



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE MÉDECIN – AFFECTION DE LONGUE DURÉE

Cardiomyopathie hypertrophique

Protocole national de diagnostic et de soins
pour les maladies rares

Août 2011

Le guide médecin et la liste des actes et prestations sont
téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication
2, avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine
CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en août 2011.

© Haute Autorité de Santé – 2011

Sommaire

Synthèse médecin généraliste	4
Liste des abréviations.....	7
Introduction	8
1 Bilan initial d'une CMH.....	10
1.1 Objectifs	10
1.2 Professionnels impliqués	10
1.3 Signes d'appels	11
1.4 Éléments du diagnostic	12
1.5 Bilan de sévérité	15
2 Prise en charge thérapeutique	18
2.1 Objectifs	18
2.2 Professionnels impliqués	18
2.3 Prise en charge thérapeutique	19
2.4 Conseil génétique et test génétique.....	27
3 Suivi	30
3.1 Objectifs	30
3.2 Professionnels impliqués	30
3.3 Examen clinique	30
3.4 Examens paracliniques	31
3.5 Examens biologiques	31
3.6 Autres prescriptions de type rééducation, kinésithérapie etc.	31
Annexe 1. Groupe des experts du PNDS	32
Annexe 2. Coordonnées des Associations de patients.....	33
Annexe 3. Classification des recommandations de l'ESG	33
Annexe 4. Coordonnées des centres de référence et de compétence pour la cardiomyopathie hypertrophique	34
Références bibliographiques	37

Synthèse médecin généraliste

Cette synthèse a été élaborée à partir du Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) – Cardiomyopathie hypertrophique, disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé www.has-sante.fr.

La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est la plus fréquente des maladies cardiaques d'origine génétique, caractérisée par un épaissement anormal des parois du cœur, essentiellement le ventricule gauche, prédominant le plus souvent au niveau du septum interventriculaire. Cette maladie constitue l'une des causes principales de mort subite du sujet jeune, notamment chez le sportif de moins de 35 ans.

Les **signes d'appel** de cette maladie dans sa forme typique (adolescent, adulte jeune) sont représentés par des symptômes (dyspnée d'effort, douleurs thoraciques, malaises lipothymiques, syncope, palpitations), la découverte d'un souffle cardiaque systolique et/ou d'anomalies électrocardiographiques.

Les **examens clefs à réaliser pour le diagnostic** de cette maladie sont :

- l'électrocardiogramme, anormal dans environ 80 % des cas, à type d'hypertrophie ventriculaire gauche, d'ondes Q de pseudonécrose, d'anomalies isolées de la repolarisation ;
- l'échocardiographie qui montre l'épaississement d'une paroi myocardique (> 15 mm si cas sporadique ; >13 mm si contexte familial). L'échocardiographie-doppler permet aussi de rechercher une obstruction (obstacle à l'éjection). En cas de doute, l'IRM cardiaque est utile.

L'**évaluation pronostique** est essentielle et reste difficile. Le risque de mort subite (par troubles du rythme ventriculaire) est d'autant plus grand que les patients présentent les facteurs suivants : syncope d'effort, antécédent familial de mort subite, tachycardie ventriculaire (non soutenue), chute tensionnelle lors d'une épreuve d'effort, présence d'une hypertrophie importante du ventricule gauche (supérieur à 30 mm).

Traitement

1. Prévention de la mort subite

- L'implantation d'un défibrillateur est recommandée :
 - chez tous les patients ayant fait une mort subite récupérée ;
 - en prévention primaire selon les facteurs de risque.

2. Traitement des symptômes

- 2.a : Le traitement médical repose sur l'utilisation des bêtabloquants en 1^{re} intention.
- 2.b : Le traitement chirurgical, consistant à la résection de l'hypertrophie myocardique, n'est indiqué que chez les patients restant symptomatiques malgré un traitement médical et pour lesquels le gradient intraventriculaire reste supérieur à 50 mmHg.
- 2.c : L'implantation d'un stimulateur séquentiel peut être utile soit chez des patients ayant des troubles de conduction, soit chez certains patients rebelles à tout traitement médical avec un gradient intraventriculaire gauche important.
- 2.d : L'alcoolisation intracoronaire du myocarde septal est une alternative possible pour réduire l'obstacle intraventriculaire et supprimer le gradient, mais il s'agit là d'une technique réservée à des centres hautement spécialisés.

3. En l'absence de facteurs de risque rythmique et en l'absence de symptômes : il n'y a pas de traitement recommandé, en dehors des restrictions sportives et de la poursuite d'une surveillance régulière.

4. Limitations professionnelles et sportives.

Les sports de compétition sont contre-indiqués. Certains sports de loisir à faible niveau de résistance et d'endurance peuvent être autorisés chez les patients asymptomatiques et sans critère de gravité. Les professions à caractère physique, ou engageant la sécurité en cas de syncope, sont habituellement refusées.

Origine génétique et dépistage des apparentés

La maladie étant habituellement d'origine génétique avec un mode de transmission autosomique dominant, un apparenté du

premier degré a 50 % de risques de porter la mutation. Ceci justifie la stratégie de dépistage familial cardiologique (ECG, échocardiographie), au mieux guidé par les résultats d'un test génétique prédictif.

Suivi

Le rôle du médecin généraliste est ici particulièrement important.

La visite spécialisée chez le cardiologue est préconisée au moins une fois par an pour un patient symptomatique, afin d'effectuer un ECG, une échographie, parfois un test d'effort et un enregistrement holter ECG (le rythme de cette surveillance cardiologique est adapté en fonction des symptômes et du nombre de facteurs de risque de mort subite).

En ce qui concerne les sujets jeunes porteurs de mutation, mais sans expression cardiaque (c'est-à-dire asymptomatique et sans signe électrocardiographique ni échocardiographique), une surveillance tous les 1 à 3 ans est nécessaire.

Le Centre national de référence pour cette maladie cardiaque héréditaire, ainsi que les Centres de compétence labellisés par le ministère de la Santé (coordonnées et divers documents disponibles sur le site : www.cardiogen.aphp.fr) sont là pour aider le praticien dans les différentes démarches de diagnostic et de prise en charge de cette maladie.

Liste des abréviations

ACC	<i>American College of Cardiology</i> ;
AHA	<i>American Heart Association</i> ;
AC/FA	Arythmie complète par fibrillation ventriculaire ;
ALD	Affection de longue durée ;
AMM	Autorisation de mise sur le marché ;
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé ;
ARA2	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 ;
CIV	Communication interventriculaire ;
CMH	Cardiomyopathie hypertrophique ;
ECG	Électrocardiogramme ;
ECG-HA	ECG à haute amplification ;
ESC	<i>European Society of Cardiology</i> ;
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche ;
FR	Facteur de risque ;
HTA	Hypertension artérielle ;
HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche ;
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion ;
IM	Insuffisance mitrale ;
IRM	Imagerie par résonance magnétique ;
NYHA	<i>New York Hart Association</i> ;
PAS	Pression artérielle systolique ;
SIV/PP	Rapport septum interventriculaire/paroi postéro-latérale ;
SAM	Soulèvement antérieur de la valve mitrale ;
TV	Tachycardie ventriculaire ;
VD	Ventricule droit ;
VG	Ventricule gauche ;
VO2	Consommation (maximale) en oxygène ;

Introduction

Objectif

L'objectif de ce Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un malade atteint de cardiomyopathie hypertrophique (CMH).

Il s'agit d'un outil pragmatique, auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de cette maladie, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin-conseil et le patient. Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin à l'égard de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint d'une cardiomyopathie hypertrophique.

Méthode

Après analyse de la littérature internationale, le PNDS a été élaboré suivant la méthode publiée par la HAS, et discuté par un groupe d'experts multidisciplinaire. Les propositions de ce groupe ont été soumises à un groupe de relecture qui a coté chacune des propositions énoncées (*Annexe 2*). Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaire.

Par ailleurs, les propositions thérapeutiques ont fait l'objet d'une relecture par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).

Cardiomyopathie hypertrophique

La Cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est une maladie myocardique primitive pouvant revêtir plusieurs aspects cliniques et anatomiques. Sa prévalence a été estimée entre 0,02 et 0,2 % de la population générale. Elle est rencontrée dans environ 0,5 % des patients adressés à un centre d'échocardiographie, en l'absence de toute sélection préalable. Son incidence est mal évaluée. La CMH est la principale cause de mort subite chez le sportif de moins de 35 ans. L'incidence annuelle de la mort subite dépasse 4 % chez les sujets classés à haut risque. Il n'y a pas de lien avec la mort subite du nourrisson (la mort subite liée à la CMH survient en règle après l'âge de 8 à 10 ans).

La CMH est définie comme une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) asymétrique (à prédominance septale), d'origine génétique, s'accompagnant inconstamment d'une obstruction à l'éjection. La plupart des patients n'ont pas d'obstruction dans les conditions basales, mais peuvent la développer après une manœuvre de Valsalva ou une extrasystole, lors ou immédiatement au décours d'une épreuve d'effort ou après utilisation d'un inotrope positif. Les données thérapeutiques actuelles tendent à être focalisées sur les patients avec un obstacle sous-aortique et qui est souvent symptomatique. On exclut du cadre des CMH toutes les affections valvulaires, artérielles systémiques ou maladies de système qui peuvent entraîner une augmentation de la masse du ventricule gauche (VG).

L'hypertrophie est presque toujours asymétrique et prédomine sur le septum interventriculaire, ce qui est considéré comme un signe très caractéristique de cette maladie. Des hypertrophies cardiaques primitives symétriques peuvent toutefois être observées. Chez certains patients, l'hypertrophie intéresse seulement la pointe ou la paroi latérale.

Le cadre de la CMH s'est progressivement transformé grâce aux nombreux travaux qui lui ont été consacrés. L'évolution des concepts et des appellations qui en ont découlé est source de confusion.

