



ROYAUME DU MAROC
Université Mohammed V - Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie
RABAT



Année : 2022

MS18/22

Mémoire de fin d'études

**Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité en
CARDIOLOGIE**

Intitulé :

**Troubles du rythme cardiaque dans la cardiomyopathie hypertrophique
sarcomérique : profil et facteurs prédictifs cliniques et para-cliniques**

Etude à propos de 30 cas et revue de littérature

Expérience du service de rythmologie du centre de cardiologie de
l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V-HMIMV-Rabat

Présenté par :

Docteur Yasmina TAOUFIK BENCHEKROUN

Sous la direction du :

Professeur BOUZELMAT HICHAM

Liste des figures :

Figure 1 : Le pourcentage de chaque sexe	7
Figure 2 : Nombre de patients CMH avec FDRCVx	8
Figure 3 : Symptômes retrouvés chez les patients CMH	9
Figure 4 : Score ESC de risque de mort subite dans la CMH chez nos patients.....	17
Figure 5 : Étiologies des cardiomyopathies hypertrophiques	24
Figure 6 : Protéines (gènes) atteintes dans la CMH.....	24
Figure 7 : ECG : ondes T négatives et profondes en antérieur dans une CMH apicale.....	30
Figure 8 : Classification de MARON suivant la localisation de l'hypertrophie	31
Figure 9 : Coupe échographique PSGA d'un patient ayant une CMH diffuse	32
Figure 10 : Aspect typique de CMH avec un SAM (coupe PSGA, mode TM, passant par la valve mitrale).....	33
Figure 11 : CMH obstructive : vues échographiques apicales 3 cavités cardiaques en télésystole de un de nos patients	34
Figure 12 : Gradient intraventriculaire gauche à 60 mm Hg au repos	34
Figure 13 : Aspects de CMH apicale sans et avec anévrisme apical	35
Figure 14 : Protocole ESC pour l'évaluation et la prise en charge d'une obstruction à l'éjection du VG	39
Figure 15 : Facteurs de risque impliqués dans l'augmentation de l'incidence de la FA selon les recommandations de l'ESC 2020 concernant la FA	48
Figure 16 : Fibrose interstitielle atriale dans la CMH.....	51
Figure 17 : Mesure de la P max et de la PWD à l'ECG.....	52
Figure 18 : Coupes en IRMc d'un patient CMH montrant différentes localisations du RT	58
Figure 19 : Illustration des différents paramètres : électriques, échographiques et à l'IRM ...	59
Figure 20 : patient CMH présentant un QTc allongé.....	66
Figure 21 : schéma établi par l'ESC regroupant les indications pour l'implantation de DAI dans la CMH.....	87
Figure 22 : recommandations américaines de l'ACC/AHA 2020 pour la sélection des patients pour implantation de DAI	89

Figure 23 : Différentes causes cardiologiques de mort subite chez les athlètes selon Finochiarro
G Circulation 2021 92

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Recommandations ESC concernant l'ECG et l'Holter ECG dans la CMH.....	29
Tableau 2 : Aspects échocardiographiques évoquant des étiologies spécifiques de CMH non sarcomériques :.....	37
Tableau 3 : Recommandations ESC concernant l'IRM cardiaque dans l'évaluation de la CMH	41
Tableau 4 : Recommandations ESC concernant l'Holter ECG des 48h pour l'exploration de la syncope et des palpitations.....	42
Tableau 5 : Prévalence de la FA dans la CMH	47
Tableau 6 : Tableau révélant les mesures du diamètre et du volume de l'OG chez les patients CMH avec FAP en comparaison avec les patients CMH sans FAP :	54
Tableau 7 : Tableau regroupant les résultats des différentes études ayant étudié différents paramètres prédictifs de la survenue de la FA dans la CMH:.....	56
Tableau 8 : Comparaison de la structure et de la fonction de l'OG chez les patients CMH avec et sans FA :	57
Tableau 9 : Incidence des ESSV selon les enregistrements Holter chez les patients CMH avec et sans événements cardio-vasculaires :	61
Tableau 10 : Incidence des ESSV selon les enregistrements Holter chez les patients CMH avec et sans événements cardio-vasculaires :	62
Tableau 11 : Incidence des TVNS selon l'âge dans une population CMH.....	64
Tableau 12 : Différents aspects de fragmentation des complexes QRS.....	65
Tableau 13 : Sensibilité et spécificité des paramètres : fragmentation des QRS et QTc allongé dans la prédiction de la survenue des TV et/ou MS dans la CMH.....	67
Tableau 14 : Incidence des accidents thromboemboliques chez les patients CMH en FA selon différentes études:	72
Tableau 15 : recommandations ESC de la prise en charge de FA dans la CMH :.....	81

Tableau 16 : options thérapeutiques des anti-arythmiques utilisés chez les patients CMH avec FA selon les recommandations américaines ACC/AHA 2020 :	82
Tableau 17 : Recommandations de l'ESC 2014 pour la prévention de la mort.....	85

Sommaire :

INTRODUCTION :	1
Matériels et méthodes :	3
1-Présentation de l'étude :	3
2-Objectifs de l'étude :	3
3-Recueil des données :	3
4-Critères d'inclusion :	4
5-Critères d'exclusion :	4
6-Sources des données :	4
7-Analyse des résultats :	4
8-Données analysées :	5
9-Stratification du risque de mort subite :	6
10-Suivi des patients :	6
RESULTATS :	7
I -Analyse des observations des patients :	7
1-Caractéristiques générales des patients :	7
1-1 Nombre des patients :	7
1-2 Répartition des patients selon l'âge et le sexe :	7
1-3 Antécédents médicaux pertinents :	8
1-4 Les FDRCVx :	8
1-5 Les symptômes :	9
2- Données para-cliniques recueillies des patients :	10
2-1 Données électriques : ECG et HOLTER ECG : correspond à la partie suivante : Profil rythmique des patients CMH dans notre série	10

2-2 Quelques données échocardiographiques spécifiques dans l'étude de la CMH sarcomérique :	10
2-3 Données à l'IRM cardiaque en rapport avec notre sujet d'étude :.....	12
II-Profil rythmique des patients CMH de notre série :.....	13
1)-Caractéristiques électriques à l'ECG :.....	13
2)-.....	Erreur ! Signet non défini.
2-1 Caractéristiques électriques à l'holter ECG des 24 ou 48h réalisé durant l'étude :	14
3)- Caractéristiques de la FA chez les patients CMH de notre étude : terrain et facteurs prédictifs de survenue de FA :.....	16
4)- Score de risque de survenue de mort subite dans les 5 ans concernant la CMH selon l'ESC :.....	17
5)- Prise en charge thérapeutique des troubles de rythme supra-ventriculaires :.....	18
5-1) La fibrillation auriculaire :.....	18
5-2) - TDR supra-ventriculaires :.....	19
6) Prise en charge des autres troubles du rythme ventriculaires :.....	19
7) Implantation du DAI :.....	19
III- Limitations de l'étude :.....	20
DISCUSSION :	22
I-Généralités sur la cardiomyopathie hypertrophique :.....	22
1-Définition [3] :	22
2-Epidémiologie :.....	22
3-Etiologies [3] :.....	23
4-Physiopathologie :.....	24
5-Diagnostic clinique et imagerie :	26

A-Interrogatoire et Signes fonctionnels :	27
B-Examen clinique :	28
C-Examens para-cliniques :	28
C-1-Eléctrocardiogramme :	28
C-2-Échocardiographie doppler transthoracique :	30
D-Mesure de l'épaisseur maximale de la paroi VG :	31
E-Évaluation de la répartition et de l'importance de l'HVG	31
F-Recherche d'anomalies mitrales :	32
G-Localisation et quantification de l'obstacle intra-VG :	33
H-Recherche d'anomalies apicales du VG :	35
I-Évaluation de la fonction systolique VG :	35
J-Évaluation de la fonction diastolique et de l'élévation des pressions de remplissage VG :	36
K-La dilatation de l'oreillette gauche :	36
L-Intérêt dans le diagnostic différentiel :	37
M-Évaluation pronostique :	38
M-1-Echocardiographie d'effort :	38
M-2-Echocardiographie de contraste :	39
M-3-Epreuve d'effort :	39
M-4-IRM CARDIAQUE :	40
M-5-L'HOLTER ECG : enregistrement ambulatoire :	41
M-6-Coronarographie [3] :	42
M-7-Tests génétiques [3] :	42
M-8-Tests biologiques [3] :	43

6- Evolution de la maladie :	43
IV- Troubles de rythmes dans la CMH :	43
1)- Physiopathologie des arythmies auriculaires et ventriculaires :	44
2)- TDR supra-ventriculaires :	45
2-1) La fibrillation auriculaire :	45
A - Définition et classification :	45
B - Incidence et prévalence de la FA dans la CMH :	46
C- Profil clinique de la FA :	47
D- Les facteurs de risque impliqués dans l'augmentation de l'incidence de la FA au cours de la CMH :	48
1-Le terrain :	49
1-a- L'âge :	49
1-b- Le sexe :	49
1-c- la classe fonctionnelle de la dyspnée :	49
2-Paramètres électriques prédictifs de la survenue de la FA dans la CMH :	50
2-a-Genèse de la FA :	50
2-b-ECG :	51
2-c-Holter ECG ou interrogation de device :	52
3-Paramètres et mesures de l'oreillette gauche prédictifs de la survenue de la FA :	53
A l'ETT :	53
3-a- Volume de l'OG :	53
3-b- Le diamètre antéro-postérieur de l'OG :	54
3-c-Fonction de l'oreillette gauche :	56
B- A L'IRM CARDIAQUE :	57

1-Etude anatomique et fonctionnelle de l'OG :	57
2-Etude du rehaussement tardif :	58
2-Autres paramètres prédictifs de survenue de FA dans la CMH :	59
a-Biologiques : Troponines cardiaques et BNP	59
b-L'atteinte ischémique dans la CMH et la FA :	60
2-2) Les autres troubles de rythme supra-ventriculaires:	60
2-3) - Syndrome de Wolf Parkinson White dans la CMH :	61
3) Les troubles de rythme ventriculaires :	62
4)L'Age :	64
5)ECG :	65
6-ETT :	67
7-IRM :	68
8-Autres facteurs :	68
9-Les manifestations cliniques et les complications en rapport avec les différents troubles de rythme au cours de la CMH :	69
a-Symptômes liés aux TDR cardiaques : non spécifiques de la CMH.....	69
b-Complications des TDR :	70
b-1 : Emboliques :	70
b-2 : Insuffisance cardiaque :	72
b-3 : La mort subite :	73
1-La syncope inexplicée :	74
2-L'hypertrophie ventriculaire gauche :	74
3-La TVNS :	75
4-L'histoire familiale de mort subite :	75

5-La réponse anormale de la tension artérielle à l'exercice :.....	76
6- L'Age :.....	76
7-Le diamètre de l'OG :.....	76
8-L'obstruction de la CCVG :.....	76
Conclusion :.....	94
Résumé.....	96
REFERENCES :.....	100

INTRODUCTION :

La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est un groupe hétérogène de cardiomyopathies d'origine génétique dites sarcomériques (familiales ou primitives) et ou non génétique dites non sarcomériques (non familiales ou secondaires) d'étiologies variables ou de cause inconnue ; et dont le point en commun est l'existence d'une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) définie par une épaisseur pariétale du VG ≥ 15 mm (ou ≥ 13 mm chez les patients ayant des apparentés atteints de CMH) en absence des conditions de charge anormales.

L'entité de la CMH correspond à des mécanismes physiopathologiques très différents. Le processus le plus fréquent est l'hypertrophie des cardiomyocytes retrouvée dans la CMH sarcomérique qui représente à elle seule 40 à 60% des cas des CMH, et qui est liée à une mutation hétérozygote sur un gène qui code pour les protéines du sarcomère. Il s'agit d'une maladie génétique autosomique dominante.

Nous nous intéresserons dans notre travail, aux CMH sarcomériques, entité décrite par Donald Teare pour la première fois en 1958. La prévalence de celles-ci est estimée de 1/500 à 1/200 adultes suivant les séries soit 0,2 % des CMH avec très probablement une sous-estimation de la prévalence. C'est la plus fréquente des cardiopathies héréditaires [1].

Le pronostic de la CMH est essentiellement lié au risque rythmique et à la survenue de la mort subite.

La mort subite d'origine cardiaque (MSC) peut même révéler la CMH. Elle concerne surtout le sujet jeune et l'athlète de compétition. Elle constitue une indication formelle à l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable lorsqu'elle est récupérée (prévention secondaire). Il est actuellement admis que la MSC dans la CMH est liée à la survenue d'arythmies ventriculaires, même si ce n'est toujours pas prouvé.

La stratification du risque de MSC doit être systématique lors de la prise en charge initiale de la maladie, dès sa découverte, et répétée devant l'apparition ou la modification de ses facteurs de risque bien établis par les sociétés savantes ESC (2014) et/ou ACC/AHA (2011 puis 2020) afin de poser l'indication d'implantation de DAI en prévention primaire. Le traitement

pharmacologique (bétabloquant, verapamil, amiodarone, disopyramide) n'a pas prouvé d'effet préventif de la MSC.

Les différentes études et cohortes qui se sont intéressées à l'histoire naturelle des patients atteints de CMH ont constaté que ces patients sont à risque élevé de troubles de rythme auriculaires et ventriculaires qui mettent en jeu le pronostic et augmentent la morbidité et la mortalité de cette maladie [2].

De ce fait le diagnostic et le dépistage de ces troubles de rythme, qui peuvent marquer l'évolution de la CMH, doivent être faits scrupuleusement selon les recommandations disponibles intéressant cette pathologie.

Cette revue de littérature décrit la compréhension actuelle de la physiopathologie, des facteurs de risque de la survenue des arythmies auriculaires et ventriculaires et de la mort subite dans la CMH ainsi que les implications thérapeutiques.

MATERIELS ET METHODES :

1-Présentation de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, menée sur une période de 4 ans et demi, qui s'étale de juillet 2017 à décembre 2021. Nous avons inclus dans cette étude tous les patients suivis au service de rythmologie du centre de cardiologie de l'HMIMV de Rabat atteints de cardiomyopathie hypertrophique. Nous avons pu recueillir 30 patients diagnostiqués CMH.

2-Objectifs de l'étude :

Décrire le profil rythmique des patients porteurs de CMH ;

Décrire les facteurs prédictifs cliniques et paracliniques dans la survenue des troubles de rythme dans la CMH ;

Calculer le risque de MSC selon score ESC ;

Intérêt thérapeutique : connaître les avancées thérapeutiques y compris le DAI ;

Autres thérapeutiques : AOD ou AVK indépendamment du score de CHA2DS2-VASc ^[L]_[SEP].

Intérêt Pronostique : Améliorer le pronostic des patients et réduire la morbi-mortalité liée à la maladie.

3-Recueil des données :

Une fiche d'exploitation a été établie et a inclus les malades atteints de CMH suivis en consultation de rythmologie, qui ont été déjà hospitalisés dans le même service durant cette période et dont les dossiers étaient exploitables.

4-Critères d'inclusion :

Tous les patients adultes, hommes et femmes, connus porteurs de CMH sarcomérique ou chez qui la maladie était diagnostiquée de novo ont été inclus :

- Patients ≥ 15 ans avec
- Une CMH définie en échocardiographie par une épaisseur pariétale du VG ≥ 15 mm (≥ 13 mm si ATCD familial de CMH).

5-Critères d'exclusion :

- Age < 15 ans
- Rétrécissement aortique serré (surface de l'orifice aortique < 1 cm²)
- Anomalie sous-valvulaire aortique augmentant la post-charge du VG.
- Une HTA sévère, ou non contrôlée.

=>Ces critères permettent d'éliminer les formes infantiles et les principaux diagnostics différentiels de la CMH faisant partie de la définition de la CMH élaborée par les recommandations de l'ESC de 2014.

