



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Cardiomyopathie Hypertrophique

Texte 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

Table des matières

SYNTHESE POUR LE MEDECIN GENERALISTE OU LE MEDECIN TRAITANT	3
LISTE DES ABRÉVIATIONS	6
INTRODUCTION	7
1. Objectif	7
2. Méthode	7
LA CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE	8
1. Bilan initial d'une CMH	10
1.1 Objectifs	10
1.2 Professionnels impliqués	10
1.3 Signes d'appel	11
1.4 Éléments du diagnostic	11
1.5 Bilan de sévérité	19
1.6 Génétique moléculaire	22
2. Prise en charge thérapeutique	24
2.1 Objectifs	24
2.2 Professionnels impliqués	24
2.3 Prise en charge thérapeutique	24
3. Complications de la CMH	29
3.1 Fibrillation atriale	29
3.2 Endocardite infectieuse	30
4. Situations particulières	30
4.1 Grossesse	30
4.2 Activités sportives	31
4.3 Activités professionnelles	31
4.4 Dépistage des apparentés	32
4.5 CMH du sujet âgé	32
5. Conseil génétique et test génétique	32
5.1 Information	33
5.2 Dépistage cardiologique des apparentés	33
5.3 Organisation du test génétique moléculaire	33
6. Suivi	35
6.1 Objectifs	35
6.2 Professionnels impliqués	35
6.3 Examen clinique pendant le suivi	35
6.4 Examens paracliniques pendant le suivi	35
6.5 Examens biologiques pendant le suivi	36
6.6 Autres prescriptions pendant le suivi	36
ANNEXE 1. GROUPE DES EXPERTS DU PNDS	37
ANNEXE 2. COORDONNEES DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS	38
ANNEXE 3. COORDONNEES DES CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE POUR LA CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE	39
ANNEXE 4. REFERENCES MAJEURES	43

Synthèse pour le médecin généraliste ou le médecin traitant

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

La cardiomyopathie hypertrophique (CMH), la plus fréquente des maladies cardiaques d'origine génétique, est une des causes principales de mort subite du sujet jeune

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 clés à réaliser pour le diagnostic** de cette maladie sont :

- **l'électrocardiogramme (ECG)**, 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 intraventriculaire (obstacle à l'éjection).

En cas de doute, l'IRM cardiaque peut être utile au diagnostic.

L'évaluation pronostique est essentielle et reste difficile. La probabilité de faire une mort subite (par troubles du rythme ventriculaire) est d'autant plus élevée que les patients présentent les facteurs de risque suivants : âge jeune, 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, dilatation de l'oreillette gauche. Des calculateurs de score permettent d'évaluer le risque de mort subite chez l'adulte et plus récemment chez l'enfant. D'autres facteurs sont en cours d'évaluation en particulier l'importance de la fibrose myocardique sur l'IRM cardiaque ou la génétique.

Traitement

1. Prévention de la mort subite par mise en place d'un défibrillateur implantable

Elle est recommandée :

- en prévention secondaire chez tous les patients ayant fait une mort subite récupérée ;
- en prévention primaire selon les facteurs de risque.

2. Traitement des symptômes

- Le traitement médical en cas de symptômes repose en 1^{ère} intention sur l'utilisation des bêtabloquants (à l'exception du sotalol).
- Le traitement chirurgical, consistant à la résection de l'hypertrophie myocardique, n'est indiqué que chez les patients restants symptomatiques malgré un traitement médical optimal et pour lesquels le gradient intraventriculaire reste supérieur à 50 mm Hg.
- L'alcoolisation septale intracoronaire est devenue une alternative à la chirurgie pour réduire l'obstacle intraventriculaire et supprimer le gradient, mais il s'agit d'une technique réservée à des centres hautement spécialisés.
- L'implantation d'un stimulateur cardiaque peut être proposée soit chez des patients ayant des troubles de conduction, soit chez certains patients rebelles à tout traitement médical avec un gradient intraventriculaire gauche important.

3. En l'absence de facteurs de risque rythmique et en l'absence de symptômes

Dans cette situation, il n'y a **pas de traitement** recommandé, en dehors de restrictions sportives éventuelles et de la poursuite d'une surveillance cardiologique régulière.

4. Limitations professionnelles et sportives.

Les sports de compétition sont contre-indiqués en première approche, avec discussion au cas par cas en l'absence de facteurs de risque rythmique. 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 récusées.

Outre les limitations professionnelles et sportives, les bêtabloquants (en 1^{ère} intention), l'implantation d'un défibrillateur, la résection de l'hypertrophie myocardique, l'alcoolisation intracoronaire du myocarde septal et l'implantation d'un stimulateur cardiaque sont les traitements à discuter lorsqu'il y a des facteurs de risque ou des symptômes

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 présente 50 % de risque de porter la mutation.**¹ Ceci justifie la stratégie de dépistage familial cardiologique systématique (ECG, échocardiographie), qui est au mieux guidée par les résultats d'un **test génétique prédictif**.

Suivi

Le rôle du médecin traitant est ici particulièrement important.

Une visite spécialisée chez le cardiologue est préconisée au moins une fois par an pour un patient symptomatique, afin d'effectuer un ECG, une échocardiographie, 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 asymptomatiques et sans signe électrocardiographique ni échocardiographique), une **surveillance tous les 1 à 3 ans** est nécessaire du fait de l'expression retardée de la maladie.

La prise en charge des patients atteints de CMH peut se faire en ALD (Affection de Longue Durée) au titre des maladies cardiaques avec insuffisance cardiaque grave, troubles du rythme graves, cardiopathies valvulaires graves, cardiopathies congénitales graves (ALD 5).¹

Conclusion

Les stratégies de prise en charge et les interventions thérapeutiques contemporaines, dont le défibrillateur implantable pour la prévention de la mort subite, ont considérablement modifié l'évolution clinique et réduit le **taux de mortalité liée à la maladie (0,5 % à 1 %/an)** avec la possibilité d'une longévité prolongée.²

Le Centre national de référence pour cette maladie cardiaque héréditaire, ainsi que les Centres de compétence labellisés par le ministère de la Santé et la Filière nationale de santé CARDIOGEN, ont pour vocation d'aider le praticien dans les différentes démarches de diagnostic et de prise en charge de cette maladie (coordonnées et divers documents disponibles sur le site de la filière nationale : www.filiere-cardiogen.fr ou du centre de référence : www.cerefcoeur.fr).

¹ Mutation : variant génétique pathogène ou probablement pathogène

Liste des abréviations

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARA2	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2
CMH	Cardiomyopathie hypertrophique
CPDPN	Commissions pluridisciplinaires de diagnostic prénatal
DPN	Diagnostic prénatal
DtDVG	Diamètre télédiastolique du VG
ECG	Électrocardiogramme
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FA	Fibrillation atriale
FC	Fréquence cardiaque
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
HTA	Hypertension artérielle
HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IC	Insuffisance cardiaque
IM	Insuffisance mitrale
IRM	Imagerie par résonance magnétique
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAS	Pression artérielle systolique
SAM	Soulèvement antérieur de la valve mitrale
SC	Surface corporelle
TV	Tachycardie ventriculaire
VD	Ventricule droit
VG	Ventricule gauche
VO2	Consommation en oxygène

Introduction

1. Objectif

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.

2. Méthode

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

Par ailleurs, les propositions thérapeutiques ont fait l'objet d'une relecture par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

La cardiomyopathie hypertrophique

La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est une maladie myocardique primitive ou idiopathique liée à une désorganisation des fibres musculaires pouvant revêtir plusieurs aspects cliniques et anatomiques. Dans les recommandations de l'ESC 2014,³ les auteurs regroupés en *Task Force* n'avaient pas limité la CMH à la seule cardiomyopathie hypertrophique septale asymétrique anciennement appelée « idiopathique » ; ils avaient délibérément choisi de se placer dans un contexte pratique, c'est-à-dire la découverte d'une cardiomyopathie hypertrophique sur la base de données cliniques (le plus souvent échocardiographiques) et en l'absence de conditions de charge pouvant l'expliquer (hypertension artérielle, rétrécissement aortique entre autres).

La *Task Force* de l'ESC de 2014 avait donc étendu la définition à toutes les cardiomyopathies hypertrophiques potentielles, en élargissant les étiologies et donc le spectre diagnostique.³ Les principales étiologies qui concernent la CMH sarcomérique (par mutation d'un gène du sarcomère^b) représentent 30 à 60 % des patients, 25 à 30 % sont de cause inconnue et 5 à 10 % sont de causes génétiques ou non génétiques regroupant des maladies métaboliques, les cardiomyopathies mitochondriales, les maladies neuromusculaires, les syndromes malformatifs, les cardiopathies infiltratives (amylose), les cardiopathies endocriniennes et des cardiopathies secondaires à des thérapeutiques du type ciclosporine, hydroxychloroquine, ou stéroïde.³ Il existe des PNDS publiés ou en cours de publication sur de nombreuses maladies citées dont la maladie de Fabry et l'amylose. Comme les dernières recommandations américaines (ACC et AHA) publiées très récemment,⁴ ce PNDS est centré sur la CMH sarcomérique.

La majorité des anomalies génétiques de la CMH concerne des mutations^c dans les gènes codant pour les protéines du sarcomère, telles que la chaîne lourde de la bêta-myosine, la protéine C de liaison à la myosine, les troponines I et T.⁵

La prévalence estimée de la CMH est de 0,2 % (1/500 adultes), diagnostiquée généralement par échocardiographie, ce qui a permis la détection de cas cliniquement silencieux^{6,7,8,9}. Cette prévalence peut aller jusqu'à 0,5 % (1/200) si l'on tient compte des données génétiques¹⁰ ; il n'est donc pas surprenant que les cas cliniquement apparents soient plus rares (0,04 % à 0,07 %).^{11,12,13} L'incidence est de l'ordre de 5 pour 100 000 personnes-années. La CMH est observable dans toutes les classes d'âge ; la prévalence et l'incidence sont plus grandes chez les hommes que chez les femmes.¹⁴

La CMH est la principale cause de mort subite chez le sportif de moins de 35 ans.¹⁵ L'incidence annuelle de la mort subite dépasse 4 % chez les sujets classés à haut risque.

La maladie est caractérisée principalement par l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), en l'absence d'une autre maladie cardiaque, systémique ou

^b Unité de base des myofibrilles des muscles striés (squelettique et cardiaque), faite de l'agencement de plusieurs protéines composés de trois systèmes différents de filaments : les filaments épais formés à partir de myosine, les filaments minces formés de monomères d'actine, et le système élastique de filaments composé d'une protéine géante, la titine (ou connectine).