Dans les années 1960, le concept d'obstruction (durant la systole) était privilégié, la maladie semblant caractérisée par un obstacle dynamique créé par l'affrontement en systole du feuillet antérieur de la valve mitrale et du septum interventriculaire hypertrophié dans sa partie sous-aortique. Ultérieurement, les constatations hémodynamiques, angiographiques, échocardiographiques-doppler ont mis en avant les altérations de la fonction diastolique, les anomalies purement systoliques et de la notion d'obstruction qui n'était plus constante. Des formes d'hypertrophies vraies sans obstruction existent également, avec les mêmes signes fonctionnels et menacées des mêmes complications, en particulier la mort subite (par trouble du rythme). Plus récemment, l'ischémie myocardique a été suspectée dans la genèse des symptômes.

1 Bilan initial d'une CMH

1.1 Objectifs

- identifier les signes cliniques initiaux devant faire évoquer le diagnostic ;
- confirmer le diagnostic ;
- écarter les diagnostics différentiels ;
- préciser la gravité de la maladie ;
- rechercher les éléments pronostiques ;
- fournir les indications nécessaires au choix des traitements à prescrire ;
- proposer l'enquête familiale et présenter le conseil génétique.

1.2 Professionnels impliqués

La prise en charge initiale du patient porteur d'une CMH est multidisciplinaire. Elle est coordonnée au mieux par un médecin hospitalier d'un centre de compétence, en lien avec le centre de référence de la CMH qui pourra donner son avis pour les cas difficiles.

► **Personnel médical**

- les spécialistes les plus souvent impliqués : cardiologue, généticien clinicien ;
- le médecin traitant : il est indispensable de favoriser la coordination avec le médecin traitant par la bonne tenue du dossier de soins ;
- tout autre spécialiste, dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique ;
 - cardiologue interventionnel,
 - cardiologue rythmologue,
 - pédiatre,
 - médecin du sport,
 - radiologue,
 - anesthésiste,
 - chirurgien cardiaque,
 - psychologue,
 - gynéco-obstétricien.

► **Personnel paramédical**

- conseiller en génétique ;
- psychologue.

► **Travailleurs sociaux**

- assistant(e) social(e).

► **Autres professionnels**

- conseiller en génétique ;
- psychologue.

1.3 Signes d'appels

La CMH est suspectée devant des signes fonctionnels cardiaques (dyspnée, syncope, malaise lipothymique, palpitations, douleurs thoraciques), surtout s'ils surviennent au cours/décours d'un effort physique. La survenue en postprandial peut être évocatrice.

Le diagnostic doit être évoqué avant tout chez un enfant, adolescent ou adulte jeune, même si le diagnostic initial peut être fait à tout âge.

La maladie est suspectée également devant la constatation d'un souffle cardiaque à l'auscultation ou sur des anomalies d'un ECG systématique (le rôle du médecin du sport, médecin

scolaire et médecin du travail est particulièrement important pour le dépistage de la maladie). De plus en plus souvent, c'est un bilan familial systématique qui conduit au diagnostic chez un apparenté asymptomatique.

1.4 Éléments du diagnostic

► Diagnostic clinique

Le diagnostic de CMH n'est pas sans conséquences. Il a des implications personnelles et familiales. Il doit donc être formellement établi.

L'examen clinique standard systématique n'est évocateur que chez les patients ayant un obstacle à l'éjection. Il s'agit d'un souffle systolique éjectionnel, sans réelle irradiation. Son intensité est variable. Il augmente après les extrasystoles et après les manœuvres qui diminuent la postcharge ou le retour veineux (position debout et/ou manœuvre de Valsalva) ou l'effort. Il s'y associe parfois à un souffle d'insuffisance mitrale. Un quatrième bruit peut traduire la gêne au remplissage.

Il est recommandé de réaliser un ECG, presque toujours anormal (plus de 80 % des cas). Il permet de suspecter fortement le diagnostic.

L'ECG recherche des anomalies caractéristiques qui associent à un degré variable : une HVG électrique (appréciée sur l'indice de Sokolov, Cornell, le score de Romhilt-Estes), des troubles de la repolarisation (inversion des ondes T dans au moins deux dérivations concordantes) et des ondes Q pathologiques (souvent fines, mais profondes avec amplitude > 3 mm ou > au 1/3 de l'R suivante, dans au moins deux dérivations concordantes). Chez l'enfant, une déviation axiale gauche du QRS peut avoir une valeur diagnostique.

L'examen échocardiographique est l'examen de choix du diagnostic dans la plupart des cas. Il est donc recommandé de l'effectuer devant toute personne chez qui on suspecte une CMH. Il montre une épaisseur pariétale > 15 mm dans les formes sporadiques chez l'adulte ou > 13 mm dans les formes familiales (chez l'enfant : valeur à confronter aux

nomogrammes selon l'âge et la surface corporelle¹). Toutes les parois peuvent être hypertrophiées, mais l'hypertrophie est typiquement asymétrique et prédomine sur le septum interventriculaire (rapport SIV/PP > 1,3).

La fonction systolique globale est habituellement normale, et la cavité ventriculaire gauche est réduite (diamètre diastolique du VG < 50 mm). Dans environ un tiers des cas, un gradient intraVG existe en doppler continu au repos (davantage après effort). Le gradient est très variable : il est influencé par l'effort et les conditions de charges.

Le gradient et son aggravation peuvent être recherchés au cours d'une échocardiographie d'effort. Toutes les méthodes pharmacologiques de potentialisation ne sont pas anodines ni recommandées (la dobutamine n'est pas recommandée). La valeur du pic de gradient est variable d'un jour à l'autre, et d'un examinateur à l'autre, mais un gradient supérieur à 30 mm Hg peut avoir une signification pronostique péjorative.

L'échographie de contraste peut aider au diagnostic des formes apicales, habituellement mal visualisées par l'échographie standard.

L'échographie en mode tissulaire (notamment pulsé) peut avoir un intérêt dans le diagnostic de forme débutante, notamment chez les apparentés.

L'échocardiographie ne permet pas toujours d'affirmer le diagnostic avec certitude. Dans ce cas, il faut savoir soit demander l'avis d'un spécialiste (centre de référence et centres de compétence), soit se tourner vers une autre imagerie non invasive qui permet le diagnostic de certains cas douteux ou mal explorés par l'échocardiographie. L'analyse des déformations myocardiques longitudinales en échocardiographie permet, dans certains cas, le diagnostic d'une atteinte précoce de la fonction systolique. L'IRM est alors l'examen le plus performant.

Des études récentes ont montré l'intérêt de l'IRM pour mesurer les dimensions VG, les volumes et la FEVG avec une haute reproductibilité.

L'IRM peut jouer un rôle essentiel pour identifier et apprécier le degré d'hypertrophie qui peut être plus important que celui

¹ Par exemple : nomogrammes et formules de Henry et coll., Henry nomogram. Circulation 1980.

mesuré par l'échocardiographie, particulièrement au niveau de la paroi antérolatérale ou de l'apex. Elle est aussi utile dans les formes frustes (et dans certains cas difficiles au cours des enquêtes familiales) ou pour faire le diagnostic différentiel avec un cœur d'athlète.

L'utilisation du gadolinium permet de reconnaître des zones anormales de prise de contraste dans le myocarde.

La mise en évidence de zones diffuses de rehaussement tardif (plages de fibrose) permet de confirmer le caractère pathologique d'une hypertrophie. Elle pourrait aussi s'associer à une augmentation du risque de mort subite, mais cela devra être confirmé.

La Société européenne de cardiologie considère que l'indication d'une IRM cardiaque pour les patients avec une forme apicale est de classe I et de classe II pour les autres phénotypes de CMH (cf. *Annexe 3*).

► **Diagnostic différentiel**

Une maladie coronaire doit parfois être écartée devant des douleurs thoraciques ou des anomalies de l'ECG, surtout s'il existe des facteurs de risque d'athérome, et que le patient a plus de 40 ans.

Une scintigraphie ou une échographie d'effort peuvent être réalisées, même si leur interprétation peut être difficile du fait de l'hypertrophie cardiaque.

Le scanner coronaire peut être parfois utile, mais il doit être réalisé par un radiologue, et interprété conjointement par un cardiologue collaborant dans un centre de référence ou de compétence. Le recours à la coronarographie est plus rare, et n'est pas habituellement nécessaire. Elle peut être indiquée exceptionnellement chez des patients jeunes ayant des facteurs de risques d'athérome ou chez qui se discute l'indication d'une alcoolisation septale.

Une maladie hypertensive est parfois discutée, et seuls les antécédents familiaux ou la mise en évidence de l'anomalie génétique permettent une conclusion définitive, d'autant que les deux pathologies peuvent coexister.

En présence des éléments listés ci-après, un bilan étiologique complémentaire est recommandé à la recherche d'une cause rare d'hypertrophie :

- chez l'adulte, une maladie de Fabry ou de Danon, ataxie de Friedreich, amylose cardiaque ;

- chez l'enfant, une maladie métabolique/enzymatique, mitochondriale, un syndrome de Noonan.

Les éléments qui incitent à compléter ce bilan sont constitués par le très jeune âge du patient ou la présence de signes d'appel tels qu'une hypertrophie concentrique et homogène, des troubles conductifs associés (PR court ou long), une forme syndromique particulière (dysmorphie faciale, myopathie associée, diabète, surdité, ataxie par exemple).

1.5 Bilan de sévérité

Il a pour but de fournir les informations nécessaires aux choix thérapeutiques.

► Évaluation du risque de mort subite

La mort subite est la complication la plus redoutée de cette maladie. Le mécanisme principal, retrouvé sur l'interrogation des défibrillateurs déjà implantés, montre qu'il s'agit le plus souvent de tachycardie ou de fibrillation ventriculaire.