N.B: Les contre-indications classiques de l'IRM : Pacemaker, DAI ; puis les troubles du rythme non traités, ne permettant pas d'obtenir des images interprétables concernant la réalisation de l'IRM cardiaque : ces patients n'ont pas pu bénéficier d'IRM cardiaque mais n'ont pas été exclus de notre étude.

6-Sources des données :

Les données ont été recueillies de façon rétrospective (de Juillet 2017 à Décembre 2021) à partir des dossiers médicaux des patients inclus.

7-Analyse des résultats :

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel Logiciel Excel et SPSS.

8-Données analysées :

Nous avons étudié différentes données, en remplissant la fiche d'exploitation pré-établie, comportant les données suivantes recueillies à plusieurs temps :

=> A l'interrogatoire :

- Âge, sexe, FDRCVx
- Antécédents familiaux : notion de CMH connue ou de MS dans la famille ;
- Antécédents personnels de MS récupérée, de FV ou de TV soutenue ;

=> Signes fonctionnels (symptômes) : syncope récente inexplicée, palpitations, dyspnée d'effort

=> Signes physiques (à l'examen clinique)

=> Electriques (plusieurs enregistrements ECG de surface des 12 dérivations, Holter ECG de 24h et 48h) afin de décrire le profil rythmique au cours de la CMH.

=> Les paramètres échocardiographiques (de repos et d'effort / les appareils échocardiographiques utilisés étaient soit un Vivid 7 ou Vivid E9, GE Healthcare, système d'analyse EchoPac, GE Healthcare) ainsi que ceux recueillis à l'IRMc (pour certains patients) étaient rassemblés pour analyser et établir leur valeur prédictive dans la survenue des troubles de rythme.

9-Stratification du risque de mort subite :

Le calcul de ce score est possible en ligne sur le site de l'ESC : (<http://www.doc2do.com/hcm/webHCM.html>)

Ce score ne doit pas être appliqué lorsque l'espérance de vie est inférieure à un an, chez l'enfant, chez l'athlète de compétition, et chez les patients ayant une CMH non sarcomérique (ce qui n'est pas l'objet de notre étude).

10-Suivi des patients :

Le suivi des patients était fait cliniquement accompagné par un ECG des 12 dérivations et une ETT tous les 12 à 24 mois (à la recherche de symptômes de novo ou de complications) ou plus précocement en cas d'apparition de nouveaux symptômes d'origine cardiaque.

Un Holter ECG de 24-48h tous les 12 mois (tous les 6mois en cas d'OG dilatée) et bien évidemment en cas d'événement éventuel à la recherche d'arythmies atriales ou ventriculaires.

D'autres examens complémentaires étaient réalisés au cas par cas selon chaque contexte .

Tous les pacemakers et défibrillateurs étaient interrogés par un rythmologue senior référent du service de rythmologie, tous les 6 à 12 mois ou si événement récent.

RESULTATS :

1-Analyse des observations des patients :

1-1.Caractéristiques générales des patients :

Nombre des patients :

L'étude a porté sur un nombre de 30 patients atteints CMH sarcomérique chez qui ce diagnostic a été établi à des périodes variables (ceux qui avaient le diagnostic connu au moment de l'étude et ceux qui ont été diagnostiqués de novo durant cette période d'étude).

Ils ont été suivis sur une période de 4 ans et demi.

Répartition des patients selon l'âge et le sexe :

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 46 ± 29 ans : le patient le plus jeune avait 17 ans et le plus âgé avait 75 ans.

Il s'agit de 22 hommes (73%) et de 8 femmes (27%).

Le sexe ratio est de 2,7 (M/F :2,7)

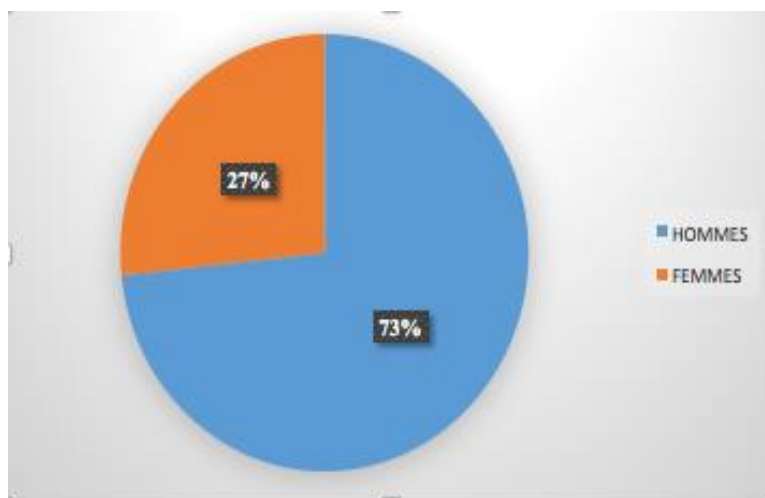


Figure 1 : Le pourcentage de chaque sexe

Antécédents médicaux pertinents :

Les antécédents pertinents en rapport avec la pathologie retrouvés dans notre série sont les suivants :

- Un seul patient avait des antécédents lourds de CMH dans sa famille, et a été diagnostiqué grâce au dépistage familial systématique :
 - ⇒ Décès (mort subite) de sa sœur à un âge de 45 ans connue atteinte de CMH.
 - ⇒ Deux frères diagnostiqués porteurs de CMH sarcomérique.
 - ⇒ Mort subite du père sans cause connue à un âge jeune (50 ans).
- Notion de transplantation cardiaque chez le père d'un patient pour une cardiomyopathie sévère non documentée à un âge jeune de 45 ans.

Les FDRCVx :

Les FDRCVx classiques étaient retrouvés chez nos patients.

Une coronarographie a été réalisée chez tout patient avec plusieurs FDRCVx ou présentant une douleur thoracique ou une dysfonction VG sévère afin d'éliminer une cardiopathie ischémique.

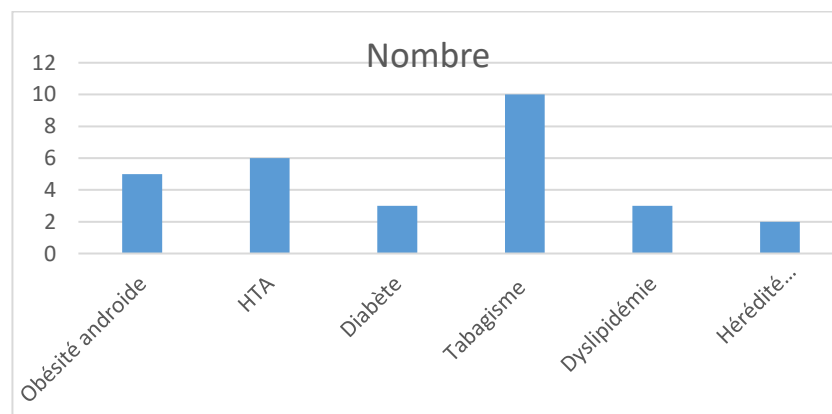


Figure 2 : Nombre de patients CMH avec FDRCVx

Les symptômes :

Les symptômes retrouvés étaient les suivants, retrouvés de façon variable (isolée ou associée) chez chaque patient. Ils ont constitué le motif de consultation et/ ou d'hospitalisation. Leur exploration cardiologique a conduit au diagnostic de CMH :

- Les douleurs thoraciques : souvent un angor classe II ou III de la CCS ou des précordialgies atypiques à l'effort ou au repos (nb=7, 23%).
- Une dyspnée d'effort stade II ou III de la NYHA (nb= 18, 60%).
- Des palpitations à début et à fins brusques à l'effort et au repos (nb=22, 73%).
- Un épisode ou plusieurs épisodes de lipothymies/ syncopes de sémiologie cardiologique, après avoir éliminé les autres causes de syncopes : neurologiques, vasovagales... (nb=12, 40%).
- Un seul patient était complètement asymptomatique, il a été diagnostiqué grâce au dépistage familial systématique (nb=1, 3%).

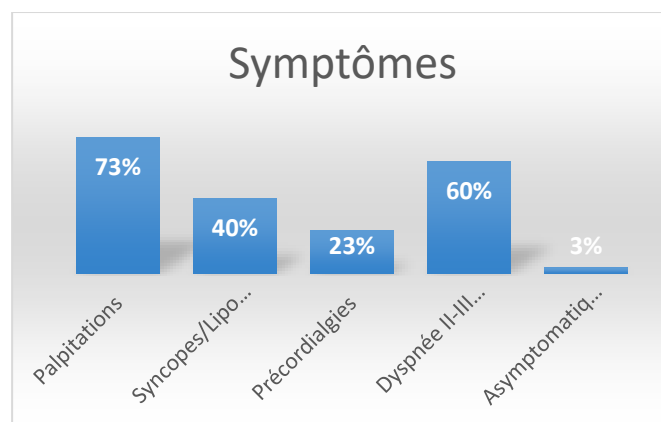


Figure 3 : Symptômes retrouvés chez les patients CMH

1-2. Données para-cliniques recueillies des patients :

2-1 Données électriques : ECG et HOLTER ECG : correspond à la partie suivante : Profil rythmique des patients CMH dans notre série

2-2 Quelques données échocardiographiques spécifiques dans l'étude de la CMH sarcomérique :

	Patients sans FA	Patients avec FA
Mesures du VG :	15+/-8 mm	15+/-8 mm
Epaisseur pariétale maximale moyenne du VG (en mm) :	35 mm (1 seule patiente) >=1,3	>=1,3
Epaisseur maximale retrouvée (en mm) :	90% types II et III 45+/-7 mm	90% types II et III 45+/-7 mm
Symétrie de l'HVG : rapport SIV/PP		
Classification Marron (type)		
DTDVG (mm)		
Fonction systolique du VG : FEVG	64% +/- 10	64% +/- 10
SLG moyen :	-9,2% +/- 7	-9,2% +/- 7
Fonction diastolique du VG (profil mitral) :	Dysfonction diastolique de type III	trouble de relaxation diastolique (difficile à évaluer)
Mesures de l'OG :	38 +/- 3 mm	44 +/- 5 mm
Diamètre antéro-postérieur (mm)	40 +/- 15 ml 34 +/- 18 ml	50 +/- 15 ml 40 +/- 11ml
Volume (ml)		
Volume indexé (ml/m2sc)		
Anomalies anatomiques de l'appareil mitral : des piliers, des valves, muscles papillaires....	10% des patients avaient une hypertrophie des piliers antéro-latéral et postéro-médian	Absence d'anomalies particulières

Etude du remplissage du VG : Ap-Am>30 msec , E/e'> 14, volume OG>34 ml/m2 SC , Vmax de l'IT>2,8 m/sec	11% des patients avaient des PRVG de base élevés	Difficile à évaluer avec la FA
Gradient maximal intra-ventriculaire et sa localisation (au doppler continu) : SAM (mouvement antérieur de la valve mitrale)	Médio-ventriculaire 11+/- 5 mmgh (<30mmgh) 2 patients avaient un SAM incomplet (non obstructif)	Médio-ventriculaire 15+/- 3 mmgh (<30mmgh) absence de SAM
PAPs (mmgh) au repos	18+/- 4 mmgh	18+/- 4 mmgh
IM systolique	Grade I-II	Grade I-II
Troubles de la cinétique segmentaire	Hypokinésie de la paroi septale et inférieure chez une patiente=> coronarographie : absence de lésions coronaires significatives	Pas de troubles faisant suspecter une cardiopathie ischémique
Hypertrophie du ventricule droit	Absence d'HVD	Absence d'HVD
Anévrisme apical du VG	Absence d'anévrisme	Absence d'anévrisme

N.B : Les données d'ETT sont celles qui ont été recueillies lors du diagnostic de la CMH chez les patients.

2-3 Données à l'IRM cardiaque en rapport avec notre sujet d'étude :

N.B : Les données de l'IRM cardiaque que nous avons pu recueillir étaient celles de 20 patients (soit 67% des patients de notre série)

Données et paramètres étudiés	Valeurs	%
Nb de patients avec IRM cardiaque dans la série	20 patients	67% des patients
Volume maximal de l'OG en moyenne (ml/m ² SC)	Avec FA : 65+/- 17 Sans FA : 47+/- 20	
Epaisseur maximale en moyenne (mm)	20,2	Epaisseur maximale retrouvée : 35 mm
Parois où prédomine l'hypertrophie	Septale : Inférieure : Apicale :	60% 15% 6%
Rehaussement tardif (RT) de type non ischémique	Présent : Absent :	85% des patients (dont 31% avaient de la FA) 15% des patients
Localisation du RT (parois myocardiques) :	Septale : Inférieure : Médio-ventriculaire : Apicale :	45% des RT 25% des RT 10% des RT 5% des RT

2-Profil rythmique des patients CMH de notre série :

2-1. Caractéristiques électriques à l'ECG :

Caractéristiques	Nombre de patients (30 patients)
ECG normal (n, %)	2 (6%)
Fréquence cardiaque (bpm)	65,5+/- 15
HVG (Sokolow, Cornell)	20 (66,66%)
Durée de l'onde P sinusale (≥ 200 ms) (n, %)	4 (15%)
Fibrillation auriculaire (n, %)	6 (20%)
ESV (n, %)	7 (23%)
Complexes QRS de durée prolongée (≥ 120 ms)	2 (6,6%)
Complexes QRS fragmentés (n, %)	2 (6,6%)
Intervalle QTc allongé ≥ 440 ms (n, %)	4 (13,33%)
BBG complet (n, %)	1 (3,3%)
Troubles de repolarisation (anomalies de l'onde T, segment ST) (n, %)	10 (33%)
Onde Q de nécrose (n, %)	0
Aspect de pré-excitation	0

2-2 Caractéristiques électriques à l'holter ECG des 24 ou 48h réalisé durant l'étude :

Caractéristiques électriques et événements	Résultats : valeur/nombre d'événements	Nombre des patients et prévalence dans notre série d'étude
Fréquence cardiaque : (bpm)	129,5+/- 33 bpm	
Maximale	46,25 +/- 7 bpm	
Minimale	60,40 +/-11 bpm	
Moyenne		
Battements en tachycardie sinusale (bpm)	170+/- 10 bpm	
Battements en bradycardie sinusale (bpm)	45 +/- 5 bpm	
QTc allongé \geq 440ms	473+/- 33 ms	4 (13,33%)
Pause la plus longue (diurne et nocturne) en msec	2 sec +/- 0,5	2 (6,66%)
FA au rythme de base		6 (20%)
FA paroxystique (durée \geq 30msec)	Nb d'épisodes enregistrés : 1,8+/-1,2	5 (16%)
TSVNS	Nb d'épisodes enregistrés : 5 +/- 2	6 (20%)
ESSV	Nb des ESSV isolées : Maximal = 477 +/- 110 (0.6% des battements totaux) Morphologie : Monomorphes : 95% des ESSV Polymorphes : 5% des ESSV	27 (90%) 9 (30%) 1 (3,33%) 7 (23%)

	Nb des couplets/doublets : Nb des triplets : 1 Nb de bigéminisme : 11	
ESV	Nombre des ESV seules : 163 +/- 17 (0,22% des battements totaux) Morphologie : Monomorphes : 95% des ESV Polymorphes : 5% des ESV Couplets/doublets : Bigéminisme : Trigéminisme : Couplage : long sans phénomène de R/T	23 (76%) 4 (13%) 3 (10%) 2 (6,66%) 1 (3,33%)
TVNS	4 épisodes sur le même holter chez une patiente	1 (3,33%)
Aspect de pré-excitation	0	0
Troubles de la conduction de haut degré	0	0

N.B : Ces données sont celles recueillies des holters ECG réalisés lors du bilan initial systématique de la prise en charge de la maladie, ainsi que ceux réalisés au cours du suivi des patients ou indiqués devant l'apparition de nouveaux symptômes (palpitations, syncope, fatigabilité....) afin d'augmenter la sensibilité des résultats concernant la fréquence de survenue des différents troubles de rythme et essentiellement de la FA chez nos patients atteints de CMH.

