
VMA	0,258	0,002		
VMP	0,351	<0,0001	0,300	<0,0001



Figure 1 : Corrélation entre le gradient max au repos et la FEVG

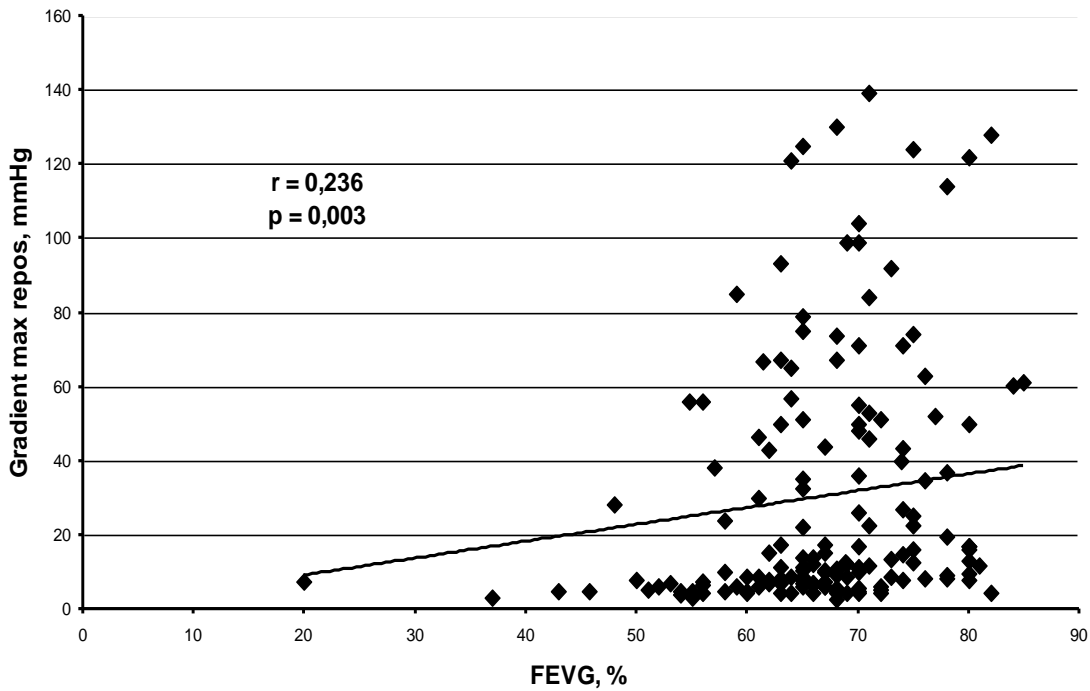


Figure 2 : Corrélation entre le gradient max au repos et le rapport E/Ea septal

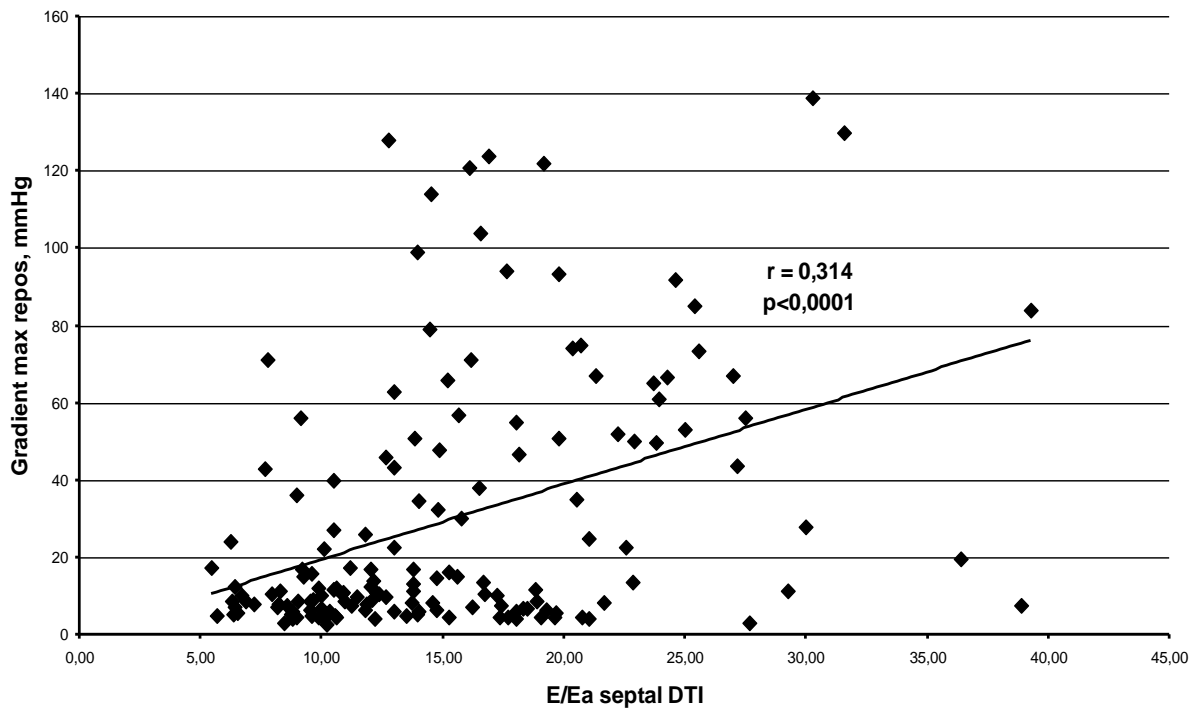
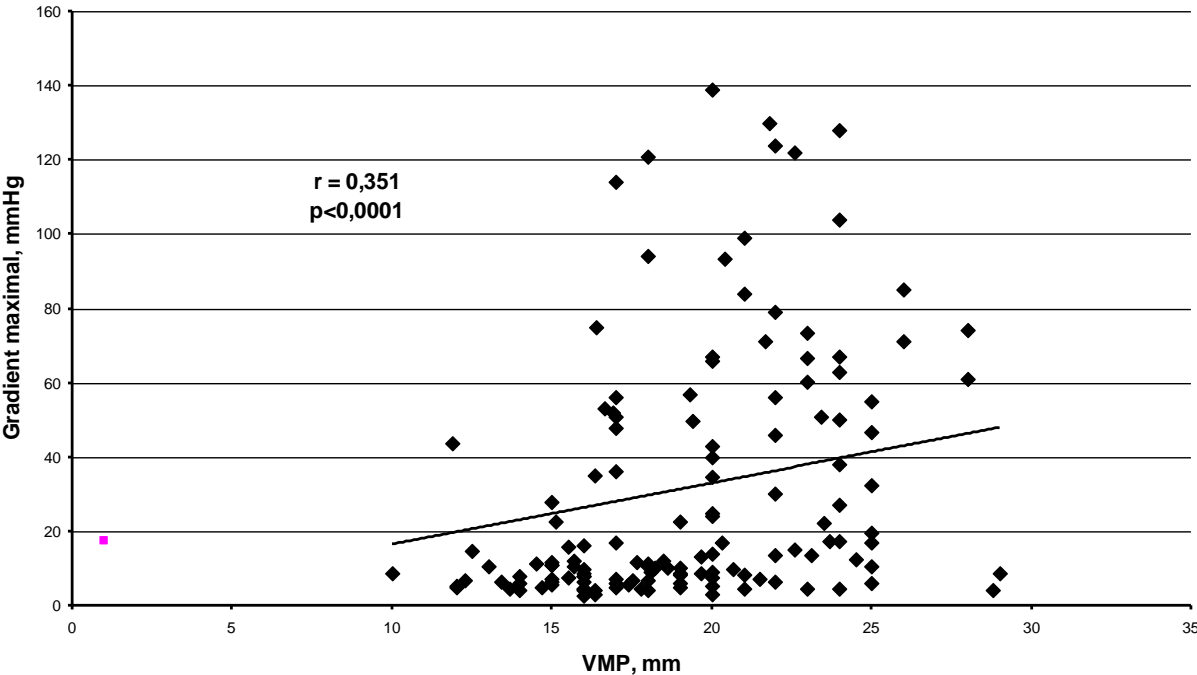