Elle survient chez des patients à haut risque, et la recherche de facteurs de risques permet de cerner les patients les plus menacés. Toutefois, le bilan est parfois insuffisant pour prédire/prévenir la mort subite.

Cinq facteurs de risque (FR) sont considérés comme majeurs. Leur mise en évidence repose sur :

- l'interrogatoire du patient à la recherche de **syncope**, particulièrement quand elle survient à l'effort et de façon répétitive ou bien chez un sujet jeune. Cependant, la valeur prédictive de la syncope comme signe précurseur d'une mort subite éventuelle est faible ;
- l'interrogatoire du patient et de la famille à la recherche d'**antécédents de mort subite prématurées** (< à 50 ans, surtout si survenue chez un apparenté au premier degré et surtout si ≥ 2 cas) ;
- le holter ECG (24 à 48 heures) à la recherche de **tachycardies ventriculaires (TV) non soutenues** (≥ 3 complexes à une fréquence supérieure à 120/min) ;
- une épreuve d'effort avec recherche d'une **réponse anormale de la pression artérielle lors de l'épreuve d'effort** (sur tapis roulant ou sur un vélo). La réponse est pathologique en cas de réponse tensionnelle plate (PAS max – PAS repos < 20 ou 25 mmHg) ou de survenue d'une hypotension. La

valeur prédictive a été montrée chez des patients avant 50 ans ;

- l'échographie cardiaque qui doit rechercher une **épaisseur de la paroi VG supérieure à 30 mm** (faire au mieux pour la mesure en incidence parasternale petit axe qui permet de ne pas surestimer l'épaisseur).

Sont classés, à part les facteurs de risques possibles ou mineurs, tels que :

- début des symptômes dès l'enfance ;
- ischémie myocardique documentée ;
- obstruction sous aortique isolée ≥ 30 mm Hg ;
- découverte d'une mutation dite à haut risque (certaines mutations ou gènes ont été identifiés comme associés à un haut risque de mort subite : certaines mutation de la bêta-myosine comme Arg719Gln et Arg403 Gln, et la plupart des mutations de la troponine T).

Le bilan d'évaluation du risque rythmique doit donc comporter systématiquement, outre l'échographie cardiaque, un holter ECG (24 à 48 heures), une épreuve d'effort avec profil tensionnel d'effort.

La recherche de potentiels tardifs (ECG-HA) n'a pas d'intérêt. La réalisation d'une stimulation ventriculaire programmée a un intérêt faible et discuté, et n'est donc pas recommandée.

Prise en compte résumée des facteurs de risques (FR) :

- au moins 2 FR majeurs : sujet considéré à **haut risque rythmique** ;
 - la mortalité annuelle est supérieure à 4 %,
 - ceci conduit habituellement à préconiser la pose d'un défibrillateur implantable ;
- un seul FR majeur :
 - **l'attitude varie selon les experts**, et certains discutent un défibrillateur,
 - chaque cas doit être envisagé individuellement ;
- aucun FR majeur : sujet considéré à **faible risque rythmique** :
 - La présence de plusieurs facteurs de risques mineurs est probablement péjorative, mais l'absence d'évaluation de cette situation ne permet pas de conclure de façon définitive, et ne permet pas de recommander une conduite particulière,

- il n'y a pas traitement à visée antiarythmique à préconiser,
- les restrictions sportives et une surveillance annuelle restent indispensables.

► **Évaluation des symptômes**

C'est un problème important, et souvent difficile, qui nécessite d'apprécier le lien entre les symptômes et la CMH.

Cela est particulièrement délicat pour la dyspnée d'effort qui peut être liée à la dysfonction diastolique, mais aussi à la simple apparition d'une insuffisance mitrale à l'effort ou à l'existence d'une pathologie associée : respiratoire chez un fumeur et/ou ischémique en cas d'insuffisance coronaire associée.

Dans certains cas, les symptômes peuvent être secondaires à des manifestations d'angoisse ou à une dépression sous-jacente, et peuvent réagir favorablement avec un traitement approprié.

La survenue d'une syncope doit conduire à un bilan visant à comprendre le mécanisme sous-jacent : trouble du rythme, malaise vaso-vagal, gradient intraventriculaire.

La recherche de l'origine de ces symptômes invalidants doit faire réaliser une épreuve d'effort, avec analyse des échanges gazeux (et mesure du pic de VO₂ pour évaluer la tolérance à l'effort), et une échographie d'effort destinée à dévoiler une obstruction ventriculaire gauche latente (absente au repos, mais présente au cours ou au décours immédiat d'un effort physiologique).

La présence d'une obstruction au repos ou provoquée peut faire discuter des alternatives thérapeutiques non médicamenteuses chez les patients symptomatiques.

Selon les symptômes, ce bilan peut nécessiter un bilan biologique (CPK, fer sérique notamment).

1.5.1 Génétique moléculaire

L'identification des gènes impliqués dans la CMH a débuté en 1990, avec l'identification de mutations hétérozygotes du gène MYH7 codant pour la chaîne lourde bêta de la myosine. La maladie est génétiquement hétérogène, avec actuellement plus d'une quinzaine de gènes impliqués, selon les familles considérées. L'étude moléculaire de près de deux cents familles françaises a permis de préciser la fréquence relative

des gènes, et a identifié deux gènes largement prévalents, codant pour la protéine C cardiaque (MYBPC3) et la chaîne lourde bêta de la myosine (MYH7) qui représentent à eux deux 82 % des mutations trouvées. Les fréquences sont assez proches dans d'autres études européennes ou américaines, avec cependant, dans ce dernier cas, une prévalence non négligeable des mutations du gène codant la troponine T cardiaque (TNNT2). Envisagée collectivement, l'analyse moléculaire permet de retrouver une mutation dans environ 50 à 70 % des cas index (*propositus*) atteints de CMH, avec pour certains auteurs une fréquence moindre en cas de formes apparemment sporadiques. **Plus de 430 mutations ont été identifiées au total, avec très peu de mutations récurrentes, mais au contraire des mutations souvent « privées », et se localisant sur toute l'étendue des régions codantes et jonctions exon-intron des gènes.** Les mutations sont majoritairement soit des mutations « faux-sens » (comme dans le gène MYH7), soit des mutations « tronquantes » par altération de sites d'épissage ou de courtes insertions/délétions décalant le cadre de lecture (comme dans le gène MYBPC3).

2 Prise en charge thérapeutique

2.1 Objectifs

- Améliorer les symptômes ;
- Stabiliser l'évolution de la maladie ;
- Traiter et prévenir les complications ;
- Prendre en charge des situations particulières, dont :
 - grossesse,
 - risque d'endocardite,
 - pratique du sport,
 - dépistage des apparentés.

2.2 Professionnels impliqués

Ce sont les mêmes que pour le bilan initial.

- La prise en charge initiale du patient porteur d'une CMH est multidisciplinaire. Elle est coordonnée au mieux par un médecin hospitalier d'un centre de compétence, en lien avec le centre de

référence de la CMH qui pourra donner son avis sur les cas difficiles.

La plupart des patients porteurs de CMH n'ont pas ou peu de symptômes, et ne requièrent pas de traitement.

Seuls les patients symptomatiques doivent recevoir un traitement (un traitement médicamenteux est à discuter au cas par cas chez un patient asymptomatique, et porteur d'une obstruction intraventriculaire gauche importante).

Un traitement à visée pronostique sera envisagé chez les sujets à haut risque, avec l'implantation d'un défibrillateur implantable.

2.3 Prise en charge thérapeutique

► Traitement symptomatique médical

Bêtabloquants²

Ils agissent surtout par diminution de la fréquence cardiaque, améliorant ainsi le remplissage du VG. Ils diminuent aussi le gradient intraVG, surtout à l'effort.

C'est le traitement recommandé en première intention, chez les sujets symptomatiques avec ou sans gradient. Des doses élevées sont souvent nécessaires pour obtenir l'amélioration des symptômes.

Ils sont tous utilisables, à l'exception du sotalol, mais le propranolol reste le mieux documenté (et il est utilisé aussi chez l'enfant, sous la condition d'une surveillance renforcée).

² L'utilisation du propranolol est hors AMM, au-delà de la dose de 320 mg/j. Il est rappelé aux prescripteurs que les doses les plus élevées, citées par les auteurs, ne sont pas des doses de routine mais des doses maximales.

L'AMM d'Avlocardyl[®] et de ses génériques ne comporte pas de mentions relatives à l'utilisation de ce produit chez l'enfant.

Les bêtabloquants, bénéficiant d'une AMM dans l'indication « Signes fonctionnels de la cardiomyopathie obstructive », sont : propranolol (Avlocardyl[®]) nadolol (Corgard[®]), oxprénolol (Trasicor[®]) et pindolol (Visken[®]).

Antagonistes calciques³

Le vérapamil est la médication essentiellement utilisée. C'est le traitement de choix pour les patients ayant des douleurs thoraciques, mais il agit par des propriétés proches de celles des bêtabloquants. Toutefois, sa propriété vasodilatatrice peut aggraver le gradient intraVG, en particulier chez les insuffisants cardiaques, chez lesquels le vérapamil est contre-indiqué.

Disopyramide

Par son effet inotrope négatif, cet anti-arythmique, modifiant la cinétique du calcium, entraîne aussi une diminution du gradient tant au repos qu'à l'effort.

Il améliore les symptômes (notamment la dyspnée et la syncope) des patients avec gradient intraventriculaire, bien qu'il n'existe pas de recul suffisant pour en généraliser l'utilisation dans cette indication.

Du fait de son effet atropinique, le disopyramide expose le patient à une sensation de bouche sèche, des troubles de l'accommodation, une constipation et/ou une dysurie.

