

# Cardiomyopathie hypertrophique familiale

**Auteur : Docteur Philippe Charron<sup>1</sup>**

**Date de création : août 2000**

**Mise à jour : avril 2002**

**Mise à jour : janvier 2005**

**Editeur scientifique : Professeur Denis Duboc**

<sup>1</sup> Département de Génétique, et Département de Cardiologie, Batiment Babinski, CHU Pitié-Salpêtrière, 47 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France. [philippe.charron@psl.ap-hop-paris.fr](mailto:philippe.charron@psl.ap-hop-paris.fr)

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie](#)

[Définition/Critères diagnostiques](#)

[Diagnostic différentiel](#)

[Incidence](#)

[Description clinique](#)

[Prise en charge thérapeutique](#)

[Etiologie](#)

[Méthodes de diagnostic biologique](#)

[Conseil génétique](#)

[Questions non résolues](#)

[Références](#)

## Résumé

*La Cardiomyopathie Hypertrophique est une maladie du myocarde caractérisée par une hypertrophie asymétrique du ventricule gauche prédominant sur le septum inter-ventriculaire. La prévalence est évaluée à 1/500. Les symptômes sont variés (essoufflement, malaise ou perte de connaissance, palpitations, douleurs thoraciques), volontiers favorisés par l'effort. Souvent la maladie reste peu ou modérément invalidante. Parfois, la maladie évolue, notamment vers la complication redoutée de la maladie: le décès subit, habituellement en relation avec une tachyarythmie ventriculaire. La maladie est génétique et la transmission autosomique dominante, avec une pénétrance liée à l'âge. De nombreux gènes codant des protéines du sarcomère ont été identifiés comme responsables de la maladie (incluant la chaîne lourde bêta et les chaînes légères de la myosine; les troponines T et I cardiaques; la protéine C cardiaque de liaison à la myosine, l'alpha-tropomyosine, l'actine cardiaque, la titine). Le traitement des symptômes fait appel aux bêtabloquants ou aux inhibiteurs calciques, parfois à une intervention chirurgicale de myectomie, ou encore à certaines alternatives récentes comme la stimulation cardiaque (pace maker) ou l'alcoolisation d'artère coronaire septale. La prévention de la mort subite fait surtout appel au défibrillateur implantable. Des mesures de restrictions de l'activité sportive sont préconisées dans tous les cas.*

## Mots-clés

Cardiomyopathie hypertrophique - Cardiologie - Génétique - Sarcomère

## Nom de la maladie

Cardiomyopathie hypertrophique, primitive ou idiopathique;  
Myocardiopathie hypertrophique;  
Cardiomyopathie obstructive;  
Sténose sous aortique.

## Définition/Critères diagnostiques

La Cardiomyopathie Hypertrophique (CMH) est une maladie du myocarde (muscle cardiaque) caractérisée par une hypertrophie typiquement asymétrique du ventricule gauche et prédominant sur le septum inter-ventriculaire (le

ventricule droit peut également être affecté) (1-4). Le diagnostic est porté avant tout sur l'examen échographique qui met en évidence un épaississement anormal des parois du ventricule gauche. Les anomalies de l'électrocardiogramme peuvent également conduire au diagnostic (ondes " Q " anormales, hypertrophie ventriculaire gauche, anomalies isolées de la repolarisation).

### Diagnostic différentiel

Toute autre cause d'hypertrophie ventriculaire doit être écartée, parmi lesquelles le rétrécissement aortique et l'hypertension artérielle. Cette dernière maladie peut néanmoins être associée à une authentique CMH. De nombreuses maladies rares peuvent aussi mimer la CMH, en particuliers chez l'enfant (maladies métaboliques et systémiques notamment) (2-4). Par ailleurs, une hypertrophie modérée peut être physiologique chez le sportif de haut niveau.

### Incidence

Les études rétrospectives indiquaient une incidence de la maladie de 2,5 cas pour 100 000 habitants par an et une prévalence de 20 cas pour 100 000 habitants (USA). Ces chiffres étaient sous estimés car obtenus à partir de registres qui ne dépistaient pas les cas asymptomatiques. Plusieurs études récentes, notamment prospectives, indiquent une prévalence de la maladie d'environ 1/500 habitants (5).

### Description clinique

#### Anatomo-pathologie

##### Macroscopie

Le poids du coeur est augmenté en raison d'une hypertrophie myocardique touchant préférentiellement le ventricule gauche, prédominant typiquement sur le septum inter-ventriculaire. L'hypertrophie touche parfois le ventricule droit. Les volumes ventriculaires gauches sont normaux ou réduits. Les oreillettes sont souvent dilatées.