2-3. Caractéristiques de la FA chez les patients CMH de notre étude : terrain et facteurs prédictifs de survenue de FA :

Paramètres étudiés	Résultats :
Nombre de patients avec : FA permanente connue : FA paroxystique : FA permanente de novo :	6 patients (20%) 5 patients (16%) 2 patients (6,66%)
Pourcentage selon le sexe :	40% femmes
Manifestations cliniques chez les patients avec FA : Palpitations : Syncope : Précordialgies : Dyspnée II-III de la NYHA : Classe EHRA :	90 % des patients 20 % des patients 5 % des patients 15 % des patients 80% classe II
Complications thromboemboliques en rapport avec la FA (AVCI, AIT, embolies périphériques...) :	Aucune
Paramètres ECG chez les patients ayant présenté la PAF ou la FA de novo : Initialement en rythme régulier sinusal	P max > 135msec PWD > 53 ms
Paramètres à l'ETT chez les patients avec FA concernant l'OG : Diamètre antéro-postérieur : Volume : Volume indexé :	44 +/- 5 mm 50 +/- 15 ml 40 +/- 11ml
Volume maximal de l'OG en moyenne (ml/m ² SC) à l'IRM cardiaque	65+/- 17
RT chez les patients avec FA	31% des RT
Localisation du RT	55% parois septale et inférieure 10% insertion VG-VD

2-4. Score de risque de survenue de mort subite dans les 5 ans concernant la CMH selon l'ESC :

En prévention secondaire :

Dans notre série, aucun patient n'a été implémenté d'un DAI devant une indication formelle pour la prévention secondaire (mort subite récupérée ou TV soutenues).

En prévention primaire :

=> **Evaluation du risque de mort subite dans la CMH chez nos patients :**

Ce risque était réparti comme suivant :

Risque **faible** = 22 patients (moyenne de 73,33 %)

Risque **intermédiaire** = 3 patients (moyenne de 10%)

Risque **élevé** = 5 patients (une moyenne de 16,67% des patients)

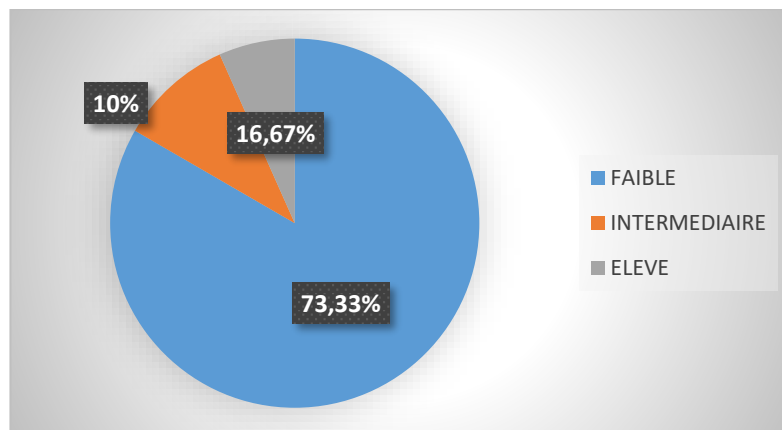


Figure 4 : Score ESC de risque de mort subite dans la CMH chez nos patients

=> Cette évaluation de risque est répétée tous les 1 à 2 ans chez les patients à risque qui n'ont pas bénéficié d'un DAI.

2-5. Prise en charge thérapeutique des troubles de rythme supra-ventriculaires :

La fibrillation auriculaire :

Différentes thérapeutiques	FA permanente/ Paroxystique
Molécules bradycardisantes et anti-arythmiques (en respectant les contre-indications au cours de la CMH) : Inhibiteurs calciques (verapamil, diltiazem) Béta-bloquants (propranolol, carvedilol, bisoprolol) Flécaïnide Amiodarone Digoxine	5 % 78 % 2 % 20 % 0 %
Anticoagulation : AVK : Acénocoumarol (INR cible=2-3) AOD : Rivaroxaban, dabigatran, apixaban	85% 1%
Maintien/ contrôle du rythme sinusal : Cardioversion électrique (CEE) Pharmacologique : amiodarone	38% 23%

N.B : Par ailleurs, les patients avec FA et insuffisance cardiaque (systolique et/ou diastolique) ont reçu de la thérapeutique de l'insuffisance cardiaque selon sa classification et sa présentation aiguë ou chronique (diurétiques, IEC/ARA2, bêta-bloquants, sacubitril/valsartan...) avec beaucoup de précaution.

TDR supra-ventriculaires :

- Flutter auriculaire : répond aux mêmes principes thérapeutiques que ceux de la FA.
- ESSV et autres : répondent aux principes thérapeutiques classiques concernant ces troubles de rythme.

2-6. Prise en charge des autres troubles du rythme ventriculaires :

-Les ESV ont été prises en charge selon les mêmes principes thérapeutiques classiques concernant ces troubles de rythme.

-Les TVNS font partie du score de risque de mort subite, et ont pu conduire lorsque ce score était supérieur à 6% à l'implantation de

DAI.

-Les TV soutenues font appel aussi aux conduites à tenir classiques selon la tolérance clinique et surtout hémodynamique (béta-bloquants, amiodarone, CEE...), et constituent aussi un des facteurs majeurs pour poser l'indication de DAI dans la CMH : aucun patient n'a présenté d'épisodes de TV. Une EEP et une ablation peuvent être aussi considérées.

(Nous n'allons pas les détailler car ce n'est pas le sujet de notre étude).

2-7. Implantation du DAI :

Dans notre série d'étude, cinq patients porteurs de CMH avaient un score de risque de MS élevé calculé selon le score de risque en ligne de l'ESC et avaient donc une indication à l'implantation du DAI :

Patients implantés de DAI	Score de risque de mort subite de l'ESC (et facteurs de risque majeurs)	Type de prévention	Type de DAI : mono ou double chambres	EVOLUTION : Suites post-procédurales nombre de chocs délivrés par le DAI sur la période de suivi:
1 : une patiente	9% (HVG massive)	Primaire	Double	Bonnes suites, aucun choc
2 : un patient	6,7% (TVNS +++)	Primaire	Mono	Suites simples, 1 seul choc
3 : un patient	6,89% (syncope+TVNS)	Primaire	Mono	Bonnes suites, aucun choc
4 : un patient	7,35% (MS frère CMH +sœur CMH)	Primaire	Double	Bonnes suites, aucun choc
5 :un patient	6,15% (HVG massive+ syncopes)	Primaire	Double	Bonnes suites, aucun choc

2-8. Limitations de l'étude :

Comme dans la plupart des études menées sur les troubles de rythme, la principale limite de ce sujet de travail est la sous détection et sous estimation probablement des épisodes des différents troubles de rythme et principalement de la FA, qui peuvent être asymptomatiques.

Durant le suivi des patients, plusieurs n'ont pas répondu à l'indication des holters ECG de contrôle comme l'indique les recommandations de l'ESC, ce qui pourrait sous estimer l'incidence et la prévalence des troubles de rythme dans l'histoire naturelle des patients de notre série d'étude.

Par ailleurs, pour des raisons différentes, l'IRM cardiaque n'a été réalisée que chez 20 patients soit 67% des patients de notre étude.

DISCUSSION :

A-Généralités sur la cardiomyopathie hypertrophique :

A-1 Définition [3] :

Dans ses dernières recommandations concernant la CMH en 2014, l'ESC a défini la CMH comme étant un groupe hétérogène de cardiomyopathies caractérisées par des anomalies structurales et fonctionnelles du myocarde ventriculaire qui ne sont pas expliquées par une coronaropathie limitant le flux ou par des anomalies des conditions de charge. Ces désordres peuvent entraîner des cardiomyopathies hypertrophiques primitives ; où le cœur est le seul organe impliqué et les formes secondaires ; où la cardiomyopathie est la manifestation d'un désordre systémique et donc est associée à des manifestations extra-cardiaques. Elles sont ensuite classées en génétiques/familiales et non génétiques/non familiales.

En pratique, la CMH est définie par la présence d'une augmentation de l'épaisseur pariétale du VG qui ne peut être expliquée par des anomalies des conditions de charge c'est-à-dire en l'absence d'HTA sévère, de sténose aortique ou autre anomalie.

Cette HVG est définie par consensus, par une épaisseur télé-diastolique de la paroi du VG \geq à 15mm d'au moins un seul segment du myocarde, chez les patients sans antécédent familial de CMH, et \geq 13mm chez les patients ayant des apparentés porteurs de CMH ; et ce soit à l'ETT, au scanner ou à l'IRM cardiaque.

Cette définition s'applique aussi bien pour l'adulte et l'enfant et ne fait aucune distinction concernant l'étiologie de l'atteinte myocardique.

A-2 Epidémiologie :

L'étiologie la plus fréquente de CMH est représentée par les CMH d'origine **sarcomérique** qui est le sujet de notre étude. C'est la plus fréquente des maladies monogéniques cardiaques. Sa répartition dans le monde est homogène sans prédominance particulière ni ethnique ni géographique.

La prévalence de celles-ci est estimée de 1/500 à 1/200 adultes suivant les séries (soit 0,2%) [1].

A-3 Etiologies [3] :

Les causes de la CMH sont principalement d'origine génétique : dans 40 à 60% des cas, elle est en rapport avec une mutation sur un gène codant pour les protéines du sarcomère : la CMH est alors dite "**sarcomérique**" : il s'agit d'une MAD impliquant une quinzaine de gènes, dont les plus fréquents sont le gène MYBPC3 codant la protéine C cardiaque et le gène MYH7 codant la chaîne lourde bêta de la myosine. Mais dans environ 10 % des cas chez l'adulte et environ 25% chez l'enfant, la CMH est une maladie génétique **non sarcomérique**. Chez l'adulte il s'agit principalement de maladies métaboliques, de maladies neurodégénératives ou de pathologies infiltratives telle que l'amylose.

D'autres causes de CMH **non sarcomérique** telles que les anomalies de stockage du glycogène (la maladie de Pompe et la maladie de Danon) ou encore les syndromes génétiques (syndrome de Noonan, syndrome de Costello, syndrome de Leopard) sont plutôt responsables de CMH dans la population pédiatrique.

Dans les cas restants (25 à 30% chez l'adulte), la cause de la CMH est inconnue, souvent familiale, sans que la mutation ne puisse être identifiée.

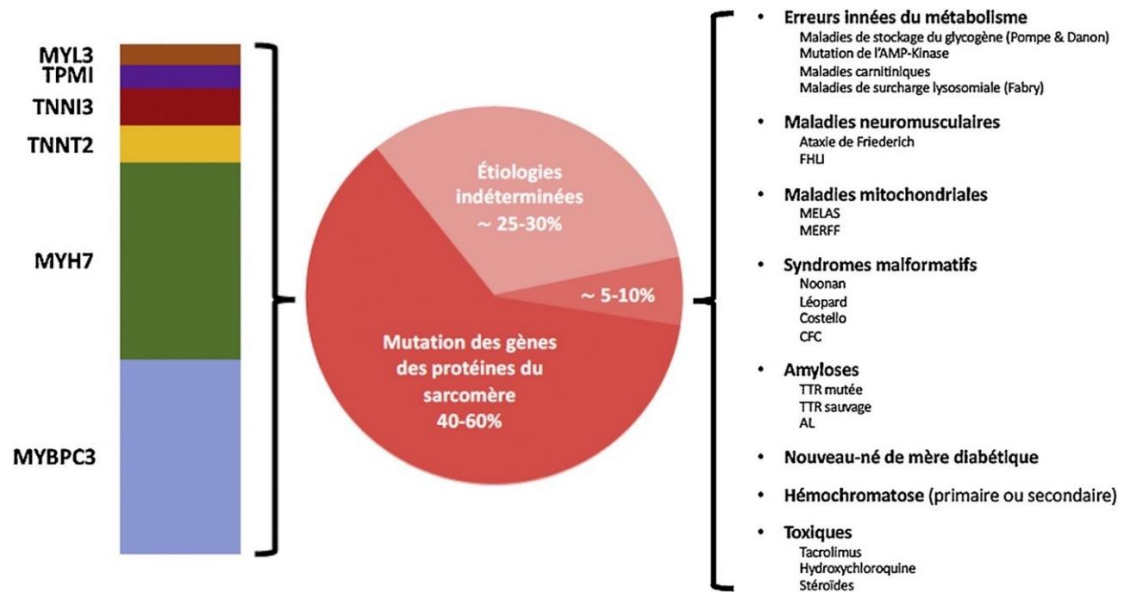


Figure 5 : Étiologies des cardiomyopathies hypertrophiques

Adapté d'Elliott et al. [3]

A-4 Physiopathologie :

La CMH dite **sarcomérique** est la conséquence d'une mutation sur un gène codant pour une des protéines de l'unité structurale cardiaque qui est le : sarcomère. Il peut s'agir des composants des filaments épais ou fins, ayant des fonctions structurales, contractiles et ou régulatrices.

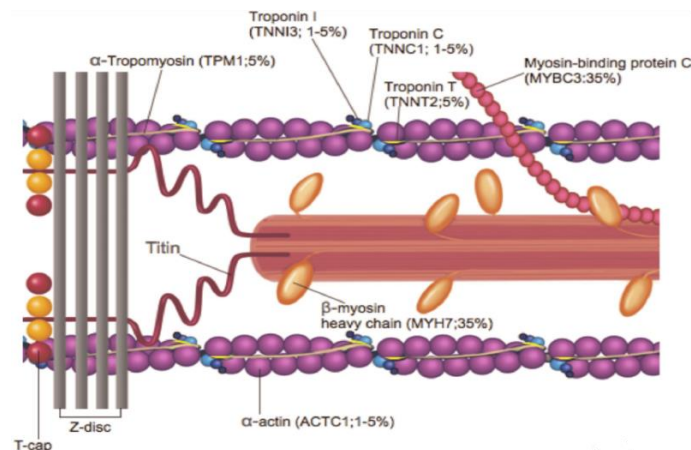


Figure 6 : Protéines (gènes) atteintes dans la CMH

La physiopathologie de cette pathologie est donc complexe, elle associe par conséquence :

- **Une HVG progressive** : associée à des anomalies histologiques et une désorganisation caractéristique de l'architecture myocardique et de distribution variable. Elle apparaît à un âge précoce et progresse avec la croissance et puis atteint son expression complète à l'âge adulte.

L'hypertrophie intéresse préférentiellement le SIV qui est \geq à 15mm, le VG peut être de taille réduite en rapport avec cette hypertrophie [4].

L'évolution vers la dilatation cavitaire, avec aspect de CMD, amincissement pariétal, dysfonction systolique est rare, dans moins de 5% des cas : formes dites <<End-stage>> avec insuffisance cardiaque grave et réfractaire [4].

Et de façon variable :

- **Un obstacle dynamique sous-aortique à l'éjection du VG** :

Il correspond à ce que l'on appelle le SAM ou mouvement systolique antérieur de la valve mitrale c'est à dire à l'interposition d'un ou des feuillets mitraux dans la CCVG, en milieu et fin de systole gênant ainsi l'éjection du VG lors de la systole ventriculaire [5].

Plusieurs hypothèses à l'origine du SAM ont été évoquées : Il s'agit de l'effet Venturi avec le sang qui aspire le ou les feuillets mitraux lors de son passage dans la voie de chasse aortique. Par ailleurs, il serait attribué au déplacement antérieur de la valve mitrale à cause de son antéposition anatomique dans la cavité du VG, ceci peut être du au muscle papillaire qui s'insère sur la valve mitrale directement [5].

L'existence de cette obstruction génère un gradient intra-ventriculaire donnant un aspect spécifique qu'on retrouvera à l'ETT.

Des anomalies mitrales structurelles peuvent être présente fréquemment et contribuent à l'obstruction : épaissement et ou élongation des feuillets de la valve mitrale [5].

