



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Cardiomyopathie hypertrophique

Argumentaire du PNDS

Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque
héréditaires ou rares, Hôpital Ambroise-Paré
Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque
héréditaires ou rares, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière

Septembre 2021

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence Hôpital Ambroise-Paré et le centre de référence de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière.
Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Cardiomyopathie Hypertrophique.
Le PNDS est téléchargeable sur le site de l'HAS et de la filière CARDIOGEN

Sommaire

Liste des abréviations.....	3
Préambule.....	4
Méthodes de travail.....	4
Argumentaire.....	5
1 Stratégie de recherche bibliographique	5
2 Synthèse bibliographique.....	5
2.1 Recommandations de bonne pratique	5
2.2 Revue systématique de la littérature	6
2.3 Etudes Cliniques	9
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	13
Annexe 2. Liste des participants	14
Références bibliographiques	15

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARIC	Atheroscleros Risk In Communities
CMD	Cardiomyopathie Dilatée
CMH	Cardiomyopathie Hypertrophique
DAI	Défibrillateur Automatique Implantable
ECG	Electrocardiogramme
EMP	Epaisseur Maximale de la Paroi
FEVG	Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
FEVG	Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
HVG	Hypertrophie Ventriculaire Gauche
IRM	Imagerie à Résonnance Magnétique
MRI	(Programme) Maladies Rares Incurables
MSC	Mort Cardiaque Subite
MSC	Mort Subite Cardiaque
NCVG	Non-Compaction Ventriculaire Gauche
NGS	Next Generation Sequencing
NR	Non Renseigné
PNDs	Protocole National de Diagnostic et de Soins
R-E	score d'HVG de Romhilt-Estes
RTG	Réhaussement Tardif au Gadolinium
SD	Standard Deviation
VG	Ventricule Gauche

Préambule

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'explicitier aux 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 CMH.

Méthodes de travail

Le PNDS sur la Cardiomyopathie Hypertrophique a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

L'élaboration de ce PNDS résulte d'un travail conjoint des centres de référence national labellisés, avec la participation de représentants de l'ensemble des centres de compétences. Ce PNDS s'appuie sur les recommandations internationales ou émises par la Société Européenne de Cardiologie, sur l'expérience des centres de prise en charge, ainsi que sur les avis d'experts publiés.

Argumentaire

1 Stratégie de recherche bibliographique

La Cardiomyopathie hypertrophique a fait l'objet de nombreuses publications, nous nous sommes attachés essentiellement à une recherche des articles des cinq dernières années, et notamment :

- Recommandations pour le diagnostic et le traitement des patients atteint d'un cardiomyopathie hypertrophique (JCS, 2012)
- Recommandations sur l'activité sportive de l'Association européenne de cardiologie préventive (EAPC)
- Recommandations de l'ACC/AHA pour le diagnostic et le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique (American College of Cardiology / American Heart Association, 2020)
- Recommandations de l'ESC pour le diagnostic et le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique (European Society of Cardiology, 2014)

2 Synthèse bibliographique

2.1 Recommandations de bonne pratique

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)	Recueil de l'avis des professionnels	Recueil de l'avis des patients	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
J Am Coll Cardiol. 2020 Dec 22;76(25):3022-3055. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.044. Epub 2020 Nov 20.	Ce résumé du guide de pratique clinique sur la cardiomyopathie hypertrophique fournit aux cliniciens des recommandations et des algorithmes pour le diagnostic et la prise en charge de la cardiomyopathie hypertrophique chez les patients adultes et pédiatriques, ainsi que des documents d'appui pour encourager leur utilisation.	Une recherche documentaire exhaustive a été menée du 1er janvier 2010 au 30 avril 2020, englobant des études, des examens et d'autres preuves réalisées sur des sujets humains et publiées en anglais dans PubMed, EMBASE, la Cochrane Collaboration, les rapports de l'Agency for Healthcare Research and Quality et d'autres bases de données pertinentes.	Non	Non	patients CMH	Physiopathologie, diagnostic et traitement des patient atteints de cardiomyopathie hypertrophique
Eur Heart J. 2014 Oct 14;35(39):2733-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284. Epub 2014 Aug 29.	Les lignes directrices résumant et évaluent toutes les preuves disponibles au moment de la rédaction, sur une question particulière, dans le but d'aider les professionnels de la santé à choisir les meilleures stratégies de gestion pour un patient individuel, avec une condition donnée, en tenant compte de l'impact sur le résultat, ainsi que du rapport risque-bénéfice de moyens diagnostiques ou thérapeutiques particuliers. Les directives et les recommandations devraient aider les professionnels de la santé à prendre des décisions dans leur pratique quotidienne. Cependant, les décisions finales concernant un patient donné doivent être prises par le(s) professionnel(s) de la santé responsable(s) en consultation avec le patient et le soignant, le cas échéant.	Une évaluation critique des procédures diagnostiques et thérapeutiques a été réalisée, y compris l'évaluation du rapport risque-bénéfice. Des estimations des résultats sanitaires attendus pour des populations plus importantes ont été incluses, lorsque des données existent. Le niveau de preuve et la force de la recommandation de certaines options de gestion ont été évalués et classés selon des échelles prédéfinies.	Non	Non	Patients CMH	Physiopathologie, diagnostic et traitement des patient atteints de cardiomyopathie hypertrophique
Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.	Les lignes directrices résumant et évaluent les preuves disponibles dans le but d'aider les professionnels de la santé à proposer les meilleures stratégies de gestion pour un patient individuel souffrant d'une condition donnée. Les lignes directrices et leurs recommandations devraient faciliter la prise de décision des professionnels de la santé dans leur pratique quotidienne. Cependant, les décisions finales concernant un patient donné doivent être prises par le(s) professionnel(s) de la santé responsable(s) en consultation avec le patient et le soignant, le cas échéant.	Non	Non	Non	patients atteints de fibrillations auriculaire	Physiopathologie, diagnostic et traitement des patient atteints de fibrillations auriculaire
J Am Coll Cardiol. 2011 Dec 13;58(25):e212-60. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.011. Epub 2011 Nov 8.	Les recommandations de pratique de l'ACC/AHA ont pour but d'aider les prestataires de soins de santé à prendre des décisions cliniques en décrivant un éventail d'approches généralement acceptables pour le diagnostic, la prise en charge et la prévention de maladies ou d'affections spécifiques. Ces directives de pratique représentent un consensus d'experts après un examen approfondi des preuves scientifiques actuelles disponibles et visent à améliorer les soins aux patients. Les directives tentent de définir des pratiques qui répondent aux besoins de la plupart des patients dans la plupart des circonstances. Le jugement final concernant les soins d'un patient particulier doit être fait par le prestataire de soins et le patient à la lumière de toutes les circonstances présentées par ce patient. Il existe donc des situations dans lesquelles il peut être approprié de s'écarter de ces directives.	Les recommandations énumérées dans ce document sont, dans la mesure du possible, fondées sur des preuves. Une analyse approfondie des preuves a été menée jusqu'en janvier 2011. Les recherches ont été limitées aux études, examens et autres données probantes réalisées sur des sujets humains et publiées en anglais. Le comité a examiné les documents relatifs au sujet précédemment publiés par l'ACCF et l'AHA. Les références sélectionnées et publiées dans ce document sont représentatives et non exhaustives.	Oui	Non	Chaque groupe de rédaction examine l'impact potentiel des différents modes de pratique et des populations de patients sur l'effet du traitement et sur la pertinence pour la population cible de l'ACCF/AHA afin de déterminer si les résultats doivent faire l'objet d'une recommandation spécifique.	Prévalence/Nomenclature/Diagnostic différentiel Évolution clinique et histoire naturelle Physiopathologie Diagnostic Prise en charge de la CMH Autres questions Besoins futurs en matière de recherche

2.2 Revues systématiques de la littérature

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Genetic Pathogenesis of Hypertrophic and Dilated Cardiomyopathy Amanda C. Garfinkel, Jonathan G. Seidman, and Christine E. Seidman 2018 Heart Fail Clin. 2018 April ; 14(2): 139–146. doi:10.1016/j.hfc.2017.12.004 . USA	Description des connaissances actuelles sur la façon dont la structure et la fonction normales des sarcomères sont altérées par les mutations humaines qui causent la CMH ou la cardiomyopathie dilatée.	Synthèse de plusieurs études expérimentales	NR	NR	Propriétés de la structure et de la fonction normales des sarcomères Cardiomyopathie hypertrophique : Une maladie caractérisée par une mauvaise relaxation des sarcomères Cardiomyopathie dilatée : Une maladie caractérisée par une altération de la contraction des sarcomères Conclusions et orientations futures	La combinaison des technologies hiPSC et du génie génétique offre des possibilités inégalées de répondre à ces questions et de découvrir comment d'autres mutations humaines perturbent la structure et la fonction du sarcomère. Meilleure compréhension de ces caractéristiques mécanistiques afin d'améliorer le diagnostic basé sur les gènes en définissant des stratégies pour moduler le sarcomère afin de limiter ou de prévenir la CMH et la CMD.
Cardiology: hypertrophic cardiomyopathy Medical Masterclass contributors; John Firth 2019 Clin Med (Lond). 2019 Jan;19(1):61-63. doi: 10.7861/clinmedicine.19-1-61.	Revue clinique de la maladie	Non	NR	NR	NR	Étiologie/pathophysiologie/pathologie Épidémiologie Présentation clinique Signes physiques Investigations Diagnostic différentiel Traitement Complications Pronostic Associations de maladies Aspects professionnels
New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy Christopher Semsarian, Jodie Ingles, Martin S Maron, Barry J Maron 2015 J Am Coll Cardiol. 2015 Mar 31;65(12):1249-1254. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.019.	Examen de la prévalence de la CMH dans la population générale.	Revue de la littérature	NR	Patients CMH	Études génétiques de population Reconnaissance des patients génotype positif-phénotype négatif Dépistage clinique des familles de CMH Détection améliorée du phénotype de la CMH par l'imagerie avancée	Suggestion que la CMH est plus fréquente que ce qui avait été estimé précédemment, ce qui pourrait améliorer sa reconnaissance dans la communauté cardiovasculaire pratiquante, permettant un diagnostic plus rapide et la mise en œuvre d'options de traitement appropriées pour de nombreux patients. Maladie cardiaque génétique plus fréquente initialement estimée, ce qui a par le passé gommé sa visibilité, sa reconnaissance et sa compréhension au sein de la médecine cardiovasculaire.
Sudden Death in Young Athletes Barry J. Maron, M.D. N Engl J Med. 2003 Sep 11;349(11):1064-75. doi: 10.1056/NEJMra022783	Les tentatives de compréhension des causes de ces événements cardiaques ont suscité un intérêt considérable pour la différenciation entre le cœur physiologique de l'athlète et les maladies cardiovasculaires structurelles, ainsi que pour le développement de stratégies de dépistage avant la participation et la formulation de critères de disqualification visant à prévenir les accidents cardiaques. critères de disqualification visant à prévenir la mort subite chez les jeunes athlètes.	Non	NR	Jeunes athlètes	Les causes cardiovasculaires de mort subite Les risques liés au milieu athlétique sans lien avec les maladies cardiovasculaires Le cœur de l'athlète et la maladie cardiovasculaire Examen préalable à la participation critères d'éligibilité et de disqualification des sports	La stratégie diagnostique privilégiée pour les athlètes qui sont initialement suspectés d'avoir une maladie cardiovasculaire (par exemple, en raison des résultats du dépistage ou de la présence de symptômes) devrait se concentrer sur l'exclusion systématique des maladies cardiaques structurelles connues pour causer la mort subite chez les jeunes, en commençant par une anamnèse et un examen physique, une électrocardiographie et une échocardiographie.