##### Histologie

L'examen histologique du myocarde retrouve une hypertrophie des myocytes, la présence de fibrose et surtout une désorganisation myocytaire ("myocardial disarray") hautement évocatrice de la maladie.

#### Physiopathologie

La fonction diastolique est anormale chez la majorité des patients, avec à la fois une altération de la compliance et de la relaxation du

ventricule gauche (VG), et elle est responsable d'une augmentation des pressions d'amont (2-4). Un gradient de pression intraventriculaire en systole est retrouvé dans environ 25% des cas. Il est lié à un mouvement systolique antérieur de la grande valve mitrale (SAM) venant au contact du septum inter-ventriculaire hypertrophié. La cardiomyopathie hypertrophique est alors dite obstructive. Ce gradient de pression varie avec les circonstances qui modifient la contractilité myocardique, la précharge ou la post-charge du VG. La fonction systolique du ventricule gauche est habituellement normale ou supra-normale avec une fraction d'éjection augmentée.

### Diagnostic

La découverte de la maladie se fait souvent chez l'enfant ou l'adulte jeune. Le patient est volontiers asymptomatique à ce stade avec découverte de la maladie lors d'un examen systématique (présence d'un souffle systolique, anomalie de l'électrocardiogramme). Les symptômes parfois rencontrés sont très variables et non spécifiques: dyspnée (essoufflement) d'effort, palpitations, douleur angineuse, lipothymie (malaise), syncope (perte de connaissance). La survenue d'une syncope au cours ou au décours d'un effort est évocatrice de la maladie. L'examen clinique peut être normal, ou bien il retrouve un souffle systolique au bord gauche du sternum.

Le diagnostic est porté sur les résultats de l'électrocardiogramme (ECG) et/ou de l'échographie cardiaque (6,7). Sur l'électrocardiogramme les anomalies les plus fréquentes et suggestives sont: 1) une hypertrophie ventriculaire gauche, 2) des anomalies primaires de la repolarisation avec sous décalage du segment ST, ondes T plates ou négatives, et 3) des ondes Q profondes ou larges (souvent en territoire inférieur ou latéral). L'échocardiographie représente l'outil essentiel du diagnostic de la maladie, de son bilan et de sa surveillance (2-4). L'examen objective l'hypertrophie et son caractère asymétrique, en précise le degré et la distribution. Chez l'adulte, une paroi est qualifiée d'hypertrophiée quand son épaisseur en télédiastole est > 13 mm (en présence d'un contexte familial) et le caractère asymétrique est défini par un rapport du septum inter-ventriculaire sur la paroi postérieure du VG > 1,3 (ou > 1,5). La cavité ventriculaire gauche est de taille réduite. On visualise parfois un mouvement systolique du feuillet mitral antérieur venant au contact du septum inter-ventriculaire (SAM : mouvement systolique antérieur de la valve mitrale). L'examen doppler permet parfois de retrouver un gradient de pression systolique intraventriculaire gauche (flux d'éjection accéléré

dans la chambre de chasse avec une enveloppe en "lame de sabre"). Le gradient de pression varie selon les conditions de charge, il peut être absent dans les conditions de base et peut parfois être provoqué (manoeuvre de Valsalva, spray de dérivé nitré, perfusion d'isuprel...). L'échographie-doppler peut enfin retrouver une oreillette gauche dilatée, une insuffisance mitrale (souvent modérée), des anomalies de la fonction diastolique ventriculaire (inversion du rapport E/A, allongement du temps de relaxation isovolumétrique, abaissement des vitesses myocardiques en Doppler Tissulaire).

Le bilan de la maladie comporte essentiellement la réalisation d'un Holter-ECG et d'une Epreuve d'effort qui permettent de mieux évaluer le risque évolutif. Le holter ECG d'au moins 24 heures (enregistrement permanent du rythme cardiaque) retrouve une tachycardie ventriculaire non soutenue dans environ 25% des cas.

L'épreuve d'effort (tapis roulant ou vélo) permet de rechercher une réponse tensionnelle anormale à l'effort se caractérisant par une élévation tensionnelle insuffisante, voire une chute tensionnelle (2-4).