- **Une insuffisance mitrale** :

Elle est la conséquence du SAM et ou de la déformation valvulaire mitrale, elle est aussi méso et télé-systolique [5].

- Une dysfonction diastolique :

Elle est la conséquence des anomalies de la contractilité en rapport avec l'hypertrophie importante du VG.

-Une ischémie myocardique :

L'hypertrophie ventriculaire correspond à l'augmentation de masse musculaire et est accompagnée d'une désorganisation architecturale des cardiomyocytes qui est responsable des anomalies des petites artères coronaires ayant un trajet intra-mural et par conséquent une réduction de la réserve coronaire, à l'origine de l'angor d'effort et des zones de nécrose et de fibrose ischémiques retrouvées à l'IRM grâce au RT du gadolinium [6].

- Inadaptation tensionnelle à l'effort :

Elle est retrouvée dans 25 % des cas au cours de l'épreuve d'effort et représente un facteur de risque de MS. Elle correspond à l'absence d'augmentation tensionnelle à l'effort (de moins de 20mmHg) ou à une baisse de la PAS au pic de l'effort. Elle est la conséquence d'une vasodilatation inappropriée des territoires qui ne participent pas à l'effort et parfois à la majoration du gradient intra-VG à l'effort [7].

et des arythmies cardiaques atriales et ventriculaires : qui est le sujet de notre étude et qu'on développera dans la partie suivante.

A-5 Diagnostique clinique et imagerie :

Le point de départ le plus souvent est lors de la constatation d'une HVG à l'ECG et/ou à l'ETT, le praticien doit alors chercher les éléments qui peuvent orienter, lorsqu'il s'agit d'une CMH, de son origine sarcomérique ou non sarcomérique.

La démarche diagnostique est souvent la suivante :

A-Interrogatoire et Signes fonctionnels :

L'**interrogatoire** est un temps capital dans la démarche diagnostique en cas de suspicion de CMH. Il permet d'établir :

L'histoire familiale : et donc l'arbre généalogique en cas de maladie génétique connue et diagnostiquée chez les parents ou la fratrie, la notion de mort subite avant 40 ans ou due à une CMH connue chez un apparenté du 1er degré.

L'âge du patient : si adulte jeune penser à une CMH sarcomérique et si âgé à une amylose cardiaque diagnostic le plus fréquent.

La pratique d'un sport de compétition ou d'un sport à risque.

Surtout de mettre en évidence **les symptômes** :

⇒ **Extra-cardiaques** : retard mental, troubles de l'équilibre, déficit musculaire, atteinte du canal carpien, signes cutanés car certains syndromes responsables de CMH non sarcomériques peuvent être évoqués au fil de cet interrogatoire (ce qui n'est pas le sujet de notre travail).

⇒ **Cardiaques** : s'ils existent, car une majorité de patients porteurs de CMH peuvent être asymptomatiques ou des faux asymptomatiques démasqués ultérieurement lors d'une épreuve d'effort. Tous ces éléments font partie des facteurs de risque de mort subite dans la CMH que l'on recherche systématiquement.

Les signes fonctionnels :

Les symptômes sont non spécifiques et souvent modérés (plus de 90 % des patients sont en stade NYHA I ou II). Ils peuvent être déclenchés ou exacerbés, par l'exercice physique, ou par les repas copieux en post-prandial ou par la consommation d'alcool. On peut retrouver de façon variable :

⇒ **Symptômes d'insuffisance cardiaque** : comme l'asthénie et la dyspnée d'effort de stade NYHA variable et qui peut s'aggraver avec l'évolution ou lors d'une poussée d'insuffisance cardiaque avec un tableau congestif. La poussée d'IC aiguë est peu fréquente,

avec une incidence annuelle estimée à $< 0,5\%$ par an, et peut être en rapport avec une FA rapide, une TVNS ou une insuffisance mitrale aiguë, ou une endocardite [8].

⇒ **Palpitations** : Elles sont souvent en rapport avec une simple extrasystole, une FA paroxystique, une TVNS. Ce sont les arythmies les plus fréquentes dans la CMH [8].

⇒ **Douleurs thoraciques** : La douleur thoracique évocatrice d'ischémie myocardique (à coronaires normales à l'angiographie), peut être soit typique d'angine de poitrine, soit de sémiologie atypique, est fréquemment associée à la dyspnée d'effort [8].

⇒ **Syncopes et lipothymies** : Elles peuvent survenir au repos comme à l'effort, lorsqu'elles sont précédées de palpitations ou de douleur thoracique, elles sont évocatrices de leur origine cardiaque. La syncope d'effort signe un pronostic néfaste [8].

Le mécanisme des lipothymies ou syncopes n'est pas toujours le même : elles peuvent être la conséquence de troubles du rythme ou de la conduction, ou d'une cause iatrogène lors d'un surdosage en médicaments bradycardisants, une exagération du gradient sous-aortique, une hypotension à l'effort ou une hypovolémie [8].

B-Examen clinique :

Il est le plus souvent normal. On peut retrouver dans un tiers des cas un souffle méso-systolique, d'intensité modérée, souvent variable, en rapport avec la présence d'un obstacle sous-aortique dynamique, associé fréquemment à un souffle d'insuffisance mitrale.

L'examen clinique doit chercher minutieusement des signes cliniques extra-cardiaques pouvant révéler certains diagnostics de CMH non sarcomériques.

C-Examens para-cliniques :

C-1-Électrocardiogramme :

L'ECG standard des 12 dérivations est un outil diagnostique important qui peut faire suspecter et évoquer le diagnostic de CMH. Il est anormal chez plus de 95 % des patients ainsi un ECG normal rend peu probable le diagnostic de CMH [9].

L'ECG est recommandé dès la première visite médicale chez tous les patients connus porteur de CMH (I, B) ou suspectée et devrait être répété devant toute modification de la symptomatologie chez les patients diagnostiqués atteints de CMH [3].

Tableau 1 : Recommandations ESC concernant l'ECG et l'Holter ECG dans la CMH

Recommandations	Class	Level
Standard 12-lead electrocardiography is recommended in patients with suspected hypertrophic cardiomyopathy to aid diagnosis and provide clues to underlying aetiology.	I	B
48-hour ambulatory ECG monitoring is recommended in patients at their initial clinical assessment to detect atrial and ventricular arrhythmia.	I	B

On retrouve fréquemment :

⇒ Une HVG définie par les indices de Sokolow-Lyon et de Cornell

Il est à noter que l'indice de Sokolow-Lyon (L'indice de Sokolow VG est positif lorsque $SV1 + (RV5 \text{ ou } RV6) > 35 \text{ mm}$ chez l'adulte après 40 ans) semble être représentatif de la masse totale du ventricule gauche alors que l'indice de Cornell (il est positif lorsque la somme des amplitudes de RVL et SV3 est $> 20 \text{ mm}$ chez la femme ou $> 28 \text{ mm}$ chez l'homme) est corrélé à l'épaisseur maximale du ventricule gauche [10].

⇒ La déviation axiale gauche accompagnant l'HVG.

⇒ Des troubles de la repolarisation (plus de la moitié des cas) :

* La présence d'ondes T négatives géantes ($> 10 \text{ mm}$) en dérivations précordiales et/ou inféro-latéral évoque une CMH de topographie apicale (englobe l'apex du ventricule gauche) [3].

**Sous-décalage ST latéral parfois étendu en inférieur ou en antérieur [10].

***Des ondes Q anormales de pseudo-nécrose (un tiers des cas), fines et profondes (durée $> 40 \text{ ms}$ ou à $1/3$ de l'onde R), souvent prédominantes en inféro-latéral [9].

=> Mais permet aussi de montrer une très grande variété d'anomalies (bloc de branche, FA, ESV, syndrome de WPW etc.) et étudier la morphologie des complexes QRS [9].

=> L'hypertrophie et la dilatation auriculaire gauche peuvent également être présentes sur les tracés ECG, avec une relation établie entre durée de l'onde P et survenue de fibrillation atriale [18,19].

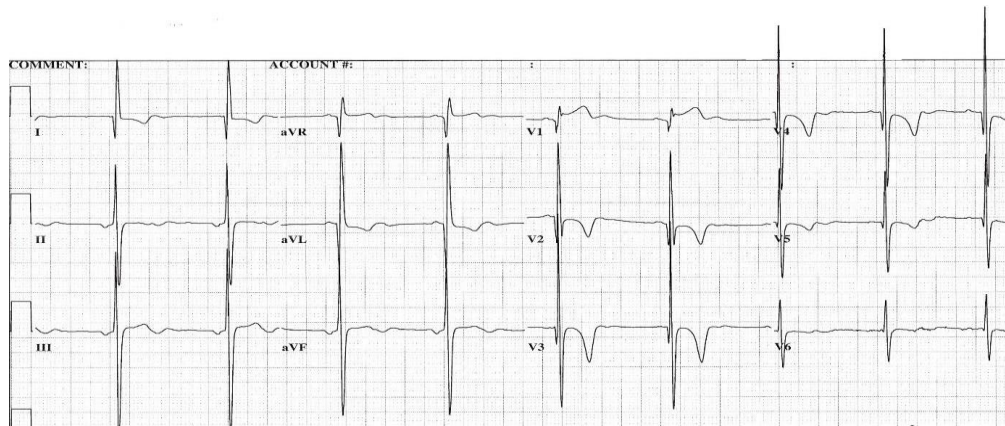


Figure 7 : ECG : ondes T négatives et profondes en antérieur dans une CMH apicale.

Par ailleurs, l'ECG peut révéler des anomalies électriques faisant évoquer des étiologies spécifiques de CMH **non sarcomériques** (diagnostic différentiel des CMH sarcomériques qui est le sujet de notre travail) exemple : un espace PR court sans pré-excitation ventriculaire: maladie de Fabry, un PR court avec pré-excitation ventriculaire : maladie de Danon, maladie de Pompe ou le PRKAG2, un BAV : le microvoltage électrique contrastant avec une HVG à l'ETT est très spécifique de l'amylose cardiaque ainsi que la présence d'un BAV.

C-2-Échocardiographie doppler transthoracique :

L'échocardiographie est l'examen clé du diagnostic, reposant sur l'existence d'une HVG avec ventricule gauche de taille normale ou réduite. En effet selon les recommandations de l'ESC de 2014, le diagnostic de CMH repose sur la présence d'une épaisseur pariétale télé-diastolique du VG ≥ 15 mm (ou ≥ 13 mm dans les formes familiales).

La démarche doit être faite de façon systématique et comprendre les évaluations suivantes :

D-Mesure de l'épaisseur maximale de la paroi VG :

Tous les segments ventriculaires doivent être examinés en vues bidimensionnelles dans toutes les coupes standards, et préférer les coupes para-sternales petit axe, à la base, au niveau des piliers mitraux et à l'apex, en évitant les mesures TM et la surestimation des épaisseurs par des vues obliques, les données étant ensuite confirmées sur les vues apicales [8].

E-Évaluation de la répartition et de l'importance de l'HVG

L'hypertrophie septale asymétrique (ratio d'épaisseur : SIV/PP \geq 1,3) est préférentielle et caractéristique dans la forme sarcomérique.

La distribution de l'hypertrophie peut être classée en 4 types selon Maron [11] :

- Type I : l'hypertrophie touche la partie antérieure du septum (10% des CMH).
- Type II : l'hypertrophie touche l'ensemble du septum, atteignant (20% des patients).
- Type III : l'hypertrophie touche le septum et la paroi antéro-latérale (52% des patients).
- Type IV : l'hypertrophie atteint d'autres territoires, et particulièrement l'apex (18% des patients) [11].

L'atteinte de la paroi postéro-latérale est rare.

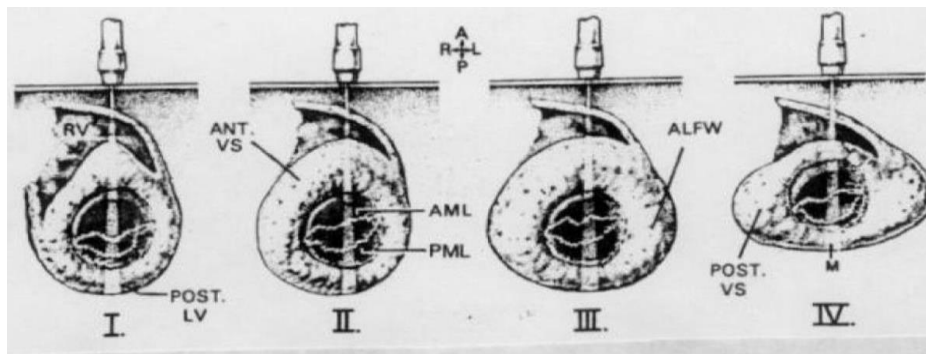


Figure 8 : Classification de MARON suivant la localisation de l'hypertrophie

L'HVG est d'importance variable, elle peut être très modérée (13-14 mm) dans certains cas, parfois massive lorsqu'elle est \geq 30 mm (elle est dite alors « maligne ») [8].

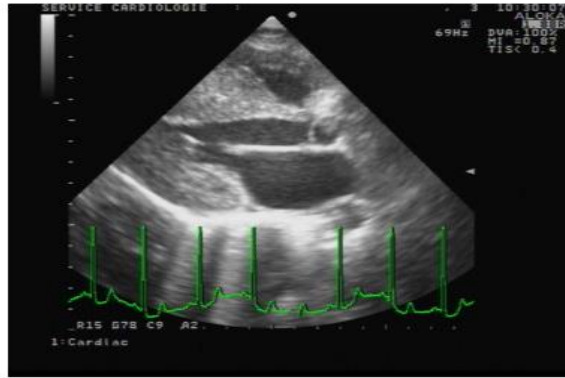


Figure 9 : Coupe échographique PSGA d'un patient ayant une CMH diffuse

A noter que cette hypertrophie réduit la cavité du ventricule gauche qui est fréquemment de petite taille dans la CMH. Lorsque celle-ci est de taille normale ou augmentée, c'est en faveur d'autres étiologies de CMH (CMH du sportif qui est un diagnostic différentiel).

F-Recherche d'anomalies mitrales :

Il peut s'agir d'anomalies **anatomiques** ou **structurelles** :

- un déplacement antérieur de la valve mitrale, vers l'avant avec une coaptation de ses valvules à leur segment moyen ;
- une élongation des feuillets ou un excès tissulaire ;
- une insertion anormale d'un muscle papillaire, qui s'insère directement sur la valve mitrale.
- des anomalies des piliers mitraux : une hypertrophie, une insertion basse voir apicale, ou directement sur la grande valve mitrale ; ces anomalies peuvent participer à l'obstruction de la chambre d'éjection du VG.

Il peut s'agir d'anomalies **fonctionnelles** (SAM d'un seul ou des deux feuillets mitraux, qui est à distinguer du SAM de cordages qui peut être lié à une autre cause) [12].

La **fuite mitrale** est généralement associée au SAM, sa quantification reste difficile sauf en cas d'IM de l'endocardite ou par rupture de cordages. Lorsqu'elle est excentrée, il ne faut pas la confondre avec un gradient dynamique.

G-Localisation et quantification de l'obstacle intra-VG :

La CMH est la dernière dénomination d'une pathologie qui a longtemps eu plusieurs noms. Elle est dite obstructive (CMO) en présence d'une obstruction.

L'obstruction de la CCVG est la conséquence de l'existence d'un SAM des valves mitrales retrouvé chez un tiers des patients approximativement ; alors qu'un autre tiers des cas, l'obstruction est latente et peut être révélée par la manœuvre de Valsalva ou le passage de la position accroupie à la position debout ? Chez le tiers restant des patients, il n'y a pas d'obstruction aussi bien au repos qu'à l'effort [8].

L'obstruction peut être sous-aortique par SAM ou médio-ventriculaire, responsable, d'où l'intérêt du doppler couleur pour localiser son site.