Hypertrophic Cardiomyopathy: An Overview of Genetics and Management Polakit Teekakirikul,* Wenjuan Zhu, Helen C. Huang, and Erik Fung 2019 Biomolecules. 2019 Dec; 9(12): 878. doi: 10.3390/biom9120878	Cette revue offre une vue d'ensemble de la CMH, en se concentrant sur les connaissances actuelles en matière de génétique clinique et de gestion.	Non	NR	Patients CMH	NR	Au cours des dernières décennies, les progrès scientifiques ont offert des possibilités sans précédent de définir le paysage génétique de la CMH et ont permis de mieux comprendre les principales voies moléculaires impliquées dans la pathogenèse sous-jacente qui conduit à toute la gamme des phénotypes cliniques. L'émergence des technologies NGS a conduit à une expansion de la liste des variantes et des gènes impliqués dans la CMH. Ces connaissances permettent l'identification précise des individus à risque avant le diagnostic clinique, et permettent de transformer rapidement les soins cliniques des individus atteints de CMH grâce aux tests génétiques. En outre, ces progrès ont permis de disséquer les mécanismes pathologiques fondamentaux impliqués dans la biologie du sarcomère, ce qui a conduit à de nouvelles approches thérapeutiques pour la modulation et la prévention de la maladie dans la CMH.
Genetic Basis of Hypertrophic Cardiomyopathy: From Bench to the Clinics Ronny Alcalai, Jonathan G Seidman, Christine E Seidman J Cardiovasc Electrophysiol. 2008 Jan;19(1):104-10.	Cette revue met l'accent sur les recherches actuelles concernant la découverte d'autres gènes responsables, l'étude des mécanismes par lesquels les mutations des gènes du sarcomère produisent une hypertrophie et une arythmie, et l'identification des facteurs modificateurs qui influencent l'expression clinique chez les patients atteints de CMH. Les implications cliniques des avancées moléculaires dans la CMH sont discutées.	Non	NR	Mutations génétiques à l'origine de la CMH	Etude des caractéristiques cliniques et bases génétiques de la CMH, des corrélations génotype-phénotype, des mutations pathologiques à l'origine de la CMH	Des avancées majeures ont été réalisées dans la compréhension des bases génétiques et moléculaires de la CMH. Le développement de modèles a permis d'élucider les mécanismes pathogènes de l'hypertrophie et des arythmies. Les nouvelles connaissances issues des modèles de CMH devraient fournir des pistes puissantes pour l'identification de thérapies potentielles visant à prévenir la progression de la maladie et la mort cardiaque subite.
Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy J Martijn Bos, Jeffrey A Towbin, Michael J Ackerman J Am Coll Cardiol. 2009 Jul 14;54(3):201-11.	Définir les implications diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques des tests génétiques de la CMH.	Non	NR	Gènes et mutations génétiques à l'origine de la CMH	Identification des gènes de susceptibilité à la CMH	De plus en plus, les soins cliniques dans le domaine de la CMH et d'autres troubles d'origine génétique comprennent l'utilisation des tests génétiques. Par conséquent, il est important de comprendre les fondements génétiques de la maladie et le risque encouru par ces sujets. Le clinicien doit ainsi connaître l'état de l'art de la génétique translationnelle afin de soigner au mieux ses patients et sa famille, et d'expliquer aux patients et aux membres de la famille l'importance des tests génétiques
The role of echocardiography in management of hypertrophic cardiomyopathy Trine F. Haland, Thor Edvardsen 2019 Journal of Echocardiography (2020) 18:77–85 ; https://doi.org/10.1007/s12574-019-00454-9	Cette revue résume brièvement les techniques échocardiographiques les plus utilisées pour le diagnostic et l'évaluation des patients adultes atteints de CMH dans une perspective clinique.	Non	NR	NR	NR	La CMH est la cardiomyopathie non ischémique la plus courante, avec une prévalence de 1:500 dans la population générale, d'après la reconnaissance du phénotype. La CMH est causée par des mutations dans les gènes codant les protéines du sarcomère dans 50-70% des cas. La CMH se définit par la présence d'une augmentation de l'épaisseur de la paroi du VG qui ne s'explique pas uniquement par des conditions de charge anormales et le phénotype comprend également un arrangement désorganisé des myocytes (désarrachage), une fibrose, une maladie des petits vaisseaux et des anomalies de l'appareil valvulaire mitral. La CMH se caractérise par une expression clinique hétérogène, allant de symptômes asymptomatiques ou légers à une insuffisance cardiaque sévère et une mort cardiaque subite.
Prognostic significance of late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance in patients with hypertrophic cardiomyopathy Dongmei He, Min Ye, Liwen Zhang, Binghu Jiang, Heart Lung . Mar-Apr 2018;47(2):122-126. doi: 10.1016/j.hrtlng.2017.10.008.	Le rehaussement tardif au gadolinium (RTG) sur l'IRM cardiaque indique la fibrose myocardique dans la CMH, et la valeur pronostique du RTG dans la CMH a été décrite dans plusieurs études, mais une controverse existe étant donné la puissance limitée de ces études pour prédire les futurs événements cardiaques indésirables. L'objectif de cette étude était de réaliser une méta-analyse pour évaluer systématiquement la valeur prédictive du RTG à la résonance magnétique cardiaque pour les futurs événements cardiaques indésirables.	Recherche systématique dans plusieurs bases de données, dont PubMed, EMBASE et Cochrane Library, afin de trouver des études de cohorte sur les effets du RTG sur les résultats cliniques (MSC/MSC non fatale mort cardiaque totale et mortalité toutes causes confondues) chez les patients atteints de CMH.	NR	Etude du rehaussement tardif du gadolinium (RTG)	NR	Dans cette méta-analyse, le rehaussement tardif du gadolinium est associé de manière significative au risque de mort cardiaque subite (MSC)/mort subite non fatale à la mort cardiaque totale et à la mortalité toutes causes confondues chez les patients atteints de CMH. La pose d'un défibrillateur implantable peut être envisagée pour les patients présentant un rehaussement tardif important.

