

RECOMMANDATIONS

Société européenne de Cardiologie

Recommandations européennes pour le diagnostic et la prise en charge de la cardiomyopathie hypertrophique

RÉSUMÉ: Si, dans l'ensemble, les nouvelles recommandations de la Société européenne de Cardiologie reprennent les éléments les plus classiques des recommandations déjà existants sur les cardiomyopathies hypertrophiques sarcomériques, la grande nouveauté réside dans le fait de ne pas avoir limité les cardiomyopathies à la seule cardiomyopathie hypertrophique septale asymétrique mais d'avoir élargi à toutes les cardiomyopathies hypertrophiques.

Pour aider le clinicien confronté à une telle cardiomyopathie, les auteurs proposent des tableaux très complets reprenant l'ensemble des signes spécifiques de chacune d'entre elles. Concernant le pronostic de la mort subite, ils recommandent de calculer un risque à partir d'une formule assez complexe, maintenant disponible en ligne sur le site de la société européenne (<http://www.doc2do.com/hcm/webHCM.html>).

Sur le plan thérapeutique, les experts font une large place au traitement de l'obstacle sous-aortique et resituent la stimulation ventriculaire à sa juste place. Une partie génétique permet de comprendre qui et comment génotyper, et des indications claires et compréhensibles sont enfin données pour les enquêtes familiales.



→ **O. DUBOURG¹,**
N. MANSENCAL¹,
P. CHARRON^{1, 2}

Centre de référence des maladies cardiaques héréditaires,

¹ Hôpital Ambroise-Paré,
BOULOGNE BILLANCOURT.

² Hôpital Pitié-Salpêtrière,
PARIS.

Les dernières recommandations de la Société européenne de Cardiologie ont été présentées au dernier congrès européen à Barcelone et sont maintenant disponibles sur le site de l'ESC [1]. Ces recommandations actualisent les documents déjà existants sur les cardiomyopathies hypertrophiques "sarcomériques" (celles de l'ESC 2003 [2], celles de la SFC-HAS 2011 [3] et celles de l'ACC-AHA2011 [4]) en intégrant des éléments classiques et en innovant sur certains points importants.

Définition et diagnostic

Une grande nouveauté du document réside dans le fait de ne pas avoir limité la cardiomyopathie hypertrophique (CMH) à la seule cardiomyopathie hypertrophique septale asymétrique

anciennement appelé "idiopathique", et les auteurs ont 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 (échocardiographiques) et en l'absence de conditions de charge pouvant l'expliquer.

La *task force* de l'ESC, sous la direction de Perry Elliot, a donc étendu la définition à toutes les cardiomyopathies hypertrophiques potentielles et, en élargissant les étiologies et donc le spectre diagnostique, a rendu la lisibilité plus ardue. En revanche, ces recommandations apparaissent plus adaptées à la pratique clinique quotidienne. Les principales étiologies concernent avant tout la cardiomyopathie hypertrophique sarcomérique (par mutation d'un gène du sarcomère) qui représente 40 à 60 %

RECOMMANDATIONS

Société européenne de Cardiologie

des formes classiques de cardiomyopathie hypertrophique; 25 à 30 % sont de cause inconnue et 5 à 10 % de cause génétique ou non génétique regroupant des maladies métaboliques, les cardiomyopathies mitochondriales, les maladies neuromusculaires, les syndromes malformatifs, les cardiopathies infiltratives, les cardiopathies endocriniennes et des cardiopathies secondaires à des thérapeutiques du type ciclosporine, hydroxychloroquine ou stéroïde.

Le diagnostic positif de CMH chez l'adulte et chez un proband (premier patient reconnu comme ayant une CMH au sein d'une famille) reste une épaisseur de la paroi VG supérieure à 15 mm en imagerie (> 13 mm chez les apparentés adultes) ou bien supérieure à deux déviations standard au-dessus de la moyenne prédite chez les enfants.