^c Mutation : variant génétique pathogène ou probablement pathogène.

métabolique capable de produire l'hypertrophie, et pour laquelle un gène lié au sarcomère et causant la maladie est identifié, sauf si l'origine de la maladie n'est pas découverte. On exclut donc du cadre des CMH sarcomériques l'hypertrophie secondaire à une hypertension artérielle comme toutes les affections valvulaires, qui peuvent entraîner une augmentation de la masse du ventricule gauche (VG).

Le diagnostic clinique de CMH chez les patients adultes est essentiellement établi en échocardiographie et peut être complété par une imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiovasculaire. **Le critère majeur pour porter le diagnostic de CMH repose sur la mesure de l'épaisseur télédiastolique maximale de la paroi VG** (à n'importe quel endroit du VG). Cette mesure doit être très précise et il convient de **bien différencier la paroi VG des structures annexes** (faux-tendons, bandelettes fibreuses, structures paraseptales).

Dans les formes sporadiques (non-familiales), **le diagnostic de CMH est évoqué en cas d'épaisseur télédiastolique maximale ≥ 15 mm**. Cette valeur seuil descend à **13 mm dans les formes familiales** de CMH (membres de la famille d'un patient avec CMH ou en conjonction avec un test génétique positif).⁴

Pour les enfants, les critères diagnostiques doivent tenir compte de l'âge, de la taille et du poids. Traditionnellement, un Z-score^d ajusté à la surface corporelle ≥ 2 écarts-types au-dessus de la moyenne a été utilisé. Ce seuil est nettement inférieur à la valeur absolue de 15 mm utilisée chez l'adulte. Cette valeur correspond à un Z-score d'environ 6 écarts-types au-dessus de la moyenne chez les adultes.

Il est donc proposé que le diagnostic de CMH chez les enfants prenne en compte les circonstances du dépistage et la probabilité pré-test de la maladie : un seuil de Z-score $> 2,5$ peut être approprié pour identifier une CMH précoce chez des enfants asymptomatiques sans antécédents familiaux, alors que pour les enfants ayant des antécédents familiaux certains ou un test génétique positif, un Z-score > 2 peut suffire pour un diagnostic précoce.⁴ **Plusieurs méthodes ont été proposées pour calculer ce Z score**. Il peut être calculé à partir de cette formule : $Z\text{-Score} = (E - [0,557 \times SC^{0,538} + 0,156]) / (0,07 \times SC^{0,63} + 0,02)$ [avec E = épaisseur de paroi en télédiastole et SC = surface corporelle].^{16,17}

La CMH s'accompagne inconstamment d'une obstruction à l'éjection VG. **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 ventriculaire**, lors ou immédiatement au décours d'une épreuve d'effort. Les données thérapeutiques actuelles ciblent les patients avec un obstacle sous-aortique et qui sont souvent symptomatiques.

L'hypertrophie VG 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 ou diffuses peuvent toutefois être observées. Chez certains patients, l'hypertrophie intéresse seulement la pointe ou la paroi latérale.

^d Nombre d'écarts-types qui se trouve au-dessus ou en dessous de la moyenne de la population.

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 systolique 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 réalisant le soulèvement antérieur de la valve mitrale (SAM).

Ultérieurement, les constatations hémodynamiques, angiographiques, échocardiographiques ont mis en avant les altérations de la fonction diastolique, les anomalies purement systoliques et la notion d'obstruction n'étant plus constantes : un tiers des CMH ne sont pas obstructives. **C'est pourquoi la terminologie de "CMH, avec ou sans obstruction", est désormais recommandée.**⁴ En effet, des formes d'hypertrophies vraies sans obstruction existent également, avec les mêmes signes fonctionnels ; **les patients sont menacés 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 en particulier les douleurs thoraciques rapportées par certains patients.

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 référence ou de compétence.

► Personnel médical

- Spécialistes les plus souvent impliqués : cardiologue, généticien clinicien ;
- Médecin généraliste ou 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,
 - gynéco-obstétricien.

► **Personnel paramédical :**

- conseiller en génétique,
- psychologue,
- assistant(e) social(e).

1.3 Signes d'appel

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

Le diagnostic est évoqué préférentiellement 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 mises en évidence sur 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 positif**

Le diagnostic de CMH 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. Un souffle systolique éjectionnel, sans réelle irradiation, peut être entendu à l'auscultation. Son intensité est variable et augmente après les extrasystoles et après les manœuvres qui diminuent la postcharge ou le retour veineux (position debout et/ou manœuvre de Valsalva) ou lors d'un effort. L'auscultation retrouve parfois également un souffle d'insuffisance mitrale. Un quatrième bruit peut traduire la gêne au remplissage.

Un ECG est indispensable et presque toujours anormal (plus de 80 % des cas). Il permet de suspecter fortement le diagnostic. Il recherche des anomalies caractéristiques associant à un degré variable : une **HVG électrique** (appréciée sur l'indice de Sokolow-Lyon,^e l'indice de Cornell,^f le score de Romhilt-Estes,¹⁸ ou le récent indice de Peguero-Lo Presti,^{9,19}), 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'onde R suivante, dans au moins deux dérivations concordantes).

^e $S_{V1} + (R_{V5} \text{ ou } R_{V6}) > 35 \text{ mm}$ chez l'adulte après 40 ans. Peu sensible, mais très spécifique. Sa spécificité baisse chez les sujets jeunes, de sexe masculin, sportif, au thorax étroit ou d'origine africaine. Chez l'homme jeune, il est préférable que cet indice soit $\geq 45 \text{ mm}$. Sa sensibilité est améliorée en utilisant un indice de Sokolow modifié :

- en additionnant la plus grande onde S avec la plus grande onde R > 35 mm dans le précordium (au prix d'une réduction de spécificité),
- selon Murphy ($S_{V1-V2} + R_{V5-V6} \geq 35 \text{ mm}$), indice qui offre une meilleure performance diagnostique.

^f $R_{VL} \text{ et } S_{V3} > 20 \text{ mm}$ chez la femme ou > 28 mm chez l'homme (24 mm chez l'homme hypertendu eurasien).

⁹ Positif si $[S \text{ la plus profonde onde S précordiale} + S_{V4}] \geq 23 \text{ mm}$ (femme) ou $\geq 28 \text{ mm}$ (homme). Très spécifique [80 %] et plus sensible que l'indice de Cornell [62 % versus 35 %].

Chez l'enfant, une déviation axiale gauche du QRS peut avoir une valeur diagnostique. Une arythmie, y compris la fibrillation atriale (FA) et la tachycardie ventriculaire (TV), peuvent précéder le développement de l'insuffisance cardiaque (IC) ou la compliquer.²⁰

L'échocardiographie est l'examen de choix du diagnostic dans la plupart des cas (Tableau 1). Il est donc recommandé de l'effectuer devant toute personne chez qui on suspecte une CMH. Il montre une épaisseur pariétale télédiastolique ≥ 15 mm dans les formes sporadiques chez l'adulte ou ≥ 13 mm dans les formes familiales (chez l'enfant, utilisation du Z-score (Cf. ci-dessus)). Toutes les parois peuvent être hypertrophiées, dont l'apex du VG, mais **l'hypertrophie est typiquement asymétrique et prédomine le plus souvent sur le septum interventriculaire** (rapport SIV/PP $> 1,3$). L'échocardiographie transthoracique conventionnelle peut être couplée à l'administration d'agent de contraste spécifique (échocardiographie de contraste) lorsque l'échogénicité est insuffisante, afin d'identifier formellement une CMH apicale ou la présence d'un anévrisme apical du VG⁴ (CMH apicale), ou de distinguer une CMH vraie d'une non-compaction du VG.^{h,21}

La fonction systolique globale est habituellement normale, et la cavité ventriculaire gauche est réduite (diamètre télédiastolique du VG < 50 mm). Dans environ un tiers des cas, un gradient intraventriculaire gauche est mis en évidence en Doppler continu au repos (davantage après effort) et on observe un soulèvement antérieur de la valve mitrale (SAM) en mode bidimensionnel. Le gradient est très variable : il est influencé par l'effort et par les conditions de charge. La mesure du gradient est réalisée en Doppler continu (en évitant le flux de régurgitation mitrale éventuellement associée) et il convient de calculer le gradient maximal.

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

L'échocardiographie en mode tissulaire (notamment pulsé) peut avoir un intérêt dans le diagnostic des formes débutantes, notamment chez les apparentés.

L'échocardiographie ne permet cependant 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 de la déformation myocardique longitudinale en échocardiographie ("strain") permet d'observer une diminution de celle-ci dans les zones hypertrophiées, mais on peut aussi observer une réduction du strain segmentaire basal postérieur et inférieur en l'absence d'hypertrophie, ce qui permettrait d'identifier les porteurs de mutation à une phase préclinique de la maladie.²²

^h La non-compaction VG fait partie des cardiomyopathies inclassables, caractérisée par un réseau de trabéculations myocardiques avec de profonds récessus intertrabéculaires.

Tableau 1. Les principaux paramètres échocardiographiques à étudier et à calculer dans la cardiomyopathie hypertrophique.

<i>Paramètres échocardiographiques nécessaires dans l'exploration d'une CMH</i>	<i>Définition / précision</i>
Épaisseur maximale télédiastolique des parois VG	En coupe parasternale petit axe (idéalement), en imagerie bidimensionnelle, en faisant attention de ne pas intégrer dans les mesures les structures paraseptales Recherche d'HVG asymétrique ou concentrique
Diamètre télédiastolique VG	En coupe parasternale grand axe, en imagerie bidimensionnelle
Étude de la fonction systolique globale VG	FEVG en Simpson biplan (coupes apicales 4 et 2 cavités) Utilisation du Doppler tissulaire (DTI) à l'anneau mitral (onde S)
Recherche d'un gradient intra-VG	En coupes apicales (2, 3, 4 et 5 cavités) en imagerie 2D couplée au Doppler couleur Calcul du gradient maximal en Doppler continu : au repos et lors de la manœuvre de Valsalva Recherche d'un SAM (Soulèvement antérieur de la valve mitrale)
Recherche d'une fuite mitrale	Secondaire au SAM ou IM organique (étude de l'appareil valvulaire et sous-valvulaire mitral)
Étude de la taille de l'oreillette gauche	Calcul du diamètre de l'oreillette gauche (en coupe parasternale grand axe) Calcul du volume de l'oreillette gauche (en coupes apicales 2 et 4 cavités)
Étude de la fonction diastolique VG	Analyse du flux mitral antérograde en Doppler pulsé (ondes E et A et temps de décélération) Utilisation du Doppler tissulaire (DTI) à l'anneau mitral (ondes e')
Étude du ventricule droit	Recherche d'hypertrophie ventricule droite associée Étude de la fonction systolique VD (onde S' au niveau de l'anneau tricuspide en DTI et/ou calcul du TAPSE)
Calcul de la pression pulmonaire systolique et étude de la veine cave inférieure	En coupe apicale 4 cavités, en Doppler continu En coupe sous-costale
Autres paramètres échocardiographiques pouvant être utiles	
Étude de la déformation longitudinale (strain) VG	En coupes apicales 2, 3 et 4 cavités Calcul du strain global et du strain segmentaire
Recherche d'un anévrisme apical VG en cas de CMH apicale	En coupes apicales 2, 3 et 4 cavités Utilité de réaliser une échocardiographie de contraste spécifique en cas de CMH apicale

En cas de doute, **l'IRM est alors l'examen le plus performant**. En effet, des études récentes ont montré l'intérêt de l'IRM pour mesurer les dimensions du VG, les volumes et la FEVG avec une haute reproductibilité. Cet examen nécessite une expertise dans la réalisation pour que les résultats rendus soient fiables.