Hypertrophic obstructive cardiomyopathy Josef Veselka, Nandan S Anavekar, Philippe Charron Lancet. 2017 Mar 25;389(10075):1253-1267. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31321-6.	Revue des connaissances sur la cardiomyopathie hypertrophique (compréhension de base de ce domaine, avec une attention particulière sur les traitements de la cardiomyopathie obstructive hypertrophique)	Non	NR	Patients CMH	NR	Malgré les études qui suggèrent des progrès dans la compréhension de la base génétique de la cardiomyopathie hypertrophique, l'amélioration des méthodes d'imagerie avec les conséquences thérapeutiques qui en découlent, et des résultats acceptables à long terme chez les patients traités par des techniques de réduction septale dans des centres spécialisés, les chercheurs travaillant dans ce domaine devraient étayer les preuves concernant les effets cliniques de l'examen génétique, la stratification plus individualisée du risque de mort cardiaque subite, la stratification du risque de brillance auriculaire et le risque d'embolisation cardiaque qui en découle, l'efficacité du traitement médical, la sécurité à long terme du traitement par DAI et le développement de nouvelles thérapies basées sur l'édition de gènes ou la modulation des voies responsables.
Genet Med. 2017 Feb;19(2):192-203. doi: 10.1038/gim.2016.90. Epub 2016 Aug 17.	Caractérisation du spectre et l'importance des variations rares dans la CMH.	Analyse des données de séquence de 7 855 cas cliniques de cardiomyopathie et de 60 706 échantillons de référence de l'Exome Aggregation Consortium afin d'obtenir une meilleure compréhension de la variation génétique dans un trouble autosomique dominant représentatif.	NR	Données de séquence de 7 855 cas cliniques de cardiomyopathie et de 60 706 échantillons de référence de l'Exome Aggregation Consortium	NR	Dans certains gènes précédemment rapportés comme causes importantes d'une cardiomyopathie donnée, la variation rare n'est pas cliniquement informative. Approches analytiques améliorées évaluant quels gènes et quelles classes de variants sont interprétables, avec pour conséquence une amélioration de l'utilité clinique des tests pour un éventail de maladies mendéliennes.
Clinical and Mechanistic Insights Into the Genetics of Cardiomyopathy Michael A Burke, Stuart A Cook, Jonathan G Seidman, Christine E Seidman, J Am Coll Cardiol . 2016 Dec 27;68(25):2871-2886. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.079	Description des cardiomyopathies par un aperçu clinique et les mécanismes de ces maladies	NR	NR	Patients atteints de cardiomyopathies	Ces données permettent d'espérer que la physiopathologie spécifique des mutations permettra de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques et d'annoncer le début de la thérapie de précision pour les patients atteints de cardiomyopathie.	L'application de ces recherches à la clinique par le biais de tests génétiques permet de regrouper précisément les patients atteints en fonction de l'étiologie moléculaire et d'identifier les personnes sans signe de maladie qui présentent un risque élevé de développer une cardiomyopathie. Ces avancées permettent de mieux comprendre les manifestations précoces de la cardiomyopathie et aident à définir la base physiopathologique moléculaire du remodelage cardiaque. Bien que ces efforts restent incomplets, les nouvelles technologies génomiques et les stratégies analytiques offrent des possibilités inégalées d'explorer pleinement l'architecture génétique des cardiomyopathies. Ces données permettent d'espérer que la physiopathologie spécifique des mutations permettra de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques et d'annoncer le début de la thérapie de précision pour les patients atteints de cardiomyopathie.
Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of adult Japanese workers as detected by echocardiographic screening Y Hada, T Sakamoto, K Amano, T Yamaguchi, K Takenaka, H Takahashi, R Takikawa, I Hasegawa, T Takahashi, J Suzuki, et al. Am J Cardiol. 1987 Jan 1;59(1):183-4. doi: 10.1016/s0002-9149(87)80107-8 Japon	Déterminer la prévalence de CMH chez les travailleurs adultes japonais	Examen de dossiers médicaux de 3 354 sujets qui ont été envoyés au centre de soins pharmaceutiques centre de soins pharmaceutiques pendant 3,5 ans pour une réévaluation des positifs de leurs examens de santé annuels. Ce centre a suivi environ 43 000 assurés, tous employés d'un grand groupe pharmaceutique et de ses sociétés affiliées à Tokyo.	NR	Dossiers médicaux de 3 354 sujets	Etat de la paroi cardiaque Pression systolique et diastolique Traitement hypertenseur Souffle systolique Degré de mouvement antérieur systolique de la valve mitrale	Dans la présente étude, l'échocardiographie n'a pas été réalisée chez les sujets qui ne présentaient aucun symptôme ou des résultats cardiovasculaires positifs, et les critères d'orientation des patients vers l'échocardiographie n'étaient pas constants : ils dépendaient du jugement de chaque cardiologue. La prévalence de 0,17% a peut-être été sous-estimée. La véritable prévalence de CMH ne peut être déterminée qu'en effectuant une échocardiographie chez tous les membres d'une population. De nombreux sujets ont subi une échocardiographie parce que les examens ne leur étaient pas facturés.

2.3 Etudes Cliniques

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Hypertrophic Cardiomyopathy in Adulthood Associated With Low Cardiovascular Mortality With Contemporary Management Strategies Barry J Maron et al. 2015 J Am Coll Cardiol. 2015 May 12;65(18):1915-28. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.061.	Identification des progrès en matière de stratégie de prise en charge, notamment les défibrillateurs automatiques implantables, la transplantation cardiaque ou d'autres mesures thérapeutiques, ont amélioré de manière significative la survie et l'évolution clinique des patients adultes atteints de CMH.	Examen des résultats à long terme chez 1 000 patients adultes consécutifs atteints de CMH se présentant à l'âge de 30 à 59 ans (moyenne de 45±8 ans) sur 7,2±5,2 ans de suivi.	1 000 patients consécutifs adultes atteints de CMH se présentant à l'âge de 30 à 59 ans (moyenne de 45±8 ans)	Imagerie : Doppler à ondes continues. Etudes CMR réalisées chez 465 patients. Défibrillateurs : DAI simple ou double chambre capables de stimuler l'antitachycardie et l'antibradycardie ont été implantés chez 389 patients, Les autres interventions majeures comprenaient un traitement de réduction du septum, et 25 autres ont subi une transplantation cardiaque	Données démographiques et symptômes des patients Mortalité Événements liés à la CMH Événements non liés à la CMH Événements majeurs non mortels liés à la CMH Interventions par DAI Insuffisance cardiaque avancée et transplantation	Cette étude a démontré que les stratégies de gestion et les interventions thérapeutiques contemporaines, y compris les DAI pour la prévention des morts subites, ont considérablement modifié l'évolution clinique, ce qui se traduit aujourd'hui par un faible taux de mortalité lié à la maladie de 0,5 %/an et une possibilité de longévité accrue.
Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults Circulation. B J Maron, J M Gardin, J M Flack, S S Gidding, T T Kurosaki, D E Bild 1995 Aug 15;92(4):785-9. doi: 10.1161/01.cir.92.4.785.	La CMH est une maladie génétiquement transmise et une cause importante de morbidité et de mort cardiaque subite chez les jeunes, y compris les athlètes de compétition. L'objectif de l'étude est de recueillir des données permettant d'estimer la prévalence de cette maladie dans de grandes populations.	Les échocardiographies étaient réalisées en apnée (expiration) en décubitus latéral gauche selon les recommandations actuelles. Les interprétations échocardiographiques initiales ont été faites au moment ou à proximité du moment où les études ont été enregistrées par une équipe de trois techniciens-lecteurs échocardiographistes formés dans les locaux du centre de lecture échocardiographique. La définition standard de la CMH a été utilisée dans cette analyse.	Un groupe d'étude de 10 143 sujets a été contacté au hasard en nombres relativement égaux dans quatre centres géographiquement diversifiés. Le recrutement était limité aux sujets âgés de 18 à 30 ans. La population a été stratifiée pour obtenir un nombre approximativement égal de Noirs et de Blancs, de sujets masculins et féminins âgés de <25 et ≥25 ans, et de personnes ayant (ou pas) un niveau d'études secondaires. Sur les 10 143 contacts éligibles, 5115 ont été examinés et finalement inclus.	Cinq ans plus tard (en 1990 et 1991), lorsque les sujets étaient âgés de 23 à 35 ans, cette évaluation a été répétée. À ce moment-là, des examens échocardiographiques ont été effectués chez 4243 sujets.	L'examen initial (en 1985 et 1986) comprenait des évaluations standardisées des caractéristiques psychosociales, alimentaires et liées à l'exercice physique, la mesure de la pression artérielle, de la taille et du poids, la détermination du cholestérol plasmatique total et un ECG. Cinq ans plus tard (en 1990 et 1991), lorsque les sujets étaient âgés de 23 à 35 ans, cette évaluation a été répétée.	La CMH était présente chez environ 2 jeunes adultes sur 1000. Ces données uniques basées sur la population aideront à évaluer l'impact de la mortalité et de la morbidité liées à la CMH dans la population générale et l'aspect pratique du dépistage de la CMH dans de larges populations, y compris celles comprenant des athlètes de compétition.
Am J Med. 2004 Jan 1;116(1):14-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.05.009.	Déterminer la prévalence de la cardiomyopathie hypertrophique en Chine.	Enquête épidémiologique a été réalisée auprès de 8080 adultes de neuf communautés de neuf provinces chinoises entre octobre 2001 et février 2002, en utilisant un plan d'échantillonnage aléatoire à plusieurs degrés.	8080 adultes de neuf communautés de neuf provinces chinoises	NR	La cardiomyopathie hypertrophique a été définie comme une hypertrophie ventriculaire non dilatée, documentée par échocardiographie, qui n'était pas causée par une maladie cardiaque ou systémique connue.	Sur les 4064 hommes et 4016 femmes qui ont été examinés, 13 (0,16% ; 9 hommes et 4 femmes) avaient des preuves échocardiographiques définitives de cardiomyopathie hypertrophique. La prévalence ajustée selon l'âge et le sexe était d'environ 80 pour 100 000 adultes. La cardiomyopathie hypertrophique n'est pas rare en Chine. D'après la prévalence estimée, il y a au moins 1 million de cas en Chine.
Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population-based sample of American Indians aged 51 to 77 years (the Strong Heart Study) Barry J Maron, Paolo Spirito, Mary J Roman, Mary Parancas, Peter M Okin, Lyle G Best, Elisa T Lee, Richard B Devereux Am J Cardiol. 2004 Jun 15;93(12):1510-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.03.007. Etats-Unis	Amélioration des connaissances relatives à la fréquence de la cardiomyopathie hypertrophique dans la population générale. Peu de données sont disponibles pour estimer la prévalence de la cardiomyopathie hypertrophique dans de grandes populations de différentes strates d'âge et de groupes ethniques ou raciaux.	Analyses de données issues de 3 501 sujets ayant subi des échocardiogrammes en 1993 et 1995 afin de déterminer la prévalence de la CMH dans les populations d'âge moyen et d'adultes plus âgés.	La population étudiée était composée de 3 501 sujets ayant bénéficié d'échocardiographies en 1993 et 1995 afin de déterminer la prévalence de la CMH dans les populations d'âge moyen et d'adultes plus âgés.	Analyses de données	Épaisseur de paroi du VG ≥15 mm et d'une cavité non dilatée qui n'était pas associée à une autre maladie cardiaque et qui était suffisante pour produire l'ampleur de l'hypertrophie évidente.	La cardiomyopathie hypertrophique (cliniquement non reconnue) était présente dans 1:500 d'une cohorte amérindienne vieillissante. Cette prévalence était similaire à celle rapportée dans d'autres populations générales composées de sujets plus jeunes d'autres races, ce qui prouve que la CMH est une maladie génétique relativement courante et répandue aux États-Unis.