Le diagnostic étiologique de la cardiomyopathie hypertrophique repose sur l'analyse attentive du bilan de base (âge, histoire familiale, clinique, ECG et échocardiographie) qui va conduire à la réalisation d'autres examens (imagerie, biologie, consultation génétique) et permettre de s'orienter vers des étiologies spécifiques ou non. Chez les nouveau-nés et les enfants, on aura plus tendance à s'orienter vers les anomalies du métabolisme ou les syndromes malformatifs, alors que chez les sujets âgés au-delà de 65 ans, l'amylose deviendra une cause plus probable. Les signes cliniques peuvent aussi orienter: par exemple une atteinte de l'équilibre plaide en faveur d'une ataxie de Friedreich, un retard mental pour une maladie mitochondriale ou un syndrome de Noonan ou une maladie de Danon, la présence d'angiokératomes pour une maladie de Fabry. Concernant les anomalies électriques par exemple, un PR court est en faveur d'une maladie de Pompe ou une maladie de Danon, un bloc auriculo-ventriculaire en faveur d'une maladie de Fabry ou une amylose, une HVG extrême d'une maladie de Danon, etc.

Concernant les anomalies échocardiographiques, une HVG concentrique chez l'enfant oriente vers une maladie de Pompe, voire une maladie de Danon; en revanche, chez l'adulte, elle plaidera pour une maladie de Fabry ou une cardiopathie infiltrative de type amylose.

Parmi les examens complémentaires utiles selon les signes d'appel, l'IRM peut avoir un intérêt diagnostique important dans l'amylose. La scintigraphie osseuse est recommandée en cas de suspicion d'amylose cardiaque de la transthyrétine. La biopsie myocardique ne viendra qu'en dernier recours diagnostique et chez les patients qui ont une cardiopathie infiltrative, de surcharge ou inflammatoire.

Sur le plan biologique, différents tests de type CPK, bilan hépatique, fonction rénale et hémoglobine sont recommandés en routine, alors que d'autres le seront en fonction de l'étiologie suspectée (comme une recherche de chaîne légère d'immunoglobuline dans l'amylose). Un dosage plasmatique de l'alpha-galactosidase est recommandé chez les hommes de plus de 30 ans pour rechercher une maladie de Fabry.

Bilan des symptômes, de la sévérité et du risque évolutif

>>> L'échocardiographie est l'examen de référence pour le diagnostic et l'évaluation de la maladie. Elle comporte la mesure de l'épaisseur maximale quelle que soit la localisation, notamment en incidence petit axe. Elle recherche la présence ou non d'un gradient sous-aortique, au repos comme durant la manœuvre de Valsalva. Le seuil reste toujours à 30 mmHg de gradient maximal, et l'échocardiographie d'effort n'est pas préconisée chez les patients asymptomatiques ou pour des gradients supérieurs à 50 mmHg au repos. En revanche, chez les patients symptomatiques ayant un gradient inférieur

à 50 mmHg au repos, l'échocardiographie à l'effort est recommandée. Quant à l'échocardiographie de contraste, elle viendra compléter le bilan dans les situations où l'apex est mal visualisé par l'échographie, et/ou en substitution de l'IRM, et elle pourra également être réalisée au cours de l'alcoolisation septale. L'échocardiographie transœsophagienne est réservée aux patients qui vont avoir une myomectomie ou aux patients ne bénéficiant pas de fenêtre transthoracique de bonne qualité.

>>> L'IRM cardiaque est l'examen d'imagerie de référence; elle doit être pratiquée par des équipes entraînées. Le rehaussement tardif peut évaluer la fibrose mais c'est surtout en termes de précision des anomalies anatomiques et/ou d'évaluation de la morphologie/fonction ventriculaire que l'IRM est recommandée. L'examen est également intéressant avant réduction septale par alcoolisation. En revanche, la place pronostique de l'IRM n'est pas aussi claire, dans la mesure, d'une part, où le rehaussement tardif est banal dans la CMH et, d'autre part, parce qu'il n'y a pas assez de preuves pour lui donner un vrai poids décisionnel quant à l'implantation d'un défibrillateur.

