REVUES GÉNÉRALES
Cardiomyopathie hypertrophique

La cardiomyopathie hypertrophique. Recommandations rédigées pour la Haute Autorité de Santé

L'objectif de ce résumé des recommandations est d'expliciter pour les cardiologues la prise en charge optimale et le parcours de soins des patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique. Ces recommandations recouvrent un protocole national de diagnostic et de soins, le PNDS, tiré d'un argumentaire scientifique détaillé qui s'accompagne d'une liste des actes et des prestations des affections longue durée de LAP.
Ces documents sont consultables sur le site de la Haute Autorité de Santé (www.has-sante.fr), sur le site du Centre de Référence pour les maladies cardiaques héréditaires (www.cardiogen.aphp.fr) et devraient l'être prochainement sur le site de Société Française de Cardiologie (www.sfcardio.fr).

→ **O. DUBOURG[1], P. CHARRON[2], P. BLANCHARD[3]**
1 Centre de référence des maladies cardiaques héréditaires de l'hôpital Ambroise Paré, BOULOGNE-BILLANCOURT. Coordonateur des recommandations.
2 Responsable national du Centre de référence des maladies cardiaques héréditaires, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, PARIS.
3. Chef de Projet au Service des bonnes pratiques professionnelles, Haute Autorité de Santé, SAINT-DENIS LA PLAINE.

Présentation générale

Les documents ont été rédigés par un premier groupe d'experts et relus par un deuxième groupe d'experts indépendants ayant tous une connaissance approfondie de la cardiomyopathie hypertrophique. Le premier groupe s'est focalisé sur la prise en charge de cette maladie complexe et a essayé de donner des directives claires pratiques et actualisées aux lecteurs. On trouvera encore dans ces recommandations l'ensemble détaillé du groupe des experts ayant participé à l'élaboration de ce PNDS, les coordonnées des associations de patients www.ligue-cardiomyopathie.com, celles des Centres de référence pour la cardiomyopathie hypertrophique et enfin celles de tous les Centres de compétence français.

Du fait de la prévalence relativement faible de cette maladie qui justifie d'ailleurs son classement au sein des maladies rares, les niveaux de preuve et le nombre d'études sont aussi relativement restreints. De plus, les données publiées ne sont pas celles des grands essais thérapeutiques avec double insu contre placebo ou avec un groupe contrôle, mais plutôt des études non contrôlées non randomisées et souvent rétrospectives. Certaines de nos recommandations peuvent donc s'appuyer sur l'avis consensuel d'experts et reposent sur l'état actuel des connaissances, elles sont donc amenées à évoluer en fonction des connaissances de cette maladie.

Rappels sur la CMH

La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est une maladie myocardique primitive pouvant revêtir plusieurs aspects cliniques et anatomiques [1, 2]. Son incidence a été estimée inférieure à 0,2 % de la population générale [3].

La CMH est définie comme une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) asymétrique (à prédominance septale), d'origine génétique, s'accompagnant inconstamment d'une obstruction à l'éjection. En fait, dans des condi-

Revues Générales
Cardiomyopathie hypertrophique

tions basales, la plupart des patients n'ont pas d'obstruction ; en revanche, ils peuvent en développer une après une manœuvre de Valsalva ou une extrasystole, lors ou immédiatement au décours d'une épreuve d'effort, ou encore après administration d'un inotrope positif [4]. Toutes les données thérapeutiques actuelles ont tendance à se focaliser sur les patients ayant un obstacle sous-aortique et qui est souvent symptomatique. On exclut du cadre des CMH toutes les affections valvulaires, artérielles systémiques ou les maladies de système pouvant entraîner une augmentation de la masse du ventricule gauche (VG) [4].

Un élément essentiel du bilan est l'étude génétique, car l'origine génétique et le dépistage des apparentés est fondamental dans cette maladie ; c'est pourquoi elle est recommandée par l'HAS. Les formes familiales de CMH représentent en effet plus de 50 % des cas et la maladie est en fait d'origine génétique dans la quasi-totalité des cas, avec une transmission autosomique dominante [5]. Cela justifie une stratégie de dépistage familial cardiologique (ECG et échocardiographie), ou mieux guidé par les résultats d'un test génétique prédictif. Cette démarche doit être réalisée en collaboration avec les généticiens dans des centres spécialisés [6].