Misclassification of hypertrophic cardiomyopathy: validation of diagnostic codes Peter Magnusson, Andreas Palm, Eva Branden, Stellan Mörner Clin Epidemiol. 2017 Aug 9;9:403-410. doi: 10.2147/CLEP.S139300 .eCollection 2017.	Valider les codes de diagnostic de la CMH, analyser les erreurs de classification et estimer la prévalence de la CMH dans une cohorte régionale suédoise non sélectionnée.	Utilisation des dossiers médicaux électroniques des hôpitaux (utilisés pour le registre national suédois des patients). Identification de 136 patients entre 2006 et 2016 avec les codes 142.1 et 142.2 (Classification internationale des maladies) liés à la CMH.	Registre national suédois des patients	Validation de source de données, analyses de données et statistiques.	La validation des codes de diagnostic à partir des dossiers médicaux a été effectuée par un cardiologue ayant des connaissances dans le domaine et la consultation d'un autre expert lorsque cela était nécessaire. La validation était basée sur la définition de la CMH dans les guidelines.	Un tiers des patients diagnostiqués comme CMH sont mal classés, les données du registre doivent donc être interprétées avec prudence. Un diagnostic correct est important pour la prise de décision et la mise en œuvre de soins optimaux pour la CMH ; des efforts doivent être faits pour accroître la sensibilisation à la CMH et la compétence diagnostique dans l'ensemble du système de soins de santé.
Occurrence of Clinically Diagnosed Hypertrophic Cardiomyopathy in the United States Martin S Maron, Jennifer L Hellawell, Jaime C Lucove, Ramin Farzaneh-Far 2, Iacopo Olivetto Am J Cardiol . 2016 May 15;117(10):1651-1654. États-Unis	La CMH est la maladie cardiaque génétique la plus courante et une cause importante de mort subite et de symptômes d'insuffisance cardiaque. La prévalence actuelle de la CMH (1:500) est basée sur des études échocardiographiques de population dans lesquelles une proportion substantielle de sujets affectés n'a pas été reconnue cliniquement. But de définir un sous-ensemble de patients atteints de CMH qui sont diagnostiqués aux États-Unis	Une base de données propriétaire de demandes de remboursement intégrées, pour plus de 160 millions de patients individuels aux États-Unis a été interrogée pour 2013 afin d'identifier la prévalence de CMH cliniquement reconnue. Les patients ayant ≥1 demande de remboursement pour l'un des codes de diagnostic CMH de la classification internationale des maladies, neuvième révision, de janvier à décembre 2013 ont été identifiés.	L'analyse a été effectuée sur 169 089 614 patients, dont 59 009 patients uniques ont été identifiés avec ≥1 réclamation pour la CMH. L'occurrence estimée du diagnostic de CMH aux États-Unis en 2013 était de 1:3 195 pour un total de 98 958 sujets. L'âge moyen au moment du diagnostic de CMH se situait dans la cinquième décennie de la vie, et 43% de la cohorte était composée de femmes.	Le taux d'occurrence combiné de CMH a été stratifié par âge et par sexe et multiplié par la population des États-Unis de 2013 dans les mêmes catégories d'âge/de sexe pour produire la prévalence finale projetée.	Les patients ayant ≥1 demande de remboursement pour l'un des codes de diagnostic de CMH de la classification internationale des maladies, neuvième révision, de janvier à décembre 2013 ont été identifiés.	Grâce à une technique d'analyse des données basée sur les demandes de remboursement, environ 100 000 patients ont un diagnostic clinique de CMH aux États-Unis, ce qui est inférieur à la prévalence rapportée dans les études systématiques de population basées sur le diagnostic échocardiographique. Cette observation soutient l'idée que de nombreux patients atteints de CMH ne sont pas diagnostiqués tout au long de leur vie et améliore la compréhension de la charge de cette maladie cardiaque génétique sur le système de santé.
Prevalence of clinically apparent hypertrophic cardiomyopathy in Germany-An analysis of over 5 million patients Daniela Husser, Laura Ueberham, Josephine Jacob, Denise Heuer, Steffi Riedel-Heller, Jochen Walker, Gerhard Hindricks, Andreas Bollmann PLoS One. 2018 May 3;13(5):e0196612. doi: 10.1371/journal.pone.0196612. eCollection 2018. Allemagne	La CMH est la maladie cardiaque héréditaire la plus courante. Les taux de prévalence rapportés varient considérablement entre 1:500 (0,2 %) et 1:3 000 (0,03 %), ce qui peut être attribué à différentes conceptions d'études et caractéristiques de population. Les données de prévalence pour l'Allemagne ne sont pas disponibles. Cette étude visait à quantifier la prévalence de la CMH cliniquement diagnostiquée en Allemagne, en fonction de l'âge et du sexe.	Les données ont été extraites de la base de données InGef (Institute for Applied Health Research), afin d'estimer la prévalence de la CMH dans la population pour chaque année entre 2011 et 2015. Les patients ont été classés comme prévalents pour la CMH, s'ils avaient au moins un diagnostic ambulatoire vérifié ou un diagnostic de décharge principale ou secondaire de CMH (I42.1 ou I42.2).	Les données ont été extraites de la base de données InGef (Institute for Applied Health Research), qui est une base de données anonymisée sur les réclamations de soins de santé avec des données longitudinales de patients assurés dans l'une des quelque 70 assurances sociales allemandes.	Collecte de données et analyse statistique	Les patients ont été classés comme prévalents pour la CMH, s'ils avaient au moins un diagnostic ambulatoire vérifié ou un diagnostic de décharge principale ou secondaire de CMH (I42.1 ou I42.2).	Globalement, la prévalence de la CMH diagnostiquée cliniquement en Allemagne est plus faible que dans les études systématiques de population basées sur le diagnostic échocardiographique. La prévalence a augmenté avec l'avancée en âge et a montré une augmentation annuelle constante. Ces observations peuvent améliorer la prise en charge de cette maladie cardiaque génétique sur le système de soins de santé en Allemagne, accroître la sensibilisation au diagnostic parmi les cliniciens et façonner les futures stratégies de dépistage et de gestion.
PLoS One. 2020 Jan 13;15(1):e0227012. doi: 10.1371/journal.pone.0227012. eCollection 2020.	La prévalence et l'incidence de la CMH dans les populations asiatiques sont rarement disponibles. L'étude vise à estimer la prévalence et l'incidence de la CMH dans l'ensemble de la population coréenne en utilisant la base de données des services nationaux d'assurance maladie.	Cette étude de cohorte nationale basée sur la population a utilisé la base de données des demandes de remboursement des Services nationaux d'assurance maladie. Parmi toutes les personnes assurées par le NHIS, recueil des sujets âgés de ≥18 ans entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2016. Le protocole d'étude était conforme aux directives éthiques de la Déclaration d'Helsinki et a été approuvé par le conseil d'examen institutionnel. Comme des informations anonymes et non identifiées ont été appliquées pour l'analyse, le consentement éclairé a été supprimé.	Cette étude de cohorte nationale basée sur la population a utilisé la base de données des demandes de remboursement des Services nationaux d'assurance maladie coréenne.	Collecte de données et analyse statistique	CMH a été définie par 1) les demandes de remboursement des codes de diagnostic avec au moins une admission ou une visite en consultation externe, et 2) l'inscription au programme MRI. Le programme MRI mis en place par le gouvernement est une politique d'aide sociale qui étend la couverture de l'assurance maladie à 90% des coûts médicaux pour les patients atteints de MRI, y compris la CMH. En outre, la précision du diagnostic de la CMH à l'aide des codes ICM-10-CM et MRI a été précédemment validée dans la base de données institutionnelle, montrant une précision de 92,6 % des complications.	La prévalence de la CMH a progressivement augmenté, passant de 0,016 % en 2010 à 0,031 % en 2016, ce qui contraste nettement avec la prévalence de 0,2 % basée sur une enquête méticuleuse avec échocardiographie. Cela suggère que de nombreux patients atteints de CMH ne sont pas diagnostiqués et peuvent être exposés à un risque d'événements liés à la CMH. Étant donné l'incidence progressivement élevée de la CMH avec l'âge et un taux plus élevé de facteurs de risque modifiables coexistants comme l'hypertension, la dyslipidémie et le diabète sucré, des efforts continus sont nécessaires pour accroître la sensibilisation aux symptômes connexes et complications potentielles de la CMH au sein du public et de la collectivité, ce qui peut élargir la possibilité d'une prise en charge appropriée de la population de CMH qui n'est pas encore identifiée cliniquement