Il est déconseillé de l'utiliser seul, car il peut favoriser une augmentation de la fréquence d'un flutter ou d'une AC/FA. C'est pourquoi il est recommandé de l'associer à de petites doses de bêtabloquant.

De même, il n'est pas recommandé de l'administrer associé à du sotalol ou à de l'amiodarone, en raison du risque proarythmogène.

Amiodarone

Elle ne modifie pas la fonction VG et n'améliore pas le pronostic des CMH.

³ L'utilisation du vérapamil dans la cardiomyopathie hypertrophique est hors AMM. Il est rappelé aux prescripteurs que les doses les plus élevées, citées par les auteurs, ne sont pas des doses de routine, mais des doses maximales. L'association calcium bloqueurs et bêtabloquants n'a pas montré de supériorité par rapport à chaque produit pris isolément. Elle est déconseillée en termes de iatrogénie (troubles de l'automatisme : bradycardie excessive, arrêt sinusal, troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire, défaillance cardiaque).

Son utilisation a été proposée, seule ou en association au traitement bêtabloquant et pour traiter les arythmies. En association aux anticoagulants, l'amiodarone est le traitement de choix de l'AC/FA pour éviter les récives. Elle peut être utilisée en cas d'insuffisance cardiaque, mais son association aux autres antiarythmiques doit être évitée.

Chez les patients à très haut risque rythmique ou ayant déjà eu un arrêt cardiaque, elle n'a pas montré d'efficacité significative, et l'implantation d'un défibrillateur implantable doit être considérée en priorité.

Furosémide

Son utilisation est limitée aux patients symptomatiques n'ayant pas de gradient intraventriculaire gauche. Il est réservé aux patients ayant des pressions de remplissage élevées et/ou des signes d'insuffisance cardiaque, mais son utilisation doit être toujours ponctuelle et adapté à chaque patient.

► Traitement symptomatique non médicamenteux

Ces traitements ne peuvent être proposés qu'après une évaluation objective des symptômes rapportés à la maladie, et après des essais loyaux des médicaments recommandés. Ils ne sont pas d'indication urgente dans la majorité des cas, car leur objectif est le plus souvent de soulager les symptômes. Chaque indication est une affaire de spécialiste, et mérite une discussion collégiale des spécialistes de cette maladie : l'avis d'un centre de référence ou de compétence sera le plus souvent indispensable pour prendre la bonne décision.

Traitement chirurgical

Il se résume à la myotomie-myectomie de Morrow associée ou non à une plastie mitrale. La mortalité opératoire de la myectomie est d'environ 2 % dans les équipes spécialisées. Les complications postopératoires sont rares (insuffisance aortique, bloc de branche gauche, bloc auriculo-ventriculaire complet ou CIV). L'intervention apporte, dans la majorité des cas, un soulagement des symptômes.

La myotomie-myectomie est réservée à des patients :

- 1) en classe III et IV de la NYHA, non améliorés par le traitement médical ;
- 2) avec un gradient intraVG ≥ 50 mmHg (au repos ou à l'effort) et avec une HVG très prononcée (> 18 mm).

Le remplacement valvulaire mitral associé ne s'adresse qu'aux patients ayant une IM sévère organique. Une chirurgie plus conservative à type de plastie est préférable.

Chez les patients, résistant aux traitements médicamenteux et non pharmacologiques ou ayant une forme congestive malgré un traitement classique de l'insuffisance cardiaque (IEC, diurétiques bêtabloquant, ARA2, spironolactone), la transplantation cardiaque reste la seule solution offrant des résultats favorables.

Implantation d'un stimulateur séquentiel

L'implantation d'un stimulateur séquentiel peut traiter des patients symptomatiques, porteurs d'un gradient intraVG important, à condition que la stimulation se fasse avec un intervalle de conduction relativement court, et avec une programmation individuellement optimisée pour permettre une capture ventriculaire complète, tout en permettant un synchronisme auriculo-ventriculaire satisfaisant.

Il est possible d'associer des médicaments qui ralentissent la conduction (bêtabloquant et ou amiodarone) à un stimulateur cardiaque. L'utilisation des méthodes définitives telles que l'ablation de la conduction AV est possible pour obtenir une stimulation VD permanente, mais il n'existe sur ce point aucune recommandation de classe I dans les dernières recommandations de la Société européenne de cardiologie.

Chez les patients avec gradient intraVG sévère, la stimulation permanente peut être proposée avant d'envisager une myotomie-myectomie, malgré l'absence de données de niveau de preuve suffisant (recommandation de classe IIb et de niveau A de l'ESG), en particulier chez le sujet âgé.

L'utilisation de la stimulation autorise les associations médicamenteuses très bradycardisantes qui peuvent améliorer les patients les plus symptomatiques (recommandation de classe IIa, de niveau C).

Il n'y a pas d'indication chez les patients asymptomatiques ou chez les patients sans aucun gradient (recommandation classe III de niveau C).

Alcoolisation de la première artère septale

Elle est réalisée au cours d'une exploration hémodynamique. Le repérage de la première artère septale coronaire a lieu au cours d'une coronarographie. Elle est ensuite obstruée par un ballonnet et l'injection d'alcool dans le lit d'aval qui provoque un infarctus septal limité. L'échocardiographie de contraste permet de choisir la meilleure branche septale et, par là-même, de limiter la taille de l'infarctus septal et ses complications éventuelles, notamment un bloc auriculoventriculaire. La diminution du gradient peut être très rapide, mais dans la majorité des cas, l'amélioration est plus progressive, et apparaît dans les 6 et 12 mois.

Cette technique, potentiellement dangereuse, fait l'objet d'évaluations. Sa mortalité globale serait proche de celle de la myectomie dans les centres expérimentés. Elle est indiquée chez les patients avec un gradient intraVG important et des symptômes invalidants, résistants aux thérapeutiques médicamenteuses précédentes. Elle est contre-indiquée chez les patients ayant une faible hypertrophie septale, inférieure à 18 mm et ceux ayant une IM organique. Son principal risque est l'existence d'un trouble de la conduction atrioventriculaire définitif. Il nécessite la pose d'un stimulateur cardiaque (risque $\leq 0\%$, avec le guidage échocardiographique de contraste) et la survenue de troubles du rythme secondaire à la création de la cicatrice fibreuse.

Implantation d'un défibrillateur

L'implantation d'un défibrillateur est recommandée en prévention secondaire, chez tous les sujets ayant fait une mort subite récupérée, et chez les patients avec TV soutenues mal tolérées.

En prévention primaire, son indication passe par l'évaluation du risque de mort subite, essentielle chez les patients ayant une CMH (cf. paragraphe 1.5 « Évaluation des facteurs de risques »). L'indication en prévention primaire est licite chez le sujet considéré à haut risque rythmique, donc essentiellement en présence d'au moins deux facteurs de risque majeurs.

2.3.1 Autres complications de la CMH

► Arythmie complète par fibrillation auriculaire

C'est l'arythmie la plus fréquente touchant près de 25 % des patients. Elle ne fait pas partie des facteurs de risque majeurs de mortalité, mais peut déclencher une insuffisance cardiaque (aiguë ou chronique) ou un accident embolique cérébral ou périphérique.

Le traitement de l'arythmie complète, en présence d'une CMH, doit être classique, et repose sur les recommandations actuelles de l'ACC/AHA/ESC.

Un traitement anticoagulant est nécessaire.

L'amiodarone est le meilleur traitement préventif de récurrence, mais son rapport thérapeutique/risque doit être évalué chez chaque patient.

Le traitement par ablation du nœud auriculoventriculaire et stimulation ventriculaire définitive est une alternative possible en cas d'échec des traitements classiques, chez un patient restant symptomatique.

► Endocardite infectieuse

Le risque d'endocardite en présence d'une CMH est d'une part faible et, d'autre part, limité aux patients ayant un obstacle sous-aortique au repos ou une anomalie mitrale intrinsèque.

La CMH est classée en risque moyen vis-à-vis de l'endocardite.

- La prophylaxie antibactérienne classique n'est donc pas recommandée en cas de soins dentaires ou de gestes invasifs.
- Il faut, en revanche, insister sur la prévention (hygiène dentaire, pas de *piercing*, etc.).

2.3.2 Situations particulières

► Grossesse

La grossesse peut favoriser la survenue de complications de la maladie, et doit faire l'objet d'une prise en charge étroite et spécialisée. Elle est cependant généralement bien tolérée, notamment si la CMH était asymptomatique ou paucisymptomatique avant la grossesse. La mortalité est très faible et semble limitée aux femmes très symptomatiques ou à haut risque avant la grossesse.

Les bêtabloquants sont les médicaments les plus utilisés lors de la grossesse, avec la meilleure sécurité.

Les diurétiques peuvent très utiles pour contrôler les poussées d'insuffisance cardiaque, en particulier en fin de grossesse.

Il est justifié d'adresser ces patientes dans des centres spécialisés pour la prise en charge et l'accouchement.

Il est recommandé de programmer la grossesse au cours d'une consultation préconceptionnelle, impliquant cardiologue et gynécologue obstétricien. Cette consultation a pour but de déterminer à quels risques la patiente serait exposée en cas de grossesse, tant sur le plan maternel (décompensation hémodynamique, trouble du rythme) que foetal (choix des médicaments, risques de prématurité iatrogène en cas de décompensation cardiaque en cours de grossesse).

Les questions du site de naissance, du mode de surveillance en cours de grossesse, de la tolérance à l'effort, de l'impact sur le cœur des principaux médicaments d'indication obstétricale, de l'allaitement, du risque génétique, du suivi des futurs enfants, doivent également être abordées avant la conception.

L'accouchement se fait souvent par voie naturelle. L'anesthésie péridurale, à condition d'être réalisée de façon progressive, n'expose pas à une vasodilatation brusque ni donc à une hypotension délétère.