>>> L'épreuve d'effort est utile pour évaluer la capacité fonctionnelle, le profil rythmique, l'évolution de la pression artérielle mais aussi l'apparition du gradient et sa tolérance à l'effort. Une analyse de la VO₂ est recommandée chez les patients très symptomatiques ou pour l'évaluation de l'intolérance à l'effort.

>>> Le scanner coronaire multicoupe peut être envisagé chez les patients non échocardiographiables et/ou ayant une contre-indication à l'IRM cardiaque.

>>> Enfin, la coronarographie est réservée aux patients ayant des facteurs de risque et/ou une symptomatologie angineuse et surtout avant une réduction septale.

>>> L'investigation d'une syncope devra faire appel à une consultation avec un échocardiogramme, un test d'effort et une échocardiographie, un Holter de 48 heures et, chez les patients ayant des épisodes récurrents de syncopes inexplicables, des enregistrements prolongés du rythme cardiaque par dispositif implantable. Les palpitations conduisent à la réalisation d'un Holter ECG de 48 h, si besoin par un enregistreur implantable. Quant aux tests électrophysiologiques, ils ne sont pas recommandés pour la stratification du risque rythmique ni pour l'exploration d'une syncope. En revanche, ils peuvent avoir un intérêt pour l'évaluation d'une tachycardie supraventriculaire persistante ou récidivante, ou avec préexcitation, ou en cas de tachycardie ventriculaire soutenue monomorphe.

Conseil génétique et bilan familial

Le conseil génétique est recommandé chez tout patient ayant une CMH (quel que soit le contexte familial), sauf si une cause acquise a été démontrée. Il doit être réalisé par des professionnels ayant une formation spécifique. Il comporte une information sur l'origine génétique de la maladie et sur les implications diverses que cela engendre, notamment concernant les modalités de surveillance médicale au sein de la famille. Un test génétique est préconisé chez tout proband de façon à pouvoir ensuite utiliser le résultat dans le reste de la famille. Le test génétique doit être fait dans des laboratoires habilités et bénéficiant d'une grande expertise. Des analyses *postmortem* sont recommandées chez les probands décédés.

Lorsqu'une mutation est identifiée chez un proband, un test génétique prédictif est préconisé chez les apparentés au premier degré. Le bilan cardiologique et le suivi ultérieur sont à organiser chez les apparentés porteurs de la mutation

familiale, alors que les apparentés non porteurs sont dispensés du bilan et du suivi cardiologique (de même que leur descendance).

Dans la situation où le bilan génétique chez le proband n'a pas permis d'identifier de mutation, la stratégie de surveillance familiale repose sur le bilan cardiologique seul, avec ECG et échocardiographie préconisés chez les apparentés au premier degré à partir de l'âge de 10 ans et répétition du bilan tous les 1 à 2 ans entre 10 et 20 ans puis tous les 2 à 5 ans après 20 ans, en raison de l'expression cardiaque parfois retardée.

En ce qui concerne le suivi de sujets porteurs de mutation mais sans expression cardiaque, les recommandations pour la pratique du sport ont été précisées. L'activité physique est autorisée mais à condition de tenir compte de l'histoire familiale, du gène muté dans la famille, du sport qui doit être pratiqué, en gardant le principe d'une réévaluation cardiologique régulière.

Prise en charge du patient symptomatique

Le traitement doit être adapté à chaque situation.

>>> Pas de traitement chez les sujets asymptomatiques.

>>> Chez le patient symptomatique, en revanche, qu'un gradient soit présent ou non, le traitement initial recommandé demeure les bêtabloquants à forte dose. En cas de contre-indication, le vérapamil reste le traitement de substitution. Le disopyramide peut être associé aux bêtabloquants pour réduire le gradient chez le patient symptomatique, en surveillant les effets secondaires éventuels.