The Romhilt-Estes Left Ventricular Hypertrophy Score and Its Components Predict All-Cause Mortality in the General Population E. Harvey Estes Zhu-Ming Zhang, MD, Yabing Li, Larisa G. Tereshchenko, and ElSayed Z. Soliman Am Heart J. 2015 Jul;170(1):104-9. doi: 10.1016/j.ahj.2015.04.004. Epub 2015 Apr 13. USA	Les mêmes critères ECG qui ont été utilisés pour la détection de l'HVG ont récemment été reconnus comme des prédicteurs de résultats cliniques défavorables, mais cette capacité de prédiction est insuffisamment explorée et comprise. L'objectif de cette étude a pour but de déterminer et de comprendre les éléments de l'électrocardiogramme permettant de détecter l'hypertrophie ventriculaire gauche	Un total de 14 984 participants de l'étude ARIC ont été inclus dans cette analyse. Le score d'HVG de Romhilt-Estes (R-E) a été mesuré à partir des données ECG de base (1987-1989) traitées automatiquement. La mortalité toutes causes confondues a été vérifiée jusqu'en décembre 2010. Des modèles à risque proportionnel de Cox ont été utilisés pour examiner l'association entre le score R-E de départ, dans son ensemble et chacun de ses six composants séparément, et la mortalité toutes causes confondues. Les associations entre la variation du score R-E entre le début de l'étude et la première visite de suivi et la mortalité ont également été examinées.	La population utilisée pour cette analyse comprenait 15 792 participants, âgés de 45 à 64 ans, qui ont participé à l'étude ARIC. Cette cohorte a été recrutée et examinée pour la première fois en 1987-1989 dans 4 communautés américaines. Aux fins de cette analyse, 808 participants ont été exclus : 196 n'avaient pas d'ECG, 136 avaient des ECG de qualité insuffisante, 429 avaient un stimulateur cardiaque externe, un schéma Wolff-Parkinson-White ou des blocs de branche complets, et 47 n'étaient ni afro-américains ni d'origine ethnique blanche.	Collecte de données et analyse statistique	Les taux d'incidence de la mortalité toutes causes confondues pour 1000 personnes-années dans chacun des niveaux du score R-E survenus au cours du suivi ont été calculés, et les courbes de Kaplan-Meier ont été tracées pour comparer la survie sans événement dans ces niveaux de score. Une analyse des risques proportionnels de Cox a été utilisée pour examiner l'association entre le score R-E et la mortalité toutes causes confondues. En utilisant des modèles similaires, l'association entre le changement du score entre la visite de référence et la première visite de suivi et la mortalité a également été examinée. Le groupe qui n'a présenté aucun changement a servi de groupe de référence pour cette analyse. Le risque de mortalité a été calculé pour chacune des six composantes du score. Elles ont été évaluées séparément comme présente/absente lors de la visite de référence.	Au cours d'un suivi médian de 21,7 ans, 4 549 événements de mortalité toutes causes confondues sont survenus. Dans les modèles ajustés multivariés, l'augmentation des niveaux du score R-E était associée à une augmentation du risque de mortalité à la fois comme résultat de base et comme changement entre la base et la première visite de suivi. Quatre des six composantes ECG du score étaient prédictives de la mortalité toutes causes confondues [force P-terminale, amplitude du QRS, déformation du VG et déviation intrinsèque], tandis que deux des composantes ne l'étaient pas [déviation de l'axe gauche et durée prolongée du QRS]. Des différences dans la force des associations entre les composants individuels du score et la mortalité ont été observées. Le score R-E, traditionnellement utilisé pour la détection de l'HVG, pourrait être utilisé comme un outil utile pour la prédiction des évolutions défavorables.
Electrocardiographic Criteria for the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy Julio G Peguero, Saberio Lo Presti, Jorge Perez, Omar Issa, Juan C Brenes, Alfonso Tolentino J Am Coll Cardiol . 2017 Apr 4;69(13):1694-1703. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.037. USA	Les critères ECG actuels pour le diagnostic de l'HVG ont une faible sensibilité. Le but de cette étude était de tester une nouvelle méthode pour améliorer la performance diagnostique de l'électrocardiogramme.	L'étude a été divisée en 2 groupes, une cohorte de test et une cohorte de validation. Dans la cohorte de test, 94 patients ont été analysés, dont 47 avec le diagnostic de crise hypertensive et 47 avec une pression artérielle normale à l'admission. L'échocardiographie a été utilisée pour estimer l'indice de masse du VG. L'analyse de l'aire sous la courbe a été utilisée pour comparer les dérivations simples et combinées. Le test de McNemar a été utilisé pour évaluer la concordance entre les critères ECG et l'indice de masse ventriculaire gauche.	2 cohortes de patients ont été sélectionnées (la cohorte de test et la cohorte de validation) en fonction de l'incidence présumée de l'HVG. Pour la cohorte de test, tous les patients admis d'août à septembre 2013 avec un ECG disponible et un ECG obtenu au cours de la même hospitalisation ont été analysés.	Analyse des échographie transthoraciques, des ECG et analyses statistique des résultats.	L'urgence hypertensive a été définie comme une pression artérielle systolique > 180 mm Hg ou une pression artérielle diastolique > 120 mm Hg, avec des signes d'atteinte des organes cibles tels que définis par le Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure L'urgence hypertensive a été définie en utilisant les mêmes seuils pour la mesure de la pression artérielle mais sans signes d'atteinte des organes cibles.	L'amplitude de l'onde S la plus profonde (SD) était la mesure à sonde unique la plus précise pour le diagnostic de l'HVG (AUC : 0,80 ; p < 0,001). Lorsque les deux cohortes ont été analysées, le critère SD +amplitude de la sonde V4 a surpassé la tension de Cornell avec une sensibilité significativement plus élevée (62% [intervalle de confiance [IC] de 95% : 50% à 72%] contre 35% [IC 95% : 24% à 46%]). Les spécificités de tous les critères étaient ≥90%, sans différence significative entre eux. Conclusions : Les critères proposés pour le diagnostic ECG de l'HVG ont amélioré la sensibilité et la précision globale du test.
Echocardiographic comparison between left ventricular non-compaction and hypertrophic cardiomyopathy Trine F Haland , Jørg Saberniak , Ida S Leren , Thor Edvardsen , Kristina H Haugaa 2016 Int J Cardiol. 2017 Feb 1;228:900-905. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.162. Norvège	Les techniques d'imagerie modernes ont amélioré la détection de la NCVG. La CMH partage des caractéristiques morphologiques avec la NCVG, mais le pronostic et les stratégies de traitement diffèrent entre la NCVG et la CMH. L'objectif de cette étude était de comparer les paramètres échocardiographiques chez les patients atteints de NCVG et de CMH et d'étudier la fonction cardiaque régionale. L'hypothèse est que la fonction apicale est réduite dans la NCVG en raison du processus embryonnaire inachevé de compaction.	Comparaison de la fonction myocardique globale et régionale du VG dans la NCVG et la CMH. Etude de 25 patients avec NCVG selon les critères actuels, de 50 avec CMH et de 50 individus sains. La déformation longitudinale globale par strain a été calculée à partir d'un modèle de 16 segments du VG. La moyenne des déformations longitudinales basales et apicales a été calculée	25 patients atteints de NCVG, 50 patients atteints de CMH et 50 individus sains. Dans cette étude transversale, les patients atteints de NCVG et de CMH ont été inclus consécutivement. Les données ont été analysées rétrospectivement. Les critères d'inclusion étaient un diagnostic définitif de NCVG ou de CMH. Les critères d'exclusion étaient une maladie coronarienne et une CMH d'origine non sarcomérique évidente. Tous les participants ont subi un examen clinique incluant la classification fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA).	Une échocardiographie a été réalisée à l'inclusion. Un monitoring Holter de 24 heures a été réalisé chez tous les participants.	FEVG, nombre de trabéculations, déformation longitudinale globale.	Un nombre accru de trabéculations et une FEVG plus faible étaient les caractéristiques de la NCVG. La fonction myocardique était réduite de façon homogène dans les NCVG, alors qu'un gradient apical-basal avec une fonction apicale relativement préservée était présent dans la CMH. Ces caractéristiques peuvent aider à discriminer entre NCVG et CMH.