Figure 3 : Corrélation entre le gradient max au repos et la VMP



## Obstruction d'effort

L'échocardiographie d'effort a permis d'atteindre en moyenne un palier maximal de  $110 \pm 40$  Watts soit une durée d'effort de  $11 \pm 4$  minutes. Au pic de l'effort, la fréquence cardiaque maximale est de  $129 \pm 28$  bpm (en moyenne 75% FMT), la PAS maximale à  $161 \pm 25$  mmHg, la FEVG à  $66 \pm 13\%$  et le gradient maximal d'obstruction à  $68 \pm 58$  mmHg.

Selon les résultats de l'échocardiographie d'effort, les patients se répartissent en 3 groupes :

- Absence d'obstruction (n=75, 45%)
- Obstruction latente (n=35, 21%) définie par un gradient maximal au repos  $< 30$  mmHg et gradient maximal à l'effort  $\geq 30$  mmHg.
- Obstruction au repos (n=57, 34%).

Les caractéristiques des 3 groupes comparés 2 à 2 sont rapportées dans le **tableau 3** :

- obstruction latente versus aucune obstruction (P1).
- puis, obstruction au repos versus aucune obstruction (P2).

Dans le groupe avec une obstruction latente, le gradient maximal au repos de  $14 \pm 6$  mmHg s'élève jusqu'à  $83 \pm 37$  mmHg à l'effort ( $p < 0,0001$ ).

En cas d'obstruction au repos, le gradient maximal au repos de  $69 \pm 30$  mmHg s'élève jusqu'à  $125 \pm 44$  mmHg à l'effort ( $p < 0,0001$ ).

La comparaison des caractéristiques cliniques montre des patients obstructifs au repos plus âgés ( $50,6 \pm 14,6$  ans) que les patients du groupe non- obstructif ( $43,4 \pm 15$ ) ( $p=0.006$ ).

La comparaison des patients avec une obstruction latente et des patients non- obstructifs montre les caractéristiques suivantes :

- La morphologie ventriculaire gauche est globalement comparable dans les 2 groupes (épaisseur septale, taille du VG, etc.)
- Les patients avec une obstruction latente ont une onde S septale en DTI plus élevée ( $p=0,047$ ) et une FEVG au repos qui a tendance à être plus élevée ( $p=0,006$ ).
- Les paramètres de fonction diastolique sont comparables dans les 2 groupes.
- Les feuillets mitraux sont plus longs chez les patients présentant une obstruction latente avec une tendance non significative pour la VMA ( $p=0.080$ ) et pour la VMP ( $p=0.155$ ).
- Une ébauche de SAM au repos est retrouvé chez 86% des patients avec une obstruction latente ( $n=30$ ) contre seulement 8% des patients non- obstructifs ( $n=6$ ) ( $p<0.0001$ ).
- A l'effort, les patients présentant une obstruction latente atteignent un niveau d'effort plus important ( $130 \pm 40$  Watts) avec une PAS plus élevé ( $163 \pm 25$  mmHg).
- A l'effort, les patients avec une obstruction latente ont une FEVG plus élevée au pic de l'effort ( $75 \pm 4\%$ ) par rapport aux patients non- obstructifs ( $64 \pm 14\%$ ).

**Tableau 3 : Comparaison des groupes obstructif à l'effort et non- obstructif et comparaison des groupes obstructif au repos et non- obstructif.**

	Aucune obstruction (n =75)	Obstruction latente (n =35)	Obstruction au repos (n =57)	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
<b>Caractéristiques générales</b>					
Age, ans	43,4 ± 15,0	47,3 ± 16,2	50,6 ± 14,6	0,219	<b>0,006</b>
Sexe masculin, n (%)	46 (61%)	30 (86%)	40 (70%)	<b>0,043</b>	0,649
Surface corporelle, m <sup>2</sup>	1,92 ± 0,25	2,00 ± 0,19	1,95 ± 0,22	0,110	0,568
Fibrillation auriculaire, n (%)	6 (8%)	0	1 (2%)	0,204	0,232
Fréquence cardiaque, bpm	69 ± 14	66 ± 13	66 ± 11	0,436	0,384
PA systolique, mmHg	128 ± 15	134 ± 17	134 ± 17	0,078	0,052
Antécédent lipothymie, syncope, n (%)	26 (35%)	11 (31%)	16 (28%)	0,906	0,537
Antécédent angor, n (%)	20 (27%)	8 (23%)	20 (35%)	0,848	0,394
Classe NYHA, moyenne ± écart- type	1,61 ± 0,65	1,72 ± 0,62	1,91 ± 0,67	0,576	<b>0,024</b>
Bêta- bloquants, n (%)	39 (52%)	21 (60%)	41 (72%)	0,562	<b>0,032</b>
Vérapamil, n (%)	9 (12%)	4 (11%)	6 (11%)	0,818	0,990
Disopyramide, n (%)	3 (4%)	3 (9%)	14 (25%)	0,594	<b>0,001</b>
Inotropes négatifs, n (%)	45 (60%)	22 (63%)	44 (77%)	0,939	0,057
<b>Echocardiographie au repos</b>					
DTDVG, mm	46 ± 7	45 ± 5	44 ± 5	0,319	<b>0,015</b>
DTSVG, mm	30 ± 8	27 ± 5	26 ± 6	0,070	<b>0,008</b>
SIVd, mm	17,5 ± 5,5	17,8 ± 4,4	21,2 ± 5,0	0,801	<b>0,0001</b>
Rapport SIVd/PPd	1,87 ± 0,74	1,85 ± 0,47	2,13 ± 0,65	0,834	<b>0,048</b>
FEVG simpson biplan, %	64 ± 10	69 ± 7	69 ± 8	0,006	<b>0,002</b>
Onde S septale DTI, cm/sec	6,5 ± 2,0	7,3 ± 1,6	6,7 ± 2,3	<b>0,047</b>	0,597
Diamètre OG, mm	38 ± 7	39 ± 6	41 ± 6	0,448	<b>0,008</b>
Volume OG, ml/m <sup>2</sup>	44 ± 22	39 ± 15	56 ± 21	0,281	<b>0,003</b>
TDE mitral, ms	217 ± 73	220 ± 61	234 ± 62	0,869	0,199
E/Ea septal DTI	14,4 ± 7,5	12,7 ± 6,5	20,4 ± 11,2	0,277	<b>0,0006</b>
Longueur VMA, mm	25,5 ± 4,3	27,1 ± 3,7	28,5 ± 4,4	0,080	<b>0,0004</b>
Longueur VMP, mm	17,9 ± 4,0	19,1 ± 3,5	21,0 ± 3,5	0,155	<b>&lt;0,0001</b>
PAPS, mmHg	29 ± 8	28 ± 7	33 ± 11	0,623	<b>0,022</b>
Gradient max au repos, mmHg	8 ± 4	14 ± 6	69 ± 30	-	-
SAM, n (%)	0	5 (14%)	54 (95%)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Ébauche de SAM, n (%)	6 (8%)	30 (86%)	3 (5%)	<b>&lt;0,0001</b>	0,846
<b>Echocardiographie d'effort</b>					
Palier max, Watt	110 ± 40	130 ± 40	100 ± 30	<b>0,010</b>	0,104
Durée effort, min	11 ± 4	12 ± 4	10 ± 3	0,433	0,351
FC max à l'effort, bpm	134 ± 28†	132 ± 34†	119 ± 22†	0,755	<b>0,002</b>
PAS max effort, mmHg	155 ± 22†	163 ± 25†	170 ± 28†	<b>0,002</b>	0,065
FEVG effort, %	64 ± 14	75 ± 4†‡	63 ± 10†	<b>0,013</b>	0,779
Gradient max effort, mmHg	15 ± 7†	83 ± 37†	125 ± 44†	-	-