>>> Chez l'enfant symptomatique, les bêtabloquants restent aussi le traitement de fond. Les diurétiques doivent

être d'utilisation excessivement parcimonieuse.

>>> Chez les patients résistant au traitement médical, l'attitude va différer selon qu'il existe ou non une obstruction intraventriculaire gauche.

En présence d'une obstruction intraventriculaire gauche, les recommandations préconisent une évaluation rigoureuse par une équipe pluridisciplinaire expérimentée.

Les stratégies de "réduction septale" sont indiquées chez les patients classe III et IV de la NYHA chez lesquels le gradient est supérieur à 50 mmHg. Elles peuvent aussi être recommandées chez les patients ayant un gradient et des syncopes inexplicables récidivantes.

La chirurgie de myomectomie reste le traitement recommandé chez les sujets jeunes et chez les patients chez lesquels un geste chirurgical associé est nécessaire, en particulier une revascularisation coronaire ou fuite valvulaire mitrale organique (un remplacement valvulaire mitral ou bien une plastie mitrale peuvent être considérés ici, notamment en cas de régurgitation mitrale importante ou sévère).

L'alcoolisation coronaire constitue une alternative à la chirurgie dans les autres situations.

La myomectomie et l'alcoolisation peuvent être discutées en cas d'hypertrophie ≥ 17 mm au niveau du septum.

Chez les patients symptomatiques qui ont une obstruction mais chez lesquels la réduction septale par myomectomie ou alcoolisation est contre-indiquée, ou avec un fort risque de troubles de conduction, la stimulation séquentielle auriculoventriculaire pourra être envisagée pour réduire le gradient et pour faciliter le renforcement du traitement médical. Le choix d'un *pacemaker*

RECOMMANDATIONS

Société européenne de Cardiologie

POINTS FORTS

- ➔ Recommandations concernant toutes les cardiomyopathies hypertrophiques.
- ➔ L'âge est un facteur clé d'orientation diagnostique.
- ➔ Le type d'hypertrophie est aussi un facteur important pour orienter le diagnostic.
- ➔ La clé du diagnostic reste l'hypertrophie myocardique quelle que soit la méthode d'imagerie :
 - chez les probands, une épaisseur des parois VG supérieure à 15 mm ;
 - chez les apparentés adultes, une épaisseur des parois VG supérieure à 13 mm.
- ➔ L'échocardiographie est l'examen de référence pour le diagnostic et l'évaluation de cette maladie.
- ➔ L'IRM cardiaque est un examen d'imagerie essentiel, mais elle cherche encore sa place dans l'évaluation du risque de mort subite.
- ➔ On peut calculer maintenant avec précision le risque de mort subite : <http://www.doc2do.com/hcm/webHCM.html>
- ➔ Le traitement est réservé aux patients symptomatiques.
- ➔ Le défibrillateur implantable reste le seul traitement indiqué pour prévenir le risque de mort subite.

double chambre peut être licite également chez les patients symptomatiques avec risque rythmique, justifiant par ailleurs l'implantation d'un défibrillateur. Enfin, l'obstruction importante dans les formes médioventriculaires reste rare. L'indication d'un traitement par inotropes négatifs est toujours de mise, mais les résultats ne sont pas aussi probants que dans l'obstruction sous-aortique, et certaines équipes ont proposé d'utiliser une approche transapicale pour réduire le gradient intraventriculaire gauche.

>>> La cardiomyopathie avec anévrisme ventriculaire apical peut parfois se compliquer de troubles du rythme ventriculaire ou de thrombus. Cependant, le risque rythmique est mal évalué et l'implantation d'un défibrillateur prophylactique n'est pas indiqué en l'absence d'autres facteurs de risque de mort subite.