Le médecin généraliste a un rôle essentiel dans la surveillance. **Une consultation cardiologique est recommandée au moins une fois par an pour les patients sans symptôme afin de réaliser un électrocardiogramme et une échocardiographie-Doppler.** Les autres examens spécialisés pourront être réalisés en fonction du tableau clinique. Les patients symptomatiques seront suivis en fonction de l'avis du cardiologue et de la réponse au traitement.

En ce qui concerne les sujets jeunes porteurs de mutation et sans signe cardiologique, une surveillance régulière est nécessaire pendant une période estimée entre 1 et 3 ans en fonction de l'évolution de la maladie.

Prise en charge diagnostique et suivi

Concernant les recommandations sur les **actes médicaux** à réaliser, nous donnerons à titre d'exemple dans le ***tableau I*** celles qui concernent le médecin généraliste, le généticien et le cardiologue.

Les examens à réaliser systématiquement sont l'électrocardiogramme et l'échocardiographie-Doppler. Quand il existe un doute sur l'examen échocardiographique ou que cet examen est de qualité insuffisante, il peut être complété par une IRM cardiaque. L'IRM cardiaque est recommandée (indication de classe I) pour les patients ayant une suspicion de forme apicale (parfois méconnue par l'échocardiographie) ; elle peut être utile (indication de classe II) pour les autres phénotypes de CMH [7] (***tableau II***). Enfin, d'autres examens seront programmés en fonction de la situation clinique (VO_2, coronarographie).

Sur le plan biologique, seul le test génétique (***tableau III***) est considéré comme systématique, les autres examens sont réalisés en fonction du contexte clinique (CPK, BNP, pro- BNP, TSH).

Professionnels	Situations particulières
Médecin généraliste	Tous les patients, en coordination avec leur cardiologue et le centre de référence/centre de compétence.
Généticien clinicien	Tous les patients : test génétique et conseil génétique.
Conseiller en génétique	Tout patient. Conseil génétique.
Cardiologue	Consultation annuelle ou plus rapprochée selon l'état clinique pour le suivi et l'adaptation de la stratégie thérapeutique.

Tableau I.

Examens systématiques	Situations particulières
ECG	Tous les ans au moins et selon besoin pour détection des complications.
Echo-Doppler cardiaque	Bilan annuel, parfois davantage selon le contexte (rythme différent chez l'apparenté en dépistage).
ECG d'effort	Bilan initial puis selon les facteurs de risque et le contexte (à répéter tous les 1 à 3 ans)
Holter cardiaque	Bilan initial puis selon les FR et le contexte (à répéter tous les 1 à 3 ans).
Imagerie (IRM, scanner, radiographie du thorax...)	Selon symptômes, ou sur avis spécialisé.

Tableau II.

Examens	Situations particulières
Examens systématiques	
Test génétique	Evaluation initiale Tout premier patient (propositus) d'une famille donnée (identification de la mutation en cause : prérequis du test prédictif chez les apparentés). Autres indications sur avis spécialisé. Acte hors NABM * dont la prise en charge est possible dans le cadre des centres de référence/centres de compétence.

Tableau III : (* NABM : Nomenclature des actes de biologie médicale).

Mort subite

La mort subite est la complication la plus redoutée de cette maladie. Le mécanisme principal retrouvé sur l'interrogation des défibrillateurs déjà implantés montre qu'il s'agit le plus souvent de tachycardie ou de fibrillation ventriculaire. Elle survient chez des patients à haut risque et la recherche de facteurs de risques permet de cerner les patients les plus menacés [8]. Toutefois, le bilan est parfois insuffisant pour prédire/prévenir la mort subite.

1. Facteurs majeurs

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

>>> **L'interrogatoire du patient** à la recherche de **syncope**, particulièrement quand elle survient à l'effort et de façon répétitive, ou bien chez un sujet jeune. Mais la valeur prédictive de la syncope comme signe précurseur d'une mort subite éventuelle est faible.

>>> L'interrogatoire du patient et de la famille à la recherche **d'antécédents de mort** subite prématurées (< 50 ans, surtout si survenue chez un apparenté au premier degré et surtout si ≥ 2 cas).

>>> La réalisation d'un Holter ECG (24 à 48 heures) à la recherche de **tachycardies ventriculaires** (TV) non soutenues (≥ trois complexes à une fréquence supérieure à 120/mn).