L'IRM peut jouer un rôle essentiel pour identifier et apprécier le degré d'hypertrophie ; celui-ci peut être plus important que celui mesuré par l'échocardiographie, particulièrement au niveau de la paroi antérolatérale ou de l'apex. L'IRM a élargi notre appréciation de la diversité des anomalies morphologiques, y compris les anévrismes apicaux du VG, ainsi que les anomalies structurelles de la valve mitrale et de l'appareil sous-valvulaire qui contribuent à l'obstruction de la voie de sortie du VG, des résultats qui peuvent avoir un impact sur les stratégies de prise en charge.⁴ 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 réhaussement tardif (plages de fibrose) permet de confirmer le caractère pathologique d'une hypertrophie. La fibrose myocardique est considérée comme un marqueur non invasif du risque accru de tachyarythmie ventriculaire potentiellement mortelle et de progression de l'insuffisance cardiaque (IC) avec dysfonctionnement systolique.⁴⁴ La présence d'un réhaussement tardif important (> 15 % de la masse myocardique VG) aurait une valeur pronostique péjorative et serait associée à une augmentation du risque de mort subite.²³

Il est recommandé de réaliser une IRM cardiaque chez les patients présentant une CMH avec pour but une évaluation comparative diagnostique (dans les centres ayant une habitude de réaliser ce type d'examen), mais également une évaluation pronostique (recherche de fibrose myocardique). De plus, cet examen est efficient lorsque l'échogénicité est médiocre et lorsque l'on suspecte une CMH apicale ou une hypertrophie localisée difficile à étudier en échocardiographie.

Chez les patients adultes avec suspicion de CMH, une **tomodensitométrie cardiaque** peut être envisagée pour le diagnostic si l'échocardiogramme n'est pas diagnostique et si l'IRM n'est pas réalisable (stimulateur ou défibrillateur implanté) ou n'est pas disponible.⁴

Une **évaluation hémodynamique invasive** ne doit être entreprise que lorsque les informations diagnostiques ne peuvent être obtenues à partir des examens d'imagerie clinique et non invasive et lorsque ces informations modifieront la prise en charge du patient. Il est essentiel que l'opérateur qui effectue l'évaluation soit expérimenté dans de tels cas et utilise des cathéters appropriés.⁴ Une exploration invasive (coronarographie) pourra être également envisagée en cas de suspicion de maladie coronaire suspectée ou afin de discuter une éventuelle réduction septale par alcoolisation septale.

Les tests d'effort, en particulier lorsqu'ils sont **combinés à l'analyse simultanée des gaz expirés**, sont utiles chez les patients atteints de CMH et fournissent des informations sur la gravité et le mécanisme de la maladie. La valeur des tests d'effort pour évaluer l'ischémie myocardique est limitée en raison des anomalies de l'ECG au repos et des mouvements de la paroi.

L'imagerie de perfusion myocardique utilisant la **tomographie par émission monophotonique** (TEMP, alias SPECTⁱ) ou la **tomographie par émission de positons** (TEP, alias PET ou PET scan^j) montre des anomalies de perfusion chez > 50 % des patients, dont la plupart n'ont pas de coronaropathie épicaudique significative.⁴

► **Diagnostiques différentiels**

L'utilisation de la terminologie « CMH » est proposée dans les recommandations de l'ESC³ pour décrire l'augmentation de l'épaisseur de la paroi du VG indépendamment des causes sous-jacentes et incluant des troubles

ⁱ En anglais, *Single photon emission computed tomography*.

^j En anglais, *Positron emission tomography*.

systemiques ou à des causes secondaires d'HVG. **Il semble cependant plus simple de distinguer la CMH dite sarcomérique (avérée ou présumée), des autres causes d'hypertrophies myocardiques.** Dans ces maladies, bien que l'ampleur et la distribution de l'augmentation de l'épaisseur de la paroi du VG puissent être similaires à celles de la CMH isolée causée par des variantes génétiques de la pathologie du sarcomère, les mécanismes physiopathologiques responsables de l'hypertrophie, de l'histoire naturelle et des stratégies de traitement ne sont pas les mêmes.

Toutefois, on peut être confronté à certaines hypertrophies cardiaques dont le diagnostic reste problématique. Devant celles-ci, les **éléments qui incitent à compléter par des explorations complémentaires** sont constitués par : le très jeune âge du patient ou, a contrario, l'âge avancé du patient et 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, syndrome du canal carpien, neuropathie sensitive et/ou motrice par exemple).

Le syndrome de Noonan

Il s'agit d'une **maladie génétique observée chez l'enfant**, associant un faciès caractéristique, une petite taille avec un cou large ou palmé et un retard mental de degré très variable. Le mode d'hérédité est autosomique dominant. Chez la moitié des malades environ, la maladie est provoquée par des mutations faux-sens du gène PTPN11 localisé sur le chromosome 12, résultant en un gain de fonction de la phosphotyrosine phosphatase SHP-2 (*protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11*).

On note un aspect inhabituel du thorax avec implantation basse des mamelons. On peut retrouver une cardiopathie congénitale avec une atteinte cardiaque complexe associée à une cardiomyopathie hypertrophique. Il existe souvent des anomalies de la coagulation sanguine associées.³

Les myopathies mitochondriales

Les maladies mitochondriales se rencontrent chez l'enfant et regroupent un ensemble disparate de maladies en rapport avec un trouble de la chaîne respiratoire mitochondriale. Ce trouble est secondaire à une mutation de l'ADN nucléaire ou mitochondrial et se traduit par une **très grande variabilité des manifestations cliniques**. Les signes les plus fréquents sont un ptosis, une ophtalmoplégie externe, une myopathie (ou une fatigabilité musculaire excessive), une cardiomyopathie, une diminution de la vision et de l'audition, une atrophie optique, une rétinite pigmentaire ou un diabète.

Les signes neurologiques les plus fréquents sont l'encéphalopathie, l'épilepsie, la démence, l'ataxie et des troubles spastiques.

La maladie de Danon

Cette maladie est secondaire à une **anomalie du stockage du glycogène**. Il s'agit donc d'une glycogénose lysosomale due au déficit en LAMP-2 (*Lysosomal-Associated Membrane Protein 2*). La maladie de Danon fait partie des causes d'HVG importante de l'enfant (diagnostic différentiel de la maladie de Pompe, Cf. ci-dessous).

La maladie est fréquemment associée à un déficit intellectuel chez le garçon. L'HVG est sévère, de type concentrique le plus souvent associée à une faiblesse musculaire d'intensité variable.

Elle est typiquement hypertrophique chez les garçons, associée sur l'ECG à un PR court et un syndrome de Wolf-Parkinson-White. Il existe une élévation des CPK et des transaminases. La biopsie musculaire confirme le diagnostic. La maladie évolue rapidement vers une insuffisance cardiaque. Il n'existe pas de traitement et à un stade évolué, seule la transplantation est possible.

La maladie de Pompe

Elle est encore appelée **glycogénose de type II**. Il s'agit d'une maladie de surcharge lysosomale à transmission autosomique récessive due à un déficit en alpha-glucosidase acide (GAA) ou maltase acide. Cette maladie se présente sous différentes formes. Elle se manifeste le plus souvent dès la naissance. Les premiers signes n'apparaissent que rarement à l'âge adulte.

La forme infantile débute dans les premiers jours de la vie par une hypotonie, des difficultés alimentaires, des troubles respiratoires et surtout par une insuffisance cardiaque en rapport avec une cardiomégalie due à une **hypertrophie concentrique très importante en échocardiographie**. L'ECG montre un PR court associé à une HVG importante. Des **troubles de l'audition** sont habituels en rapport avec une anomalie de la perception ou de la transmission.

La créatine kinase (ou créatine phosphokinase) sérique est très élevée surtout dans la forme infantile, mais peut être normale dans la forme de l'adulte.

Le dosage de l'activité de l'alpha-glucosidase par culture de fibroblaste cutané est la méthode la plus fiable pour faire le diagnostic. Un déficit total (activité inférieure à 1 % du contrôle) est retrouvé dans la forme infantile.

La maladie de Fabry (Cf. PNDS^k)

C'est une maladie progressive multisystémique héréditaire de surcharge lysosomale, caractérisée par des symptômes neurologiques, dermatologiques, rénaux, cardiovasculaires, cochléo-vestibulaires et cérébro-vasculaires. La maladie de Fabry est une maladie lysosomale génétique, liée au chromosome X, résultant d'un déficit de l'activité enzymatique de l'alpha-galactosidase lysosomale avec accumulation de globotriaosylcéramide et de digalactosylcéramide dans les cellules.

Sa fréquence est de 1 naissance pour 50.000 garçons.²⁴ Les femmes génétiquement atteintes peuvent parfois en présenter des signes, mais généralement plus tardivement que chez l'homme. Cette maladie touche essentiellement les hommes lorsque l'activité enzymatique est inférieure à 1 %. Les premiers signes apparaissent dans l'enfance ou l'adolescence avec des acroparesthésies, puis commencent une hypohidrose, des anomalies de la cornée, une cataracte et une protéinurie. Une insuffisance rénale s'installe entre 30 et 50 ans²⁵ (qui nécessite une dialyse dans environ 50 % des cas).

La découverte d'une HVG chez un homme jeune peut faire suspecter une CMH sarcomérique ou une maladie de Fabry. Dans ce cas, l'histoire familiale n'est le

^k https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-12/ald_17_pnds_fabry_vd.pdf

plus souvent pas celle d'une CMH banale et on retrouve à l'interrogatoire les données cliniques d'une atteinte multisystémique. Enfin, en échocardiographie, l'HVG est volontiers symétrique et le plus souvent sans obstacle à l'éjection.

Les patients pourront présenter des complications cardiovasculaires (essentiellement une HVG pouvant conduire à un tableau d'insuffisance cardiaque²⁶) ou des complications cérébrales (accidents vasculaires cérébraux) responsables de la mortalité de cette maladie. Chez les hommes, la façon la plus fiable de faire le diagnostic est la mesure de l'activité enzymatique de l'alpha-galactosidase dans les leucocytes. La détection des femmes porteuses de la mutation par mesure de l'activité enzymatique de l'alpha-galactosidase n'est pas fiable et seule la recherche de la mutation du gène GLA permet de détecter les porteuses. La prise en charge médicale précoce de la maladie par un centre de référence permet souvent de stabiliser la maladie.