p<sup>1</sup> comparaison entre obstruction latente et absence d'obstruction, p<sup>2</sup> comparaison entre obstruction au repos et absence d'obstruction. † p<0,0001 versus repos. ‡ p<0,0001 versus obstruction repos.

Les déterminants de l'obstruction à l'effort en analyse univariée puis multivariée sont rapportés dans le **tableau 4**.

En analyse univariée, les déterminants de l'obstruction à l'effort sont :

- L'hypertrophie septale ( $r = 0,221 / P = 0,005$ )
- La FEVG au repos ( $r = 0,269 / P = 0,001$ ). **Figure 4**.
- E/Ea septal ( $r = 0,156 / P = 0,054$ )
- La longueur de la VMA ( $r = 0,229 / P = 0,007$ )
- La longueur de la VMP ( $r = 0,344 / P < 0,0001$ ). **Figure 5**.

Le gradient maximal d'obstruction au repos est bien entendu un déterminant de l'obstruction à l'effort ( $r = 0,780 / P < 0,0001$ ) mais n'a pas été pris en considération dans l'analyse du fait de la dépendance entre ces 2 paramètres de repos et d'effort.

En analyse multivariée, les déterminants indépendants de l'obstruction à l'effort sont :

- La FEVG au repos ( $\beta = 0,262 / P = 0,001$ ).
- La longueur de la VMP ( $\beta = 0,331 / P < 0,0001$ ).

Tableau 4 : Déterminants de l'obstruction à l'effort

	Univariée		Multivariée (R=0,44)	
	r	P	B	P
SIVd	0,221	0,005		
SIVd/PPd	0,137	0,086		
FEVG au repos	0,269	0,001	0,262	0,001
E/Ea septal DTI	0,156	0,054		
VMA	0,229	0,007		
VMP	0,344	<0,0001	0,331	<0,0001

Figure 4 : Corrélation entre le gradient max à l'effort et la FEVG

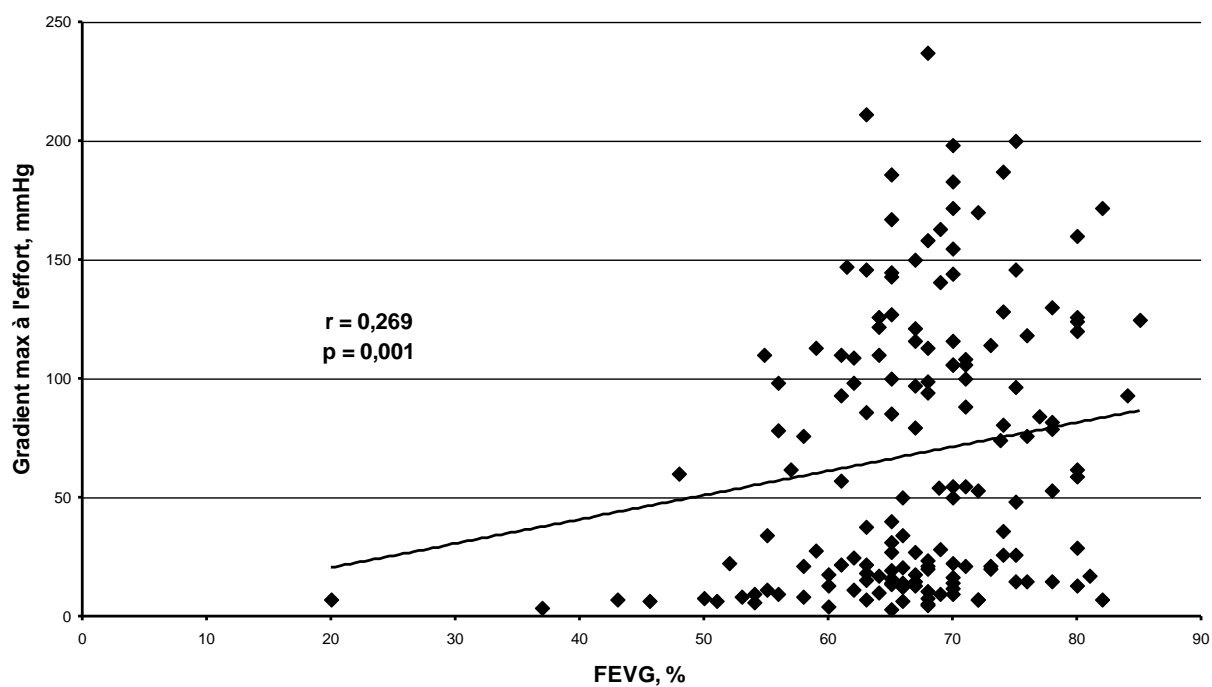
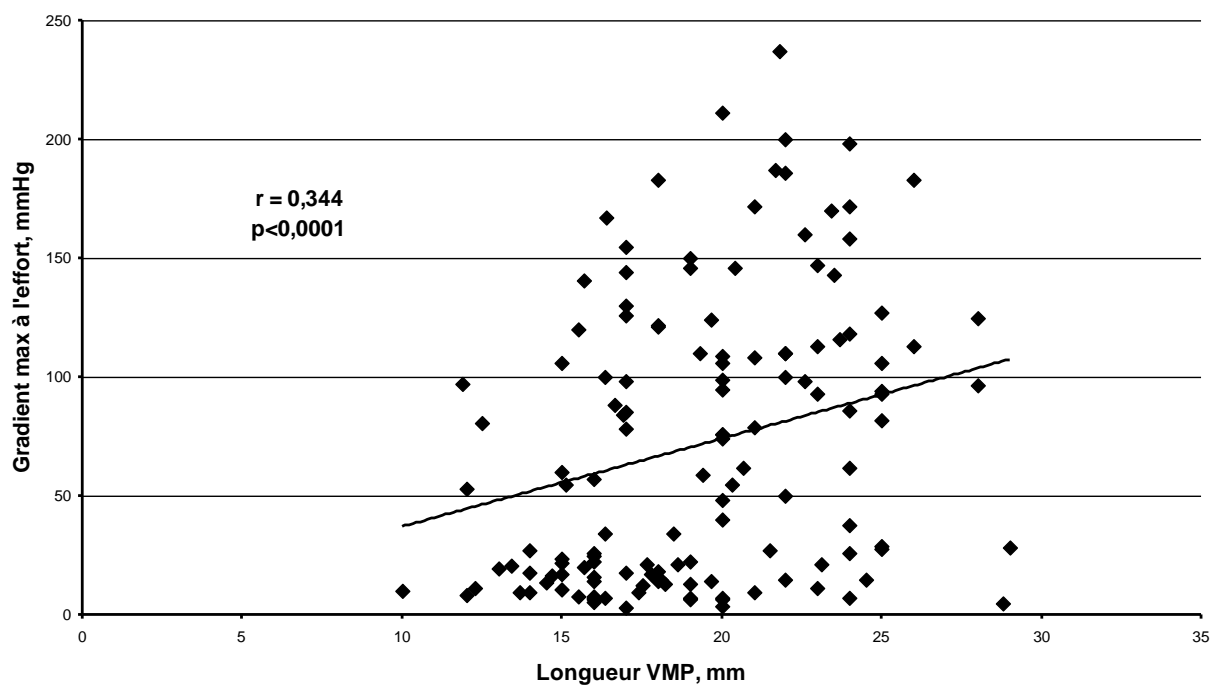