L'obstruction, lorsqu'elle est présente, génère un gradient intra-VG qui a un aspect en « lame de sabre » au Doppler continu et par un SAM à l'échographie en mode 2D et en TM. Il s'agit d'un marqueur majeur de la maladie [8].

Il faut différencier ce gradient localisé particulièrement au niveau de la CCVG qui est dynamique ; des obstructions qui sont fixes, par exemple : obstacle sous-aortique.

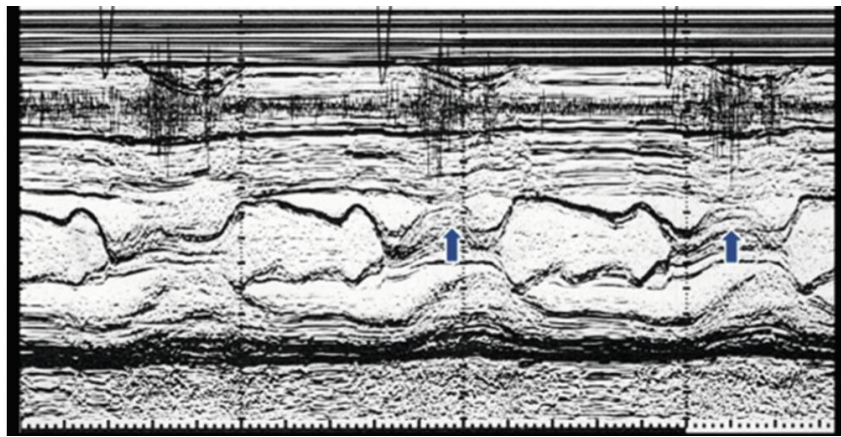
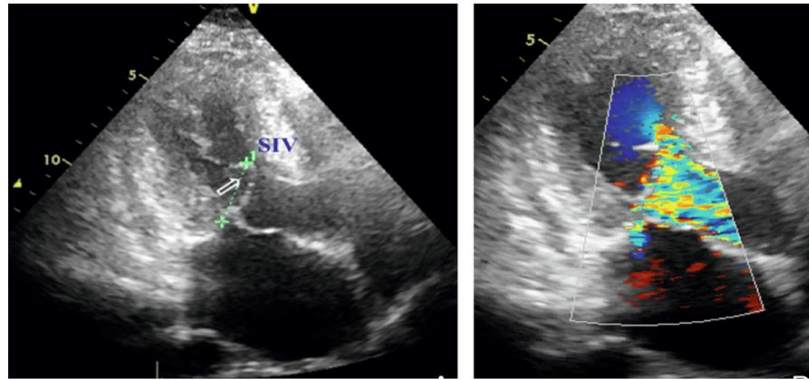


Figure 10 : Aspect typique de CMH avec un SAM (coupe PSGA, mode TM, passant par la valve mitrale)



A

B

Figure 11 : CMH obstructive : vues échographiques apicales 3 cavités cardiaques en télésystole de un de nos patients [8]

A : SAM (flèche) du feuillet mitral postérieur, qui est très long, mesuré à 30 mm (trait pointillé) entrant en contact avec le SIV hypertrophié.

B : Même vue en doppler à codage couleur, montrant l'accélération sous-aortique démarrant au niveau du contact mitrale – septum, avec présence.

Par consensus, le gradient est considéré présent lorsque son pic est ≥ 30 mm Hg et lorsqu'il est ≥ 50 mm Hg, on lui attribue une implication hémodynamique péjorative [12]. Le gradient est très variable dans le temps, et est donc labile, dépend de la volémie, peut augmenter après un repas ou après consommation d'alcool, ou avec l'effort [8].

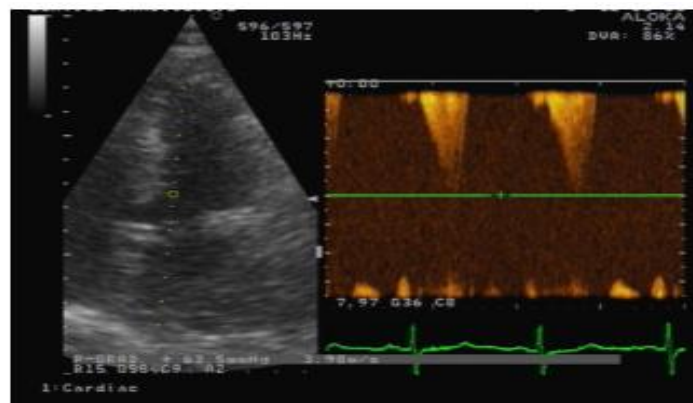


Figure 12 : Gradient intraventriculaire gauche à 60 mm Hg au repos

mesuré au doppler continu de un de nos patients

L'obstacle peut aussi être révélé ou accentué par une réduction de la taille de la cavité du VG, par diminution de la pré-charge ou post-charge cardiaque, ou par augmentation de la contractilité (après une ESV) et/ou une tachycardie ; d'où l'effet potentiellement délétère des vasodilatateurs (la trinitrine) ou d'inotropes positifs (les digitaliques) [8].

H-Recherche d'anomalies apicales du VG :

Il peut s'agir d'une CMH apicale limitée à l'apex, d'un anévrisme apical, ou d'une obstruction apicale systolique (sans conséquence hémodynamique) [8].

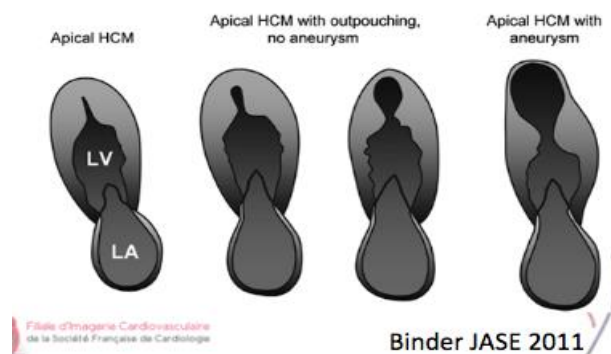


Figure 13 : Aspects de CMH apicale sans et avec anévrisme apical

I-Évaluation de la fonction systolique VG :

La mesure de la FEVG faite par la méthode SBP, peut être difficile à cause de l'HVG importante ; elle est le plus souvent normale ou supranormale [3]. Malgré cette bonne fonction VG, il existe des anomalies de la contraction et l'évolution peut se faire (dans certains cas de 2 à 5%) vers la dysfonction VG avec un pronostic sombre [13].

L'étude des paramètres de déformation (speckle tracking ou strain) dans les CMH sarcomériques montre des anomalies segmentaires qui sont corrélées à la présence de zones de fibrose [14] . Ainsi même si la fonction systolique du VG est supranormale, on peut constater une altération du *strain* longitudinal et radial chez les patients ayant une CMH [15], avec une altération focale dans les zones hypertrophiées uniquement.

L'analyse des anomalies du strain permet de suspecter certains diagnostics différentiels de la CMH sarcomérique (par exemple : un aspect en cocarde faisant évoquer l'amylose cardiaque). Par ailleurs, l'étude du SLG a un intérêt pronostique chez les patients atteints de CMH.

J-Évaluation de la fonction diastolique et de l'élévation des pressions de remplissage VG :

La dysfonction diastolique est très fréquente dans la CMH du fait de l'hypertrophie importante, ainsi l'étude des PRVG permet de faire une corrélation échographique et clinique (symptômes) et statuer la pathologie.

A l'ETT, plusieurs paramètres doppler sont utilisés pour évaluer la fonction diastolique, mais ils varient en fonction de plusieurs facteurs : l'âge, la fréquence cardiaque et les conditions de charge, cependant plusieurs paramètres sont mesurés pour évaluer cette dysfonction diastolique.

Ainsi, pour évaluer la fonction diastolique en cas de CMH, il est recommandé d'étudier : le flux mitral, le doppler tissulaire (DTI) à l'anneau mitral, la dilatation de l'OG, la PAPs mais surtout le flux veineux pulmonaire car la durée de l'onde A pulmonaire lorsqu'elle dépasse l'onde A mitrale avec **Ap-Am > 30 msec** des PRVG élevées [16].

La présence d'un profil restrictif [défini par un rapport des pics de vitesse de l'onde E mitrale et l'onde A mitrale : $E/A \geq 2$ avec un TDE ≤ 150 ms] est lié à un pronostic péjoratif même si la FEVG est préservée [17].

Quelques études ont démontré une corrélation entre un rapport E/e' élevé >12– 15 (e' : la vitesse à l'anneau mitral au DP) et l'élévation de la PTDVG, la capacité à l'exercice et puis le pronostic [18,19].

K-La dilatation de l'oreillette gauche :

L'OG est souvent dilatée au cours de la CMH et selon la plupart des études, son diamètre antéro-postérieur constitue un élément pronostic important [20]. La dilatation de l'OG est multifactorielle, due principalement à l'élévation des PRVG et à l'IM en rapport avec le SAM.

L-Intérêt dans le diagnostic différentiel :

L'ETT est un outil important car non seulement elle permet de diagnostiquer une CMH mais aussi d'évoquer des étiologies des CMH non sarcomériques car certains aspects échocardiographiques peuvent orienter et faire suspecter certaines étiologies (diagnostic différentiel) comme le montre ce **tableau 1** qui figure dans les recommandations de l'ESC de 2014 [3] :

Tableau 2 : Aspects échocardiographiques évoquant des étiologies spécifiques de CMH non sarcomériques [3] :

Finding	Specific diseases to be considered
Increased interatrial septum thickness	Amyloidosis
Increased AV valve thickness	Amyloidosis; Anderson-Fabry disease
Increased RV free wall thickness	Amyloidosis, myocarditis, Anderson-Fabry disease, Noonan syndrome and related disorders
Mild to moderate pericardial effusion	Amyloidosis, myocarditis
Ground-glass appearance of ventricular myocardium on 2D echocardiography	Amyloidosis
Concentric LVH	Glycogen storage disease, Anderson-Fabry disease, PRKAG2 mutations
Extreme concentric LVH (wall thickness ≥ 30 mm)	Danon disease, Pompe disease
Global LV hypokinesia (with or without LV dilatation)	Mitochondrial disease, TTR-related amyloidosis, PRKAG2 mutations, Danon disease, myocarditis, advanced sarcomeric HCM, Anderson-Fabry disease
Right ventricular outflow tract obstruction	Noonan syndrome and associated disorders

M-Évaluation pronostique :

Certains paramètres sont indispensables au calcul du risque à 5 ans de mort subite selon l'algorithme proposé par l'ESC en 2014 et ont donc un impact pronostic [3] :

- L'épaisseur maximale de la paroi VG,
- Le diamètre antéro-postérieur de l'OG et
- Le pic du gradient instantané sous-aortique (au repos ou après une manœuvre de Valsalva).

Par ailleurs, d'autres paramètres et ou éléments peuvent avoir un pronostic péjoratif :

- La dilatation du VG
- La dysfonction systolique du VG (l'altération de la FEVG)
- Le profil mitral restrictif
- L'insertion directe du muscle papillaire sur la valve mitrale.

M-1-Echocardiographie d'effort :

Elle est recommandée chez les patients symptomatiques ayant un gradient inférieur à 50 mm Hg au repos pour démasquer un gradient intra-VG (**IIb, C**) [3].

En revanche, elle n'est pas préconisée chez les patients asymptomatiques ou pour des gradients supérieurs à 50 mm Hg au repos [3].

L'algorithme suivant montre le protocole des recommandations de l'ESC et l'indication de l'échocardiographie d'effort dans la CMH [3] :

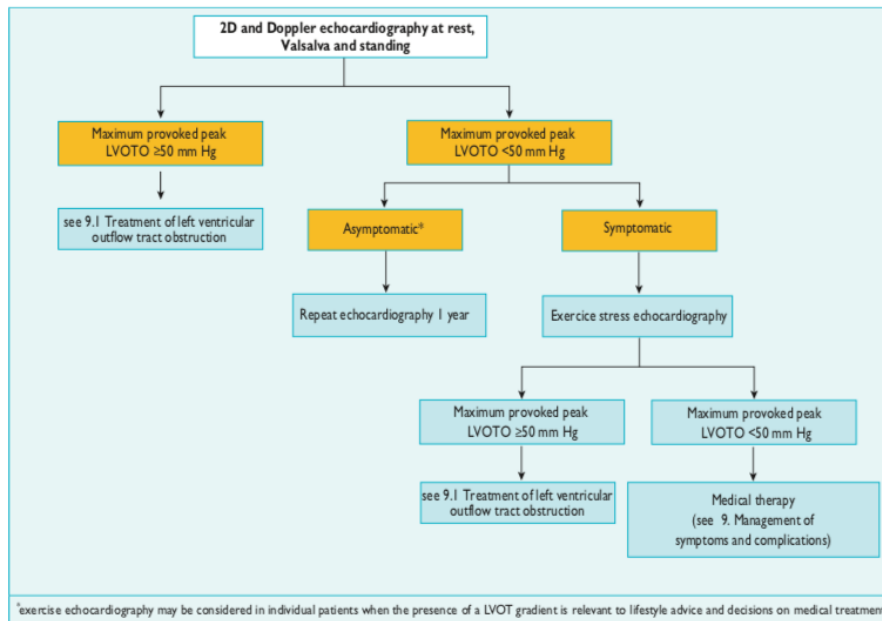


Figure 14 : Protocole ESC pour l'évaluation et la prise en charge d'une obstruction à l'éjection du VG [3]

A noter que l'échocardiographie de stress pharmacologique à la dobutamine est contre-indiquée car elle peut induire des troubles de rythmes sévères et d'autre part car elle ne reproduit pas l'effort physiologique.

M-2-Echocardiographie de contraste :

Elle viendra compléter le bilan dans les situations où l'apex est mal visualisé par l'échographie (en cas de CMH apicale) ou que la paroi latérale du VG est mal visualisée, et/ou en substitution de l'IRM (**IIa, C**) ; et elle pourra également être réalisée au cours de l'alcoolisation septale [3].

M-3-Epreuve d'effort :

Il est indispensable pour rechercher [8] :

- Une inadaptation tensionnelle à l'effort (définie par une PAS qui n'augmente pas ou peu à l'effort : une augmentation de < 20 mmhg ou même une baisse de la PAS à l'effort).
- Des troubles du rythme (TVNS d'effort de mauvais pronostic).

- La présence d'une ischémie myocardique ; mais celle-ci est souvent mieux documentée par une scintigraphie myocardique d'effort, à cause des troubles de la repolarisation à l'ECG de base.

M-4-IRM CARDIAQUE :

L'IRM cardiaque fait partie actuellement du bilan pour l'évaluation initiale de la CMH figurant dans les recommandations de l'ESC 2014 ainsi que dans les dernières recommandations de l'ACC/AHA de 2020 concernant cette pathologie.

Il s'agit d'un examen d'imagerie de référence ; elle doit être réalisée par des équipes entraînées dans des centres spécialisés.

Elle doit être envisagée chez tous les patients CMH, en absence de contre-indication, pour :

- le diagnostique positif
- une meilleure étude anatomique des structures cardiaques : muscles papillaires, la recherche des cryptes du VG retrouvés chez les patients CMH sarcomériques.
- une mesure précise de l'hypertrophie et de sa localisation et distribution : (mesure de l'épaisseur des différentes parois ainsi que la masse VG qui est non mesurable à l'ETT dans la CMH), la visualisation de la paroi antéro-latérale, l'apex, et le VD difficiles à voir en ETT [21].
- révéler la localisation apicale lorsque l'ETT n'est pas concluante,
- une meilleure étude fonctionnelle : la mesure exacte de la FEVG,
- visualiser les thrombus et anévrysmes du VG
- une recherche des plages de fibrose, objectivée grâce aux séquences de RT après injection de gadolinium, qui auraient probablement un risque rythmique et un pronostic péjoratif pour le patient [22].
- faire le diagnostic étiologique de CMH non sarcomérique et donc éliminer les diagnostics différentiels (exemple : l'amylose cardiaque, la maladie de Fabry-Anderson).