Could two-dimensional radial strain be considered as a novel tool to identify pre-clinical hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers? Santambrogio GM, Maloberti A, Vallerio P, Peritore A, Spanò F, Occhi L, Musca F1, Belli O, De Chiara B, Casadei F, Facchetti R, Turazza F, Manfredini E, Giannattasio C, Moreo A	Les efforts de prise en charge diagnostique se concentrent sur une éventuelle identification précoce afin de prévenir ou de retarder le développement de l'hypertrophie. L'objectif de l'étude était de trouver un marqueur échocardiographique capable de distinguer les porteurs de mutation sans hypertrophie ventriculaire gauche HVG des sujets sains.	Evaluation de 28 patients, membres de huit familles. Trois types de mutation ont été reconnus : MYBPC3 (cinq familles), MYH7 (deux familles) et TNNT2 (une famille). Selon les caractéristiques génétiques (G) et phénotypiques (Ph), les patients ont été répartis en trois groupes : Groupe A (10 patients), porteurs de mutation avec LVH (G+/Ph+); Groupe B (9 patients), porteurs de mutation sans LVH (G+/Ph-); Groupe C (9 patients), sujets sains (G-/Ph-). L'examen échocardiographique a été réalisé en acquérant l'imagerie standard 2D, DTI et 2D-strain.	Evaluation de 28 patients, membres de huit familles.	L'examen échocardiographique a été réalisé en acquérant l'imagerie standard 2D, DTI et 2D-strain.	Trois types de mutation ont été reconnus : MYBPC3 (cinq familles), MYH7 (deux familles) et TNNT2 (une famille).	La déformation longitudinale globale et la déformation radiale globale au niveau de la base et du milieu ont été mesurées. La déformation radiale globale était significativement différente entre les groupes B et C au niveau basal (32,18 % ± 9,6 contre 44,59 % ± 12,67 respectivement ; valeur p < 0,0001). Cette différence était particulièrement évidente dans les segments basaux postérieurs et basaux inférieurs. Les courbes ROC ont montré pour les deux segments concernés de bonnes aires sous la courbe (0,931 et 0,861 pour la déformation radiale globale basale postérieure et inférieure respectivement) avec le meilleur seuil de prédiction pour la déformation radiale globale basale postérieure à 43,65%, alors qu'il était de 38,4% pour la déformation radiale globale basale inférieure. En revanche, les valeurs de la déformation longitudinale globale étaient similaires dans les trois groupes. La déformation longitudinale 2D est une technique valable pour étudier la CMH. La déformation radiale et en particulier la réduction segmentaire basale postérieure et inférieure pourrait être capable d'identifier les porteurs de mutation dans une phase pré-clinique de la maladie.
Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity Ahmed A. Alfares et al 2015 Genetics in Medicine volume 17, pages880–888(2015)	Description des résultats du diagnostic génétique de la CMH chez des cas non liés avec des présentations non syndromiques provenant d'une large population de référence sur 10 ans, entre 2004 et 2013.	3 459 sujets initialement adressés pour un test génétique de la CMH, exclusion des individus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche dans le cadre d'un syndrome clinique reconnu avant le test, comme la maladie de Danon ou de Fabry, ainsi que les individus non affectés ayant uniquement des antécédents familiaux.	Cette étude englobe 2 912 sujets non apparentés et le dépistage des variantes familiales chez 1 209 membres de la famille.	Entre 2004 et 2007, les tests génétiques ont été réalisés par PCR et séquençage par didésoxy Sanger d'un panel de cinq gènes qui a conduit à un panel supplémentaire de trois gènes lorsque les analyses initiales étaient négatives.	NR	Les tests génétiques cliniques de la CMH permettent de poser un diagnostic moléculaire définitif pour de nombreux patients et de réaliser des économies pour les familles. L'élargissement des panels de gènes n'a pas augmenté de manière substantielle la sensibilité clinique des tests de CMH, ce qui suggère que d'autres causes majeures de CMH restent à identifier.
Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy in children Stefan Rupp et al. 2018 Clinical Research in Cardiology (2019) 108:282–289 ; https://doi.org/10.1007/s00392-018-1354-8 Allemagne	Des recherches antérieures évaluant la cause génétique de la CMH pédiatrique ont trouvé des mutations génétiques sous-jacentes dans 50 à 60 % des cas. Le but de cette étude était d'analyser si ce chiffre peut être augmenté en appliquant le NGS et en orientant des diagnostics supplémentaires en discutant des cas non résolus dans un conseil multidisciplinaire impliquant des spécialistes en cardiologie pédiatrique, en neuropédiatrie, en neuropathologie et en génétique.	Examen de la base de données du Centre de cardiologie pédiatrique de Giessen à la recherche de patients ayant un diagnostic de CMH (âge au moment du diagnostic) (42 sujets). Deux de ces personnes étaient décédées sans avoir subi de dépistage génétique, et quatre familles ont refusé le test génétique. Par conséquent, 36 patients étaient éligibles pour une analyse plus approfondie.	36 patients (âge du diagnostic <18 years)	Les ADN génomiques ont été analysés par NGS. Toutes les données pertinentes des sujets ont été extraites des dossiers médicaux, et les résultats ont été discutés lors de réunions d'équipes interdisciplinaires.	Résultat d'un séquençage NGS	La cause génétique de la CMH a pu être déterminée chez environ quatre cinquièmes des enfants, environ la moitié des patients présentaient des mutations dans des gènes provoquant des maladies multi-systémiques et une évaluation multidisciplinaire a considérablement amélioré le rendement du diagnostic.
Childhood Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy and Its Relevant Surgical Outcome Changsheng Zhu et al. 2020 The Annals of Thoracic Surgery Volume 110, Issue 1, July 2020, Pages 207–213 ; https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.10.016 Chine	Les expériences contemporaines concernant la cardiomyopathie obstructive hypertrophique de l'enfant sont limitées. Cette étude a pour but de décrire la présentation clinique de la cardiomyopathie obstructive hypertrophique de l'enfant et son résultat chirurgical.	Au total, 117 enfants consécutifs atteints de cardiomyopathie obstructive hypertrophique âgés de 0,6 à 17,5 ans qui ont subi une myectomie septale dans cet établissement entre février 2009 et décembre 2018 ont été inclus. Les dossiers médicaux et les autres données relatives aux patients ont été examinés.	117 enfants consécutifs atteints de cardiomyopathie obstructive hypertrophique âgés de 0,6 à 17,5 ans qui ont subi une myectomie septale entre février 2009 et décembre 2018	Examen des dossiers médicaux et autres données relatives aux patients	Gradient maximal moyen du ventricule gauche ou droit, épaisseur du septum interventriculaire et degré de régurgitation mitrale, décès précoce, mort cardiaque subite, survie globale.	Dans cette cohorte d'enfants ayant bénéficié d'une myectomie septale, l'obstruction biventriculaire, le pont myocardique et les anomalies anatomiques intraventriculaires sont des composantes phénotypiques fréquentes. Malgré la complexité de la cardiomyopathie obstructive hypertrophique de l'enfant, le traitement chirurgical donne un résultat favorable chez des patients soigneusement sélectionnés.
Family screening for hypertrophic cardiomyopathy: Is it time to change practice guidelines? Myriam Lafreniere-Roula et al. 2019 Eur Heart J. 2019 Dec 1;40(45):3672–3681. doi: 10.1093/eurheartj/ehz396. Canada, Australie	Les directives actuelles recommandent de commencer le dépistage familial de la CMH après l'âge de 10 ou 12 ans, sauf si les critères de dépistage précoce sont remplis. L'objectif était d'évaluer si les directives actuelles de dépistage passent à côté d'une maladie à début précoce.	Etude de cohorte rétrospective monocentrique d'enfants ayant subi un ECG avant l'âge de 18 ans dans le cadre du dépistage familial de la CMH primaire entre 2000 et 2018. Les parents au premier degré des patients de CMH ont été dépistés cliniquement indépendamment de l'âge, bien que l'ECG ait parfois été retardée jusqu'à l'âge de 3 ans pour éviter la sédation pour l'échocardiographie. Le dépistage comprenait une visite clinique, un ECG, un échocardiogramme et un conseil génétique en vue d'un test génétique en cascade.	524 enfants	Les dossiers médicaux ont été examinés en fonction des données démographiques, des antécédents familiaux, des caractéristiques cliniques de base, des symptômes, des données échocardiographiques en série, des résultats de l'Holter, des résultats des tests génétiques et des résultats cliniques.	Facteurs associés à la cardiomyopathie hypertrophique précoce et aux événements cardiaques majeurs	Un tiers des enfants non éligibles pour un dépistage précoce selon les lignes directrices actuelles présentaient une CMH à phénotype positif. Les patients porteurs de mutations MYH7 et MYBPC3 présentaient le risque le plus élevé de développer une CMH précoce et de subir un événement ou de nécessiter une intervention majeure. Ces résultats suggèrent que les jeunes membres des familles devraient être considérés pour un dépistage clinique et génétique précoce afin d'identifier le sous-ensemble nécessitant une surveillance plus étroite et des interventions.

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	<u>Bases de données :</u> pubmed.ncbi.nlm.nih.gov onlinelibrary.wiley.com www.ncbi.nlm.nih.gov www.europeanreview.org europepmc.org www.europeanreview.org <u>Sites internet :</u> www.annals.in www.thelancet.com www.jstage.jst.go.jp link.springer.com academic.oup.com www.onlinecjc.ca www.ahajournals.org www.internationaljournalofcardiology.com journals.lww.com website60s.com www.nature.com www.sciencedirect.com www.thelancet.com www.invasivecardiology.com
Période de recherche	Principalement sur les cinq dernières années
Langues retenues	Français, Anglais
Mots clés utilisés	CMH, Cardiomyopathie Hypertrophique
Nombre d'études recensées	115
Nombre d'études retenues	33

Critères de sélection des articles

Actualisation des références du précédent PNDIS sur la cardiomyopathie hypertrophique (2010), avec prise en compte des avancées publiées durant cette décennie.

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par

-le Pr Nicolas Mansencal, Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares, Hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt, en collaboration avec

-le Pr Philippe Charron, responsable coordinateur du Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, en liaison avec

-le Pr Olivier Dubourg, Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares, Hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt et ayant coordonné le premier PNDS sur la cardiomyopathie hypertrophique.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

Pr Philippe Charron, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ;

Pr Olivier Dubourg, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt

Pr Nicolas Mansencal, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt.

Groupe de lecture de l'actualisation du PNDS

Pr Pierre Bordachar, cardiologie, CHU Bordeaux, Haut-Lévêque, Pessac

Pr Albert Hagege, cardiologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Pr Olivier Huttin, cardiologie, CHU Nancy, Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux Louis Mathieu, Vandœuvre-Lès-Nancy

Dr Gabriel Nemes, médecin généraliste, Paris

Pr Patricia Réant, cardiologie, CHU Bordeaux, Haut-Lévêque, Pessac

Dr Valérie Siam-Tsieu, cardiologie, rééducation cardiaque à Sainte Clotilde

Groupe multidisciplinaire de rédaction du premier PNDS

Pr Olivier Dubourg, cardiologie, Hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt ;

Pr Philippe Charron, génétique et cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ;

Pr Michel Desnos, cardiologie, Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris ;

Pr Richard Isnard, cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ;

Pr Antoine Leenhardt, cardiologie, Hôpital Lariboisière, Paris ;

Pr Laurent Gouya, génétique, Hôpital Ambroise-Paré, Paris ;

Pr Marc Dommergues, gynécologie obstétrique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ;

Pr Nicolas Mansencal, cardiologie, Hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt.

Gestion des intérêts déclarés

Tous les rédacteurs du PNDS sur la Cardiomyopathie Hypertrophique ont rempli une déclaration d'intérêt disponible auprès des secrétariats des centres de référence.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

En raison de la pandémie COVID-19, réunion mensuelle entre les rédacteurs de l'actualisation du PNDS et échanges par email avec les différents membres du groupe de relecture.

Références bibliographiques

Journal officiel de la République française. Décret no 2011-77 du 19 janvier 2011 portant actualisation de la liste et des critères médicaux utilisés pour la définition des affections ouvrant droit à la suppression de la participation de l'assuré. NOR ETSS1027111D.

Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Link MS, Lesser JR, Chan RH, Garberich RF, Udelson JE, Maron MS. Hypertrophic Cardiomyopathy in Adulthood Associated With Low Cardiovascular Mortality With Contemporary Management Strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 12;65(18):1915-28. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.061. PMID: 25953744.

Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014 Oct 14;35(39):2733-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284. Epub 2014 Aug 29. PMID: 25173338.

Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, Evanovich LL, Hung J, Joglar JA, Kantor P, Kimmelstiel C, Kittleson M, Link MS, Maron MS, Martinez MW, Miyake CY, Schaff HV, Semsarian C, Sorajja P. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020 Dec 22;142(25):e533-e557. doi: 10.1161/CIR.0000000000000938. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33215938.

Medical Masterclass contributors, Firth J. Cardiology: hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Med (Lond)*. 2019 Jan;19(1):61-63. doi: 10.7861/clinmedicine.19-1-61. PMID: 30651247; PMCID: PMC6399630.

Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary artery risk development in (young) adults. *Circulation*. 1995; 92:785-9. PMID: 7641357

Hada Y, Sakamoto T, Amano K, Yamaguchi T, Takenaka K, Takahashi H, Takikawa R, Hasegawa I, Takahashi T, Suzuki J, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of adult Japanese workers as detected by echocardiographic screening. *Am J Cardiol*. 1987 Jan 1;59(1):183-4. doi: 10.1016/s0002-9149(87)80107-8. PMID: 3812242.

Zou Y, Song L, Wang Z, Ma A, Liu T, Gu H, Lu S, Wu P, Zhang dagger Y, Shen dagger L, Cai Y, Zhen double dagger Y, Liu Y, Hui R. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. *Am J Med*. 2004 Jan 1;116(1):14-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.05.009. PMID: 14706660.

Maron BJ, Spirito P, Roman MJ, Paranicas M, Okin PM, Best LG, Lee ET, Devereux RB. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population-based sample of American Indians aged 51 to 77 years (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol*. 2004 Jun 15;93(12):1510-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.03.007. PMID: 15194022.

Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65:1249-54. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.019> PMID: 25814232

Magnusson P, Palm A, Branden E, Mörner S. Misclassification of hypertrophic cardiomyopathy: Validation of diagnostic codes. *Clin Epidemiol*. 2017; 9:403-10. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S139300> PMID: 28848363

Maron MS, Hellawell JL, Lucove JC, Farzaneh-Far R, Olivetto I. Occurrence of clinically diagnosed hypertrophic cardiomyopathy in the United States. *Am J Cardiol*. 2016; 117:1651-4. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.02.044> PMID: 27006153

Husser D, Ueberham L, Jacob J, Heuer D, Riedel-Heller S, Walker J, Hindricks G, Bollmann A. Prevalence of clinically apparent hypertrophic cardiomyopathy in Germany-An analysis of over 5 million patients. *PLoS One*. 2018 May 3;13(5):e0196612. doi: 10.1371/journal.pone.0196612. PMID: 29723226; PMCID: PMC5933727.

Moon I, Lee SY, Kim HK, Han KD, Kwak S, Kim M, Lee HJ, Hwang IC, Lee H, Park JB, Yoon YE, Kim YJ, Cho GY. Trends of the prevalence and incidence of hypertrophic cardiomyopathy in Korea: A nationwide population-based cohort study. *PLoS One*. 2020 Jan 13;15(1):e0227012. doi: 10.1371/journal.pone.0227012. PMID: 31929538; PMCID: PMC6957184.

Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med*. 2003 Sep 11; 349 (11):1064-75. doi: 10.1056/NEJMra022783. PMID: 12968091.

Sluysmans T, Colan SD. Structural measurements and adjustments for growth. In: Lai WW, Mertens LL, Cohen MS. eds. *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease: From Fetus to Adult*. 2nd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Ltd; 2016:61-72.

Colan SD. Normal echocardiographic values for cardiovascular structures. In: Lai WW, Mertens LL, Cohen MS. eds. *Echocardiography in Pediatric and*

Congenital Heart Disease: From Fetus to Adult. 2nd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Ltd; 2016:883–901.

Estes EH, Zhang ZM, Li Y, Tereschenko LG, Soliman EZ. The Romhilt-Estes left ventricular hypertrophy score and its components predict all-cause mortality in the general population. *Am Heart J*. 2015 Jul;170(1):104-9. doi: 10.1016/j.ahj.2015.04.004. Epub 2015 Apr 13. PMID: 26093870; PMCID: PMC4646417.

Peguero JG, Lo Presti S, Perez J, Issa O, Brenes JC, Tolentino A. Electrocardiographic Criteria for the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(13):1694-703.

Teekakirikul P, Zhu W, Huang HC, Fung E. Hypertrophic Cardiomyopathy: An Overview of Genetics and Management. *Biomolecules*. 2019 Dec 16;9(12):878. doi: 10.3390/biom9120878. PMID: 31888115; PMCID: PMC6995589.

Haland TF, Saberniak J, Leren IS, Edvardsen T, Haugaa KH. Echocardiographic comparison between left ventricular non-compaction and hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2017 Feb 1;228:900-905. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.162. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27894062.

Santambrogio GM, Maloberti A, Vallerio P, Peritore A, Spanò F, Occhi L, Musca F, Belli O, De Chiara B, Casadei F, Facchetti R, Turazza F, Manfredini E, Giannattasio C, Moreo A. Could two-dimensional radial strain be considered as a novel tool to identify pre-clinical hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers? *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019 Dec;35(12):2167-2175. doi: 10.1007/s10554-019-01668-9. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31321652.

He D, Ye M, Zhang L, Jiang B. Prognostic significance of late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Lung*. 2018 Mar-Apr; 47(2): 122-126. doi: 10.1016/j.hrtlng.2017.10.008. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29174363.

Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999 Jan 20;281(3):249-54. doi: 10.1001/jama.281.3.249. PMID: 9918480.

Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, Goldfarb L, Brady RO, Balow JE, Austin III HA, Kopp JB. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)*. Mar 2002;81(2):122-138.

Clarke JT. Narrative review: Fabry disease. *Ann Intern Med*. 2007 Mar 20;146(6):425-33. doi: 10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00007. PMID: 17371887.

Acquatella H, Schiller N, Puigbo J, Gomez-Mancebo J, Suarez C, Acquatella G. Value of two-dimensional echocardiography in endomyocardial disease with and without eosinophilia. A clinical and pathologic study. *Circulation* 1983;67(6): p1219-26.

Bartfay WJ, Bartfay E. Iron-overload cardiomyopathy: evidence for a free radical-mediated mechanism of injury and dysfunction in a murine model. *Biol Res Nurs*. 2000 Jul;2(1):49-59. doi: 10.1177/109980040000200106. PMID: 11232511.

Dubrey S, Cha K, Skinner M, La VM, Falk R. Familial and primary (AL) cardiac amyloidosis: echocardiographically similar diseases with distinctly different clinical outcomes. *Heart* 1997;78(1): p74-82.

Edwards CQ, Kushner JP. Screening for hemochromatosis. *N Engl J Med*. 1993 Jun 3;328(22):1616-20. doi: 10.1056/NEJM199306033282208. PMID: 8110209.

Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis--a diagnostic primer. *Mayo Clin Proc*. 1989 Dec;64(12):1505-19. doi: 10.1016/s0025-6196(12)65706-1. PMID: 2513459.

Gertz MA, Kyle RA, Edwards WD. Recognition of congestive heart failure due to senile cardiac amyloidosis. *Biomed Pharmacother*. 1989;43(2):101-6. doi: 10.1016/0753-3322(89)90137-6. PMID: 2736272.

Barrales AV, Simarro GC, Suarez SE, Rodriguez BV, Segovia ME, Barrales VR, Batalla CA, Cortina LA. [Restrictive cardiac involvement in a patient with dyserythropoietic anemia and secondary hemochromatosis]. *Rev Esp Cardiol* 1996;49(8): p618-20.

Spirito P, Pelliccia A, Proschan MA, Granata M, Spataro A, Bellone P, Caselli G, Biffi A, Vecchio C, Maron BJ. Morphology of the "athlete's heart" assessed by echocardiography in 947 elite athletes representing 27 sports. *Am J Cardiol*. 1994 Oct 15;74(8):802-6. doi: 10.1016/0002-9149(94)90439-1. PMID: 7942554.

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; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. 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 Mar 27;115(12):1643-455. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181423. Epub 2007 Mar 12. PMID: 17353433.

Brenes JC, Doltra A, Prat S. Cardiac magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2018 Aug 12;2018(3):22. doi: 10.21542/gcsp.2018.22. PMID: 30393634; PMCID: PMC6209443.

Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1253-1267. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31321-6. Epub 2016 Nov 30. Erratum in:

Lancet. 2017 Mar 25;389(10075):1194. PMID: 27912983.

O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, McKenna WJ, Omar RZ, Elliott PM; Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014 Aug 7;35(30):2010-20. doi: 10.1093/eurheartj/ehu439. Epub 2013 Oct 14. PMID: 24126876.

Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, Cirino AL, Fox JC, Lakdawala NK, Ware JS, Caleshu CA, Helms AS, Colan SD, Girolami F, Cecchi F, Seidman CE, Sajeev G, Signorovitch J, Green EM, Olivetto I. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation*. 2018 Oct 2;138(14):1387-1398. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30297972; PMCID: PMC6170149.

Norrish G, Ding T, Field E, Ziolkowska L, Olivetto I, Limongelli G, Anastasakis A, Weintraub R, Biagini E, Ragni L, Prendiville T, Duignan S, McLeod K, Ilna M, Fernández A, Bökenkamp R, Baban A, Kubuš P, Daubeney PEF, Sarquella-Brugada G, Cesar S, Marrone C, Bhole V, Medrano C, Uzun O, Brown E, Gran F, Castro FJ, Stuart G, Vignati G, Barriales-Villa R, Guereta LG, Adwani S, Linter K, Bharucha T, Garcia-Pavia P, Rasmussen TB, Calcagnino MM, Jones CB, De Wilde H, Toru-Kubo J, Felice T, Mogensen J, Mathur S, Reinhardt Z, O'Mahony C, Elliott PM, Omar RZ, Kaski JP. Development of a Novel Risk Prediction Model for Sudden Cardiac Death in Childhood Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM Risk-Kids). *JAMA Cardiol*. 2019 Sep 1;4(9):918-927. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2861. PMID: 31411652; PMCID: PMC6694401.