Figure 5 : Corrélation entre le gradient max à l'effort et la longueur de la VMP



Les déterminants de l'obstruction à l'effort dans la population non- obstructive au repos (n = 110 soit 66% de la population totale) en analyse univariée puis multivariée sont rapportés dans le **tableau 5**.

Les déterminants permettant de prédire la valeur du gradient maximal à l'effort en analyse univariée sont :

- La FEVG au repos (r = 0,29 / P =0,003)
- L'onde S septale en DTI (r = 0,26 / P = 0,08)
- Une ébauche de SAM au repos (r =0,68 / P <0,0001)
- Le gradient maximal au repos (r = 0,58 / P <0,0001)

La longueur des valves n'est pas un déterminant de l'obstruction latente.

Les déterminants indépendants du gradient maximal à l'effort en analyse multivariée sont :

- Le gradient maximal au repos ( $\beta$  =0,29 / P =0,002)
- Une ébauche de SAM au repos ( $\beta$  =0,47 / P <0,0001)

En excluant le gradient maximal d'obstruction au repos, les 2 paramètres indépendants en analyse multivariée sont la FE VG et une ébauche de SAM au repos.

Tableau 5 : Déterminants de l'obstruction à l'effort chez les patients non- obstructifs au repos.

	Multivariée (R=0,68)		Multivariée (R=0,68)	
	$\beta$	P	$\beta$	P
FEVG au repos	-	-	<b>0,24</b>	<b>0,005</b>
Ebauche de SAM	<b>0,47</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,59</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Gradient max repos	<b>0,29</b>	<b>0,002</b>	<b>exclus</b>	



## Discussion

Ce travail avait pour objectif d'identifier les déterminants de l'obstruction au repos et à l'effort de la cardiomyopathie hypertrophique sarcomérique.

Dans notre série, les 167 patients se répartissaient de la façon suivante : 75 patients sans obstruction (45%), 35 patients avec une obstruction latente (21%) et 57 patients avec une obstruction au repos (34%).

Dans cette étude, les déterminants de l'obstruction au repos et à l'effort étaient similaires. En effet, l'hypertrophie septale, la FEVG au repos, la longueur de la VMA et de la VMP favorisaient la survenue d'une obstruction au repos et à l'effort. Cependant, en analyse multivariée, on ne retrouvait que 2 paramètres indépendants de l'obstruction au repos et à l'effort : la FEVG au repos et la longueur de la VMP.

Dans une population non- obstructive au repos, les déterminants permettant de prédire la valeur du gradient maximal d'obstruction à l'effort étaient la FEVG au repos, le gradient maximal au repos et la présence d'une ébauche de SAM au repos. En analyse multivariée, les 2 déterminants indépendants étaient le gradient maximal au repos ( $\beta = 0,29$  /  $P = 0,002$ ) et la présence d'une ébauche de SAM. ( $\beta = 0,47$  /  $P < 0,0001$ ).

Par rapport aux données existantes de la littérature, notre travail permet de souligner le rôle essentiel de l'allongement de la VMP dans le degré d'obstruction. En effet, la longueur de la VMP était le déterminant indépendant le plus significatif de l'obstruction aussi bien au repos ( $\beta = 0,300 / P < 0,0001$ ) qu'à l'effort ( $\beta = 0,331 / P < 0,0001$ ).

L'obstruction sous- aortique est réalisée par le déplacement de l'extrémité de la valve mitrale en systole (SAM) en direction du septum. La physiopathologie du SAM reste un sujet de débat. Deux théories principales ont été proposées. La première hypothèse reposait sur l'aspiration de la valve mitrale par l'effet Venturi généré par l'accélération du flux sous-aortique<sup>36</sup>. Cependant, cette « pulling theory » ne permet pas d'expliquer l'initiation du SAM en protosystole lorsque les vitesses sous- aortiques sont encore basses<sup>32,33</sup>. De plus, on constate préférentiellement une obstruction à l'extrémité des valves mitrales et non pas à l'endroit où la chambre de chasse VG est la plus rétrécie<sup>32</sup>. L'effet Venturi pourrait entretenir le SAM en méso- systole lorsque l'accélération du flux sous- aortique est maximale mais il ne permet pas d'expliquer le SAM. Pour cette raison, une autre théorie a été proposée par Jiang et Levine en 1987<sup>32</sup>. Le flux sanguin dévié par l'hypertrophie septale asymétrique peut entraîner la valve mitrale en direction du septum si l'appareil sous- valvulaire mitral est incapable de retenir l'extrémité des feuillets mitraux. Suggérées par Jiang et Levine, les anomalies de l'appareil valvulaire mitral pouvant favoriser le SAM ont été confirmées par des travaux ultérieurs, notamment le déplacement antérieur des piliers<sup>37,38</sup> et la modification de la zone de coaptation<sup>39</sup>.

L'identification des formes obstructives est un enjeu majeur dans la CMH car les patients obstructifs présentent un taux de mortalité plus élevé. Par rapport aux patients non-obstructifs, les patients obstructifs ont un risque relatif de décès d'origine cardiaque multiplié

par 2 et un risque de décès secondaire à l'insuffisance cardiaque ou à la survenue d'un accident vasculaire cérébral ischémique multiplié par 4.4<sup>18</sup>. L'obstruction est également corrélée à la gêne fonctionnelle<sup>16</sup>. Dans notre étude, les patients obstructifs présentaient une dyspnée plus invalidante avec une classe NYHA moyenne à  $1,91 \pm 0,67$  contre  $1,61 \pm 0,65$  chez les patients non- obstructifs.