L'amylose (Cf. PNDS 2021)

L'amylose est un vaste groupe de maladies qui se caractérise par la présence de dépôts de protéines insolubles dans les tissus. L'amylose peut toucher tous les organes ainsi que le système nerveux central. C'est une maladie sévère qui peut évoluer jusqu'à la destruction des organes atteints. **Il existe plus de 18 protéines susceptibles de former les dépôts amyloïdes.** Le type d'amylose dépend de la protéine en cause.^{27, 28}

L'amylose cardiaque peut être classée en **différentes formes** :

- l'amylose primitive (AL) ;
- l'amylose secondaire (AA) ;
- l'amylose familiale avec mutation du gène codant pour la transthyrétine (TTRm) ;
- l'amylose sénile secondaire à une transthyrétine non mutée, dite « sauvage » (TTRwt).

Dans l'amylose AL, l'atteinte cardiaque est présente dans 50 % des cas et c'est la cause la plus fréquente de décès, au contraire de l'amylose AA où l'atteinte cardiaque est plus rare.^{27,28} Dans l'amylose familiale, il existe une atteinte cardiaque occasionnelle.^{29,30} Enfin, dans l'amylose sénile, l'atteinte cardiaque peut aller de dépôts isolés dans les oreillettes jusqu'à l'infiltration ventriculaire.^{31,32}

L'amylose cardiaque est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes sauf dans sa forme sénile.¹⁹ Elle apparaît le plus souvent après l'âge de 40 ans.

Il existe 4 grands tableaux cliniques cardiologiques rencontrés au cours de l'amylose :

- 1) **l'insuffisance cardiaque restrictive** est la plus fréquente, les signes droits étant prédominants. L'atteinte cardiaque est de type CMH le plus souvent restrictive avec adiaastolie ;
- 2) **l'insuffisance cardiaque congestive** secondaire à la dysfonction systolique du ventricule gauche ;
- 3) **une cardiopathie rythmique** avec anomalies de conduction ou une simple arythmie atriale qui domine le tableau ;
- 4) **l'hypotension orthostatique** est observée chez un tiers des patients, secondaire à une hypovolémie associée au syndrome néphrotique. Elle est aussi associée à une atteinte du système nerveux autonome et/ou à une atteinte vasculaire.

L'hémochromatose

Il s'agit d'un dépôt excessif de fer dans les tissus, il existe deux types d'hémochromatose^{28,33}:

- l'hémochromatose familiale idiopathique où l'atteinte cardiaque est fréquente ;
 - l'hémochromatose secondaire où l'atteinte cardiaque est beaucoup plus rare.
- La forme familiale est une affection autosomique récessive, associée avec le locus HLA-A sur le bras court du chromosome 6.

L'insuffisance cardiaque survient le plus souvent encore chez l'homme, et il s'agit de signes cliniques surajoutés au tableau d'une cirrhose décompensée. Les signes fonctionnels sont ceux de l'insuffisance cardiaque congestive.

Sur le plan échocardiographique, le patient se présente le plus souvent comme une cardiomyopathie dilatée, avec une augmentation de l'épaisseur des parois ; la recherche d'un aspect scintillant du myocarde infiltré n'est d'aucune aide diagnostique dans cette maladie. Ces anomalies de la fonction systolique sont précédées d'une atteinte non spécifique de la fonction diastolique de type trouble de la relaxation⁷ lors de l'étude du remplissage mitral. Il peut être observé dans les formes tardives des profils de remplissage de type restrictif.³⁶ L'hypertrophie concentrique modérée des parois et l'adiastolie pose parfois le problème du diagnostic différentiel d'une CMH restrictive avec adiestolie.

L'IRM cardiaque est souvent utile au diagnostic en quantifiant la surcharge en fer myocardique et en l'évaluant sous traitement. Elle permet d'évaluer la présence d'une fibrose myocardique, ce qui la différencie de l'échocardiographie.

L'ataxie de Friedreich

L'ataxie de Friedreich est la plus fréquente des **ataxies héréditaires d'origine génétique**. La maladie débute souvent dans l'enfance ou dans l'adolescence. Elle touche environ 1 personne sur 50 000 en France. C'est une affection à transmission autosomique récessive (gène responsable codant pour la frataxine : gène FRDA).

Sur le plan cardiaque, un PR court est retrouvé sur l'ECG dans 25 % des cas et sur le plan échocardiographique, deux aspects sont classiquement décrits : soit une hypertrophie concentrique, soit une forme hypertrophique asymétrique, et l'évolution se fait vers une diminution de la performance systolique dans la majorité des cas.

Le cas de l'athlète

Le cœur d'athlète survient en cas de pratique intensive sportive (généralement **plus de 10h par semaine**), et se caractérise par une HVG adaptative modérée, concentrique, avec souvent une dilatation VG modérée. Dans la très grande majorité des cas, le diagnostic est facile. Le diagnostic de l'HVG physiologique peut parfois être plus difficile à faire chez un sportif de haut niveau. Cependant, il n'existe **pas d'anomalie du remplissage VG** chez le sportif. Enfin, l'arrêt de la pratique intensive sportive s'accompagne d'une régression de cette HVG.

Les données échocardiographiques récentes utilisant le Doppler tissulaire et le *strain* myocardique permettraient de distinguer facilement une hypertrophie physiologique d'une hypertrophie pathologique.^{34,35} L'IRM cardiaque du sportif confirme la nature physiologique de l'hypertrophie et élimine la présence d'une fibrose myocardique.³⁶

Une cardiopathie hypertensive

Une HTA peut entraîner une HVG qui est généralement concentrique, mais parfois, il est difficile de différencier immédiatement une cardiopathie hypertensive d'une CMH, notamment en cas d'HTA ancienne. Les antécédents familiaux et/ou l'analyse génétique permettent une conclusion définitive, d'autant que les deux pathologies peuvent coexister.

Mais il s'agit de patients souvent âgés, de sexe féminin. Une hypovolémie (par diurétique et/ou saignement) est souvent associée. La tension anormale de l'appareil mitral associée à une réduction de la taille de la chambre d'éjection VG par une calcification de l'anneau mitral entraîne un SAM. Chez les patients âgés hypertendus et après correction de l'hypovolémie, on observe aussi une disparition du SAM. De même, l'arrêt de vasodilatateurs artériels et l'utilisation d'un inotrope négatif du type bêtabloquant améliorent les conditions hémodynamiques et font disparaître le SAM.

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. **Dans les cinq ans suivant le diagnostic, sa fréquence est de 8 % à 10 % chez les enfants atteints de CMH ; les plus jeunes sont les plus à risque**, mais il n'y a pas de différence selon le sexe ou l'ethnie.⁴ Le mécanisme principal, retrouvé par l'interrogation des données des défibrillateurs déjà implantés, montre qu'il s'agit **le plus souvent d'un trouble du rythme ventriculaire malin** (tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire).

Stratification du risque rythmique chez l'adulte

La stratification du risque de mort subite en prévention primaire chez l'adulte et l'adolescent de 16 ans et plus a longtemps reposé sur la recherche de cinq facteurs de risque dits majeurs (histoire familiale de mort subite, histoire personnelle de syncope non vasovagale, hypertrophie VG massive > 30 mm, tachycardie ventriculaire non soutenue, profil anormal de la pression artérielle à l'effort).^{3,37}

La présence d'un seul de ces facteurs de risque majeurs avait une valeur prédictive positive modeste (valeur prédictive positive d'environ 15-20 %) et c'est la combinaison d'au moins deux facteurs qui était la plus prédictive.

La stratification actuelle du risque rythmique préconisée par l'ESC³ s'appuie sur une modélisation du risque absolu à cinq ans obtenue à partir des résultats d'une étude rétrospective multicentrique regroupant un total de 3675 patients ; **sept facteurs prédictifs de mort subite ont été retenus** après analyse multivariée, incluant notamment l'âge, le gradient intra-VG et le diamètre de l'oreillette gauche (Cf. Tableau 2).³⁸

La prédiction du score appréciée par le C-index était globalement bonne à 0,70 et la pente de calibration était très bonne à 0,91. Il a été calculé que **l'implantation de 16 DAI chez des patients avec un risque de 4 % à 5 ans permettait de sauver un patient de mort subite.**

Une formule a été élaborée pour calculer le risque rythmique absolu à cinq ans ; elle est disponible sur internet (<https://doc2do.com/hcm/webHCM.html>).

Ce calculateur présente cependant quelques limites. La méthode n'est pas applicable avant 16 ans, après alcoolisation/myomectomie, en cas d'hypertrophie VG > 35 mm, ni chez l'athlète ou dans les CMH non sarcomériques. L'étude ne prenait pas en compte le profil tensionnel d'effort, comme cela était le cas auparavant. La prédiction est de plus améliorée, notamment dans le groupe des patients à risque intermédiaire, et peut alors faire appel à d'autres facteurs de risque particuliers non pris en compte par le score de risque actuel.

Trois facteurs de risque additionnels sont pris en compte dans les recommandations américaines⁴ de décembre 2020 : la dysfonction systolique (définie par une FEVG < 50 %), la présence d'un anévrisme apical et la présence massive de réhaussement tardif en IRM.²³

Ce dernier facteur d'imagerie IRM a été très étudié avec de multiples études confirmant la **valeur pronostique globale du réhaussement tardif** (présence versus absence, et caractère extensif >15 % de la masse VG), même si la prédiction de mort subite en analyse multivariée reste encore peu étayée.²³

Enfin, la génétique a récemment montré son rôle pronostique vis-à-vis du risque rythmique dans plusieurs études dont une étude rassemblant plus de 4500 patients : **le risque d'arythmie ventriculaire grave était plus élevé chez les porteurs de mutation dans les gènes du sarcomère** par rapport aux patients sans mutation (HR : 2.8; p < 0.001) **et encore plus élevé en cas de mutations multiples (4 fois plus)**.³⁹

L'évaluation du risque de mort subite doit reposer dans un premier temps sur le score évaluant le risque à cinq ans. En cas de risque intermédiaire (entre 4 à 6 % à cinq ans), il convient probablement de prendre en compte le profil de la pression artérielle à l'effort, la dysfonction systolique VG, la présence d'un anévrisme apical, la présence massive de réhaussement tardif en IRM et la présence de certaines mutations.