- aider à la stratégie thérapeutique (mise en place d'un DAI, ou pour prévoir une réduction septale).

Tableau 3 : Recommandations ESC concernant l'IRM cardiaque dans l'évaluation de la CMH

Recommendations	Class ^a	Level ^b
It is recommended that CMR studies be performed and interpreted by teams experienced in cardiac imaging and in the evaluation of heart muscle disease.	I	C
In the absence of contraindications, CMR with LGE is recommended in patients with suspected HCM who have inadequate echocardiographic windows, in order to confirm the diagnosis.	I	B
In the absence of contraindications, CMR with LGE should be considered in patients fulfilling diagnostic criteria for HCM, to assess cardiac anatomy, ventricular function, and the presence and extent of myocardial fibrosis.	IIa	B
CMR with LGE imaging should be considered in patients with suspected apical hypertrophy or aneurysm.	IIa	C
CMR with LGE imaging should be considered in patients with suspected cardiac amyloidosis.	IIa	C
CMR with LGE may be considered before septal alcohol ablation or myectomy, to assess the extent and distribution of hypertrophy and myocardial fibrosis.	IIb	C

CMR = cardiac magnetic resonance; HCM = hypertrophic cardiomyopathy;
 LGE = late gadolinium enhancement.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting recommendations.

M-5-L'HOLTER ECG : enregistrement ambulatoire :

Le monitoring ambulatoire ECG des 48h est recommandé dans l'approche **clinique initiale** des patients CMH pour l'évaluation du risque de mort subite et d'AVC selon les recommandations de l'ESC 2014 de la CMH (I, B).

Il est indiqué pour l'exploration d'une syncope à la recherche de troubles de rythme ou lorsque le patient se plaint de palpitations fréquentes ou prolongées qui sont le plus souvent en rapport avec des arythmies supra-ventriculaires (ESSV ou FA) ou ventriculaires (ESV ou TVNS).

Chez les patients ayant des épisodes récurrents de syncopes ou de palpitations inexplicées ou lorsque le monitoring des 48h ne révèle pas de troubles de rythme, les holters des enregistrements prolongés du rythme cardiaque par dispositif implantable sont indiqués [3].

Tableau 4 : Recommandations ESC concernant l'Holter ECG des 48h pour l'exploration de la syncope et des palpitations

Recommendations on investigation of syncope				Recommendations on palpitations			
Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c	Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
12-lead ECG, upright exercise test, resting and exercise 2D and Doppler echocardiography, and 48-hour ambulatory ECG monitoring are recommended in patients with unexplained syncope, to identify the cause of their symptoms.	I	C	243	For patients with frequent or sustained palpitations, 48-hour ambulatory ECG monitoring is recommended, to identify the likely cause.	I	C	250,253
An ILR should be considered in patients with recurrent episodes of unexplained syncope, who are at low risk of SCD.	IIa	C	243,250	An ILR may be considered for patients with frequent palpitations, in whom no cause is identified following prolonged ECG monitoring.	IIb	C	250

2D = two-dimensional; ECG = electrocardiogram; ILR = implantable loop recorder; SCD = sudden cardiac death.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting recommendations.

ECG = electrocardiogram; ILR = implantable loop recorder.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting recommendations.

M-6-Coronarographie [3] :

L'angiographie coronaire, par cathétérisme cardiaque, n'est indiquée qu'en cas de FDRCVx multiples, de symptomatologie angineuse, ou précédant une procédure invasive (une chirurgie ou une alcoolisation septale).

M-7-Tests génétiques [3] :

Le bilan génétique est réalisé à la recherche d'une mutation qui, lorsqu'elle est présente est en faveur de forme sévère de la maladie, comme une mutation du gène codant pour la protéine T cardiaque : TNNT2.

L'enquête génétique est recommandée chez l'adulte avec CMH pour le dépistage génétique chez les apparentés adultes du 1er degré. Elle peut être aussi d'un grand apport pour établir et éliminer un diagnostic différentiel de CMH non sarcomérique en absence de signes évocateurs.

M-8-Tests biologiques [3] :

Des taux élevés de : BNP/NT-ProBNP, cTNT US représentent des marqueurs de sévérité dans la CMH (augmentations associées à un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires, d'insuffisance cardiaque et de décès).

6- Evolution de la maladie :

L'évolution clinique des patients atteints de CMH est très variable : la maladie peut rester stable pendant plusieurs années ou peut être marquée par la survenue de **complications** [23] :

- L'aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque à FEVG conservée ou altérée.
- La probabilité rare mais présente d'endocardite d'Osler, surtout dans les CMH obstructives.
- La survenue d'épisodes d'ischémie myocardique (infarctus apicaux ou à coronaires saines).
- La survenue de troubles de rythmes cardiaque ; qui d'une part peut aggraver l'insuffisance cardiaque et d'autre part être à l'origine d'AVC emboliques voir même de MS irréversible.
- La mort subite ; complication fatale et redoutable ; reste deux fois plus fréquente chez les patients jeunes atteints de CMH (< 30 ans) [24].

⇒ L'un des challenges cliniques majeurs est d'identifier les patients à risque de MS.

IV- Troubles de rythmes dans la CMH :

Plusieurs cohortes et études ont suivi l'histoire naturelle des patients porteurs de CMH et ont constaté que ces sujets ont un risque important de survenue de troubles de rythme graves, à l'étage atrial et ventriculaire, qui mettent en jeu le pronostic et augmentent la morbi-mortalité de cette maladie.

Cette revue de littérature décrit la compréhension actuelle de la physiopathologie, des facteurs de risque de la survenue des arythmies auriculaires et ventriculaires, de leur fréquence, des

complications létales attribuées à ces TDR et surtout la mort subite dans la CMH. Enfin, les indications des avancées thérapeutiques, en prévention primaire et secondaire, pour réduire le risque de la MS. Le tout à la lumière des recommandations les plus récentes de l'ESC de 2014 et celles de l'ACC/AHA de 2020.

1)- Physiopathologie des arythmies auriculaires et ventriculaires :

De nombreuses études se sont intéressées à comprendre les mécanismes qui aboutissent à la genèse des troubles de rythme qui surviennent au cours de la CMH. Les données retrouvées dans la littérature sont les suivantes :

Dans le cœur CMH, les régions où l'hypertrophie ventriculaire est bien marquée correspondent ; sur le plan histologique ; à une désorganisation architecturale avec de la fibrose diffuse et une augmentation des dépôts de collagène dans la matrice myocardique [25,26]. Les conséquences électrophysiologiques incluent les troubles de conduction à l'étage supra-ventriculaire, type retard ou blocage complet, et intra-ventriculaire donnant des complexes QRS fragmentés et un microvoltage [27]. Le RT au gadolinium à l'IRM cardiaque reflète l'installation de cette fibrose de façon non invasive.

L'ischémie peut également jouer un rôle dans l'arythmogénèse. Les artères coronaires intramurales qui traversent le myocarde hypertrophié, peuvent se remodeler avec le temps avec hypertrophie de leur paroi vasculaire et réduction de leur lumière ce qui peut entraîner une ischémie voire une nécrose myocardique en aval [28, 29].

L'analyse des enregistrements intra-cavitaires des patients CMH à haut risque implantés de DAI, a révélé l'existence aussi bien des TV monomorphes que des FV avec une fréquence similaire [30]. La FV peut prendre naissance et s'initier dans un substrat myocardique désorganisé, alors que la TV monomorphe résulte des ré-entrées qui s'organisent autour des cicatrices du myocarde CMH pathologique dans la plupart des cas. L'efficacité de la stimulation anti-tachycardisante du DAI est ; par ailleurs ; en faveur du mécanisme de ré-entrées [31].

Enfin, le substrat dans la CMH semble sensible à la stimulation sympathique avec l'apparition de tachycardie sinusale et de fibrillation auriculaire rapidement conduite fréquemment observée, et précédant la survenue de TV ou de FV [30].

On retrouve également ici, dans la genèse de l'arythmie, les bases de l'arythmogénèse composant le fameux triangle de Coumel avec [30] :

- un substrat électrophysiologique qui peut être le support et entretenir un trouble de rythme (comme une cicatrice ischémique, une séquelle de nécrose, une plage de fibrose, un faisceau accessoire ou une zone de réentrée) ;
- une gâchette correspondant à des facteurs nécessaires déclenchants comme une extrasystole, une tachycardie, une ischémie myocardique, un exercice et un effort physique intense ;
- enfin des modulateurs qui favorisent la conduction à l'intérieur du circuit ou potentialisent la sensibilité des substrats anatomiques (des modulateurs électrolytiques : une hypomagnésémie ou hypokaliémie ; neurohumoraux : une chute de la PA ou un déséquilibre du SNA ou une stimulation du système nerveux sympathique ; ou métaboliques : une acidose ou une cascade ischémique).

Cela peut expliquer par exemple la survenue de la MS au cours de l'exercice sportif chez les sportifs et les athlètes de haut niveau.

On distingue classiquement les TDR retrouvés chez les patients atteints de CMH :

2)- TDR supra-ventriculaires :

2-1) La fibrillation auriculaire :

A - Définition et classification :

La FA est définie par l'apparition d'une activité atriale anarchique caractérisée par des dépolarisations rapides et totalement désorganisées (avec une fréquence de 400 à 600 par minute) avec disparition du rythme sinusal (qui correspond à une activité atriale bien organisée) et qui a en conséquence l'accélération de la cadence ventriculaire [32]. Il s'agit d'une arythmie supraventriculaire.

Ces dernières recommandations classent la FA en plusieurs catégories selon son mode d'apparition et de régression, sa durée ..., on y distingue principalement, la FA permanente, persistante et la FA paroxystique, qu'on a cherché chez nos patients.

Nous rappelons que la FA paroxystique correspond à tout épisode de FA qui apparaît et se réduit spontanément ou par cardioversion en ≤ 7 jours avec restauration du rythme sinusal, généralement en moins de 48 heures. La FA persistante est celle qui dure > 7 jours alors que la FA permanente est une FA acceptée (si la tentative de réduction ou ayant échoué par cardioversion électrique ou pharmacologique ou par ablation).

Une nouvelle notion a émergé dans ces dernières recommandations de l'ESC, est ce que l'on appelle AHRE (atrial high-rate episode ou épisodes auriculaires à haute fréquence), définies comme une fréquence atriale > 175 bpm d'une durée ≥ 5 minutes fréquents chez les patients avec stimulateurs cardiaques ou défibrillateurs sans antécédent de FA et qui seraient aussi associés à un risque thromboembolique accru (mais plus faible que dans la FA clinique) d'où l'intérêt de les chercher [32].

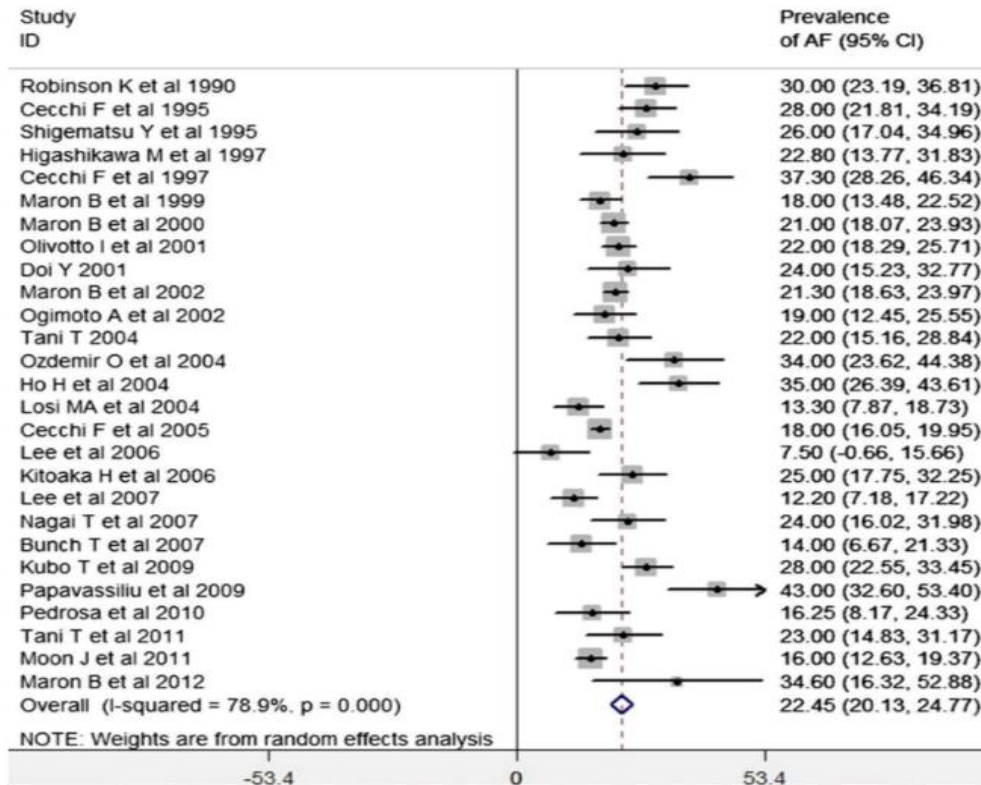
B - Incidence et prévalence de la FA dans la CMH :

Dans la CMH, la FA est le trouble de rythme le plus commun et le plus fréquent. Son incidence et sa prévalence varient selon les études : son incidence sur deux méta-analyses importantes est de 2.99% à 3.08% patients/an et sa prévalence est de 21.62% à 22.45% des patients [33].

Selon une large étude réalisée au Japon en 2009, 28% des patients atteints de CMH avaient une FA documentée ; paroxystique ou permanente ; avec une prévalence qui était 4 à 6 fois supérieure à celle des sujets du même âge dans la population générale, et son incidence était de 3%/ an [34].

Tableau 5 : Prévalence de la FA dans la CMH

selon Guttman et AL, Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy : systematic review. Heart 2014



C- Profil clinique de la FA [35] :

Dans une étude qui a étudié une large cohorte de 480 patients atteints de CMH provenant d'Italie et des USA, qui s'est intéressé à l'analyse de la survenue et de l'impact de la FA dans cette population spécifique : 107 patients ont présenté une FA : ce qui correspondait à une prévalence de 22% des patients et à une incidence de 2% par an.

La FA paroxystique était la forme clinique la plus fréquente présente chez 77 patients (dont 44% ont présenté 4 épisodes, et 10% ont présenté 10 épisodes de FA paroxystique) et puis 32 de ces patients ont une évolution subséquente vers la FA chronique.

La FA chronique était d'emblée présente chez 30 patients de ces patients.

Dans notre série de patients, 6 patients sur les 30 patients avaient de la FA connue (20% des patients), dont 2 patients, la FA était la manifestation initiale qui a révélé la maladie et a conduit au diagnostic de CMH. Durant le suivi : 5 (16%) ont développé une FA paroxystique après un intervalle de temps variable depuis le diagnostic initial de la pathologie, avec un passage en FA permanente chez 2 patients (soit 6,66%) sur les 4 ans et demi de suivi.