>>> La réalisation d'une épreuve d'effort avec recherche d'une réponse anormale de **la pression artérielle lors de l'épreuve d'effort** (sur tapis roulant ou sur un vélo). La réponse est pathologique en cas de réponse tensionnelle plate (PAS max – PAS repos < 20 ou 25 mmHg) ou de survenue d'une hypotension. La valeur prédictive a été montrée chez des patients avant 50 ans.

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

2. Facteurs mineurs

On classe à part les facteurs de risques possibles ou mineurs comme :
– un début des symptômes dès l'enfance,
– la présence d'une ischémie myocardique documentée
– une obstruction sous-aortique isolée ≥ 30 mmHg,
– la découverte d'une mutation dite à haut risque (certaines mutations ou gènes ont été identifiés comme associés à un haut risque de mort subite : certaines mutation de la bêta-myosine comme Arg719Gln et Arg403 Gln, et la plupart des mutations de la troponine T).

3. Bilan d'évaluation

Le bilan d'évaluation du risque rythmique doit donc comporter systématiquement, outre l'échographie cardiaque, un Holter ECG (24 à 48 heures), une épreuve d'effort avec profil tensionnel d'effort. La recherche de potentiels tardifs (ECG-HA) n'a pas d'intérêt. La réalisation d'une stimulation ventriculaire programmée a un intérêt faible et discuté, et n'est donc pas recommandée.

4. Quelle signification simple peut-on retenir pour les facteurs de risques (FR) ?

>>> Le sujet est considéré à **haut risque rythmique** en présence d'au moins deux des FR majeurs et la mortalité annuelle est alors supérieure à 4 %. Cela conduit habituellement à préconiser la pose d'un défibrillateur implantable.

>>> En **présence d'un seul FR majeur,** l'attitude varie selon les experts et certains discutent un défibrillateur. Chaque cas doit être envisagé individuellement.

>>> Le sujet est considéré comme à **faible risque rythmique** s'il ne présente aucun FR majeur. La présence de plusieurs facteurs de risques mineurs est probablement péjorative, mais l'absence d'évaluation de cette situation ne permet pas de conclure de façon définitive et ne permet pas de recommander une conduite particulière. Il n'y a pas traitement à visée antiarythmique à préconiser. Les restrictions sportives et une surveillance annuelle restent indispensables.

Traitements

1. Traitements médicaux

Le traitement médical est à réserver aux patients symptomatiques car, en l'ab-

Revues Générales
Cardiomyopathie hypertrophique

Traitements pharmacologiques (2)	Situations particulières
Bêtabloquants ayant l'AMM dans l'indication "*signes fonctionnels de la CMH obstructive*": propranolol (Avlocardyl) nadolol (Corgard), oxprénolol (Trasicor) pindolol (Visken)	En l'absence de contre-indication: médicament de première intention chez le patient symptomatique (et à discuter au cas par cas si asymptomatique).
AVK	Traitement anticoagulant en cas de fibrillation auriculaire ou de prothèse valvulaire cardiaque.
Vérapamil (Isoptine)	En substitution des bêtabloquants chez les sujets intolérants et pour des indications identiques (indication hors AMM).
Amiodarone (Cordarone)	En complément des bêtabloquants ou pour traiter une arythmie complète par fibrillation auriculaire.
Autres antiarythmiques	Disopyramide (Rythmodan) et cibenzoline (Cipralan, Exacor) parfois utilisés pour réduire les symptômes (notamment la dyspnée et la syncope) et le gradient intraventriculaire.
Furosémide (Lasilix)	Indications limitées à des périodes courtes et chez des patients en insuffisance cardiaque congestive.

Tableau IV.

sence de facteurs de risque rythmique et en l'absence de symptômes, il n'y a pas lieu de traiter ces malades en dehors des restrictions sportives et la poursuite d'une surveillance régulière. En revanche, en présence de symptômes, le traitement fait appel essentiellement aux bêtabloquants et parfois au vérapamil (***tableau IV***).

2. Concernant les dispositifs implantables (*tableau V*)

Nous n'avons pas de données permettant d'établir de recommandation possible pour l'implantation d'un stimulateur cardiaque en dehors d'un trouble de conduction patent [9]. L'implantation d'un défibrillateur est recommandée en prévention secondaire chez tous les sujets ayant fait une mort subite récupérée et chez les patients avec TV soutenues mal tolérées [10]. En prévention primaire, son indication passe par l'évaluation du risque de mort subite qui est essentielle chez les patients ayant une CMH (voir évaluation des facteurs de risques).