Stratification du risque rythmique chez l'enfant

La stratification du risque chez l'enfant est basée sur les études de faible effectif. **Quatre facteurs ont été identifiés comme prédictifs du risque rythmique** : syncope inexplicée, hypertrophie VG massive (surtout si Z-score ≥ 6), tachycardie ventriculaire non soutenue, antécédents familiaux de mort subite (surtout au 1^{er} degré).^{3,4,37} **Deux calculateurs de risque ont été développés très récemment** et permettent d'affiner la prédiction de risque.

L'étude de Norish (2019) menée chez 1024 enfants⁴⁰ utilise cinq prédicteurs (syncope, épaisseur VG, diamètre OG, gradient intra-VG, TV non soutenue) et la performance du calculateur apparaît correcte, avec un C-index à 0,69 et une pente de calibration très élevée à 0,98. Un seuil de risque à 6 % par an est proposé par les auteurs pour l'implantation d'un défibrillateur implantable. Ces résultats n'ont cependant pas encore fait l'objet de validation externe.

L'étude de Miron (2020) menée sur 572 enfants⁴¹ utilise six prédicteurs très proches (âge, syncope, épaisseur du septum, épaisseur de la paroi postérieure, diamètre de l'OG, gradient maximal intraVG) avec un C-index à 0,76 et une

pente de calibration non fournie. Il n'y a pas de seuil proposé pour l'implantation d'un défibrillateur.

Tableau 2. Les principaux facteurs de risque de mort subite dans la CMH en prévention primaire chez le sujet adulte (âgé de 16 ans et plus).

<i>Les sept facteurs de risque utilisés par le score ESC 2014</i>	<i>Définition / précision</i>
Âge	L'âge jeune est un facteur de risque – Utilisation en tant que variable continue dans le calculateur
Histoire familiale de mort subite prématurée	Mort subite chez ≥1 apparenté au 1 ^{er} degré âgé de moins de 40 ans ; ou mort subite chez un apparenté au 1 ^{er} degré avec CMH confirmée et quel que soit l'âge
Syncope inexplicquée	Syncope sans cause retrouvée et autre que vasovagale (plus de valeur si survenue dans les 6 derniers mois) - Utilisation en tant que variable binaire (oui/non) dans le calculateur
Hypertrophie importante	Risque plus élevé si degré d'hypertrophie plus important (apprécié en échocardiographie) – Utilisation en tant que variable continue dans le calculateur (non utilisable si >35 mm)
Oreillette gauche dilatée	Diamètre de l'OG mesuré en échocardiographie en TM ou 2D en incidence parasternale grand axe – Utilisation en tant que variable continue dans le calculateur
Tachycardie ventriculaire non soutenue	Définie par ≥3 ESV consécutives à une cadence ≥120/mn et de durée inférieure à 30 sec - Utilisation en tant que variable binaire (oui/non) dans le calculateur
Obstruction intra-ventriculaire gauche (spontané et Valsalva)	Pic de gradient maximal intra-VG en échographie observé au repos ou via la manœuvre de Valsalva (prendre le chiffre le plus grand) – Utilisation en tant que variable continue dans le calculateur
Autres facteurs à considérer	
Dysfonction systolique VG	FEVG < 50%
Anévrisme apical VG	Segment apical aminci et dyskinétique ou akinétique
Réhaussement tardif extensif en IRM	Réhaussement tardif post gadolinium en IRM estimé ou calculé comme >15% de la masse VG
Réponse anormale de la PA à l'effort	Chute de la PA pendant l'effort ou bien montée insuffisante (entre repos et effort max) définie par □ PAS < 20-25 mm Hg
Résultat génétique	Présence de mutation sarcomérique (a fortiori si mutations multiples) versus absence - Mutation maligne (certaines mutations des gènes TNNT2, MYH7)

► 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, à un surpoids important et peuvent réagir favorablement avec un traitement ou une prise en charge appropriée.

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 échocardiographie d'effort** destinée à démasquer 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).

Évolutions atypiques des CMH sarcomériques

Plusieurs évolutions moins typiques peuvent survenir dans la CMH, rendant parfois difficile le diagnostic si le diagnostic n'a pas été posé précédemment.

La CMH peut exceptionnellement évoluer vers une restriction, avec un tableau d'insuffisance cardiaque réfractaire.

La CMH peut également évoluer vers une dysfonction systolique VG. Un amincissement de la paroi myocardique hypertrophiée est alors observé et représenterait un facteur pronostique péjoratif.⁴² Cette évolution peut survenir avant 50 ans. Les CMH évoluant vers une dysfonction systolique VG ont le plus souvent un remodelage modéré (diamètre télodiastolique du VG inférieur à 55 mm), permettant de la distinguer d'une cardiomyopathie dilatée (CMD) classique.

De plus, l'épaisseur pariétale bien qu'amincie, garde le plus souvent un certain degré d'hypertrophie (15 mm en moyenne) avec une variation maximale observée de 9 mm dans la série de Spirito et coll. Il est très rare d'observer une telle hypertrophie au cours de la CMD. Enfin, **la fraction d'éjection ventriculaire gauche est en général inférieure à 50 %**, c'est-à-dire **très modérément diminuée** ce qui là encore est très différent de la diminution de FEVG observée habituellement au cours de la CMD évoluée où elle est le plus souvent inférieure à 35 %.

1.6 Génétique moléculaire

La CMH est presque toujours d'origine génétique, causée par des mutations dans les gènes codant pour les protéines du sarcomère dans 30 à 60 % des cas.^{43,37,49,50,44} Elle est héritée comme un **trait autosomique dominant** dans la plupart des cas, les apparentés au premier degré ayant donc 50 % de risque d'hériter du variant génétique causant la maladie, quel que soit leur sexe. **Dans ces formes sarcomériques de CMH, l'expression cardiaque est retardée** (pénétrance¹ progressivement croissante) avec des porteurs de mutation qui développent l'hypertrophie myocardique à des âges variés, rarement avant de 10 ans (5 à 10 % dans des études récentes),^{61,45,46} plus souvent à l'adolescence ou à l'âge adulte voire seulement vers l'âge de 50 à 60 ans.⁴⁷ Dans certains cas, la pénétrance de la mutation n'est pas complète, et ces personnes ne développent pas la maladie. Globalement ce groupe de patients, génotypiquement positif mais sans signe ni symptôme de CMH, doit bénéficier d'un suivi clinique très régulier.^{43,37,47}

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 du sarcomère impliqués.**^{37,44,49,50} L'étude moléculaire de nombreuses familles françaises a permis de préciser la fréquence relative des gènes, et a identifié deux gènes

¹ Proportion d'individus possédant un génotype donné qui exprime le phénotype correspondant.

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.⁴⁸

Les fréquences sont assez proches dans d'autres études européennes ou américaines. Des mutations dans 6 autres gènes de sarcomère - MYL2, MYL3, TPM1, TNNT2, TNNI3 et ACTC1 - sont identifiées dans moins de 10 % des cas.^{48,49,50} **Plus de 1500 mutations ont été identifiées au total, avec très peu de mutations récurrentes, mais au contraire des mutations souvent « privées », se localisant sur toute l'étendue des régions codantes et jonctions exon-intron^m des gènes.** La conséquence principale des mutations est un mécanisme de gain de fonction au niveau de la fibre contractile.^{43,44}

Des études récentes sur de larges cohortes de familles ont permis de montrer que **le simple fait d'identifier une mutation dans un gène sarcomérique versus l'absence de mutation, était associé à un taux de complication significativement plus important,**^{39,51} ouvrant la perspective d'une utilisation future dans la stratification globale du pronostic de la CMH, au-delà des constatations initiales du pronostic défavorable dans les familles ayant certaines mutations du gène TNNT2 ou MYH7.^{52,53}

Par ailleurs, un sous-ensemble de patients avec CMH (environ 5 %), présente deux mutations causales (digénisme) ou plus (oligogénisme), soit dans le même gène soit dans différents gènes. **La sévérité de la maladie apparaît plus précocement et/ou de façon plus sévère chez les sujets présentant de multiples mutations.**^{39,48,54}

Les tests génétiques bénéficient depuis quelques années de la technologie de séquençage haut débitⁿ et peuvent être effectués à l'aide de diverses plateformes technologiques, y compris des panels de gènes, le séquençage d'exome ou le séquençage du génome entier.⁵⁵ **Les panels de gènes représentent la stratégie de choix dans la CMH et le panel de premier niveau inclut désormais une douzaine de gènes,** dont les huit principaux gènes du sarcomère cités ci-dessus et quelques gènes non sarcomériques comme le gène GLA (impliqué dans la maladie de Fabry) et le gène TTR (impliqué dans l'amylose cardiaque héréditaire). **Ce panel de niveau 1 identifie généralement un variant causant la maladie dans environ 30 % des cas sporadiques et 60 % des cas familiaux.** Un diagnostic génétique a même pu être atteint dans près de 80 % pour des CMH ayant débuté dans l'enfance.⁵⁶ **Des panels élargis (plus de 70 gènes) dit de second niveau, peuvent être discutés** lorsque le panel 1 revient négatif. Cependant, des panels de gènes élargis n'ont pas sensiblement augmenté la sensibilité clinique des tests CMH, ce qui suggère que des causes supplémentaires restent à identifier.⁴⁹ De plus, l'un des défis principaux réside dans l'interprétation des résultats, en particulier dans une forme sporadique de CMH.^{37,57}

La prescription du test génétique s'est diffusée rapidement au cours des années 2010 et a été confortée par les préconisations de multiples recommandations internationales^{3,4,62,63} en raison des retombées sur la prise en

^m Les **exons** sont les segments d'un précurseur ARN qui sont conservés dans l'ARN après épissage (processus par lequel les ARN transcrits à partir de l'ADN génomique peuvent subir des étapes de coupure et ligature qui conduisent à l'élimination de certaines régions dans l'ARN final) et que l'on retrouve dans l'ARN mature dans le cytoplasme. Les segments du précurseur ARN qui sont éliminés lors de l'épissage s'appellent par opposition des **introns**.

ⁿ En anglais, *next generation sequencing*, NGS

charge des patients ou de leurs familles (voir section 5). Le registre européen des cardiomyopathies a montré que **le test génétique était réalisé en pratique clinique chez près de 50 % des patients avec CMH.**⁵⁸

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 référence ou de compétence.

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

Bêtabloquants^o

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

C'est **le traitement recommandé en première intention**, chez les sujets symptomatiques avec ou sans gradient. Des doses élevées (il faut obtenir un bêtablocage effectif⁴) sont souvent nécessaires pour obtenir l'amélioration des symptômes. Ils sont tous efficaces sur la composante de l'obstruction, **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).

^o Les bêtabloquants bénéficiant d'une AMM dans l'indication « Signes fonctionnels de la cardiomyopathie obstructive », sont : propranolol, nadolol, et pindolol. L'AMM du propranolol ne comporte pas de mentions relatives à l'utilisation de ce produit chez l'enfant dans la CMH. Sa posologie dans l'indication "Arythmie" chez l'enfant est de 0,25 à 0,50 mg/kg 3 à 4 fois par jour. Elle doit être adaptée individuellement et ajustée en fonction de la réponse tensionnelle.