D- Les facteurs de risque impliqués dans l'augmentation de l'incidence de la FA au cours de la CMH :

⇒ Nous citons d'abord, les **facteurs généraux** et communs qui ont été établis par les dernières recommandations de l'ESC de 2020, concernant la survenue de FA et qui sont représentés dans la **Figure 11** [32] :

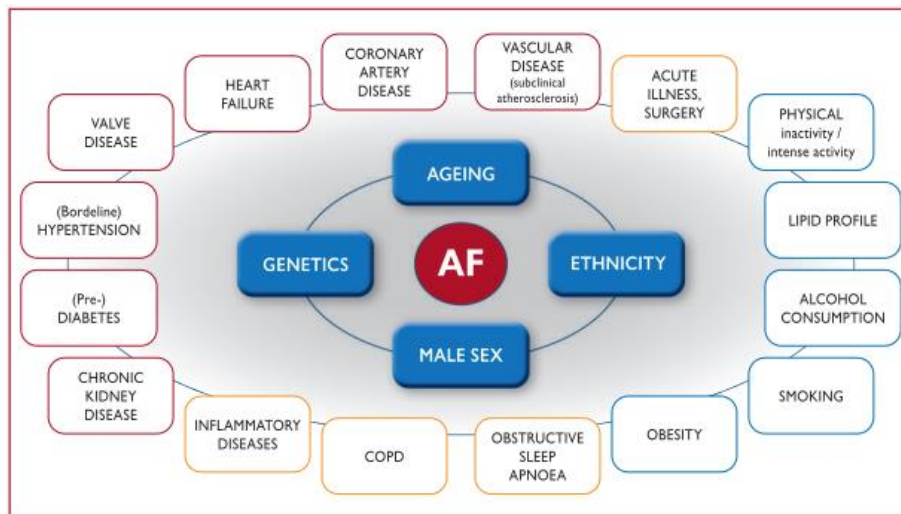


Figure 15 : Facteurs de risque impliqués dans l'augmentation de l'incidence de la FA selon les recommandations de l'ESC 2020 concernant la FA [32]

⇒ Tous ces facteurs de risque ont été recherchés chez nos patients, mais nous sommes intéressés spécialement aux facteurs de risque qui seraient spécifiques de la survenue et de la genèse de la FA dans la CMH :

⇒ Le passage en FA constitue une évolution de la maladie qui est associée à un pronostic péjoratif. Elle apparaît surtout chez des patients souvent âgés et présentant des comorbidités [36].

⇒ L'ensemble des études menées dans le même sens, ont affirmé que les paramètres les plus puissants reconnus et associés à la FA sont l'âge, l'HTA, ainsi que les diamètres et volumes atriaux que nous développerons dans les paragraphes suivants [35, 36].

1-Le terrain :

1-a- L'âge :

⇒ L'âge est un facteur prédictif important dans la survenue de la FA dans la population générale mais aussi celle porteuse de CMH, comme le rapporte les différentes études.

⇒ Une large étude rétrospective, multicentrique et longitudinale, a été menée entre 1986 et 2008 sur une cohorte de 4248 patients atteints de CMH hospitalisés dans les services de cardiologie des CHU de plusieurs pays (Angleterre, Espagne, Italie et Grèce) et qui s'est intéressée au même sujet a montré que : l'âge est un facteur dominant dans la survenue de la FA chez cette population : La FA était rapportée chez 740 patients (soit 17% des patients) avec un âge moyen de survenue de 53 ans (14% de ces patients) [37].

⇒ **Dans notre série :** la prévalence de la FA augmentait progressivement avec l'âge surtout chez les sujets âgés de ≥ 60 ans (certains avaient des facteurs de risques cardiovasculaires : HTA, un diabète, une notion de tabagisme...). Cependant, la FA n'était pas rare chez les patients jeunes de < 50 ans (2 patients, soit 6% de nos patients), et chez qui elle est associée à un haut risque de complications chez ces patients atteints de CMH.

1-b- Le sexe :

Les deux études citées précédemment rapportent une plus grande incidence et prévalence de de la FA dans la CMH chez la femme avec : les patientes représentaient 43% des patients avec FA et CMH dans la première étude [35], et 39 % dans l'étude multicentrique [37].

C'était le cas également dans notre étude : 40 % des patients avec FA étaient des femmes.

1-c- la classe fonctionnelle de la dyspnée :

La dyspnée est un symptôme fréquemment retrouvé chez les patients atteints de CMH, sa classe fonctionnelle varie avec l'évolution de la maladie et l'apparition de nouveaux facteurs y

compris la FA.

L'apparition d'une FA de novo, quel que soit son devenir paroxystique ou permanente peut s'accompagner de signes cliniques dyspnée, palpitations, précordialgies....

Les patients présentant de la FA peuvent être complètement asymptomatique ou être en classe I de la NYHA, cependant d'autres peuvent présenter une dyspnée classe III voire IV en cas de congestion cardiaque.

2-Paramètres électriques prédictifs de la survenue de la FA dans la CMH :

2-a-Genèse de la FA :

Les modifications structurelles et fonctionnelles de l'OG font partie du remodelage qui survient au cours de la CMH et s'accompagnent d'instabilité électrique de l'OG qui devient alors un substrat arythmogène pour la genèse d'arythmies atriales [38].

La fibrose interstitielle accompagne le remodelage et altère la composition et la fonction du tissu atrial. Elle interfère sur la conduction des impulsions électriques, perturbe le couplage électrique des myocytes, prolonge ainsi le temps de conduction intra et inter-atriale et rend la propagation des influx sinusaux hétérogène [38].

Par ailleurs, du fait de l'hyperpression qui règne dans l'OG ; qui est généralement dilatée dans la CMH (voire la partie physiopathologie citée ci-dessus) ; le potentiel diastolique maximal des myocytes est réduit et ces derniers sont facilement dépolarisés, ainsi la susceptibilité arythmogène est élevée [38].

→ On peut dire qu'il s'agit d'une authentique **myopathie intrinsèque atriale** caractéristique de la CMH d'où découlent l'ensemble des conséquences rythmiques et autres [38].

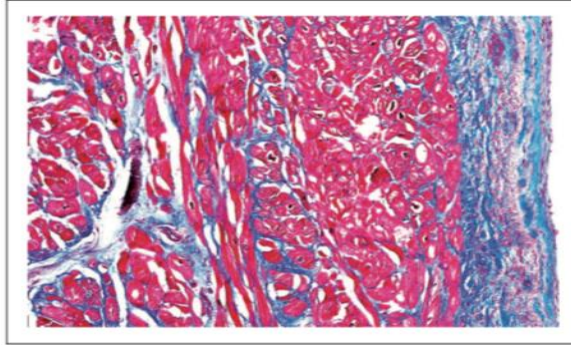


Figure 16 : Fibrose interstitielle atriale dans la CMH

2-b-ECG :

L'ECG des 12 dérivations fournit des informations concernant l'onde P :

➔ Dans la CMH : les études ont montré qu'une P max >134.5 ms et une PWD > 52.5 ms prédisaient la survenue de la FA avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 91% avec [38]:

- P max : la durée maximale de l'onde P : reflète la prolongation de la durée de conduction intra et inter-atriale.
- PWD : la dispersion de l'onde P : correspond à la différence entre la durée de la plus longue onde P (P max) et la plus courte (P min) et reflète l'hétérogénéité de la conduction atriale.

➔ Une autre étude a montré que l'aspect et la durée de l'onde P sinusale pouvaient prédire l'occurrence d'une FA : telle q' une onde P bifide ou aplatie ou de durée longue ≥ 140 ms perçue surtout dans les dérivations DII ou V1 d'où la relation établie entre la durée de l'onde P et la survenue de la FA [39,40].

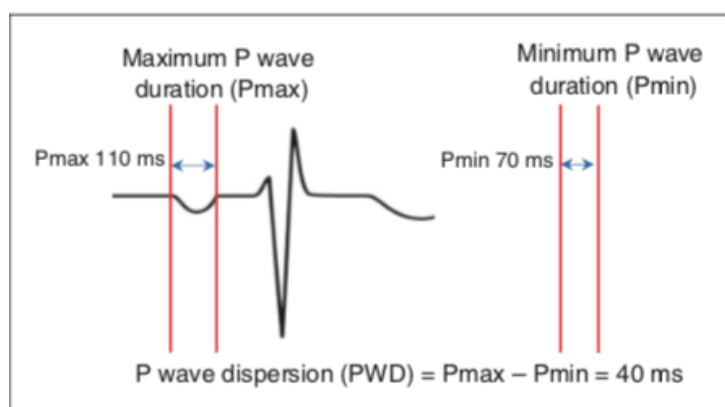


Figure 17 : Mesure de la P max et de la PWD à l'ECG [38]

Dans notre étude : les deux patients qui ont développé ultérieurement de la FA permanente avaient une durée maximale de l'onde P > 135 msec et une PWD > 53msec.

2-c-Holter ECG ou interrogation de device :

Le monitoring de longue durée du rythme cardiaque grâce à l'holter ECG, ou aux dispositifs connectés ou l'interrogation de pacemaker, pour le dépistage de la FA est recommandé chez les patients CMH selon les recommandations ESC cités précédemment [3].

Ce monitoring permet d'évaluer la fréquence cardiaque, rechercher des épisodes de FA paroxystique, des épisodes de TSV qui peuvent précéder l'apparition de la FA et enfin, de rattacher les symptômes rapportés à la récurrence de FA.

La recherche de ces épisodes de FAP est très importante car ils peuvent conduire à une poussée d'insuffisance cardiaque aiguë ou d'accident embolique cérébral, et donc la détection précoce de ces épisodes va avoir une implication thérapeutique pour le patient [3].

Le diagnostic de la FAP repose alors sur la constatation d'un rythme non sinusal (absence d'onde P), irrégulier (espaces R-R irréguliers) d'une durée ≥ 30 secondes.

Dans notre étude : 5 patients soit 16% des patients ont présenté de la FA paroxystique à l'holter ECG : Ces épisodes n'étaient pas précédés de TSV.

⇒ D'où l'importance de faire holter 48h selon recommandation

3-Paramètres et mesures de l'oreillette gauche prédictifs de la survenue de la FA :

Au cours de la CMH, il survient un remodelage structurel et fonctionnel de l'OG qui peuvent entraîner un remodelage électrique arythmogène prédisposant ainsi les patients à l'apparition de la FA [38].

Plusieurs paramètres ont été étudiés à l'imagerie cardiaque pour quantifier l'importance de ce processus de remodelage et leur valeur prédictive dans le développement de la FA :

A l'ETT :

3-a- Volume de l'OG [41] :

Dans une étude rétrospective qui a été menée sur 141 patients avec CMH, 31 patients (22% des patients) ont présenté de la FAP : le volume maximal de l'OG, indexé à la surface corporelle, mesuré à l'ETT, était le paramètre le plus spécifique dans la survenue de la FAP chez cette population : il y avait une relation linéaire entre l'importance du volume de l'OG et l'incidence de la FAP. Ce volume était significativement augmenté par rapport aux personnes CMH qui n'avait pas fait de PAF documentée.

⇒ Ce paramètre paraissait le plus puissant dans cette étude, car avec l'élargissement de l'OG, la mesure en mode TM, de son diamètre antéro-postérieur devenait moins exact et donc moins fiable pour l'étude.

La mesure du volume de l'OG indexé à la SC s'est faite dans cette étude par la méthode Simpson Biplan à l'ETT (méthode de sommation des disques), en contournant correctement l'endocarde de l'OG, successivement sur les coupes 4 et 2 cavités. La formule de calcul étant intégrée dans l'échographe.

⇒ Cette méthode de mesure du volume de l'OG semble être fiable et reproductible et donne des valeurs similaires à celles calculées par les techniques de référence pour la mesure du volume de l'OG à savoir le scanner et l'IRM cardiaque. Elle permet donc une estimation réelle de la taille de l'OG.

Tableau 6 : Tableau révélant les mesures du diamètre et du volume de l'OG chez les patients CMH avec FAP en comparaison avec les patients CMH sans FAP [41] :

Paramètres étudiés :	Patients avec FAP	Sans FAP
A P'ETT	Nb=31	Nb=110
LA dimension (cm)	4.1 ± 0.6	3.7 ± 0.6
LA volume, maximum (mL)	73.0 ± 19.7	47.4 ± 14.8
LA volume, minimum (mL)	36.9 ± 15.8	24.1 ± 10.5
Indexed LA volume (mL/m ²)	43.4 ± 12.0	29.4 ± 8.8

⇒ Les résultats de cette étude ont établi une corrélation entre la taille de l'OG représentée par le volume OG et le volume OG indexé à la SC et la survenue de FAP, le volume indexé moyen était de 43,4+/-12 ml/m² de SC.

⇒ L'analyse de la courbe ROC a révélé un volume maximal de l'OG de 56 ml pour identifier les patients avec une FAP avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 73%, et une valeur de 34 ml/m² concernant le volume indexé/sc pour identifier ces patients avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 70%.

⇒ Le volume de l'OG (volume indexé) était donc le paramètre le plus puissant pour la prédiction de la survenue de la FA chez les patients CMH. Et d'autre part, la relation entre le diamètre antéro-postérieur et le volume de l'OG n'est pas linéaire.

3-b- Le diamètre antéro-postérieur de l'OG :

Plusieurs études se sont intéressées à l'analyse de ce paramètre afin d'établir son impact prédictif sur la survenue de la FA chez les patients CMH :

⇒ Olivotto et al, dans une large cohorte de patients avec CMH, ont identifié plusieurs facteurs prédictifs de FA : le paramètre le plus puissant, à côté de l'âge et la classe fonctionnelle de la NYHA, était le diamètre antéro-postérieur de l'OG en mode TM. A noter qu'une dilatation légère de l'OG est commune chez les patients CMH probablement en

conséquence à la dysfonction diastolique associée à un VG hypertrophié et non compliant [42].

⇒ Une autre grande étude conduite en 2014, a regroupé les résultats de 33 séries d'études rétrospectives avec un total de 7381 patients avec CMH et a trouvé que les deux paramètres prédictifs de la survenue de la FA étaient : l'âge et le diamètre antéro-postérieur de l'OG avec [43] :

→ Une moyenne de 38,03 mm pour ce diamètre, chez les patients CMH qui ont fait de la FA alors qu'ils étaient en RRS lors du diagnostic initial.

→ Une moyenne de 45,37 mm pour ce diamètre, chez les patients CMH étaient en FA chronique lors du diagnostic initial [43].

Tableau 7 : Tableau regroupant les résultats des différentes études ayant étudié différents paramètres prédictifs de la survenue de la FA dans la CMH [42] :

Table 2 Risk factors for AF in patients with HCM			
Study	Patients	Conclusion/Measure	LA Size, HCM + AF vs HCM No AF
Tani, ¹⁰ 2004	141 (22% had PAF)	Increased LAV = increased PAF	41 ± 6 mm vs 37 ± 6 mm, P<.0006
Han et al, ¹¹ 2008	612-94 (15.4%) had AF - >43 (6.0%) sustained 51 (9.4%) PAF	Increased LAD/BNP	
Papavassiliu et al, ¹² 2009	87 (42% had documented AF)	LGE/LAV	68 ± 24 mL/m ² vs 46 ± 18 mL/m ² , P<.0002
Girasis et al, ¹⁵ 2013	30 (all with 1 documented PAF)	LA anteroposterior diameter, prolonged P-wave	46.1 ± 5.9 vs 40.0 ± 4.7 mm, P<.001
Doi & Kitaoka ⁶ 2001	91	LAD increased = increased AF	43 ± 6 vs 36 ± 5 mm, P<.01
Tian et al, ⁸ 2013	654	LAD increased = AF increased	45 ± 8 vs 39 ± 6 mm, P<.001
Guttman, ⁵ 2014 Heart	7381	LAD is a predictor of AF	45.37 mm (95% CI 41.64–49.04) vs 38.03 mm (95% CI 34.62%–41.44%)

Selon les recommandations de l'ESC de 2014, les patients qui ont un diamètre de l'OG ≥ 45 mm doivent faire un Holter ECG des 48 heures tous les 6 à 12 mois pour détecter l'apparition d'une FA (IIa, C).

3-c-Fonction de l'oreillette gauche :

Des études se sont intéressées à l'analyse de la fonction de l'OG qui associe les fonctions : pompe, réservoir et conduit ; qui pouvait être analysée par plusieurs paramètres performants, tel que le strain de l'OG (voire tableau 7).

⇒ L'étude de la fonction de l'OG n'a pas été faite dans notre étude.