Dans la littérature, on retient la valeur seuil de 30 mmHg pour définir le gradient maximal d'obstruction au repos et à l'effort<sup>1</sup>. Pourtant la reconnaissance des formes obstructives n'est pas toujours aisée car l'obstruction est un phénomène dynamique et labile susceptible de s'aggraver dans certaines situations<sup>31,40-42</sup> (effort physique, manœuvre de Vasalva, période post- prandiale, prise de boissons alcoolisées, etc.). L'échocardiographie d'effort est à présent l'examen de référence pour poser le diagnostic d'obstruction latente<sup>19,43</sup> même si d'autres tests de provocation ont été décrits : manœuvre de Vasalva<sup>44</sup> ou orthostatisme<sup>45</sup>. Pour la stratégie thérapeutique, la reconnaissance des formes obstructives latentes est indispensable. En effet, dans une série de 415 patients porteurs d'une CMH avec une obstruction latente, Vaglio et al. ont suggéré que 1 patient sur 3 pouvait tirer bénéfice d'une prise en charge invasive (alcoolisation septale ou myomectomie)<sup>46</sup>.

La prévalence de l'obstruction latente demeure incertaine. Dans une large cohorte de 320 patients, Maron et al. mettait en évidence une obstruction latente chez 106 patients (33%). Dans une série de 135 patients, Shah et al. retrouvait une obstruction latente chez 54 patients (40%). Néanmoins, d'autres auteurs ont rapporté des prévalences plus faibles. Peteiro et al, dans une série de 239 patients, retrouvait une prévalence de 18% de formes obstructives latentes<sup>47</sup>. Dans une série de 62 patients traités de façon optimale, Le Tourneau et al. notait une obstruction latente chez seulement 7 patients (11%). Notre étude sur une série de 167

patients retrouvait une obstruction latente chez 35 patients soit une prévalence de 21%. La prévalence de l'obstruction latente est donc très variable selon les études. Pour expliquer cette variabilité, Geier et al ont suggéré que la prévalence des formes obstructives était sans doute surestimée par les centre de référence de la CMH qui concentrent les patients les plus graves<sup>48</sup>. De plus, la prévalence de l'obstruction latente diminue lorsque les échocardiographies d'effort sont réalisées sans interrompre le traitement médical. Ainsi, dans notre étude, les patients recevaient un traitement approprié : 60% par Bêta- bloquants, 11% par Vérapamil et 12% par Disopyramide. Les patients obstructifs étaient d'ailleurs plus fréquemment traités par inotropes négatifs ( $p=0,013$ ) et par disopyramide ( $p<0,0001$ ).

Dans la littérature, les principaux déterminants de l'obstruction sous- aortique sont :

- (1) l'hypertrophie asymétrique prédominant sur le septum basal<sup>23,24</sup>
- (2) la petite taille de la chambre de chasse ventriculaire gauche<sup>25-27</sup>
- (3) l'hypercontractilité du VG<sup>28</sup>
- (4) le mouvement systolique antérieur de la valve mitrale ou « systolic anterior motion » (SAM)<sup>29-31</sup>.

### L'hypertrophie asymétrique du VG

Notre étude permet de confirmer ces résultats en retrouvant une épaisseur septale moyenne plus importante dans le groupe obstructif au repos en comparaison des patients non-obstructifs ( $21,2 \pm 5,0$  mm contre  $17,6 \pm 5,1$  mm avec  $p<0,0001$ ). En cas d'obstruction au repos, on note une hypertrophie avec prédominance septale plus marquée (rapport SIVd/PPd). Dans ce travail, l'hypertrophie septale reste un déterminant significatif de l'obstruction en analyse univariée au repos ( $p<0,0001$ ) et à l'effort ( $p=0,005$ ). Par contre, dans cette étude,

l'hypertrophie septale n'est pas un déterminant indépendant de l'obstruction au repos et à l'effort en analyse multivariée.

### La taille du VG

Pour Maron et al, une chambre de chasse ventriculaire gauche de petite taille est susceptible de favoriser l'obstruction au repos<sup>25</sup>. Cette corrélation a été confirmée en échocardiographie 3D par Fukuda et al.<sup>49</sup> Dans notre étude, nous avons étudié de préférence la taille du ventriculaire gauche et non pas la taille de la chambre de chasse. En effet, l'obstruction qualifiée de « sous- aortique » a lieu préférentiellement à l'extrémité des valves mitrales et non pas directement sous les sigmoïdes aortique. Dans notre étude, la taille du VG est un déterminant de l'obstruction au repos avec un DTDVG en moyenne à  $44 \pm 5$  mm chez les patients obstructifs contre  $46 \pm 7$  mm chez les sujets non- obstructifs ( $p=0,015$ ).

Par ailleurs, les patients avec une obstruction latente et les patients non- obstructifs présentaient des morphologies VG comparables sur le DTDVG et l'épaisseur septale confirmant ainsi que l'obstruction est d'abord un phénomène dynamique. La taille du VG et l'hypertrophie septale peuvent favoriser la survenue d'une obstruction au repos mais ne sont pas les principaux déterminants de l'obstruction d'effort.

### La fonction systolique VG

D' autre part, plus la cavité ventriculaire gauche se réduit *en systole*, plus l'obstruction est importante. Pour cette raison, les paramètres de fonction systolique sont des déterminants essentiels de l'obstruction. On note une différence significative de DTSVG avec une moyenne

à  $26 \pm 6$  mm en cas d'obstruction au repos contre  $30 \pm 8$  mm en l'absence d'obstruction ( $p=0,008$ ). De plus, par rapport aux patients non- obstructifs, la FEVG est plus élevée chez les patients obstructifs au repos ( $p=0,002$ ) mais également chez les sujets avec une obstruction latente ( $p=0,006$ ). Dans notre étude, la FEVG au repos (méthode Simpson biplan) est l'un des déterminants les plus forts pour prédire une obstruction au repos ou à l'effort. En analyse multivariée, la FEVG au repos est un meilleur déterminant de l'obstruction d'effort ( $p=0,001$ ) que de l'obstruction au repos ( $p=0,003$ ). Enfin, les patients avec une obstruction latente ont une FEVG plus élevée au pic de l'effort, en moyenne à  $75 \pm 4\%$  contre  $64 \pm 14\%$  en l'absence d'obstruction ( $p=0,013$ ) et  $63 \pm 10\%$  en cas d'obstruction au repos ( $p<0,0001$ ). Ces résultats confirment l'étude de Zywika et al<sup>28</sup> qui retrouvaient plus fréquemment une obstruction à l'effort chez les patients avec un VG hyperkinétique de petite taille.

Si la FEVG reste longtemps conservée dans la CMH, on constate à l'inverse une altération précoce de la fonction systolique longitudinale. En effet, la CMH est une pathologie évolutive et un patient initialement non- obstructif est susceptible de développer une obstruction latente voire une obstruction au repos en vieillissant. Dans notre étude, les patients obstructifs au repos étaient en moyenne plus âgés (50 ans) que les patients non- obstructifs (43 ans). On peut donc supposer que les patients avec une obstruction latente présentaient une cardiopathie moins évoluée ce qui expliquerait une valeur moyenne de l'onde S septale en DTI plus élevée par rapport aux patients non- obstructifs ( $p=0,047$ ). Il semble improbable que la préservation de la fonction systolique longitudinale participe en elle- même à l'obstruction. En effet, dans notre étude, les patients obstructifs au repos présentaient des valeurs d'onde S septale DTI abaissées ( $6,7 \pm 2,3$  cm/sec) à l'instar de l'étude menée par Araujo et al.<sup>50</sup> Par ailleurs, l'altération de la fonction systolique longitudinale est associée à un pronostic péjoratif pour Bayrak et al.<sup>51</sup> Enfin, l'étude du strain permet de mettre en évidence précocement une

dysfonction systolique régionale et offre des perspectives intéressantes pour mieux comprendre la CMH<sup>52,53</sup>.