► Antagonistes calciques

Le **vérapamil** est le traitement de choix pour les patients ayant des douleurs thoraciques,^p mais il agit par des propriétés proches de celles des bêtabloquants. Toutefois, sa propriété vasodilatatrice peut aggraver le gradient intraventriculaire gauche, en particulier chez les insuffisants cardiaques, chez lesquels le vérapamil est contre-indiqué. **Les dérivés des dihydropyridines ne sont pas recommandés** car ils ont un effet trop vasodilatateur et peuvent exacerber le gradient intraventriculaire.

► Disopyramide

Par son effet inotrope négatif, cet antiarythmique qui modifie 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. 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 FA. C'est pourquoi **il est recommandé de l'associer à de petites doses de bêtabloquant (sauf au sotalol)**. De même, il n'est pas recommandé de l'administrer associé 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. En association aux anticoagulants, l'amiodarone est le traitement de choix de la 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 adaptée 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.

^p L'utilisation du vérapamil dans la cardiomyopathie hypertrophique est hors AMM. Il est rappelé aux prescripteurs que les doses les plus élevées 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).

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**

Les obstructions intra-VG engendrées par les CMH peuvent être traitées chirurgicalement soit par une **myotomie (opération de Bigelow)**, soit par une **résection plus étendue de la paroi septale (myectomie ou opération de Morrow)**, associées ou non à une plastie mitrale.

La myotomie-myectomie est en principe réservée à des patients :

- 1) en classe III et IV de la NYHA, non améliorés par le traitement maximal toléré ;
- 2) avec un gradient intraventriculaire gauche ≥ 50 mmHg (au repos ou à l'effort) et avec une HVG très prononcée (> 18 mm) ;
- 3) s'ils ont une maladie cardiaque associée nécessitant un traitement chirurgical (par exemple, une anomalie associée du muscle papillaire, un feuillet mitral antérieur nettement allongé, une maladie valvulaire mitrale intrinsèque, une coronaropathie multi-tronculaire, une sténose valvulaire aortique).⁴

Une indication chirurgicale précoce (classe II de la NYHA) peut cependant parfois aussi être envisagée dans des centres experts en présence :

- 1) d'une hypertension pulmonaire sévère et évolutive que l'on pense attribuable à l'obstruction ou à la régurgitation mitrale associée ;
- 2) d'une dilatation atriale gauche avec au moins un épisode de FA symptomatique ;
- 3) d'une faible capacité fonctionnelle attribuable à l'obstruction, documentée par des tests fonctionnels d'effort ;
- 4) ou chez des enfants et jeunes adultes présentant des gradients très élevés (> 100 mmHg) au repos ;⁴
- 5) en cas de syncopes d'effort récurrentes secondaires à l'obstruction.

La mortalité opératoire est d'environ 2 % dans les équipes spécialisées. Les complications postopératoires sont rares (insuffisance aortique, bloc de branche gauche, bloc auriculoventriculaire complet ou communication interventriculaire). L'intervention réussit dans la majorité des cas (de l'ordre de 90 % à 95 %) et apporte un soulagement des symptômes. **La survie à long terme est similaire à celle d'une population générale du même âge, et une récurrence de l'obstruction est rare.** Une échographie transoesophagienne est recommandée trois mois après l'intervention en cas de geste sur la valve mitrale pour en surveiller les résultats.⁴

Chez l'enfant, chez qui les caractéristiques de la CMH peuvent être très hétérogènes, les résultats du traitement chirurgical peuvent atteindre des taux de survie de 100 % à un an et de 96,5 % à trois ans, ainsi que des taux de survie sans réintervention de 99,1 % à un an et de 98 % à trois ans.⁵⁹

Le remplacement valvulaire mitral associé ne s'adresse qu'aux patients ayant une IM sévère organique, car il peut multiplier par plus de dix la mortalité hospitalière par rapport à la myectomie seule. Une chirurgie plus conservatrice à type de plastie est préférable, car la mortalité à long terme est plus mauvaise chez les patients avec remplacement prothétique.

La seule alternative chirurgicale offrant des résultats favorables est la transplantation cardiaque. Elle ne s'adresse qu'aux patients résistants aux traitements médicamenteux et aux autres traitements non pharmacologiques, ou ayant une forme congestive malgré un traitement classique de l'insuffisance cardiaque (IEC, diurétiques, bêtabloquant, ARA2, spironolactone).

► **Implantation d'un stimulateur double chambre**

L'implantation d'un stimulateur double chambre peut être proposée chez des patients symptomatiques, porteurs d'un gradient intraventriculaire gauche 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. L'objectif est effectivement de réduire le gradient intraventriculaire en créant un asynchronisme de contraction par une stimulation apicale ventriculaire droite.

Il est possible d'associer des médicaments qui ralentissent la conduction (bêtabloquant [à l'exception du sotalol] et/ou amiodarone) pour favoriser une capture ventriculaire complète par la sonde de stimulation. L'utilisation des méthodes définitives telles que l'ablation de la conduction AV a été proposée dans le passé pour obtenir une stimulation permanente avec capture complète, mais il n'existe sur ce point aucune recommandation actuelle.

Le niveau de recommandation pour l'implantation d'un stimulateur cardiaque est faible chez les patients avec gradient intraventriculaire gauche sévère avant d'envisager une myotomie-myectomie (recommandation de classe IIb et de niveau C de l'ESC). Il n'y a pas d'indication à l'implantation d'un stimulateur cardiaque chez les patients asymptomatiques ou chez les patients sans aucun gradient (recommandation classe III de niveau C).

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).

► **Alcoolisation septale**

Elle est réalisée au cours d'une exploration hémodynamique. Le repérage de la première artère coronaire septale 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 provoquent un infarctus septal limité. L'échocardiographie de contraste permet de choisir la meilleure branche septale (injection d'agent de contraste spécifique dans la branche septale) et, par là-même, de limiter la taille de l'infarctus septal et ses complications éventuelles, notamment un bloc auriculoventriculaire (10 % des cas). 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.

Dans les centres experts, la mortalité procédurale est faible (< 1 %), et la survie à moyen terme est généralement similaire à celle des patients ayant subi une myectomie chirurgicale. L'alcoolisation septale évite la sternotomie et, généralement, les patients ressentent moins de douleur. Elle est avantageuse chez les patients dont la fragilité ou les conditions comorbides augmentent le risque de myectomie chirurgicale. Elle est particulièrement indiquée lorsqu'il y a

des symptômes invalidants, résistants aux thérapeutiques médicamenteuses, lorsque la chirurgie est contre-indiquée ou que son risque est considéré comme inacceptable en raison de comorbidités graves ou d'un âge avancé.⁴

Elle peut être moins efficace avec des gradients au repos très élevés (≥ 100 mmHg) et une épaisseur septale extrême (≥ 30 mm).⁴ Elle est indiquée en présence d'un gradient intraventriculaire gauche significatif ; en revanche elle ne l'est pas en cas d'IM organique (jet central en Doppler couleur) et ou lorsque l'hypertrophie est peu importante (< 18 mm).

Les préoccupations antérieures concernant **les arythmies ventriculaires tardives** liées à la cicatrice septale **ne sont pas confirmées** dans des séries plus récentes. Cependant, elle est associée à un **plus grand risque de bloc de conduction nécessitant un stimulateur cardiaque permanent** par rapport à la myectomie chirurgicale et à un plus grand besoin d'interventions redux^q ou une myectomie est rapportée chez 7 % à 20 % des patients après une ablation septale initiale.⁴

► Implantation d'un défibrillateur

Indication du défibrillateur chez l'adulte

En prévention secondaire, après mort subite récupérée ou trouble du rythme ventriculaire soutenu, l'implantation d'un défibrillateur est clairement recommandée (classe I pour les recommandations européennes et américaines) car le risque de récurrence est de 35 à 40 % à 5 ans.^{2,3}

En prévention primaire, outre les restrictions concernant l'activité sportive, la prévention de la mort subite repose sur la discussion d'implantation d'un défibrillateur automatique. La principale étude évaluant l'efficacité du défibrillateur est rétrospective et concerne le suivi pendant 3,7 ans de 506 patients âgés de 42 ans en moyenne. En prévention primaire, le taux de survenue d'un trouble du rythme ventriculaire soutenu était de 3,6 % par an. Un seul décès rythmique a été noté, lié à une dysfonction de matériel. Des chocs inappropriés ont été observés chez 27 % des patients au total.

La décision d'implanter un défibrillateur en prévention primaire selon les recommandations de l'ESC (2014) est fondée sur l'évaluation du risque absolu à 5 ans déterminée par le calculateur qui a fait l'objet d'une validation interne et externe (Tableau 2).³⁸ L'implantation d'un défibrillateur est préconisée (classe IIa de recommandation) chez les patients avec un risque calculé de mort subite d'au moins 6 % à 5 ans, alors que l'implantation peut éventuellement être discutée (classe IIb) chez les patients avec un risque $\geq 4\%$ mais $< 6\%$, et il n'y a pas d'indication à implanter (classe III) en cas de risque $< 4\%$ à 5 ans. L'évaluation du risque rythmique doit être refaite tous les 1 à 2 ans ou bien s'il y a des modifications cliniques.

Les recommandations américaines⁴ de 2020 ne tiennent pas compte de ce calculateur de risque et restent fondées sur la présence de facteurs de risque sur un mode binaire (oui/non). Elles préconisent l'implantation d'un DAI (classe IIa) en présence d'un seul facteur de risque majeur parmi cinq à six facteurs retenus, et l'implantation d'un DAI peut être envisagée (classe IIb) en présence

^q Réinterventions en chirurgie cardiaque

de réhaussement tardif extensif, ou bien en présence de TV non soutenue chez l'adulte.

Ces recommandations sont donc divergentes et on notera que les recommandations américaines reposent sur un algorithme qui n'a été ni évalué ni validé. Néanmoins, il présente le mérite de pointer des facteurs de risque d'arbitrage utiles chez les patients avec un score de risque faible et surtout intermédiaire. **Il paraît ainsi raisonnable d'utiliser le calculateur européen** avec une implantation préconisée **à partir d'un score de risque de 6 %**, et en dessous de 6 % de discuter au cas par cas et avec avis d'experts, en tenant compte d'autres facteurs d'arbitrage : FEVG < 50 %, anévrisme apical, réhaussement tardif extensif, la présence de mutation dans les gènes du sarcomère, le profil anormal de la PA d'effort.