>>> En cas d'insuffisance cardiaque, si la FEVG est supérieure à 50 %, les bêtabloquants restent le traitement de fond. Des petites doses de diurétiques peuvent être utilisées mais de façon parcimonieuse et en l'absence d'obstruction. Chez les patients en classe II à IV de la NYHA et en fibrillation auriculaire, une réduction du trouble du rythme est nécessaire. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent être associés aux bêtabloquants, surtout chez les patients ayant une fraction d'éjection inférieure à 50 % et en particulier chez ceux n'ayant pas de gradient intraventriculaire gauche. Une transplantation cardiaque est toujours possible en cas de FEVG basse avec classe III à IV de la NYHA malgré un traitement bien conduit.

>>> La douleur thoracique à l'exercice sans gradient intraventriculaire gauche relève aussi du traitement bêtabloquant et/ou des antagonistes calciques. Les dérivés de nitrés sont réservés aux

patients qui ont des douleurs angineuses et absence de gradient intraventriculaire.

>>> En ce qui concerne les troubles du rythme de type auriculaire (arythmie complète ou *flutter*), un traitement anticoagulant est habituellement recommandé, même après retour en rythme sinusal. L'évaluation du risque de saignement doit être faite à partir du score HAS-BLED. Le score CHA₂DS₂-VASc n'est pas utilisable ; en revanche, il est important de mesurer la taille de l'oreillette gauche pour évaluer le risque de fibrillation auriculaire. Le traitement anticoagulant reste basé sur les antivitamines K, mais ils pourront être substitués dans certains cas par un anti-Xa type rivaroxaban ou apixaban et/ou un inhibiteur direct de la thrombine, le dabigatran. Le double traitement antiagrégant peut être discuté en substitution pour les patients présentant une contre-indication aux anticoagulants. Le retour en rythme sinusal est préconisé soit par réduction pharmacologique, soit par choc électrique. L'amiodarone est considérée comme le traitement de choix pour le maintien du rythme sinusal. Les bêtabloquants peuvent être utilisés pour ralentir le rythme chez le patient qui reste en fibrillation auriculaire chronique. Enfin, la réduction de la fibrillation atriale par une ablation reste souhaitable pour prolonger le rythme sinusal chez ces patients, en particulier si l'oreillette gauche n'est pas trop dilatée.

>>> Une ablation du nœud auriculo-ventriculaire associée à l'implantation d'un stimulateur peut être considérée pour contrôler le rythme cardiaque. Il s'agira d'un *pacemaker* double chambre DDD chez les patients ayant une fraction d'éjection inférieure à 50 %.

Prise en charge du risque de mort subite

La plus grande nouveauté de ces recommandations réside dans l'évaluation de

la mort subite en prévention primaire. Elle s'appuie sur une étude récemment publiée dans l'*European Heart Journal* et quasiment reprise *in extenso* par les experts.

Les sept marqueurs de risque rythmique sont : l'âge, l'histoire familiale de mort subite, l'épaisseur maximale du ventricule gauche, le diamètre de l'oreillette gauche, le gradient maximal ventriculaire gauche au repos ou provoqué, l'existence d'une tachycardie ventriculaire et une histoire de syncope inexpliquée.

Une formule assez complexe a été élaborée pour calculer le risque absolu à 5 ans. À partir de ces différents paramètres qui sont des paramètres soit continus pour l'âge, la valeur maximale du gradient, le diamètre de l'oreillette gauche et l'épaisseur maximale du ventricule gauche, soit des réponses binaires du type "oui ou non" pour l'histoire familiale de mort subite, de syncope et la présence d'une tachycardie ventriculaire. Cette formule validée dans une population de réplique (soit au total un effectif impressionnant de 3 675 patients) connaît cependant quelques limites. Elle n'est pas applicable avant 16 ans, ni chez les athlètes de très haut niveau ni chez les patients ayant une maladie métabolique ou en cas de syndromes malformatifs.