3. En ce qui concerne la réduction septale

Elle est réservée aux patients qui restent symptomatiques malgré un traitement optimal. On peut, dans certains cas, opérer ces patients pour réduire l'hypertrophie septale, Une nouvelle méthode de réduction de l'hypertrophie septale est apparue, il s'agit de l'alcoolisation intracoronaire du myocarde septal, qui est une alternative possible à l'intervention chirurgicale, mais il s'agit là d'une technique en évaluation réservée à des Centres hautement spécialisés (***tableau VI***).

4. Activité physique

L'activité physique doit être limitée en présence d'une CMH. Il existe un consensus pour interdire le sport en

Dispositifs médicaux	Situations particulières
Stimulateur séquentiel (pace-maker)	Notamment en cas de BAV, de complication de l'alcoolisation septale ou pour optimiser les traitements bradycardisants, ou parfois en cas d'obstruction chez un patient symptomatique (surtout si contre-indication à la chirurgie et l'alcoolisation coronaire)
Défibrillateur implantable	Chez les patients à haut risque de mort subite ou après arrêt cardiaque récupéré

Tableau V.

Traitements	Situations particulières
Chirurgie cardiaque: Myectomie associée ou non à un geste mitral	Chez les patients très symptomatiques malgré un traitement médical optimal et avec gradient intraventriculaire. Et en cas d'IM organique.
Alcoolisation coronaire	Chez les patients très symptomatiques malgré un traitement médical optimal et avec un gradient important au repos ou à l'effort.

Tableau VI.

compétition afin de réduire le risque de mort subite. Il est nécessaire de dissuader les adolescents de s'orienter vers une carrière sportive.

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

>>> Chez les sujets dits "porteurs sains" c'est-à-dire avec génotype positif mais phénotype négatif, l'autorisation éventuelle de pratiquer un sport en compétition ne pourra être discutée que collégialement.

>>> Concernant l'activité de loisir, les activités sportives intenses (provoquant un essoufflement significatif) et/ou avec phases d'accélération/décélération sont à prohiber (sprint, tennis, musculation). D'autres activités de loisir (la marche et le golf par exemple) peuvent être autorisées, au cas par cas selon le profil de risque du patient.

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

D'autres situations particulières sont envisagées dans le cadre de ces recommandations sur la CMH : insuffisance cardiaque, arythmie, grossesse, prévention d'une endocardite, et seront retrouvées par le lecteur sur le site de l'HAS [11], www.has-sante.fr.

Bibliographie

1 DUBOURG O, ISNARD R, HAGEGE A *et al.* Doppler echocardiography in familial hypertrophic cardiomyopathy : the French Cooperative Study. *Echocardiography*, 1995 ; 12 : 235-241.

2. GOODWIN J. Thirty years of cardiomyopathy. *In :* Baroldi G, Camerini F, Goodwin J, eds. Advances in Cardiomyopathies. Berlin : Springer-Verlag ; 1990 : 1-4.

3. CODD M, SUGRUE D, GERSH B *et al.* Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 1989 ; 80 : 564-572.

4. MARON BJ, MCKENNA WJ, DANIELSON GK *et al.* American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2003 ; 42 : 1687-1713.

5. CHARRON P, KOMAJDA M. Molecular genetics in hypertrophic cardiomyopathy : towards individualized management of the disease. *Expert Rev Mol Diagn*, 2006 ; 6 : 65-78.

6. CHARRON P, ARAD M, ARBUSTINI E *et al.* 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.

7. MOON JC, REED E, SHEPPARD MN *et al.* The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2004 ; 43 : 2 260-2 264.

8. GOLDBERGER JJ, CAIN ME, HOHNLOSER SH *et al.* American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death : a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 2008 ; 118 : 1 497-1 518.

9. EPSTEIN AE, DIMARCO JP, ELLENBOGEN KA *et al.* ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 2008 ; 51 : e1-62.

10. MARON BJ, MARON MS, LESSER JR *et al.* Sudden cardiac arrest in hypertrophic cardiomyopathy in the absence of conventional criteria for high risk status. *Am J Cardiol*, 2008 ; 101 : 544-547.

11. HABIB G, HOEN B, TORNOS P *et al.* Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009) : the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2009 ; 30 : 2 369-2 413.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.