Indications du défibrillateur chez l'enfant

Comme les recommandations des sociétés savantes européennes et américaines n'utilisent pas les calculateurs développés chez l'enfant, il n'y a donc pas de seuil proposé pour l'implantation de défibrillateur. Les recommandations américaines et européennes sont assez homogènes, avec un défibrillateur pouvant être discuté en présence d'un de ces quatre facteurs : syncope inexpliquée, hypertrophie VG massive (surtout si Z-score ≥ 6), tachycardie ventriculaire non soutenue, antécédents familiaux de mort subite (surtout au 1^{er} degré).^{3,4} La recommandation est cependant de classe IIa à partir de deux facteurs de risque pour les européens et de classe IIb à partir d'un facteur, alors qu'elle est de classe IIa dès un facteur de risque pour les américains. Les nouveaux calculateurs de risque peuvent^{8,9} sans doute aider à trancher en présence d'un seul facteur de risque, et dans tous les cas en prenant en compte l'âge, le poids de l'enfant et l'impact psycho-social.

3. Complications de la CMH

3.1 Fibrillation atriale

Elle ne fait pas partie des facteurs de risque majeurs de mortalité, mais peut faire basculer la maladie vers de l'insuffisance cardiaque (aiguë ou chronique) ou vers un accident embolique cérébral ou périphérique. **C'est l'arythmie la plus fréquente**, puisqu'on l'a notée chez 1/5^e à 1/3 des patients atteints de CMH ;²⁰ le risque d'embolisation systémique est élevé chez les patients atteints de CMH avec FA, comme l'a montré une méta-analyse de 33 études et 7381 patients qui a révélé une prévalence globale de complications thrombo-emboliques de 27 % et une incidence de 4 %. **Le risque d'AVC y est indépendant du score CHA2DS2-VASc**, avec un nombre significatif d'AVC observés chez les patients avec un score de zéro.⁴

Le traitement de la FA, en présence d'une CMH, doit être classique, et repose sur les recommandations ESC/EACTS 2020, en dehors du score CHA2DS2-VASc qui ne peut être appliqué dans la CMH.⁶⁰ Cependant, lorsque la FA est détectée par un défibrillateur, l'examen des électrogrammes intracardiaques stockés est essentiel pour exclure les artefacts ou les faux positifs.⁴ **Quel que soit le score CHA2DS2-VASc, un traitement anticoagulant est indispensable par anticoagulant oral direct ou AVK.**

Compte tenu de la mauvaise tolérance de la FA chez les patients atteints de CMH, **une stratégie de contrôle du rythme est souvent préférée**, des

données récentes soutenant de meilleurs résultats avec cette méthode par rapport à des contrôles historiques.⁴

L'amiodarone est souvent considérée⁴ comme le meilleur traitement préventif de récurrence, mais son rapport thérapeutique/risque doit être évalué chez chaque patient, notamment chez le sujet jeune.

Le traitement par ablation du nœud auriculoventriculaire et par stimulation ventriculaire définitive est une alternative possible en cas d'échec des traitements classiques, chez un patient restant symptomatique. Cependant, les résultats semblent moins bons que chez les patients sans CMH, avec un risque de rechute deux fois plus élevé, un besoin plus fréquent de répéter la procédure et d'un traitement antiarythmique concomitant.⁴

3.2 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.).

4. Situations particulières

4.1 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 généralement bien tolérée, mais des symptômes (dyspnée, douleurs thoraciques, palpitations) et des complications (IC et arythmies) surviennent chez environ 25 % des femmes enceintes atteintes, dont la plupart présentaient des symptômes avant leur grossesse.⁴ **La mortalité est très faible** (seulement trois morts subites rapportées en 17 ans dans la littérature⁴) 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 (mais l'aténolol pourrait entraîner un risque fœtal⁴). Les diurétiques peuvent être 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 fœtal (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. Une anesthésie générale est possible.⁴ **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.

4.2 Activités sportives

Les données concernant les risques du sport pour les patients atteints de CMH sont limitées.⁴ En pratique cependant, il existe un consensus pour **être très prudent quant à la participation à un sport en compétition**,⁴ afin de réduire le risque de mort subite. En règle générale, et surtout en cas d'obstruction, il faut **éviter la déshydratation, la chaleur et l'humidité**.⁴

Les enfants atteints de CMH peuvent généralement participer à l'éducation physique à l'école, mais **ne doivent pas être notés ou chronométrés** pour leurs performances. La présence d'un défibrillateur externe automatique serait rassurante mais d'indication très limitée chez l'enfant.⁴ Il est nécessaire de **dissuader les adolescents** atteints de CMH **de s'orienter vers une carrière sportive**.

Chez des patients asymptomatiques et sans facteur de risque rythmique, la pratique de **la compétition peut être exceptionnellement autorisée**, et après accord des spécialistes, **dans certains sports** (sports à faible niveau de résistance et d'endurance).

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 à pratiquer un sport en compétition peut être accordée, si besoin après accord d'un centre de référence ou de compétence.

Concernant les activités de loisir, **les activités sportives intenses** (provoquant un essoufflement significatif) et/ou avec phases d'accélération/décélération **sont à éviter** (exemples : sprint, football, tennis, musculation, liste non limitative...). D'autres activités de loisir à faible intensité peuvent être autorisées, selon le profil de risque du patient.

4.3 Activités professionnelles

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

La conduite automobile est acceptable en l'absence de défibrillateur implantable ou de risque rythmique ventriculaire élevé.⁴

La participation d'un patient ayant une CMH à un équipage aérien peut être envisagée, à condition qu'il soit asymptomatique, ne présente qu'un faible risque de mort cardiaque subite et qu'il puisse effectuer un test d'effort maximal sur tapis roulant à 85 % de la FC maximale.⁴

4.4 Dépistage des apparentés

La majorité des formes étant d'origine génétique et le mode de transmission étant pratiquement toujours autosomique dominant, un apparenté du premier degré a 50 % de risque de porter la mutation. Ceci justifie une **stratégie de dépistage familial sur trois générations** (y compris, le cas échéant, sur une personne décédée de façon suspecte)⁴, 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*, ou cas index^r (surtout si le diagnostic génétique n'est pas disponible). Il doit être précédé et suivi d'une consultation de conseil génétique.⁴ Il est recommandé d'effectuer :

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

Le dépistage est préconisé à partir de l'âge de 10 ans environ, voire plus tôt,⁶¹ surtout 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).

4.5 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 âgé 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.

5. Conseil génétique et test génétique

Les recommandations internationales préconisent le conseil génétique et le test génétique chez tout patient avec CMH^{3,4,62,67} en raison de l'impact médical sur la prise en charge du patient, notamment dans le cadre du bilan étiologique de la maladie et du dépistage familial précoce.

La consultation de conseil génétique, qui débute avec le recueil de l'histoire familiale sur au moins trois générations, a un objectif triple :

- compléter l'information sur la maladie ;
- aider à l'organisation du dépistage cardiologique chez les apparentés ;
- organiser la réalisation d'un test génétique moléculaire.

^r La première personne de la famille qui consulte pour une CMH.

La prescription du test génétique ainsi que le conseil génétique qui encadre ce test nécessitent une expertise particulière, et souvent une organisation particulière sous forme de consultations pluridisciplinaires, associant divers professionnels de santé formés pour prendre en charge les implications médicales, mais également non médicales, en particulier psychologiques, socio-professionnels et parfois éthiques du résultat du test génétique, tout en respectant le cadre législatif du test génétique.

Les équipes spécialisées en France figurent sur le site web de la filière nationale Cardiogen (www.filiere-cardiogen.fr) ou du centre de référence pour les maladies cardiaques héréditaires ou rares (www.cerefcoeur.fr).

5.1 Information

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 identifier les apparentés à risque au sein de la famille) ; l'expression cardiaque habituellement retardée (parfois seulement à l'âge adulte moyen), et très variable ; la possibilité de mutation de *novo* et de pénétrance incomplète ; le cas échéant discuter de la procréation et des modalités de suivi d'une grossesse et de l'enfant.

Elle est aussi 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 de la filière ou du centre de référence qui les ont mis en ligne (www.filiere-cardiogen.fr ou www.cerefcoeur.fr).

5.2 Dépistage cardiologique des apparentés

Le dépistage des apparentés se justifie du fait du mode de transmission et de l'expression cardiaque retardée, des implications médicales du diagnostic cardiologique précoce, dans l'attente des données génétiques moléculaires, ou en cas d'analyse négative chez le *propositus* ou cas index.

Ce dépistage concerne les apparentés à risque au sein de la famille (habituellement tous les apparentés au premier degré, des deux sexes), comporte ECG et échocardiographie, débute habituellement à partir de l'âge de 10 ans, est refait tous les 2-3 ans entre 10 et 20 ans puis tous les 2-5 ans au-delà, jusqu'à 60 ans habituellement.

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, afin de permettre une diffusion plus facile de l'information au sein de sa famille.

5.3 Organisation du 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. La demande de test génétique est accompagnée d'un formulaire de consentement, d'une attestation de recueil par le médecin et de renseignements cliniques indispensables à une prise en charge adaptée au niveau du laboratoire de génétique moléculaire. Chez le *propositus* avec CMH, la probabilité d'identification de la mutation causale est 30-60 %. L'annonce du résultat doit faire l'objet d'une consultation dédiée. L'impact médical potentiel du test génétique est multiple.

(i) Le test génétique à visée diagnostique chez les cas index

La démarche concerne d'abord le diagnostic du propositus. L'impact médical est d'abord celui du bilan étiologique^{3,4,62,67,68} pour identifier la cause de la cardiomyopathie et ne pas passer à côté d'une cause rare (maladie de Fabry, amylose TTR, Maladie de Danon...), qui pourra alors bénéficier d'une prise en charge différente. L'impact médical est ensuite lié à l'utilisation du résultat génétique pour le reste de la famille en tant qu'outil du dépistage des apparentés (voir ci-dessous). Par ailleurs, l'identification du gène et de la mutation causale permet parfois d'apporter des informations pronostiques pour le patient (sous-groupes à haut risque) qui peuvent au cas par cas aider à orienter la stratégie thérapeutique.

(ii) Le test génétique prédictif ou présymptomatique

La demande concerne un apparenté n'ayant pas encore déclaré la maladie, mais à risque de la déclarer du fait de l'expression souvent retardée (pénétrance liée à l'âge), et le test va guider les modalités de surveillance chez l'apparenté.^{47,63,64,65} Le test génétique est ciblé afin de rechercher directement l'anomalie identifiée préalablement chez le cas index. L'apparenté qui ne présente pas la mutation familiale sera rassuré et pourra stopper la surveillance médicale alors que l'apparenté qui présente la mutation devra faire l'objet d'une surveillance cardiologique régulière.