### Le SAM

Le SAM de la valve mitrale est l'un des déterminants essentiels de l'obstruction sous-aortique<sup>29</sup> dans la CMH. Le SAM a également été décrit dans d'autres cardiopathies<sup>54</sup> et peut aussi être provoqué par la réparation chirurgicale d'une insuffisance mitrale dystrophique<sup>55</sup>.

Dans notre étude, on retrouve un SAM ou une ébauche de SAM chez 100% des patients obstructifs au repos contre seulement 8% des patients non-obstructifs ( $p < 0,0001$ ). De plus, on constate une ébauche de SAM chez 86% des patients avec une obstruction latente contre 8% des patients non-obstructifs ( $p < 0,0001$ ). En analyse multivariée, les 2 déterminants indépendants permettant de prédire le degré d'obstruction à l'effort chez les patients non-obstructifs au repos sont l'existence d'une ébauche de SAM au repos ( $\beta = 0,47 / P < 0,0001$ ) et la valeur du gradient maximal d'obstruction au repos ( $\beta = 0,29 / P = 0,002$ ). A nouveau, ces résultats sont concordants avec l'étude de Zywicki et al<sup>28</sup> : l'existence d'une ébauche de SAM au repos est un déterminant essentiel pour prédire la survenue d'une obstruction à l'effort.

### Les anomalies de la valve mitrale

L'article fondateur de la « pushing theory » publié par Jiang et Levine en 1987 suggérait l'existence d'anomalies de l'appareil valvulaire mitral susceptibles de favoriser le SAM : déplacement antérieur des piliers, élongation des cordages et modification de la zone de coaptation<sup>32</sup>. Cependant, cette étude ne concernait qu'une série limitée de 30 patients.

Dans une série de 94 patients, Klues et al. retrouvaient des anomalies de l'appareil valvulaire mitral chez 62 patients (66% des cas)<sup>13</sup>: élongation des feuillets mitraux antérieurs et postérieurs, piliers mitraux surnuméraires, cordages aberrants et plus rarement, insertion directe du pilier antéro- latéral sur la valve mitrale antérieure<sup>12</sup>. De plus, Klues et al. ont montré l'association entre l'allongement des valves mitrales et la présence d'un SAM au repos<sup>35</sup>. En échocardiographie 3D, Kim et al. retrouvait une corrélation entre l'augmentation de l'aire valvulaire mitrale et la survenue d'un SAM<sup>56</sup>. En IRM cardiaque, Maron et al. confirmaient un allongement des valves mitrales antérieures et postérieures chez les patients porteurs d'une CMH en comparaison de sujets sains, indépendamment de l'importance de l'hypertrophie<sup>15</sup>. Comme le souligne Woo et al, cette étude de Maron souligne avant tout le rôle de l'allongement de la valve mitrale antérieure dans le SAM<sup>57</sup>. Pour Perez et al, c'est également la valve mitrale antérieure (et non postérieure) qui joue un rôle déterminant dans le SAM<sup>58</sup>.

L'ensemble des travaux sur la valve mitrale dans la CMH a permis de montrer que la cardiomyopathie hypertrophique n'était pas une pathologie isolée du sarcomère. En effet, les mutations décrites à ce jour dans la CMH concernent des gènes codant exclusivement pour des protéines en rapport avec le sarcomère : ces mutations ne permettent donc pas d'expliquer les anomalies de la valve mitrale. Pour expliquer ces anomalies, plusieurs hypothèses ont été avancées (gènes modulateurs, facteurs environnementaux, effet paracrine) sans apporter de réponse définitive<sup>59,60</sup>.

Par ailleurs, la mise en évidence d'une anomalie mitrale est déterminante pour la stratégie thérapeutique. De 1983 à 2006, parmi les 851 patients opérés d'une myomectomie à la Cleveland Clinic, 115 patients (14%) ont bénéficié d'une geste complémentaire sur la valve



mitrale (58% de plastie mitrale et 42% de remplacement valvulaire mitral) en raison de valves mitrales plus longues (56%), d'aspect dégénératif (31%), dystrophique (20%). Un geste complémentaire sur les piliers mitraux était nécessaire dans 20% des cas.

Dans notre étude, les patients obstructifs au repos ont des valves mitrales plus longues par rapport aux sujets non- obstructifs. Donnée nouvelle dans la littérature, la différence est encore plus significative pour la VMP ( $21,0 \pm 3,5$  contre  $17,9 \pm 4,0$  soit  $p < 0,0001$ ) que pour la VMA ( $28,5 \pm 4,4$  contre  $25,5 \pm 4,3$  soit  $p = 0,0004$ ). De plus, en analyse multivariée, seule la longueur de la VMP permet de prédire la survenue d'une obstruction au repos ( $p < 0,0001$ ) et à l'effort ( $p < 0,0001$ ). Ces résultats sont nouveaux dans le cadre de la CMH avec une obstruction latente mais sont concordants avec les données de la littérature sur le risque de SAM en post- opératoire de plastie mitrale pour insuffisance mitrale dystrophique<sup>61</sup>. L'allongement de la VMP favoriserait le SAM en déplaçant la zone de coaptation en direction du septum<sup>32,38,62</sup>.

### La fonction diastolique VG

Les anomalies de la fonction diastolique sont particulièrement précoces dans la CMH : elles peuvent être présentes avant même l'apparition de l'hypertrophie chez les patients porteurs d'une mutation<sup>63</sup>. Dans notre série, on retrouve un rapport E/Ea septal en DTI plus élevé chez les patients obstructifs au repos ( $p = 0,0006$ ). Cette association a déjà rapportée par Araujo et al.<sup>50</sup> De même pour McMahon et al, l'élévation du rapport E/Ea est associée à un pronostic péjoratif<sup>64</sup>. Cette anomalie est le reflet de l'augmentation des pressions de remplissages en rapport avec les anomalies de la fonction diastolique du ventriculaire gauche lorsqu'il est hypertrophié. Il en résulte une dilatation de l'OG qui a été identifiée à plusieurs reprises

comme un marqueur de sévérité de la CMH<sup>65-67</sup>. De même, on notait une hypertension artérielle pulmonaire plus marquée chez les patients obstructifs au repos. Ces anomalies nous semblent être le reflet de la sévérité de la cardiopathie. Nous n'avons donc pas considérés ces anomalies comme des déterminants de l'obstruction à part entière. A l'inverse, on peut supposer que les anomalies de la fonction diastolique sont aggravées par l'augmentation de la tension pariétale provoquée par l'obstruction sous- aortique.

## Conclusion

En pratique, la réalisation d'une échocardiographie d'effort est indispensable pour ne pas méconnaître une forme obstructive latente. Cet examen doit également être réalisé de façon régulière car la CMH est une maladie évolutive et l'obstruction peut apparaître au cours du temps. Dans cette étude, la prévalence de l'obstruction latente est de 21% dans une population traitée de façon appropriée. Notre étude montre que dans une population non-obstructive au repos, une obstruction latente doit être suspectée plus particulièrement, mais pas seulement, chez les patients avec une ébauche de SAM au repos.