Lors de l'accouchement, il faut maintenir la volémie en cours de travail et en post-partum, disposer de voies veineuses de bon calibre, être prêt à compenser les pertes sanguines si besoin.

► **Activités sportives**

Il existe un consensus pour interdire le sport en compétition, afin de réduire le risque de mort subite. Il est nécessaire de dissuader les adolescents atteints de CMH de s'orienter vers une carrière sportive.

Chez des patients asymptomatiques et sans critères de gravité, la pratique de la compétition peut être autorisée, exceptionnellement, et après accord des spécialistes dans certains sports (sports à faible niveau de résistance et d'endurance tels que golf, tir à l'arc).

Chez les sujets dits « porteurs sains », c'est-à-dire avec génotype positif (présence d'une mutation), mais phénotype négatif (pas d'expression cardiaque), l'autorisation éventuelle à

pratiquer un sport en compétition ne peut être discutée que collégialement.

Concernant l'activité de loisir, les activités sportives intenses (provoquant un essoufflement significatif) et/ou avec phases d'accélération/décélération doivent être prohibées (ex. : sprint, football, tennis, musculation, liste non limitative). D'autres activités de loisir (la marche et le golf par exemple) peuvent être autorisées, au cas par cas, selon le profil de risque du patient.

► **Activités professionnelles**

Les professions à caractère physique ou engageant la sécurité en cas de syncope, sont habituellement récusées.

► **Dépistage des apparentés**

La majorité des formes, étant d'origine génétique, et le mode de transmission pratiquement toujours autosomique dominant, un apparenté du premier degré a 50 % de risques de porter la mutation est vérifié. Ceci justifie une stratégie de dépistage familial, sauf en cas de mutation *de novo*, où seule la descendance sera concernée.

Le dépistage des sujets apparentés au premier degré est recommandé, avec l'accord du *propositus* (surtout si le diagnostic génétique n'est pas disponible).

Il est recommandé d'effectuer :

- un interrogatoire détaillé et un historique ;
- un examen clinique complet ;
- un ECG 12 dérivations associé à une échographie 2D.

Le dépistage est préconisé à partir de l'âge de 10 ans environ, voire plus tôt, en cas de forme précoce ou sévère au sein de la famille, ou en cas d'activité sportive ou de signes d'appel clinique chez l'enfant.

L'évaluation est préconisée tous les 12 à 24 mois, entre 10 et 20 ans, puis tous les 2 à 5 ans après l'âge de 20 ans. La surveillance doit se poursuivre à l'âge adulte, en raison de la fréquente apparition retardée de la maladie (jusqu'à 50 à 60 ans).

► **CMH du sujet âgé**

C'est une forme particulière d'hypertrophie myocardique. Elle est volontiers concentrique, et s'associe à une petite cavité ventriculaire gauche. La symptomatologie est modérée,

l'hypertrophie est peu importante (< 20 mm), et il existe le plus souvent une calcification plus ou moins extensive de l'anneau mitral, qui en soulevant la petite valve mitrale, est responsable d'un obstacle sous aortique peu important. La CMH du patient est particulière, car souvent associée à une HTA. Elle doit pourtant être distinguée de l'HTA non contrôlée avec retentissement VG du sujet âgé. L'étude génétique de cette forme a montré qu'une mutation de la protéine C cardiaque était le plus souvent en cause, ce qui la distingue de la forme banale de l'adulte.

2.4 Conseil génétique et test génétique

La consultation de conseil génétique a un objectif triple :

- (1) compléter l'information sur la maladie ;
- (2) aider à l'organisation du dépistage cardiologique chez les apparentés ;
- (3) discuter de la réalisation d'un test génétique moléculaire.

2.4.1 Information

Elle associe, au mieux, différents membres d'une équipe pluridisciplinaire. Elle comporte un temps initial consacré à la réalisation de l'arbre généalogique.

L'objectif de cette information est de répondre aux questions des membres de la famille, et de les informer sur :

- l'origine génétique de la maladie ;
- son mode de transmission (et donc le risque de récurrence au sein de la famille) ;
- l'expression cardiaque, parfois très retardée (parfois seulement à l'âge adulte), et très variable ;
- la possibilité de mutation de *novo* et de pénétrance incomplète ;
- les modalités de suivi d'une grossesse (surveillance spécifique de la mère, si atteinte de la maladie cardiaque, surveillance éventuelle du fœtus) et/ou les moyens de prévenir la transmission.

Le diagnostic prénatal⁴ est rarement indiqué du point de vue médical, en raison de l'expressivité variable et des ressources

⁴ Il ne faut pas confondre le conseil génétique prénatal, d'usage fréquent et le diagnostic prénatal, qui est rare et encadré par la législation.

thérapeutiques non négligeables. Le diagnostic préimplantatoire n'est pas disponible en France dans l'immédiat vis-à-vis de cette pathologie.

Toutes ces éventualités, et d'autres (procréation médicalement assistée avec donneur de gamète, adoption, etc.) peuvent être examinées en fonction de la demande des parents et de leur histoire individuelle ou familiale.

Associée à l'annonce du diagnostic génétique chez un patient, cette consultation s'intègre dans l'explication du diagnostic, la planification du suivi, l'organisation du dépistage cardiologique des apparentés, la discussion du test génétique, la planification du suivi et du traitement.

La consultation est l'occasion de présenter les associations de patients (remise des coordonnées), de donner un support écrit sur la maladie et son origine génétique (ou d'indiquer les coordonnées du site du centre de référence qui les a mis en ligne – www.cardiogen.aphp.fr).

2.4.2 Dépistage cardiologique des apparentés

Le dépistage des apparentés se justifie du fait :

- (1) de l'histoire naturelle de la maladie qui comporte une phase asymptomatique, parfois très prolongée (parfois à l'âge adulte moyen) ;
- (2) des implications médicales du diagnostic précoce (mise en place d'une surveillance cardiologique régulière, modification de l'hygiène de vie incluant une modification de l'activité sportive, stratification du risque rythmique et discussion éventuelle d'un défibrillateur prophylactique ;
- (3) des données génétiques moléculaires, qui ne sont pas toujours disponibles (en l'absence de test génétique effectué chez le *propositus* ou en cas d'analyse négative chez celui-ci).

Ce dépistage comporte d'abord l'identification des apparentés à risque au sein de la famille (compte tenu du mode de transmission, du lien de parenté, de l'âge de l'apparenté, etc.), la détermination du bilan cardiologique préconisé, l'âge de début du bilan, la planification de la surveillance, et l'âge de fin de celle-ci.

Conformément à la loi, les apparentés ne peuvent pas être contactés directement par l'équipe médicale en charge du *propositus*, mais seulement via le *propositus*, et après information de celui-ci sur l'importance de cette démarche et sa

responsabilité dans la prévention de la maladie au sein de sa famille. Une fiche (support écrit d'information disponible sur le site web du centre de référence) peut être remise au *propositus*, afin de permettre une diffusion plus facile de l'information au sein de sa famille.

2.4.3 Discuter la réalisation d'un test génétique moléculaire

La discussion d'un test génétique doit être intégrée dans une démarche globale, et via une consultation de conseil génétique. Il s'agit de la réalisation d'une prise de sang (plus rarement d'un autre prélèvement biologique), avec extraction d'ADN et analyse moléculaire dans un laboratoire habilité, de façon à déterminer le statut génétique de l'intéressé. Chez le *propositus* avec CMH, la probabilité d'identification de la mutation causale est d'environ 2/3, avec un délai de 6 mois en moyenne. L'annonce du résultat doit faire l'objet d'une consultation dédiée.

L'identification du gène et de la mutation causale chez un patient avec CMH constitue un prérequis permettant de proposer un test génétique prédictif à ses apparentés, de façon à identifier les porteurs de mutation, les non-porteurs de mutation, et de guider ainsi la surveillance et la prise en charge cardiologique au sein de la famille. Conformément à la loi, le test génétique prédictif doit être réalisé dans le cadre d'une consultation pluridisciplinaire (pouvant associer au mieux un cardiologue, un généticien clinicien, une psychologue), déclarée au ministère de la Santé, qui aborde les différents enjeux du test génétique (médicaux, socioprofessionnels, psychologiques, éthiques), préalablement à la réalisation du test. Le test génétique prédictif chez le mineur doit être particulièrement encadré, discuté au sein d'une équipe pluridisciplinaire adaptée, et il doit être réalisé seulement à partir de l'âge où il existe des enjeux médicaux significatifs (à partir de l'âge de 10 ans habituellement).

L'identification du gène et de la mutation causale, chez un patient avec CMH, permet parfois d'apporter quelques informations pronostiques pour ce patient (identification de sous-groupes à haut risque ou bas risque de complications) qui peuvent orienter la stratégie thérapeutique.

Le test génétique peut parfois être discuté dans d'autres situations, comme test diagnostique (positif ou différentiel,

notamment chez le sportif de haut niveau d'entraînement) ou dans le cadre d'un diagnostic prénatal (situation très rare), voire d'un diagnostic préimplantatoire (cependant non encore réalisé dans cette maladie en France).

3 Suivi

3.1 Objectifs

- Adapter le suivi en fonction du risque et de l'âge du patient :
 - Fréquence des consultations cliniques.
 - Fréquence des examens complémentaires.
 - Fréquence des examens biologiques.

3.2 Professionnels impliqués

- Le suivi du patient est coordonné, au mieux, par un médecin hospitalier du centre de référence et/ou de compétence de la CMH, référent identifié auprès du patient et du médecin traitant, en lien étroit avec celui-ci.
- Les autres spécialistes interviennent à la demande du médecin responsable.
- Le suivi des stimulateurs et des défibrillateurs se fait en milieu spécialisé.
- Médecins scolaires (projet personnalisé de scolarisation) et médecins du travail.