### **Evolution**

L'évolution de la maladie est très variable. De nombreux patients restent asymptomatiques ou peu symptomatiques. Dans d'autres cas les signes fonctionnels s'aggravent et deviennent invalidants. La gravité de la maladie est représentée par le risque de mort subite, qui peut constituer la première manifestation de la maladie et qui survient volontiers après un effort physique important. Le taux de mortalité totale est évalué entre 1 et 2 % par an (2-4,8). L'évolution peut aussi être émaillée de fibrillation auriculaire (tachycardie supra-ventriculaire) avec risque d'accident vasculaire cérébral et d'embolies systémiques, ou encore de greffe infectieuse avec endocardite (en cas d'obstruction). Enfin, dans environ 10% des cas, la maladie évolue vers une altération de la fonction systolique du VG avec dilatation ventriculaire et insuffisance cardiaque.

### **Prise en charge thérapeutique**

Les efforts physiques violents et la pratique de sport de compétition sont proscrits. Les métiers avec poste de sécurité doivent être évités (2-4).

### **Le traitement médicamenteux**

Le traitement médicamenteux comporte différentes classes pharmacologiques. Les Beta-bloquants et Inhibiteurs calciques obtiennent de bons résultats sur les symptômes. Concernant les bêta-bloquants le propranolol est le médicament de référence (dose: 40 à 480 mg/j),

mais de nombreuses molécules sont utilisées. Concernant les inhibiteurs calciques: Ils sont indiqués surtout en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux bêta-bloquants. Le plus utilisé est le vérapamil (dose: 240 à 480 mg/j). L'amiodarone, quant à elle, est utilisée en cas de fibrillation auriculaire pour obtenir le retour en rythme sinusal, associée à un traitement anticoagulant. Elle est également proposée chez des patients à risque élevé de décès subit car elle pourrait dans certains cas améliorer le pronostic. Le risque d'endocardite justifie les mesures de prévention (prise d'antibiotiques avant des soins dentaires par exemple) en cas de CMH obstructive.

### **Les traitements non médicaux**

Le traitement chirurgical de type myotomie-myectomie consiste à sectionner verticalement le septum inter-ventriculaire et à exciser une partie du bourrelet. Un remplacement valvulaire mitral peut être associé en cas d'insuffisance mitrale importante. La myotomie-myectomie est indiquée en cas de symptômes invalidants, malgré un traitement médicamenteux bien conduit, chez des patients présentant un gradient intra ventriculaire gauche important > 50 mmHg. L'efficacité est alors très bonne sur les symptômes du patient.

Deux techniques différentes ont été récemment proposées récemment comme alternative à la chirurgie de myotomie-myectomie. Il s'agit d'une part de l'implantation de pace-maker avec stimulation double chambre (DDD, avec capture ventriculaire permanente), et d'autre part de l'injection intracoronaire d'éthanol (créant un « mini-infarctus » dans une zone ciblée correspondant à l'obstruction) (9). Ces deux techniques réduisent significativement le gradient de pression intra VG et améliorent les symptômes des patients. Il existe avec la technique d'alcoolisation une efficacité démontrée sur la capacité d'effort (durée d'effort, VO2 max).

Le défibrillateur automatique implantable est capable de détecter une tachycardie ventriculaire et de délivrer un choc électrique pour permettre le retour en rythme sinusal (10). Il s'agit du traitement de choix à proposer chez les patients à très haut risque de mort subite (en prévention secondaire, ou bien en prévention primaire avec au moins deux facteurs de risques majeurs) (3).

Enfin, la transplantation cardiaque représente parfois la seule solution thérapeutique dans le cas particulier des formes hypokinétiques de CMH avec insuffisance cardiaque congestive réfractaire.

## Etiologie

La cause de la maladie était inconnue jusqu'aux travaux issus de la génétique moléculaire (12-19). La maladie est génétique et la transmission se fait selon un mode autosomique dominant. Le contexte familial est noté dans environ 55% des cas (11). Des néo-mutations ont été décrites dans des situations où le contexte familial était absent. La pénétrance des mutations est très influencée par l'âge et l'expression clinique de la maladie n'apparaît le plus souvent qu'à l'adolescence ou chez l'adulte jeune. Dans certains cas l'expression cardiaque est très retardée, la pénétrance apparaît cependant quasi-complète après 50 ans. Des gènes morbides différents, et des mutations différentes, ont été identifiés selon les familles étudiées : ils codent pour les chaînes lourdes bêta de la myosine (*MYH7*), la troponine T cardiaque (*TNNT2*), l'alpha-tropomyosine (*TPM1*), la protéine C cardiaque de liaison à la myosine (*MYBPC3*), les chaînes légères essentielles (*MYL3*) et régulatrices (*MYL2*) de la myosine, la troponine I cardiaque (*TNNI3*), l'actine cardiaque (*ACTC*), la titine (*TTN*). Les gènes les plus fréquemment retrouvés sont ceux de la protéine C cardiaque et de la chaîne lourde bêta de la myosine (>80% des cas en France) (19).