Miron A, Lafreniere-Roula M, Steve Fan CP, Armstrong KR, Dragulescu A, Papaz T, Manlhiot C, Kaufman B, Butts RJ, Gardin L, Stephenson EA, Howard TS, Aziz PF, Balaji S, Ladouceur VB, Benson LN, Colan SD, Godown J, Henderson HT, Ingles J, Jeewa A, Jefferies JL, Lal AK, Mathew J, Jean-St-Michel E, Michels M, Nakano SJ, Olivetto I, Parent JJ, Pereira AC, Semsarian C, Whitehill RD, Wittekind SG, Russell MW, Conway J, Richmond ME, Villa C, Weintraub RG, Rossano JW, Kantor PF, Ho CY, Mital S. A Validated Model for Sudden Cardiac Death Risk Prediction in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020 Jul 21;142(3):217-229. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047235. Epub 2020 May 18. PMID: 32418493; PMCID: PMC7365676.

Spirito P, Maron B. Absence of progression of left ventricular hypertrophy in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1987;9:1013-1017.

Burke MA, Cook SA, Seidman JG, Seidman CE. Clinical and Mechanistic Insights Into the Genetics of Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(25):2871-2886. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.08.079 [PubMed: 28007147]

Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 2017 Sep 15;121(7):749-770. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059. PMID: 28912181; PMCID: PMC5654557.

Norrish G, Jager J, Field E, Quinn E, Fell H, Lord E, Cicerchia MN, Ochoa JP, Cervi E, Elliott PM, Kaski JP. Yield of Clinical Screening for Hypertrophic Cardiomyopathy in Child First-Degree Relatives. *Circulation*. 2019 Jul 16;140(3):184-192. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038846. Epub 2019 Apr 22. PMID: 31006259; PMCID: PMC6636798.

Vermeer AMC, Clur SB, Blom NA, Wilde AAM, Christiaans I. Penetrance of Hypertrophic Cardiomyopathy in Children Who Are Mutation Positive. *J Pediatr*. 2017 Sep;188:91-95. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.03.033. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28396031.

Gray B, Ingles J, Semsarian C. Natural history of genotype positive-phenotype negative patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2011 Oct 20;152(2):258-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.07.095. Epub 2011 Sep 8. PMID: 21862152.

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; EUROGENE Heart Failure Project. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation*. 2003 May 6;107(17):2227-32. doi: 10.1161/01.CIR.0000066323.15244.54. Epub 2003 Apr 21. Erratum in: *Circulation*. 2004 Jun 29;109(25):3258. PMID: 12707239.

Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, Funke BH, Lebo MS, Baxter SB, Shen J, McLaughlin HM, Clark EH, Babb LJ, Cox SW, DePalma SR, Ho CY, Seidman JG, Seidman CE, Rehm HL. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med*. 2015 Nov;17(11):880-8. doi: 10.1038/gim.2014.205. Epub 2015 Jan 22. Erratum in: *Genet Med*. 2015 Apr;17(4):319. PMID: 25611685.

Walsh R, Thomson KL, Ware JS, Funke BH, Woodley J, McGuire KJ, Mazzarotto F, Blair E, Seller A, Taylor JC, Minikel EV, Exome Aggregation Consortium, MacArthur DG, Farrall M, Cook SA, Watkins H. Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples. *Genet Med*. 2017 Feb;19(2):192-203. doi:

10.1038/gim.2016.90. Epub 2016 Aug 17. PMID: 27532257; PMCID: PMC5116235.

van Velzen HG, Vriesendorp PA, Oldenburg RA, van Slegtenhorst MA, van der Velden J, Schinkel AFL, Michels M. Value of Genetic Testing for the Prediction of Long-Term Outcome in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2016 Sep 15;118(6):881-887. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.06.038. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27476098.

Charron P, Dubourg O, Desnos M, Isnard R, Hagege A, Bonne G, Carrier L, Tesson F, Bouhour JB, Buzzi JC, Feingold J, Schwartz K, Komajda M. Genotype-phenotype correlations in familial hypertrophic cardiomyopathy. A comparison between mutations in the cardiac protein-C and the beta-myosin heavy chain genes. *Eur Heart J.* 1998 Jan;19(1):139-45. doi: 10.1053/eurhj.1997.0575. PMID: 9503187.

Watkins H. Genotype: phenotype correlations in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 1998 Jan;19(1):10-2. PMID: 9503170.

Ingles J, Doolan A, Chiu C, Seidman J, Seidman C, Semsarian C. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *J Med Genet.* 2005 Oct;42(10):e59. doi: 10.1136/jmg.2005.033886. PMID: 16199542; PMCID: PMC1735926.

Ho CY, Charron P, Richard P, Girolami F, Van Spaendonck-Zwarts KY, Pinto Y. Genetic advances in sarcomeric cardiomyopathies: state of the art. *Cardiovasc Res.* 2015 Apr 1;105(4):397-408. doi: 10.1093/cvr/cvv025. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25634555; PMCID: PMC4349164.

Rupp S, Felimban M, Schänzer A, Schranz D, Marschall C, Zenker M, Logeswaran T, Neuhauser C, Thul J, Jux C, Hahn A. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy in children. *Clin Res Cardiol.* 2019 Mar;108(3):282-289. doi: 10.1007/s00392-018-1354-8. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30105547.

Moirand R, Mortaji AM, Loréal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet.* 1997 Jan 11;349(9045):95-7. doi: 10.1016/S0140-6736(96)06034-5. PMID: 8996422.

Charron P, Elliott PM, Gimeno JR, Caforio ALP, Kaski JP, Tavazzi L, Tendera M, Maupain C, Laroche C, Rubis P, Jurcut R, Calò L, Heliö TM, Sinagra G, Zdravkovic M, Kavoliuniene A, Felix SB, Grzybowski J, Losi MA, Asselbergs FW, García-Pinilla JM, Salazar-Mendiguchia J, Mizia-Stec K, Maggioni AP; EORP Cardiomyopathy Registry Investigators. The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2018 May 21;39(20):1784-1793. doi: 10.1093/eurheartj/ehx819. PMID: 29378019.

Zhu C, Wang S, Ma Y, Wang S, Zhou Z, Song Y, Yan J, Meng Y, Nie C. Childhood Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy and Its Relevant Surgical Outcome. *Ann Thorac Surg.* 2020 Jul;110(1):207-213. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.10.016. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31785290.

Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2020 Aug 29;ehaa612. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Epub ahead of print. PMID: 32860505.

Lafreniere-Roula M, Bolkier Y, Zahavich L, Mathew J, George K, Wilson J, Stephenson EA, Benson LN, Manlhiot C, Mital S. Family screening for hypertrophic cardiomyopathy: Is it time to change practice guidelines? *Eur Heart J.* 2019 Dec 1;40(45):3672-3681. doi: 10.1093/eurheartj/ehz396. PMID: 31170284; PMCID: PMC6885133.

Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershteger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm.* 2011 Aug;8(8):1308-39. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.05.020. PMID: 21787999.

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 Jul 1;96(1):214-9. doi: 10.1161/01.cir.96.1.214. PMID: 9236436.

Jensen MK, Havndrup O, Christiansen M, Andersen PS, Diness B, Axelsson A, Skovby F, Køber L, Bundgaard H. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in children and adolescents: a 12-year follow-up study of clinical screening and predictive genetic testing. *Circulation.* 2013 Jan 1;127(1):48-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.090514. Epub 2012 Nov 28. PMID: 23197161.

Christiaans I, Birnie E, Bonsel GJ, Mannens MM, Michels M, Majoor-Krakauer D, Dooijes D, van Tintelen JP, van den Berg MP, Volders PG, Arens YH, van den Wijngaard A, Atsma DE, Helderman-van den Enden AT, Houweling AC, de Boer K, van der Smagt JJ, Hauer

RN, Marcelis CL, Timmermans J, van Langen IM, Wilde AA. Manifest disease, risk factors for sudden cardiac death, and cardiac events in a large nationwide cohort of predictively tested hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers: determining the best cardiological screening strategy. *Eur Heart J*. 2011 May;32(9):1161-70. doi: 10.1093/eurheartj/ehr092. Epub 2011 Apr 1. PMID: 21459882.

Journal officiel de la République française. Décret n° 2008-321 du 4 avril 2008 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou à son identification par empreintes génétiques à des fins médicales. NOR : SJSP0802196D. JORF n°0082 du 6 avril 2008

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; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. 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 Nov;31(22):2715-26. doi: 10.1093/eurheartj/ehq271. Epub 2010 Sep 7. PMID: 20823110.

Charron P, Héron D, Gargiulo M, Feingold J, Oury JF, Richard P, Komajda M. Prenatal molecular diagnosis in hypertrophic cardiomyopathy: report of the first case. *Prenat Diagn*. 2004 Sep;24(9):701-3. doi: 10.1002/pd.969. PMID: 15386449.

Kuliev A, Pomerantseva E, Polling D, Verlinsky O, Rechitsky S. PGD for inherited cardiac diseases. *Reprod Biomed Online*. 2012 Apr;24(4):443-53. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.12.009. Epub 2012 Jan 8. PMID: 22386593.

Journal officiel de la République française. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. NOR : SANX0100053L. JORF n°182 du 7 août 2004. Code de la santé publique - Article L2131-1.