Le suivi est systématique, et doit tenir compte du bilan initial, de la classification du patient (faible risque, haut risque) de la réponse du patient aux traitements utilisés et de l'état du patient (âge, grossesse, pathologie associée ou bilan préopératoire, par exemple).

3.3 Examen clinique

Un examen clinique complet, comprenant un interrogatoire détaillé, au moins annuel en l'absence de symptôme, au moins semestriel chez un patient symptomatique, plus rapproché en cas d'instabilité ou de modification thérapeutique.

3.4 Examens paracliniques

Examens recommandés au cours du suivi :

- ECG 12 dérivations ;
- échocardiographie ;
- test d'effort sur tapis ou sur vélo pour évaluer le profil tensionnel ;
- holter ECG.

Le rythme de surveillance doit être adapté selon l'évaluation initiale du risque rythmique (nombre de FR), la stabilité ou la présence de symptômes :

- chez un patient asymptomatique et sans FR rythmique, une échocardiographie annuelle ainsi qu'une épreuve d'effort et un holter tous les deux à trois ans peuvent être préconisés ;
- chez un patient avec au moins 1 FR ou en présence de symptômes, on recommande de réaliser annuellement une échocardiographie, un holter et un test d'effort maximal sur tapis ou vélo, afin d'évaluer le profil tensionnel et détecter des arythmies catécholergiques.

Cette surveillance doit être adaptée à chaque cas (ex. : grossesse, aggravation des symptômes, avis préopératoire).

La surveillance rythmologique d'un stimulateur double-chambre et ou d'un défibrillateur s'effectue en milieu spécialisé.

3.5 Examens biologiques

En cas d'insuffisance cardiaque, les examens biologiques standards (incluant le BNP ou pro-BNP) sont prescrits en fonction de l'état du patient.

En cas de traitement par anticoagulant ou par amiodarone, une surveillance standard est instaurée (INR, TSH).

3.6 Autres prescriptions de type rééducation, kinésithérapie etc.

Elles sont prescrites en fonction de l'état clinique du patient.

Annexe 1. Groupe des experts du PNDS

Ce travail a été coordonné par le P^f Olivier Dubourg, Centre de référence des maladies cardiaques, Hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt, en collaboration avec le D^r Philippe Charron, responsable national du Centre de référence des maladies cardiaques héréditaires, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, en liaison avec le D^r Philippe Blanchard, chef de projet au service des bonnes pratiques professionnelles à la Haute Autorité de Santé.

Groupe multidisciplinaire de rédaction

P^f Olivier Dubourg, cardiologie, Hôpital Ambroise-Paré, Paris ;
D^r Philippe Charron, génétique et cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ;
P^f Michel Desnos, cardiologie, Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris ;
P^f Richard Isnard, cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ;
P^f Antoine Leenhardt, cardiologie, Hôpital Lariboisière, Paris ;
P^f Laurent Gouya, génétique, Hôpital Ambroise-Paré, Paris ;
P^f Marc Dommergues, gynécologie obstétrique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ;
P^f Nicolas Mansencal, cardiologie, Hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt.

Groupe de lecture

P^f Philippe Chevalier, cardiologue, CHU Lyon ;
D^r Pascale Richard, biologiste moléculaire, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris ;
M^{me} Marie Lise Babonneau, psychologue, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris ;
M^{me} Audrey Mallet, conseillère en Génétique, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris ;
M^{me} Léa Fallourd, représentante des associations de patients, Montboissier ;
P^f Francois Carré, physiologie, médecine du sport, CHU Rennes ;
D^r Christian Zicarrelli, cardiologue libéral, Orléans ;
P^f Raymond Roudaut, cardiologue, CHU Bordeaux ;
P^f Jean-Claude Daubert, cardiologue, CHU de Rennes ;
P^f Jean-Noël Trochu, cardiologue, CHU de Nantes ;
D^r Thierry Gomis, médecin généraliste, Boulogne-Billancourt.

Ce guide a été relu par les services concernés de l'Afssaps.

Annexe 2. Coordonnées des Associations de patients

L'association française de patients atteints de cardiomyopathies : la Ligue contre la cardiomyopathie, site web : www.ligue-cardiomyopathie.com (6, rue du Houssay, 28800 Montboissier, tél. : 06-86-41-41-99 ; ligue-cardiomyopathie@orange.fr).

Annexe 3. Classification des recommandations de l'ESG

Classification de la Société européenne de cardiologie
<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/>

Classes des recommandations	
Classe I	Consensus général pour un bénéfice
Classe II	Données contradictoires
Classe IIA	Poids en faveur de l'utilité
Classe II B	Utilité moins établie
Classe III	Consensus pour l'inutilité
Niveau de preuves	
Niveau A	Données issues de plusieurs analyses randomisées ou méta-analyses
Niveau B	Un seul essai randomisé ou grande étude
Niveau C	Consensus ou avis d'experts

Annexe 4. Coordonnées des centres de référence et de compétence pour la cardiomyopathie hypertrophique

Les coordonnées complètes des équipes labéllisées en France par le ministère de la Santé (consultations spécialisées de cardiologie ou de génétique) sont en ligne sur le site web du centre de référence : www.cardiogen.aphp.fr, qui contient par ailleurs divers documents téléchargeables concernant l'information et la prise en charge de la CMH.

Centre de référence

Le centre de référence pour les maladies cardiaques héréditaires regroupe les équipes de six CHU de l'AP-HP (Assistance publique-Hôpitaux de Paris) et la coordination globale est assurée par le D^r Philippe Charron (CHU Pitié-Salpêtrière) :

- Centre de référence des maladies cardiaques héréditaires, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, coordonnateur national : D^r Philippe CHARRON, email philippe.charron@psl.aphp.fr et tél. : 01 42 16 13 47 ;
- Centre de référence des maladies cardiaques héréditaires, CHU Ambroise-Paré, Boulogne, coordonnateur : P^r Olivier Dubourg, olivier.dubourg@apr.aphp.fr et tél. : 01 49 09 56 20 ;
- Centre de référence des maladies cardiaques héréditaires, CHU Lariboisière, Paris, coordonnateurs : P^r Antoine Leenhardt et D^r Isabelle Denjoy, email antoine.leenhardt@lrb.aphp.fr et tél. : 01 49 95 82 06 ;
- Centre de référence des maladies cardiaques héréditaires, CHU HEGP, Paris, coordonnateurs : P^r Michel Desnos et P^r Jean-Yves LeHeuzay, email michel.desnos@egp.aphp.fr et tél. : 01 56 09 39 04 ;
- Centre de référence des maladies cardiaques héréditaires, CHU Robert-Debré, coordonnateur : D^r Jean-Marc Lupoglazoff, email lupoglazoff@rdb.aphp.fr et tél. : 01 40 03 22 79 ;
- Centre de référence des maladies cardiaques héréditaires, CHU Necker-Enfants malades, Paris, coordonnateur : P^r Damien Bonnet, email damien.bonnet@nck.aphp.fr et tél. : 01 44 49 43 40.

Centres de compétence

- CHU d'AMIENS, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^r Jean-Sylvain HERMIDA (cardiologie) et le D^r Gilles MORIN (génétique) ;
- CHU de BORDEAUX, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^r Raymond ROUDAUT (cardiologie) et le P^r Didier LACOMBE (génétique) ;
- CHU de CAEN, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le D^r Remi SABATIER (cardiologie) et le D^r Ghislaine PLESSIS (génétique) ;
- CHU de DIJON, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le D^r Jean-Christophe EICHER (cardiologie) et le P^r Laurence OLIVIER-FAIVRE (génétique) ;
- CHU de LILLE, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^r Pascal DE GROOTE (cardiologie) et le P^r Sylvie MANOUVRIER (Génétique) ;
- CHU de LYON, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^r François DELAHAYE (cardiologie) et le D^r Patrice BOUVAGNET (génétique) ;
- CHU de MARSEILLE, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^r Gilbert HABIB (cardiologie) et le P^r Nicole PHILIP (génétique) ;
- CHU de MONTPELLIER, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^r Jean-Marc DAVY (cardiologie) et le P^r Pierre SARDA (génétique) ;
- CHU de NANCY, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^r Étienne ALIOT (cardiologie) et les P^r JONVEAUX et LEHEUP (génétique) ;
- CHU de NANTES, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^r Jean-Noël TROCHU (cardiologie) et le D^r Albert David (génétique) ;
- CHU de NICE, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^r Pierre GIBELIN (cardiologie) et le P^r Jean-Claude LAMBERT (génétique) ;
- CHU de RENNES, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^r Philippe MABO (cardiologie) et le P^r Sylvie ODENT (génétique) ;
- CHU de ROUEN, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^r Frédéric ANSELME (cardiologie) et le D^r Valérie DROUIN-GARRAUD (génétique) ;
- CHU de STRASBOURG, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^r Gérard ROUL (cardiologie) et le P^r Hélène DOLFUS (génétique) ;

- CHU de TOURS, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^r Laurent FAUCHIER (cardiologie) et le D^r Annick TOUTAIN (génétique) ;
- CHU de TOULOUSE, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^r Michel GALINIER (cardiologie) et le P^r CALVAS (génétique) ;
- CHU des ANTILLES, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le D^r Segho HEDREVILLE, D^r Jocelyn INAMO (cardiologie) et le D^r Marilyn LACKMY-PORT LYS (génétique) ;
- CHU de La RÉUNION, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le D^r Bertrand PETIT (cardiologie) et le D^r Marie-Line JACQUEMONT (génétique).