La prescription de test prédictif est très encadrée réglementairement et doit être réalisée par des médecins œuvrant au sein d'une équipe multidisciplinaire déclarée comme telle auprès de l'agence de Biomédecine.⁶⁶ Le test génétique prédictif chez le mineur doit être réalisé à partir de l'âge où il existe des enjeux médicaux pertinents (à partir de l'âge où le bilan cardiaque est préconisé, soit habituellement l'âge de 10 ans, ou plus tôt si forme très précoce dans la famille).^{62,67}

(iii) Diagnostic prénatal et pré-implantatoire

Cette situation est celle de la procréation et du souhait d'un couple de ne pas transmettre la maladie. Différentes options peuvent alors être discutées dont celle du **diagnostic prénatal⁶⁸ ou plus récemment du diagnostic pré-implantatoire.⁶⁹** Le diagnostic prénatal (DPN) est autorisé en France pour les maladies d'une particulière gravité et incurables.⁷⁰

Les commissions pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) accèdent aux demandes des couples uniquement au cas par cas pour la CMH et notamment dans des formes très sévères de la maladie. Le diagnostic préimplantatoire dans le cadre d'une fécondation in vitro consiste à sélectionner et implanter un œuf non porteur de la mutation. L'encadrement légal est similaire à celui du DPN.

6. Suivi

6.1 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.

6.2 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.
- Le suivi des stimulateurs et des défibrillateurs se fait en milieu spécialisé.
- Les 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).

6.3 Examen clinique pendant le suivi

L'examen clinique, comprenant un interrogatoire détaillé, doit être 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.

6.4 Examens paracliniques pendant le suivi

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 facteurs de risque), la stabilité ou la présence de symptômes :

- **chez un patient asymptomatique et sans facteurs de risque 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 un facteur de risque 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.

La réalisation d'une IRM cardiaque peut être envisagée tous les 5 ans en cas de CMH stable et tous les 2 à 3 ans en cas de progression de la maladie. Elle est utile en cas d'hypertrophie difficilement caractérisable en échocardiographie, en cas d'anévrisme apical et permet de rechercher du réhaussement tardif.

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

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

6.5 Examens biologiques pendant le suivi

En cas d'insuffisance cardiaque, les examens biologiques standards (incluant le BNP ou le NT pro-BNP) sont prescrits en fonction de l'état du patient. En cas de traitement par anticoagulant, par antivitamin K ou par amiodarone, une surveillance est instaurée (INR, TSH).

6.6 Autres prescriptions pendant le suivi

Les prescriptions de type rééducation, kinésithérapie etc. sont faites en fonction de l'état clinique du patient.

Annexe 1. Groupe des experts du PNDS

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.

Actualisation et rédaction du PNDS

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.

Annexe 2. Coordonnées des Associations de patients

L'association française de patients atteints de cardiomyopathies
"la Ligue contre la cardiomyopathie" :

<http://www.ligue-cardiomyopathie.com/cardiomyopathie/>

6, rue du Houssay, 28800 MONTBOISSIER

tél. : 06 86 41 41 99 ; fax : 02 37 47 23 22 ;

ligue-cardiomyopathie@orange.fr

Annexe 3. Coordonnées des centres de référence et de compétence pour la cardiomyopathie hypertrophique

Centre de référence pour les cardiomyopathies et les troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares

NOM, prénom	Adresse	Téléphone 1	Courriel, site
COORDONNATEUR NATIONAL Pr Philippe CHARRON	CHU Pitié- Salpêtrière	01 42 16 13 47	philippe.charron@aphp.fr
Pr Nicolas MANSENCAL	CHU Ambroise-Paré, Boulogne	01 49 09 56 19	nicolas.mansencal@apr.aphp.fr
Pr Antoine LEENHART	CHU Lariboisière, Paris	01 49 95 82 06	antoine.leenhardt@aphp.fr
Pr Albert HAGEGE	CHU HEGP, Paris	01 56 09 37 13	albert.hagege@aphp.fr
Pr Thibaud DAMY	CHU Henri Mondor, Créteil	01 49 81 22 53	thibaud.damy@aphp.fr
Pr Damien BONNET	CHU Necker-Enfants malades, Paris	01 44 49 43 40	damien.bonnet@aphp.fr

CENTRES DE COMPÉTENCE

NOM, prénom	Adresse	Téléphone 1	Courriel, site
Pr Patricia REANT	CHU de Bordeaux Hôpital Haut-Lévêque, Pessac	05 57 65 69 69	patricia.reant@chu-bordeaux.fr
Pr Jacques MANSOURATI	CHU de Brest	02 98 34 73 73	jacques.mansourati@chu-brest.fr
Pr Christophe TRIBOUILLOY	CHU Amiens-Picardie, Amiens	03 22 08 72 40	tribouilloy.christophe@chu-amiens.fr
Dr Marion GERARD	CHU Caen	02 31 27 25 69	gerard-m@chu-caen.fr
Dr Jean-Christophe EICHER	CHU de Dijon Hôpital François Mitterrand, Dijon	03 80 29 35 36	jean-christophe.eicher@chu-dijon.fr
Dr Laurent LARIFLA	CHU de la Guadeloupe, Pointe À Pitre	05 90 89 14 20	laurent.larifla@chu-guadeloupe.fr
Dr Olivier GEOFFROY	CHU De Saint-Pierre, La Réunion	02 62 35 91 00	olivier.geoffroy@chu-reunion.fr

PNDS – ALD 5 - Cardiomyopathie hypertrophique

Dr Gilles BARONE-ROCHETTE	CHU Grenoble Alpes, Grenoble	04 76 76 51 72	GBarone@chu-grenoble.fr
Dr Pascal DE GROOTE	CHRU de Lille, Institut Cœur Poumon	03 20 44 57 21	pascal.degroote@chru-lille.fr
Pr Gilbert HABIB	CHU de Marseille Hôpital de la Timone	04 91 38 75 88	gilbert.habib@mail.ap-hm.fr
Pr François ROUBILLE	CHU de Montpellier Hôpital Arnaud de Villeneuve	04 67 33 61 85	f-roubille@chu-montpellier.fr
Pr Nicolas SADOUL	CHU de Nancy Hôpital de Brabois Vandoeuvre des Nancy	03 83 15 49 29	n.sadoul@chu-nancy.fr
Pr Jean-Noël TROCHU	Institut du thorax, Hôpital Laennec, Nantes	02 40 16 57 14	jeannoel.trochu@chu-nantes.fr
Dr David BERTORA	CHU de Nice Hôpital Pasteur	04 92 03 77 33	bertora.d@chu-nice.fr

PNDS – ALD 5 - Cardiomyopathie hypertrophique

Dr François LESAFFRE	CHU REIMS Hôpital Robert Debré	03 26 78 90 03	flesaffre@chu-reims.fr
Pr Erwan DONAL	CHU Rennes Hôpital Pontchaillou	02 99 28 37 55	erwan.donal@chu-rennes.fr
Dr Benedicte Godin	CHU de Rouen	02 32 88 81 11	benedicte.godin@chu-rouen.fr
Dr Elise SCHAEFER	Hôpital de Hautepierre, Strasbourg	03 88 12 81 20	elise.schaefer@chru-strasbourg.fr
Pr Philippe MAURY	CHU de TOULOUSE, Hôpital Purpan	05 61 32 33 16	maury.p@chu-toulouse.fr
Pr Laurent FAUCHIER	CHRU TROUSSEAU, Tours	02 47 47 46 50	lfau@med.univ-tours.fr

Annexe 4. Références majeures

NB : ces références majeures (classées ici par ordre alphabétique du premier auteur) sont "appelées" dans le texte ; elles sont donc également présentes dans la liste des références bibliographiques qui suit.

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.

Norrish G, Ding T, Field E, Ziolkowska L, Olivotto I, Limongelli G, Anastasakis A, Weintraub R, Biagini E, Ragni L, Prendiville T, Duignan S, McLeod K, Ilina 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.

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/eht439. Epub 2013 Oct 14. PMID: 24126876.

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.

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.

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.

- ¹ **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.
- ² **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.
- ³ **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.
- ⁴ **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.
- ⁵ **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.
- ⁶ **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
- ⁷ **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.
- ⁸ **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.
- ⁹ **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.
- ¹⁰ **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
- ¹¹ **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
- ¹² **Maron MS**, Hellawell JL, Lucove JC, Farzaneh-Far R, Olivotto 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
- ¹³ **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.

¹⁴ **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.

¹⁵ **Maron** BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med*. **2003** Sep 11; 349 (11):1064-75. doi: 10.1056/NEJMra022783. PMID: 12968091.

¹⁶ **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.

¹⁷ **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.

¹⁸ **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.

¹⁹ **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.

²⁰ **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.

²¹ **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.

²² **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.

²³ **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.

²⁴ **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.

²⁵ **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.

²⁶ **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.

²⁷ **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.

²⁸ **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.

²⁹ **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.

³⁰ **Edwards CQ**, Kushner JP. Screening for hemochromatosis. *N Engl J Med*. **1993** Jun 3;328(22):1616-20. doi: 10.1056/NEJM199306033282208. PMID: 8110209.

³¹ **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.

³² **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.

³³ **Barriales AV**, Simarro GC, Suarez SE, Rodriguez BV, Segovia ME, Barriales 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.

³⁴ **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.

³⁵ **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.

³⁶ **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.

³⁷ **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.

³⁸ **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/eh439. Epub 2013 Oct 14. PMID: 24126876.

³⁹ **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.

⁴⁰ **Norrih 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, Ilina 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.

⁴¹ **Miron A**, Lafreniere-Roula M, Steve Fan CP, Armstrong KR, Dragulescu A, Papaz T, Manlihot 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, Olivotto 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.

⁴² **Spirito P**, Maron B. Absence of progression of left ventricular hypertrophy in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1987;9:1013-1017.

⁴³ **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]

⁴⁴ **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.

⁴⁵ **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.

⁴⁶ **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.

⁴⁷ **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.

⁴⁸ **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.

⁴⁹ **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.

⁵⁰ **Walsh R**, Thomson KL, Ware JS, Funke BH, Woodley J, McGuire KJ, Mazarotto 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.

⁵¹ **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.

⁵² **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/euhj.1997.0575. PMID: 9503187.

⁵³ **Watkins** H. Genotype: phenotype correlations in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* **1998** Jan;19(1):10-2. PMID: 9503170.

⁵⁴ **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.

⁵⁵ **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.

⁵⁶ **Rupp** S, Felimban M, Schänzer A, Schranz D, Marschall C, Zenker M, Logeswaran T, Neuhäuser 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.

⁵⁷ **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.

⁵⁸ **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.

⁵⁹ **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.

⁶⁰ **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.

⁶¹ **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.

- ⁶² **Ackerman** MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershberger 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.
- ⁶³ **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.
- ⁶⁴ **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.
- ⁶⁵ **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, Helderma-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.
- ⁶⁶ **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**
- ⁶⁷ **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.
- ⁶⁸ **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.
- ⁶⁹ 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.
- ⁷⁰ **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.