Tous les gènes identifiés codent pour des protéines du sarcomère et l'hypothèse physiopathologique qui prévaut, fondée sur les études fonctionnelles, est que la plupart des mutations sont à l'origine d'un défaut de production d'énergie par le myocyte, et que l'hypertrophie n'est que secondaire à ce défaut énergétique primitif (12-13). Plus de 220 mutations ont été identifiées au total, sans mutations réellement prédominantes (répertoriées sur le site australien <http://www.angis.org.au/Databases/Heart/>). Il s'agit le plus souvent de mutations faux-sens, excepté pour le gène de la protéine C cardiaque pour lequel les mutations affectent souvent des sites d'épissage et/ou conduisent à des codons stop prématurés. Enfin, dans de rares cas, des mutations complexes ont été identifiées (hétérozygotes composites, doubles hétérozygotes, sujets homozygotes) (19).

D'autres gènes ont été impliqués et sont de signification encore incertaine : troponine C cardiaque, chaîne lourde alpha de la myosine, protéine LIM, phospholamban, téléthonine. Le gène *PRKAG2*, quant à lui, code pour une sous unité gamma2 de la protéine kinase et des mutations sont impliquées dans des familles présentant à la fois une cardiomyopathie hypertrophique, un [syndrome de Wolff-Parkinson-White](#), des troubles de conduction ou de rythme (20). La physiopathologie est ici

différente avec une surcharge en glycogène dans le tissu myocardique.

## Méthodes de diagnostic biologique

L'identification de la mutation responsable de la maladie chez le cas-index d'une famille donnée représente un travail particulièrement long dans la mesure où l'hétérogénéité génétique est grande et qu'aucune mutation n'est prédominante (laboratoire de référence en France : Laboratoire de Biochimie du Pr Hainque, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris).

La stratégie d'identification chez le cas-index repose habituellement sur l'analyse successive des différents gènes impliqués dans la maladie. La recherche de variant génétique dans les exons et jonctions intron-exon peut être réalisée par diverses méthodes comme l'analyse du polymorphisme de conformation de l'ADN simple brin (SSCP) ou la technique DHPLC. La caractérisation du variant génétique se fait ensuite par séquençage du fragment.

Lorsqu'une enquête familiale exhaustive a été réalisée (par exemple dans le cadre d'une étude recherche) et que les prélèvements d'ADN sont disponibles pour un grand nombre d'individus, la stratégie initiale peut être différente et passer d'abord par la localisation chromosomique par analyse de liaison grâce à l'haplotypage de marqueurs microsatellites situés dans les différents loci décrits.

Une fois la mutation identifiée chez le cas-index dans la famille, alors il devient très facile de déterminer le statut des apparentés dans la famille considérée, habituellement par séquençage direct du fragment d'ADN concerné.

## Conseil génétique

Le conseil génétique s'inscrit dans le cadre d'une maladie génétique à transmission autosomique dominante, à révélation retardée (habituellement à l'adolescence ou chez l'adulte jeune) avec pénétrance âge-dépendante et expressivité variable (21). La consultation peut être liée à une demande d'information générale sur la maladie et le risque de transmission. Elle peut également concerner des situations qui amènent à discuter la réalisation d'un test génétique pour améliorer la prise en charge du patient ou de sa famille. Dans certains cas particuliers le test génétique peut aider 1) au diagnostic différentiel ou bien 2) à la meilleure évaluation pronostique du patient (du fait de corrélations entre le phénotype et le génotype). Dans d'autres cas les enjeux médicaux et psychologiques sont plus complexes comme 3) le conseil/diagnostic prénatal c'est-à-dire la demande d'information, issue d'un couple dont l'un est affecté par la maladie, sur le risque de

transmission de la maladie lors d'une grossesse future ou en cours (le risque théorique est de 50% dans cette situation) (21); et 4) le diagnostic prédictif c'est-à-dire la demande d'information, de la part d'un individu asymptomatique et phénotypiquement sain à l'issue des examens cardiologiques, sur le risque qu'il soit néanmoins porteur du gène muté et qu'il développe la maladie ultérieurement (le résultat va permettre de déterminer si l'apparenté doit poursuivre une surveillance cardiologique régulière avec échocardiographie notamment) (21,23).