Dans cette étude, l'obstruction était favorisée par l'hypertrophie septale asymétrique et la petite taille du VG. Mais il nous paraît essentiel d'insister d'abord sur le caractère dynamique de l'obstruction. En effet, nous avons identifiés 2 paramètres indépendants de l'obstruction au repos et à l'effort : la FEVG au repos et l'allongement de la VMP favorisant le SAM.

Notre travail permet de mieux comprendre la physiopathologie du SAM. Les données de la littérature insistent surtout sur la corrélation entre la longueur de la VMA et le SAM. En effet, plus la VMA est longue, plus son extrémité est susceptible d'être entraînée en systole vers le septum. A l'inverse, notre travail souligne le rôle essentiel de l'allongement de la VMP dans la survenue de l'obstruction au repos et à l'effort. Nous considérons que plus la VMP est longue, plus la zone de coaptation est déplacée antérieurement ce qui favorise le SAM. Plus rarement, l'extrémité de la VMP est directement responsable du SAM<sup>68</sup>.

Enfin, pour tous les patients qui relèvent d'une thérapeutique invasive, l'allongement de la VMP nous semble être un élément à prendre en considération avant de faire le choix entre l'alcoolisation septale et la myomectomie septale. En effet, la chirurgie permet de réaliser un geste complémentaire sur la valve mitrale en plus de la réduction de l'épaisseur septale. Les mécanismes qui sous-tendent l'obstruction sont complexes et peuvent varier d'un patient à l'autre. Mieux comprendre les déterminants de l'obstruction pour chaque patient devrait permettre à l'avenir de proposer une stratégie thérapeutique adaptée à chaque individu.

## Bibliographie

1. Gersh, B. J. *et al.* 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* **124**, 2761–2796 (2011).
2. TEARE, D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* **20**, 1–8 (1958).
3. Maron, B. J. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* **287**, 1308–1320 (2002).
4. Maron, B. J., Doerer, J. J., Haas, T. S., Tierney, D. M. & Mueller, F. O. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation* **119**, 1085–1092 (2009).
5. Rickers, C. *et al.* Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **112**, 855–861 (2005).
6. Maron, M. S. *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *J. Am. Coll. Cardiol.* **54**, 220–228 (2009).
7. Maron, M. S., Lesser, J. R. & Maron, B. J. Management implications of massive left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy significantly underestimated by echocardiography but identified by cardiovascular magnetic resonance. *Am. J. Cardiol.* **105**, 1842–1843 (2010).
8. Thierfelder, L. *et al.* Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell* **77**, 701–712 (1994).
9. Olivetto, I. *et al.* The many faces of hypertrophic cardiomyopathy: from developmental biology to clinical practice. *J Cardiovasc Transl Res* **2**, 349–367 (2009).
10. Cecchi, F. *et al.* Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* **349**, 1027–1035 (2003).
11. Maron, M. S. *et al.* Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **118**, 1541–1549 (2008).
12. Klues, H. G., Roberts, W. C. & Maron, B. J. Anomalous insertion of papillary muscle directly into anterior mitral leaflet in hypertrophic cardiomyopathy. Significance in producing left ventricular outflow obstruction. *Circulation* **84**, 1188–1197 (1991).
13. Klues, H. G., Maron, B. J., Dolla, A. L. & Roberts, W. C. Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **85**, 1651–1660 (1992).
14. Klues, H. G. *et al.* Echocardiographic assessment of mitral valve size in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Anatomic validation from mitral valve specimen. *Circulation* **88**, 548–555 (1993).
15. Maron, M. S. *et al.* Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **124**, 40–47 (2011).
16. Maron, B. J., Bonow, R. O., Cannon, R. O., 3rd, Leon, M. B. & Epstein, S. E. Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy (1). *N. Engl. J. Med.* **316**, 780–789 (1987).
17. Choudhury, L. *et al.* Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **40**, 2156–2164 (2002).
18. Maron, M. S. *et al.* Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* **348**, 295–303 (2003).
19. Maron, M. S. *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* **114**, 2232–2239 (2006).

20. Shah, J. S. *et al.* Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* **94**, 1288–1294 (2008).
21. Le Tourneau, T. *et al.* Functional impairment of von Willebrand factor in hypertrophic cardiomyopathy: relation to rest and exercise obstruction. *Circulation* **118**, 1550–1557 (2008).
22. Wigle, E. D. *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis* **28**, 1–83 (1985).
23. Maron, B. J. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy in patients with obstructive or nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* **4 Suppl F**, 73–91 (1983).
24. Klues, H. G., Schiffers, A. & Maron, B. J. 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.* **26**, 1699–1708 (1995).
25. Spirito, P. & Maron, B. J. Significance of left ventricular outflow tract cross-sectional area in hypertrophic cardiomyopathy: a two-dimensional echocardiographic assessment. *Circulation* **67**, 1100–1108 (1983).
26. Qin, J. X. *et al.* Impact of left ventricular outflow tract area on systolic outflow velocity in hypertrophic cardiomyopathy: a real-time three-dimensional echocardiographic study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **39**, 308–314 (2002).
27. Yacoub, M. H. *et al.* The left ventricular outflow in hypertrophic cardiomyopathy: from structure to function. *J Cardiovasc Transl Res* **2**, 510–517 (2009).
28. Zywicka, K. *et al.* Dynamic left ventricular outflow tract obstruction evoked by exercise echocardiography: prevalence and predictive factors in a prospective study. *Eur J Echocardiogr* **9**, 665–671 (2008).
29. Pollick, C., Rakowski, H. & Wigle, E. D. Muscular subaortic stenosis: the quantitative relationship between systolic anterior motion and the pressure gradient. *Circulation* **69**, 43–49 (1984).
30. Panza, J. A., Maris, T. J. & Maron, B. J. Development and determinants of dynamic obstruction to left ventricular outflow in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **85**, 1398–1405 (1992).
31. Kizilbash, A. M., Heinle, S. K. & Grayburn, P. A. Spontaneous variability of left ventricular outflow tract gradient in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* **97**, 461–466 (1998).
32. Jiang, L., Levine, R. A., King, M. E. & Weyman, A. E. An integrated mechanism for systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy based on echocardiographic observations. *Am. Heart J.* **113**, 633–644 (1987).
33. Sherrid, M. V., Gunsburg, D. Z., Moldenhauer, S. & Pearle, G. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **36**, 1344–1354 (2000).
34. Petrone, R. K., Klues, H. G., Panza, J. A., Peterson, E. E. & Maron, B. J. Coexistence of mitral valve prolapse in a consecutive group of 528 patients with hypertrophic cardiomyopathy assessed with echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* **20**, 55–61 (1992).
35. Klues, H. G., Roberts, W. C. & Maron, B. J. Morphological determinants of echocardiographic patterns of mitral valve systolic anterior motion in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **87**, 1570–1579 (1993).
36. Rodger, J. C. Motion of mitral apparatus in hypertrophic cardiomyopathy with obstruction. *Br Heart J* **38**, 732–737 (1976).