Références bibliographiques

1. Dubourg O, Isnard R, Hagege A, Jondeau G, Desnos M, Sacrez A, Bouhour JB, Messner Pellenc P, Millaire A, Fetler L, et al. Doppler echocardiography in familial hypertrophic cardiomyopathy: the French Cooperative Study. *Echocardiography*. 1995;12:235-41.
2. Goodwin J. Thirty years of cardiomyopathy. In: Baroldi G, Camerini F, Goodwin J, eds. *Advances in Cardiomyopathies*. Berlin: Springer-Verlag; 1990:1-4.
3. Codd M, Sugrue D, Gersh B, Melton L. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1989;80:564-72.
4. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, Shah PM, Spencer WH, 3rd, Spirito P, Ten Cate FJ, Wigle ED. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1687-713.
5. Charron P, Komajda M. Molecular genetics in hypertrophic cardiomyopathy: towards individualized management of the disease. *Expert Rev Mol Diagn*. 2006;6:65-78.
6. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, Vosberg HP, McKenna W, Seidman CE, Seidman JG. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell*. 1990;62:999-1006.
7. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, Benaiche A, Isnard R, Dubourg O, Burban M, Gueffet JP, Millaire A, Desnos M, Schwartz K, Hainque B, Komajda M. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation*. 2003;107:2227-32.
8. Ho CY, Seidman CE. A contemporary approach to hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2006;113:e858-62.
9. Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell*. 2001;104:557-67.
10. Debold EP, Schmitt JP, Patlak JB, Beck SE, Moore JR, Seidman JG, Seidman C, Warshaw DM. Hypertrophic and dilated cardiomyopathy mutations differentially affect the molecular force generation of mouse alpha-cardiac myosin in the laser trap assay. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:H284-91.
11. Geisterfer-Lowrance AA, Christe M, Conner DA, Ingwall JS, Schoen FJ, Seidman CE, Seidman JG. A mouse model of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Science*. 1996;272:731-4.
12. MacRae C, Ghaisas N, Kass S, Donnelly S, Basson C, Watkins H, Anan R, Thierfelder L, McGarry K, Rowland E, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy with Wolf Parkinson White syndrome maps to a locus on chromosome 7q3. *J Clin Invest*. 1995;96:1216-20.
13. Charron P, Dubourg O, Desnos M, Bennaceur M, Carrier L, Camproux AC, Isnard R, Hagege A, Langlard JM, Bonne G, Richard P, Hainque B, Bouhour JB, Schwartz K, Komajda M. Clinical features and prognostic implications of familial hypertrophic cardiomyopathy related to the cardiac myosin binding protein C gene. *Circulation*. 1998;97:2230-2236.
14. Lewis JF, Maron BJ. Elderly patients with hypertrophic cardiomyopathy: a subset with distinctive left ventricular morphology and progressive clinical course late in life. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13:36-45.

15. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, Watkins H, Chudley AE, McKenna W, Kristinsson A, Roberts R, Sole M, Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1998;338:1248-57.
16. Charron P, Dubourg O, Desnos M, Isnard R, Hagege A, Millaire A, Carrier L, Bonne G, Tesson F, Richard P, Bouhour JB, Schwartz K, Komajda M. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped adult population. *Circulation.* 1997;96:214-9.
17. Ackerman MJ, Landstrom AP. Detection of subclinical fabry disease in patients presenting with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2404-5.
18. Frustaci A, Verardo R, Caldarulo M, Acconcia MC, Russo MA, Chimenti C. Myocarditis in hypertrophic cardiomyopathy patients presenting acute clinical deterioration. *Eur Heart J.* 2007;28:733-40.
19. Niimura H, Patton KK, McKenna WJ, Soultis J, Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE. Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *Circulation.* 2002;105:446-51.
20. Sharma S, Elliott P, Whyte G, Jones S, Mahon N, Whipp B, McKenna WJ. Utility of cardiopulmonary exercise in the assessment of clinical determinants of functional capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2000;86:162-8.
21. Maron B, Wolfson J, Epstein S, Roberts W. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8:545-57.
22. Maron B, J, Bonow R, O, Cannon R, O, Leon M, B, Epstein S, E. Hypertrophic cardiomyopathy : Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy (first of two parts). *N Engl J Med.* 1987;316:780-9.
23. Nagueh SF, Mahmarian JJ. Noninvasive cardiac imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2410-22.
24. Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliott PM, Smith GC, Pennell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1561-7.
25. Moon JC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho SY, Burke M, Petrou M, Pennell DJ. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2260-4.
26. Shapiro LM, McKenna WJ. Distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a two-dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1983;2:437-44.
27. Maron BJ. Apical hypertrophic cardiomyopathy: the continuing saga. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:91-3.
28. McKenna WJ, Kleinebenne A, Nihoyannopoulos P, Foale R. Echocardiographic measurement of right ventricular wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy: relation to clinical and prognostic features. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11:351-8.
29. Charron P, Dubourg O, Desnos M, Bouhour JB, Isnard R, Hagege A, Carrier L, Bonne G, Tesson F, Richard P, Hainque B, Schwartz K, Komajda M. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in genotyped children. *Eur Heart J.* 1998;19:1377-1382.
30. Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, Proschan MA, Spirito P. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Eng J Med.* 1991;324:244-252.
31. Palka P, Lange A, Fleming A, Donnelly J, Dutka D, Starkey I, Shaw T, Sutherland G, Fox K. Differences in myocardial velocity gradient measured throughout the cardiac cycle in patients with hypertrophic cardiomyopathy, athletes and patients with left ventricular

- hypertrophy due to hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30: p760-8.
32. Derumeaux G, Douillet R, Troniou A, Jamal F, Litzler P, Pontier G, Cribier A. Différenciation entre l'hypertrophie physiologique du sportif et l'hypertrophie des cardiomyopathies hypertrophiques primitives. Intéret du Doppler tissulaire. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1999;92: p201-10.
33. Nagueh S, Lakkis N, Middleton K, Spencer Wr, Zoghbi W, Quinones M. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1999;99: p254-61.
34. Henry W, Clark C, Epstein S. Asymetric septal hypertrophy: Echocardiographic identification of the pathognomonic abnormality of HISS. *Circulation.* 1973;47:225-93.
35. Maron BJ. Asymmetry in hypertrophic cardiomyopathy: the septal-to-free wall thickness ratio revisited. *Am J Cardiol.* 1985;55:835-838.
36. Maron BJ, Nichols P, 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.
37. Pollick C, Rakowski H, Wigle E. Muscular sub aortic stenosis: The quantitative relationship between systolic anterior motion and the pressure gradient. *Circulation.* 1984;69:43-9.
38. Shah JS, Esteban MT, Thaman R, Sharma R, Mist B, Pantazis A, Ward D, Kohli SK, Page SP, Demetrescu C, Sevdalis E, Keren A, Pellerin D, McKenna WJ, Elliott PM. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2008;94:1288-94.
39. Maron B, JM. G, Flack J, Gidding S, Kurosaki T, Bild D. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA study. *Circulation.* 1995;92:785-789.
40. Dubourg O, Komajda M, Isnard R, Hagege A, Desnos M, Sacrez A, Bouhour JB, Ferriere M, Millaire A, Jondeau G, et al. L'enquete multicentrique familiale francaise de la cardiomyopathie hypertrophique. Resultats echocardiographiques Doppler preliminaires. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1993;86 Spec No 2:59-64.
41. Simek C, Feldman M, Haber H, Wu C, Jayaweera A, Kaul S. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size : comparison with other measures of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr.* 1995;8:37-47.
42. Hagege A, Dubourg O, Desnos M, Mirochnik R, Isnard R, Bonne G, Carrier L, Guicheney P, Bouhour JB, Schwartz K, Komajda M. Cardiac ultrasonic abnormalities in genetically affected subjects without echocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J.* 1998;19:490-499.
43. Serri K, Reant P, Lafitte M, Berhouet M, Le Bouffos V, Roudaut R, Lafitte S. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1175-81.
44. Yock P, Hatle L, Popp R. Patterns and timing of doppler detected intracavitary and aortic flow in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8:1047-58.
45. Kofflard MJ, Ten Cate FJ, van der Lee C, van Domburg RT. Hypertrophic cardiomyopathy in a large community-based population: clinical outcome and identification of risk factors for sudden cardiac death and clinical deterioration. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:987-93.
46. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, Cecchi F, Maron BJ. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2003;348:295-303.
47. Dubourg O, Delorme G, Hardy A, Bourdarias J. La cardiomyopathie hypertrophique. *Arch Mal Coeur.* 1990;83:783-92.
48. Spirito P, Maron BJ, Chiarella F, Bellotti P, Tramarin R,

- Pozzoli M, Vecchio C. Diastolic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relation to magnitude of left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1985;72:310-6.
49. Pellerin D, Dubourg O, Coisne D, Extramania F, Witchitz S, Veyrat C. Apport de l'imagerie doppler du myocarde pour l'étude des cardiomyopathies. *Arch Mal Coeur*. 1998;91:51-8.
50. Cecchi F, Monterege A, Squillantini G, Zuppiroli A, Dolara A. The natural history and clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. In: Baroldi G, Camerini F, Goodwin J, eds. *Advances in Cardiomyopathies*. Berlin: Springer-Verlag; 1990:25-31.
51. Cecchi F, Olivotto I, Monterege A, Santoro G, Dolara A, Maron B. Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany : clinical course and outcome in an unselected regional population. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1529-36.
52. Spirito P, Bellone P, Harris K, Bernabo P, Bruzzi P, Maron B. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342:1778-85.
53. Koga Y, Itaya K, Toshima H. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 1984;108:351-9.
54. Spirito P, Maron B. Absence of progression of left ventricular hypertrophy in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1987;9:1013-7.
55. Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and age in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13:820-3.
56. Dritsas A, Gilligan D, Sbarouni E, Oakley CM, Nihoyannopoulos P. Influence of left ventricular hypertrophy and function on the occurrence of ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1992;70:913-6.
57. Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ, Balady G, Berger S, Cohen D, Dimeff R, Douglas PS, Glover DW, Hutter AM, Jr., Krauss MD, Maron MS, Mitten MJ, Roberts WO, Puffer JC. Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2007;115:1643-455.
58. Mogensen J, Kubo T, Duque M, Uribe W, Shaw A, Murphy R, Gimeno JR, Elliott P, McKenna WJ. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. *J Clin Invest*. 2003;111:209-16.
59. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *Jama*. 1999;281:249-54.
60. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, Goldfarb L, Brady RO, Balow JE, Austin lii HA, Kopp JB. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:122-38.
61. Clarke JT. Narrative review: Fabry disease. *Ann Intern Med*. 2007;146:425-33.
62. Gilligan DM, Chan WL, Joshi J, Clarke P, Fletcher A, Krikler S, Oakley CM. A double-blind, placebo-controlled crossover trial of nadolol and verapamil in mild and moderately symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:1672-9.
63. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation*. 1995;92:1680-92.
64. Pollick C, Kimball B, Henderson M, Wigle ED. Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy. I. Hemodynamic assessment after intravenous administration. *Am J Cardiol*. 1988;62:1248-51.
65. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, Casey S, Maron BJ.

- Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1251-8.
66. Fifer MA, Vlahakes GJ. Management of symptoms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2008;117:429-39.
67. Hamada M. Cibenzoline therapy for mitral regurgitation in patients with HOCM. *Intern Med.* 2004;43:3-4.
68. Hamada M, Shigematsu Y, Inaba S, Aono J, Ikeda S, Watanabe K, Ogimoto A, Ohtsuka T, Hara Y, Higaki J. Antiarrhythmic drug cibenzoline attenuates left ventricular pressure gradient and improves transmitral Doppler flow pattern in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy caused by midventricular obstruction. *Circ J.* 2005;69:940-5.
69. Hasegawa I, Sakamoto T, Hada Y, Takenaka K, Amano K, Takahashi H, Takahashi T, Sugimoto T. Relationship between mitral regurgitation and left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echo.* 1989;2:177-86.
70. Morrow AG. Editorial: Operative treatment of hypertrophic subaortic stenosis. *Ann Thorac Surg.* 1974;18:539-40.
71. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, Henry WL, Conkle DM, Itscoitz SB, Redwood DR. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation.* 1975;52:88-102.
72. Cooley DA, Wukasch DC, Leachman RD. Mitral valve replacement for idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Results in 27 patients. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1976;17:380-7.
73. Maron BJ. Surgery for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: alive and quite well. *Circulation.* 2005;111:2016-8.
74. Woo A, Williams WG, Choi R, Wigle ED, Rozenblyum E, Fedwick K, Siu S, Ralph-Edwards A, Rakowski H. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2005;111:2033-41.
75. Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH, Vanhees L, Biffi A, Borjesson M, Panhuyzen-Goedkoop N, Deligiannis A, Solberg E, Dugmore D, Mellwig KP, Assanelli D, Delise P, van-Buuren F, Anastasakis A, Heidbuchel H, Hoffmann E, Fagard R, Priori SG, Basso C, Arbustini E, Blomstrom-Lundqvist C, McKenna WJ, Thiene G. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26:516-24.
76. Shirani J, Maron BJ, Cannon RO, 3rd, Shahin S, Roberts WC. Clinicopathologic features of hypertrophic cardiomyopathy managed by cardiac transplantation. *Am J Cardiol.* 1993;72:434-40.
77. Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV, Panza JA, Tripodi D, McAreavey D. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 1994;90:2731-42.
78. Gadler F, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Aliot E, Chojnowska L, Guize L, Gras D, Jeanrenaud X, Kappenberger L. Significant improvement of quality of life following atrioventricular synchronous pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Data from 1 year of follow-up. PIC study group. Pacing In Cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 1999;20:1044-50.
79. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N, Chojnowska L, Guize L, Gras D, Jeanrenaud X, Ryden L. Pacing in hypertrophic obstructive

- cardiomyopathy. A randomized crossover study. PIC Study Group. *Eur Heart J.* 1997;18:1249-56.
80. Kappenberger LJ, Linde C, Jeanrenaud X, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N, Chojnowska L, Guize L, Gras D, Aebischer N, Gadler F, Ryden L. Clinical progress after randomized on/off pacemaker treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Pacing in Cardiomyopathy (PIC) Study Group. *Europace.* 1999;1:77-84.
81. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2007;28:2256-95.
82. Faber L, Seggewiss H, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Gleichmann U, Horstkotte D. Echo-guided percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: 7 years of experience. *Eur J Echocardiogr.* 2004;5:347-55.
83. Faber L, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Horstkotte D, Seggewiss H. Percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: managing the risk of procedure-related AV conduction disturbances. *Int J Cardiol.* 2007;119:163-7.
84. Heldman AW, Wu KC, Abraham TP, Cameron DE. Myectomy or alcohol septal ablation surgery and percutaneous intervention go another round. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:358-60.
85. Lawrenz T, Lieder F, Bartelsmeier M, Leuner C, Borchert B, Meyer zu Vilsendorf D, Strunk-Mueller C, Reinhardt J, Feuchtl A, Stellbrink C, Kuhn H. Predictors of complete heart block after transcatheter ablation of septal hypertrophy: results of a prospective electrophysiological investigation in 172 patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2356-63.
86. Faber L, Ziemssen P, Seggewiss H. Targeting percutaneous transluminal septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy by intraprocedural echocardiographic monitoring. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13:1074-9.
87. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, Lawrenz T, Boriani G, Estes NA, 3rd, Favale S, Piccininno M, Winters SL, Santini M, Betocchi S, Arribas F, Sherrid MV, Buja G, Semsarian C, Bruzzi P. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Jama.* 2007;298:405-12.
88. Nishimura RA, Ommen SR. Hypertrophic cardiomyopathy, sudden death, and implantable cardiac defibrillators: how low the bar? *Jama.* 2007;298:452-4.
89. Elliott P, Gimeno J, Tome M, McKenna W. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2006;27:3073; author reply 3073-4.
90. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, Maron BJ, Page RL, Passman RS, Siscovick D, Siscovick D, Stevenson WG, Zipes DP. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2008;118:1497-1518.
91. Maron BJ, Kogan J, Proschan MA, Hecht GM, Roberts WC. Circadian variability in the occurrence of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:1405-9.

92. Maron BJ, Roberts WC, Epstein SE. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: a profile of 78 patients. *Circulation*. 1982;65:1388-94.
93. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *Jama*. 1996;276:199-204.
94. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, Mahon NG, McKenna WJ. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:2212-8.
95. Charron P. Clinical genetics in cardiology. *Heart*. 2006;92:1172-6.
96. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 1997;350:127-33.
97. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *Jama*. 2002;287:1308-
98. McKenna W, Deanfield J, Faruqui A, England D, Oakley C, Goodwin J. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol*. 1981;47:532-8.
99. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1997;336:775-85.
100. Kuck KH, Kunze KP, Schluter M, Nienaber CA, Costard A. Programmed electrical stimulation in hypertrophic cardiomyopathy. Results in patients with and without cardiac arrest or syncope. *Eur Heart J*. 1988;9:177-85.
101. Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, Bardy GH, Favale S, Rea RF, Boriani G, Estes NA, 3rd, Spirito P. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342:365-73.
102. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, Poloniecki J, Rowland E, McKenna WJ. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1596-601.
103. Louie EK, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy with extreme increase in left ventricular wall thickness: functional and morphologic features and clinical significance. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:57-65.
104. Cecchi F, Olivetto I, Betocchi S, Rapezzi C, Conte MR, Sinagra G, Zachara E, Gavazzi A, Rordorf R, Carnemolla G, Porcu M, Nistri S, Gruppillo P, Giampaoli S. The Italian Registry for hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide survey. *Am Heart J*. 2005;150:947-54.
105. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;104:2517-24.
106. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:1279-85.
107. Boriani G, Rapezzi C, Biffi M, Branzi A, Spirito P. Atrial fibrillation precipitating sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13:954.
108. Stafford WJ, Trohman RG, Bilsker M, Zaman L, Castellanos A, Myerburg RJ. Cardiac arrest in an adolescent with atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:701-4.
109. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Zamorano JL, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. [ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary]. *Rev Port Cardiol*. 2007;26:383-446.

110. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2006;8:651-745.
111. Wyse DG. Anticoagulation in atrial fibrillation: a contemporary viewpoint. *Heart Rhythm*. 2007;4:S34-9.
112. Maron BJ, Olivetto I, Bellone P, Conte MR, Cecchi F, Flygenring BP, Casey SA, Gohman TE, Bongioanni S, Spirito P. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:301-7.
113. Oakley GD, McGarry K, Limb DG, Oakley CM. Management of pregnancy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Br Med J*. 1979;1:1749-50.
114. Autore C, Conte MR, Piccininno M, Bernabo P, Bonfiglio G, Bruzzi P, Spirito P. Risk associated with pregnancy in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1864-9.
115. Spirito P, Rapezzi C, Bellone P, Betocchi S, Autore C, Conte MR, Bezante GP, Bruzzi P. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, incidence, and indications for antibiotic prophylaxis. *Circulation*. 1999;99:2132-7.
116. Roberts WC, Kishel JC, McIntosh CL, Cannon RO, 3rd, Maron BJ. Severe mitral or aortic valve regurgitation, or both, requiring valve replacement for infective endocarditis complicating hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:365-71.
117. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT. Prevention of Infective Endocarditis. Guidelines From the American Heart Association. A Guideline From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007.
118. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, de Jesus Antunes M, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Muller L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano JL, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2009;30:2369-413.
119. Spirito P, Chiarpella F, Carratino L, Berasso M, Belotti P, Yecchio C. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient

population. *N Engl J Med.*
1989;320:749-55.

120. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, Helio T, Keren A, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Perrot A, Rapezzi C, Ristic A, Seggewiss H, van Langen I, Tavazzi L. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of

Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2010.