Le modèle proposé n'utilise absolument pas la pression artérielle à l'effort, comme cela était classique jusqu'à présent. Elle n'a pas été validée après alcoolisation ou myomectomie. Elle peut être utilisée jusqu'à une valeur seuil de 35 mm. Le calculateur est directement disponible sur le site de l'*European Heart Journal* ou de l'ESC dans la rubrique *Recommandations sur la cardiomyopathie hypertrophique*.

Pour l'implantation d'un défibrillateur en termes de prévention primaire, les sujets sont classés en trois catégories : bas risque, risque intermédiaire et haut risque, respectivement inférieur à 4 %,

de 4 à 6 % et supérieur à 6 %. Ainsi, chez les patients à risque inférieur à 4 %, il n'y a pas d'indication en général au défibrillateur, chez les patients entre 4 et 6 % un défibrillateur peut être envisagé et chez les patients ayant un risque de décès à 5 ans supérieur à 6 %, l'implantation d'un défibrillateur doit être proposée. L'évaluation du risque rythmique doit être refaite tous les 1 à 2 ans, ou bien s'il y a des modifications cliniques.

En prévention secondaire, après mort subite récupérée ou troubles du rythme ventriculaire soutenus, l'implantation d'un défibrillateur est recommandée.

La restriction du sport de compétition est également la règle chez tout patient avec CMH, quel que soit son risque rythmique.

■ Suivi des patients

Le document recommande un suivi régulier avec consultation, ECG et échocardiographie transthoracique tous les 12 à 24 mois. Une évaluation plus rapprochée est proposée en cas d'apparition de symptômes. Une surveillance de 48 h de l'électrocardiogramme est légitime tous les 12 à 24 mois chez les patients stables, tous les 6 à 12 mois en cas de dilatation de l'oreillette gauche supérieure à 45 mm et lorsque les patients se plaignent de palpitations. L'IRM peut être considérée systématiquement tous les 5 ans chez les patients stables et tous les 2 à 3 ans chez les patients ayant une évolution de leur maladie. Enfin, les tests d'efforts sont à considérer tous les 2 à 3 ans chez les patients stables, plus rapidement en cas de nouveaux symptômes.

■ Reproduction et contraception

Le risque maternel est faible en cas de grossesse chez une femme avec CMH,

en particulier si les symptômes sont modestes ou absents et si le gradient est absent ou modeste. En revanche, il y a une augmentation significative chez la femme ayant un gradient intraventriculaire gauche élevé et/ou lorsqu'il existe des symptômes importants et/ou une dysfonction ventriculaire gauche.

La question de la reproduction et de la grossesse doit donc faire envisager une consultation très spécialisée avant la grossesse pour évaluer le risque puis ensuite pour permettre la prise en charge pendant la grossesse et organiser les modalités de l'accouchement. Le conseil génétique constitue également une partie de la prise en charge. Les bêtabloquants (notamment le métoprolol) doivent être continués pendant la grossesse s'ils étaient utilisés auparavant, ou être débutés dès l'apparition des symptômes. L'accouchement par voie basse est habituellement possible et recommandé. Un traitement anticoagulant par anti-vitamines K est préconisé dans la fibrillation auriculaire et les cardioversions doivent être réalisées pour conserver le plus possible le rythme sinusal.

■ Hygiène de vie

Sur un plan plus général, les conseils d'hygiène de vie contre-indiquent le sport en compétition et font préconiser une activité physique récréative adaptée aux symptômes et au risque rythmique. Le poids doit être contrôlé. La consommation intempestive d'alcool est délétère. Il faut éviter la déshydratation. L'activité sexuelle peut être normale. Les auteurs ne recommandent pas l'utilisation des inhibiteurs des phosphodiésterases type V, en particulier chez les patients ayant un obstacle intraventriculaire gauche. Enfin, les patients doivent recevoir de leur médecin des renseignements sur les thérapeutiques qu'ils prennent. Les vaccinations sont recommandées. Pas de limitation de conduite de véhicule en dehors des