37. Kwon, D. H. *et al.* Abnormal papillary muscle morphology is independently associated with increased left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* **94**, 1295–1301 (2008).
38. Hwang, H. J. *et al.* Dynamic change of mitral apparatus as potential cause of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr* **12**, 19–25 (2011).
39. Shah, P. M., Taylor, R. D. & Wong, M. Abnormal mitral valve coaptation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: proposed role in systolic anterior motion of mitral valve. *Am. J. Cardiol.* **48**, 258–262 (1981).
40. Geske, J. B., Sorajja, P., Ommen, S. R. & Nishimura, R. A. Left ventricular outflow tract gradient variability in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* **32**, 397–402 (2009).
41. Ommen, S. R., Shah, P. M. & Tajik, A. J. Left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: past, present and future. *Heart* **94**, 1276–1281 (2008).
42. Ommen, S. R. & Nishimura, R. A. What causes outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy? *Heart* **95**, 1725–1726 (2009).
43. Nistri, S. *et al.* Timing and significance of exercise-induced left ventricular outflow tract pressure gradients in hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* **106**, 1301–1306 (2010).
44. Jensen, M. K. *et al.* Comparison of Valsalva manoeuvre and exercise in echocardiographic evaluation of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr* **11**, 763–769 (2010).
45. Joshi, S. *et al.* Standing and exercise Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the range of gradients with upright activity. *J Am Soc Echocardiogr* **24**, 75–82 (2011).
46. Vaglio, J. C., Jr, Ommen, S. R., Nishimura, R. A., Tajik, A. J. & Gersh, B. J. Clinical characteristics and outcomes of patients with hypertrophic cardiomyopathy with latent obstruction. *Am. Heart J.* **156**, 342–347 (2008).
47. Peteiro, J. *et al.* Prognostic value of exercise echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* **25**, 182–189 (2012).
48. Geier, C., Perrot, A. & Ozcelik, C. Letter by Geier *et al* regarding article, ‘Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction’. *Circulation* **115**, e622; author reply e623 (2007).
49. Fukuda, S. *et al.* Diagnostic value of left ventricular outflow area in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a real-time three-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* **21**, 789–795 (2008).
50. Araujo, A. Q. *et al.* Relationship between outflow obstruction and left ventricular functional impairment in hypertrophic cardiomyopathy: a Doppler echocardiographic study. *Echocardiography* **23**, 734–740 (2006).
51. Bayrak, F., Kahveci, G., Mutlu, B., Sonmez, K. & Degertekin, M. Tissue Doppler imaging to predict clinical course of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr* **9**, 278–283 (2008).
52. Carasso, S. *et al.* Systolic myocardial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy: novel concepts and implications for clinical status. *J Am Soc Echocardiogr* **21**, 675–683 (2008).
53. Yang, H. *et al.* Hypertrophy pattern and regional myocardial mechanics are related in septal and apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* **23**, 1081–1089 (2010).
54. Luckie, M. & Khattar, R. S. Systolic Anterior Motion of the Mitral Valve—beyond Hypertrophic Cardiomyopathy. *Heart* **94**, 1383–1385 (2008).

55. Lee, K. S., Stewart, W. J., Lever, H. M., Underwood, P. L. & Cosgrove, D. M. Mechanism of outflow tract obstruction causing failed mitral valve repair. Anterior displacement of leaflet coaptation. *Circulation* **88**, II24–29 (1993).
56. Kim, D.-H. *et al.* In vivo measurement of mitral leaflet surface area and subvalvular geometry in patients with asymmetrical septal hypertrophy: insights into the mechanism of outflow tract obstruction. *Circulation* **122**, 1298–1307 (2010).
57. Woo, A. & Jędrzkiewicz, S. The mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy: it's a long story. *Circulation* **124**, 9–12 (2011).
58. Pérez De Isla, L. *et al.* Morphological determinants of subaortic stenosis in hypertrophic cardiomyopathy: insights from real-time 3-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* **18**, 802–804 (2005).
59. Seidman, J. G. & Seidman, C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* **104**, 557–567 (2001).
60. Haggège, A. A. *et al.* The mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy: old versus new concepts. *J Cardiovasc Transl Res* **4**, 757–766 (2011).
61. He, S. *et al.* Importance of leaflet elongation in causing systolic anterior motion of the mitral valve. *J Heart Valve Dis.* **6**, 149–159 (1997).
62. Spirito, P. & Maron, B. J. Patterns of systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy: assessment by two-dimensional echocardiography. *Am. J. Cardiol.* **54**, 1039–1046 (1984).
63. Ho, C. Y. *et al.* Assessment of diastolic function with Doppler tissue imaging to predict genotype in preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **105**, 2992–2997 (2002).
64. McMahan, C. J. *et al.* Characterization of left ventricular diastolic function by tissue Doppler imaging and clinical status in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **109**, 1756–1762 (2004).
65. Yang, H. *et al.* Enlarged left atrial volume in hypertrophic cardiomyopathy: a marker for disease severity. *J Am Soc Echocardiogr* **18**, 1074–1082 (2005).
66. Nistri, S. *et al.* Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). *Am. J. Cardiol.* **98**, 960–965 (2006).
67. Losi, M.-A. *et al.* Prognostic significance of left atrial volume dilatation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* **22**, 76–81 (2009).
68. Maron, B. J., Harding, A. M., Spirito, P., Roberts, W. C. & Waller, B. F. Systolic anterior motion of the posterior mitral leaflet: a previously unrecognized cause of dynamic subaortic obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **68**, 282–293 (1983).



Déterminants de l'obstruction au repos et à l'effort dans la cardiomyopathie hypertrophique sarcomérique.

---

**INTRODUCTION :** Diagnostiquer l'obstruction au repos et à l'effort est un enjeu majeur dans la cardiomyopathie hypertrophique sarcomérique. L'objectif de notre travail était d'identifier les déterminants de l'obstruction au repos et à l'effort.

**PATIENS ET METHODES :** 167 patients porteurs d'une CMH ont été inclus pour cette étude bicentrique, prospective et observationnelle. Au repos, la population était divisée en 2 groupes : aucune obstruction au repos (n=110) et obstruction au repos (n=57). A l'issue de l'échocardiographie d'effort, 3 groupes étaient constitués : aucune obstruction (n=75), obstruction latente définie par un gradient maximal  $<30$ mmHg au repos et  $\geq 30$ mmHg à l'effort (n=35) et obstruction au repos (n=57).

**RESULTATS :** La prévalence de l'obstruction latente est de 21% dans une population traitée de façon appropriée. Les déterminants de l'obstruction au repos et à l'effort sont similaires : l'hypertrophie septale, la FEVG au repos, la longueur de la VMA et de la VMP. En analyse multivariée, les déterminants indépendants de l'obstruction sont la FEVG au repos et la longueur de la VMP. Dans une population non-obstructive au repos, le déterminant essentiel permettant de prédire la valeur du gradient maximal à l'effort est la présence d'une ébauche de SAM.

**CONCLUSION :** L'obstruction est avant tout un phénomène dynamique favorisé par 3 déterminants essentiels qui sont la FEVG au repos, la présence d'une ébauche de SAM et l'allongement de la VMP. La réalisation d'une échocardiographie d'effort est indispensable pour ne pas méconnaître une obstruction latente. Mieux identifier les déterminants de l'obstruction doit permettre de proposer une stratégie thérapeutique adaptée à chaque patient.

---

**MOTS- CLES :** Cardiomyopathie hypertrophique, obstruction au repos, obstruction d'effort, valve mitrale postérieure, échocardiographie.