Une réflexion approfondie sur les conditions et modalités de réalisation de test génétique dans ces situations a été menée au sein du Réseau Français d'Etude des Cardiomyopathies Hypertrophiques Familiales (coordonnateurs : M. Komajda et K. Schwartz). Ceci a conduit à proposer la mise en place de consultations pluridisciplinaires de conseil génétique spécifiques à cette maladie (22). La première consultation pluridisciplinaire spécifiquement dédiée aux Cardiomyopathies Hypertrophiques (associant un cardiologue, un généticien clinicien, un psychologue) a ainsi vu le jour en 1999 dans le Département de Génétique du CHU Pitié-Salpêtrière, Paris.

### Questions non résolues

De nombreuses questions restent non résolues, ou sont en cours d'investigations. On peut citer parmi celles-ci la nécessité d'approfondir l'analyse des relations phénotype-génotype (quelques corrélations intéressantes se dégagent), la nécessité de suivre prospectivement les porteurs sains pour déterminer précisément le risque évolutif, la nécessité d'automatiser les techniques de biologie moléculaire pour rendre le diagnostic génétique plus accessible, et bien sûr la nécessité de rechercher de nouvelles voies thérapeutiques pour éviter les complications les plus redoutables de la maladie.

### Références

1. Report of the 1995 World Health Organisation/International Society and Federation of Cardiology Task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-842.
2. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy, a systematic review. *JAMA* 2002;287:1308-20.
3. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology: Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2003;24:1965-91.
4. Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic Cardiomyopathy. *LANCET* 2004;363:1881-91.

5. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. *Circulation* 1995;92:785-89.
6. Charron P, Dubourg O, Desnos M, Isnard R, Hagege A, Millaire A, et al. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for Familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped adult population. *Circulation* 1997;96:214-9.
7. Charron P, Dubourg O, Desnos M, Isnard R, Hagege A, Bouhour JB, et al. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for Familial hypertrophic cardiomyopathy in genotyped children. *Eur Heart J* 1998;19:1377-82.
8. Maron BJ, Roberts WC, Epstein SE. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy : a profile of 78 patients. *Circulation* 1982;65:1388-94.
9. Hess OM, Sigwart U. New treatment strategies for Hypertrophic cardiomyopathy: alcohol ablation of the septum, the new gold standard? *J Am Coll cardiol* 2004;44:2054-5.
10. Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *New Engl J Med* 2000;342:365-73.
11. Maron BJ, Nichols III PF, Pickle LW, Wesley YE, Mulvihill JJ. Patterns of inheritance in hypertrophic cardiomyopathy: assessment by M-mode and two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1984;53:1087-94.
12. Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for Cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 2001;104:557-67.
13. Marian AJ, Roberts R. The molecular genetic basis for Hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:655-70.
14. Richard P, Charron P, Carrier L, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations and implications for molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003;107:2227-32.
15. Watkins H, Anan R, Coviello DA, Spirito P, Seidman JG, Seidman CE. A de novo mutation in alpha-tropomyosin that causes hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;91:2302-5.
16. Bonne G, Carrier L, Richard P, Hainque B, Schwartz K. Familial hypertrophic cardiomyopathy: from mutations to functional defects. *Circ Res* 1998;83:580-93.
17. Watkins HG, Rosenzweig A, Hwang DS, Levi T, McKenna W, Seidman CE, et al. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial

hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992;326:1108-14.

**18.** Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, Suk HJ, Anan R, O'Donoghue A, et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995;332:1058-64.

**19.** Charron P, Dubourg O, Desnos M, Bennaceur M, Carrier L, Camproux AC, et al. Clinical features and prognostic implications of familial hypertrophic cardiomyopathy related to the cardiac myosin binding protein C gene. *Circulation* 1998;97:2230-6.

**20.** Blair E, Redwood C, Ashrafian H, Oliveira M, Broxholme J, Kerr B, et al. Mutations in the gamma(2) subunit of AMP-activated protein kinase cause familial hypertrophic

cardiomyopathy: evidence for the central role of energy compromise in disease pathogenesis. *Hum Mol Genet* 2001;10:1215-20.

**21.** Charron P, Heron D, Gargiulo M, Richard P, Dubourg O, Desnos M et al. Genetic testing and genetic counselling in Hypertrophic Cardiomyopathy: the French experience. *J Med Genet* 2002;39:741-6.

**22.** Charron P, Héron D, Gargiulo M, et al. Prenatal molecular diagnosis in Hypertrophic Cardiomyopathy: report of the first case. *Prenat Diagn* 2004;24:701-3.

**23.** Genetic testing for familial hypertrophic cardiomyopathy in newborn infants. An ethical debate. *BMJ* 1995;310:856-8.