Dans notre étude : chez nos patients qui avait ou ont développé de la FA ou FAP

Volume de OG en moyenne = 50 +/- 15 ml et indexé= 45 +/- 11 ml/m² sc

Diamètre antéro-postérieure = 44mm +/- 5 mm

Fonction : non étudiée

L'ensemble de ces mesures se rapprochent des données de la littérature.

B- A L'IRM CARDIAQUE :

1-Etude anatomique et fonctionnelle de l'OG :

Plusieurs études ont montré que les deux paramètres les plus robustes dans la prédiction de la FA sont : l'augmentation du volume de l'OG (LAV) et l'altération de sa fonction, et qui sont supérieurs au diamètre de l'OG seul, comme le montre le tableau suivant [38] :

Tableau 8 : Comparaison de la structure et de la fonction de l'OG chez les patients CMH avec et sans FA [38] :

Author, year of publication ^{reference}	Sample size		LAVI (mL/m ²)		LA function	
	AF	No AF	AF	No AF	AF	No AF
Maron et al., 2014 ¹¹	41	3372	72 ± 28	54 ± 20	LA ejection fraction (%)	
Papavassiliu et al., 2009 ¹⁶	37	50	68 ± 24	46 ± 18	36 ± 10	46 ± 12
Debonnaire et al., 2017 ¹²	41	201	47 ± 15	37 ± 13	LA strain (%)	
Tuluze et al., 2016 ¹⁷	18	51	62 ± 19	44 ± 16	18.6 ± 7.5	24.0 ± 7.8
Tani et al., 2004 ¹⁸	31	110	43 ± 12	30 ± 9	LA total emptying fraction (%)	
Losi et al., 2004 ²¹	20	130	49 ± 17	32 ± 13	43 ± 10	47 ± 10
Siontis et al., 2014 ⁵	650	3023	62 ± 38	45 ± 16	LA fractional shortening (%)	
					13 ± 4	21 ± 5

Etude de la fonction de l'OG via deux paramètres :

-La fraction d'éjection de l'OG qui était <38%

- Le volume télé-diastolique de l'OG ≥118 ml

➔ étaient les marqueurs de susceptibilité de survenue accrue de la FA dans la CMH avec une VPN de 95%.

➔ Seul le premier paramètre a été étudié dans notre série. En effet, plusieurs patients n'ont pas bénéficié d'IRM cardiaque pour des raisons différentes ce qui constitue une des limites dans notre étude.

2-Etude du rehaussement tardif [44] :

L'extension du RT ou LGE correspond à des régions de fibrose myocardique retrouvée dans le cœur CMH et faisait partie de cette atteinte intrinsèque du myocarde atrial. La FA était fréquente chez les patients qui avaient une fibrose myocardique étendue selon plusieurs études multivariées.

Les patients atteints de CMH et qui avaient de la FA avaient à l'IRMc un diamètre de l'OG et un LAV augmenté mais également un LGE/RT étendu et important en comparaison avec ceux qui n'avait pas fait de FA documentée. Cependant, le LGE était un facteur moins prédictif dans la survenue de la FA que l'est la dilatation de l'OG évaluée par le volume de l'OG (LAV).

Selon plusieurs études, l'analyse de la localisation des RT montre que le dépôt de fibrose myocardique sur le point d'insertion postérieur du VD/VG est non seulement associé à un LAV augmenté mais prédit, de façon indépendante, l'apparition d'une FA de novo. Ainsi le RT permet de dépister les patient qui auraient une prédisposition à faire de la FA.

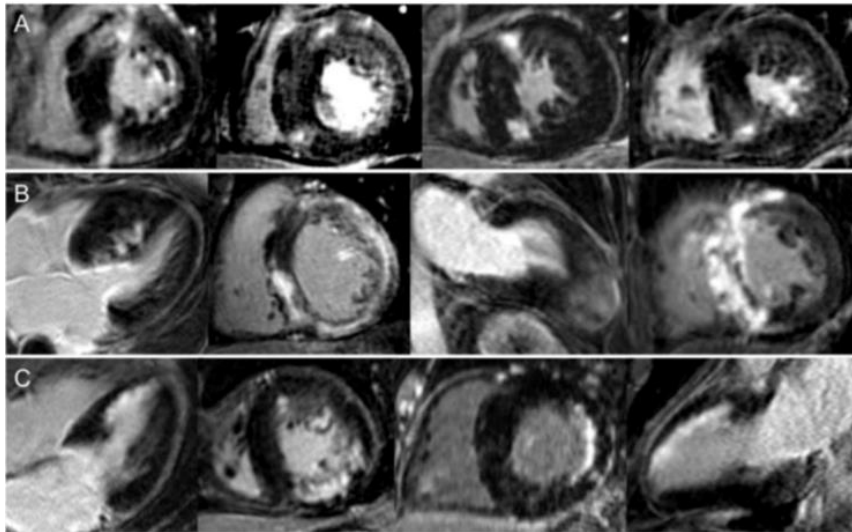


Figure 18 : Coupes en IRMc d'un patient CMH montrant différentes localisations du RT

Dans notre série, le RT non ischémique était retrouvé chez 85% des patients (qui avaient une IRM cardiaque) dont 31 % avaient de la FA (ancienne ou de novo).

A) RT aux jonctions VD-VG/ B) RT intra-myocardique C) RT sous-endocardique

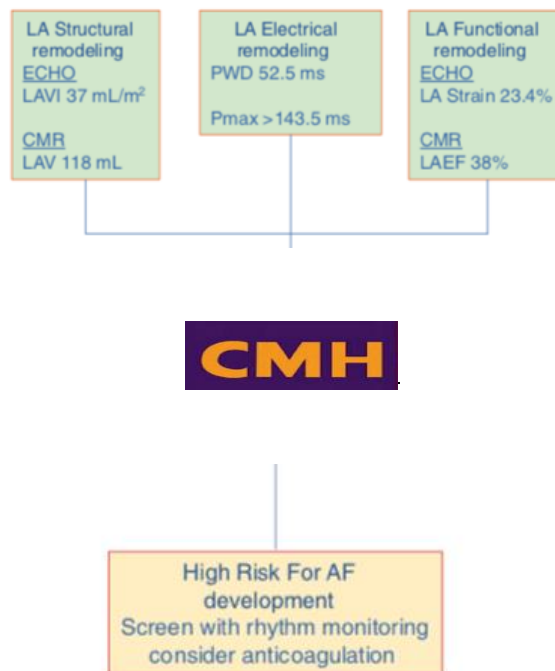


Figure 19 : Illustration des différents paramètres : électriques, échographiques et à l'IRM

Prédicatifs de la survenue de la FA dans la CMH

2-Autres paramètres prédictifs de survenue de FA dans la CMH :

a-Biologiques : Troponines cardiaques et BNP

Les troponines et BNP sont des biomarqueurs dont les taux sériques ont une valeur diagnostique et pronostique dans plusieurs pathologies cardiaques y compris la CMH, mais leur utilisation dans la stratification de risque de FA dans la CMH n'est pas établie ni approuvée par les études [40].

Le BNP étant augmenté en cas de CMH associée à la FA, sa valeur prédictive dans la survenue d'une FA de novo reste modeste avec un cut-off de 720 pg/mL pour le NT-pro-BNP avec une sensibilité de 72% et une spécificité de 60% [40].

Etant donné leur faible potentiel de prédiction de FA, les troponines cardiaques et BNP ne sont

pas recommandés dans la stratification de risque dans cette population.

b-L'atteinte ischémique dans la CMH et la FA [45] :

Selon une récente étude multicentrique prospective menée entre Décembre 2017 et Aout 2020 et qui s'est intéressée à l'impact de l'ischémie sur la survenue des arythmies dans la CMH : il y a une forte association évidente entre la dysfonction microvasculaire coronaire (étudiée à l'IRMc) et la genèse des troubles de rythme supra-ventriculaires et principalement la FA. Il a été montré qu'une aggravation de 10% de l'ischémie s'accompagne d'une augmentation de 67% de risque d'apparition d'une FA de novo, et que cette association est entièrement indépendante des facteurs de risques prédictifs de la FA dans la CMH qui sont connus comme l'âge, le volume et le diamètre atrial gauche, ou les autres marqueurs de sévérité comme l'obstruction de la CCVG et l'épaisseur pariétale maximale du VG.

Par ailleurs, les épisodes récurrents d'ischémie contribuent à la dysfonction diastolique et à l'hyperpression dans l'OG et favorisent la survenue de FA dans la CMH.

L'évaluation de l'atteinte ischémique et surtout l'atteinte microvasculaire coronaire pourrait faire partie de l'approche pour l'évaluation et la stratification du risque rythmique dans la CMH.

2-2) Les autres troubles de rythme supra-ventriculaires [46] :

De nombreuses études, sur d'importants échantillons, qui ont étudié les TDR chez les patients CMH ; grâce aux nombreux enregistrements Holter de longue durée ou interrogations de device ; ont révélé la survenue de différents TDR supra-ventriculaires de fréquence variable, on retrouvait :

- ⇒ La FA qui était le TDR-SV le plus fréquent dans la CMH mais aussi
- ⇒ Le flutter auriculaire
- ⇒ Les ESSV (premature supraventricular contraction) monomorphes ou polymorphes, de couplage variable
- ⇒ Les TSVNS
- ⇒ Les tachycardies sinusales

Ces études se sont intéressées également au potentiel de survenue des événements cardio-

vasculaires : mort subite, AVC, insuffisance cardiaque liés à l'apparition de la FA principalement mais aussi aux autres TDR-SV.

Tableau 9 : Incidence des ESSV selon les enregistrements Holter chez les patients CMH avec et sans événements cardio-vasculaires [46] :

	Control (n = 55)	HCM (n = 106)	p	HCM with cardiovascular events (n = 19)	HCM without cardiovascular events (n = 87)	p
Premature supraventricular contraction						
Total count	17 ± 18	361 ± 1,287	0.007	951 ± 1,914	231 ± 1,075	0.13
Incidence of single	54 (98)	104 (98)	0.98	18 (95)	86 (99)	0.33
Number of single			0.004			0.061
1-99	54 (98)	82 (77)		11 (58)	71 (83)	
100-499	0	13 (12)		3 (16)	10 (11)	
500-999	0	3 (3)		2 (11)	1 (1)	
≥1,000	0	6 (6)		2 (11)	4 (5)	
Incidence of bigeminy	0	17 (16)	0.002	4 (21)	13 (15)	0.36
Incidence of couplets	23 (42)	61 (58)	0.042	12 (63)	49 (56)	0.39
Number of couplets			0.12			0.22
1-9	23 (42)	48 (45)		7 (37)	41 (47)	
10-49	0	7 (7)		3 (16)	4 (5)	
50-99	0	2 (2)		1 (5)	1 (1)	
≥100	0	4 (4)		1 (5)	3 (3)	
Incidence of triplets or more	16 (29)	50 (47)	0.001	11 (58)	39 (45)	0.30
Duration of triplets or more			0.43			0.88
<30 s	16 (29)	47 (44)		10 (53)	37 (43)	
≥30 s	0	3 (3)		1 (5)	2 (2)	

Dans notre étude, les données des holters ECG réalisés chez nos patients ont révélé la présence des autres TDR supra-ventriculaires : les ESSV étaient fréquentes chez nos patients, elles étaient retrouvées chez 90% des patients, elles étaient surtout monomorphes (seuls 5% des patients avaient présenté des ESSV polymorphes). Nous avons enregistré des ESSV en doublets, en triplets et en bigéminisme chez 3%, 3% et 23% des patients respectivement.

2-3) - Syndrome de Wolf Parkinson White dans la CMH :

Plusieurs cas ont été rapportés dans la littérature de patients CMH qui présentent de façon concomitante un syndrome de WPW, cette association constitue une forme particulière distincte de la CMH classique [3]. Cependant le lien de causalité effet entre la survenue de ce syndrome qui peut être causé initialement par la CMH ou autres cardiomyopathie reste encore débattu. Des séries ont rapporté dans quelques cas l'existence d'un syndrome de WPW associé à la

CMH suggérant l'existence d'une mutation génétique particulière qui peut engendrer la combinaison des deux pathologies, ce qui est le cas du gène 7q35 [17].

Dans notre étude : aucun patient n'avait un syndrome de WPW associé ou révélant sa CMH.

3) Les troubles de rythme ventriculaires :

a- **Genèse des TDR ventriculaires : voir partie physiopathologie**

b- **Profil des TDR-V :**

⇒ **ESV (ou PVC) :** de morphologie, de couplage et de fréquence variables comme le montre le tableau selon une étude qui a comparé l'incidence de ces ESV chez les patients CMH avec et sans événements cardiovasculaires :

Tableau 10 : Incidence des ESSV selon les enregistrements Holter chez les patients CMH avec et sans événements cardio-vasculaires [46] :

	Control (n = 55)	HCM (n = 106)	p	HCM with cardiovascular events (n = 19)	HCM without cardiovascular events (n = 87)	p
Premature ventricular contraction						
Total count	3 ± 4	298 ± 1,449	0.04	145 ± 295	332 ± 1,594	0.31
Incidence of singles	36 (65)	88 (83)	0.012	18 (95)	70 (80)	0.12
Number of singles			0.005			0.99
1-99	36 (65)	63 (59)		13 (68)	50 (57)	
100-499	0	14 (13)		3 (16)	11 (13)	
500-999	0	5 (5)		1 (5)	4 (5)	
≥1,000	0	6 (6)		1 (5)	5 (6)	
Incidence of bigeminy	0	10 (9)	0.013	3 (16)	7 (8)	0.25
Incidence of couplets	0	37 (35)	0.001	7 (37)	30 (34)	0.85
Number of couplets			-			0.57
1-9	0	31 (29)		6 (32)	25 (29)	
10-49	0	3 (3)		1 (5)	2 (2)	
50-99	0	3 (3)		0	3 (3)	
≥100	0	0		0	0	
Incidence of triplets or more	0	24 (23)	-	5 (26)	19 (22)	0.44
Duration of triplets or more			-			-
<30 s	0	24 (23)		5 (26)	19 (22)	0.44
≥30 s	0	0		0	0	

Cette étude a conclu que l'incidence et la fréquence des ESV n'étaient pas différents chez les deux catégories de patients CMH avec et sans événements cardio-vasculaires : les résultats étaient presque similaires [46] .

⇒ **TVNS [3] :**

- Est définie par la survenue de ≥ 3 ESV avec une fréquence ventriculaire ≥ 120 bpm, de durée <30 secondes, retrouvée sur un enregistrement Holter et s'arrêtant spontanément.
- Sa prévalence augmente avec l'âge et est corrélée à l'épaisseur maximale de la paroi du VG et la présence d'un RT du gadolinium à l'IRMc.
- Survient le plus souvent après un effort ou exercice intense.
- Est un des facteurs de risque de la mort subite dans la CMH, mais sa présence n'implique pas à elle seule un traitement anti-arythmique.

⇒ **TV/FV [3] :**

- Est définie par la survenue de ≥ 3 ESV avec une fréquence ventriculaire ≥ 120 bpm et de **durée ≥ 30 secondes**. Elle est dite soutenue.
- Elle peut être monomorphe ou polymorphe
- Sa prévalence est faible dans la CMH.
- Sa fréquence augmente en cas d'anévrysme apical.
- Elle fait partie des FDR les plus puissants dans la survenue de MS
- Sa survenue doit faire considérer l'implantation de DAI et le traitement anti-arythmique par : bêtabloquants ou amiodarone pour réduire le risque de récurrence ultérieure.
- Une EEP ainsi qu'une ablation peuvent être considérées selon les recommandations de l'ESC.
- N.B : elle comporte aussi l'arrêt cardiaque ressuscité sur présumée TV/FV, la présence de TVNS sur l'holter ECG ou interrogation de DAI.

Les ESSV étaient fréquentes chez nos patients, elles étaient retrouvées chez 76% des patients, elles étaient surtout monomorphes. Nous avons enregistré des ESV en doublets et en triplets chez 10% des patients, et un seul phénomène de R/T chez une seule patiente qui avait présenté aussi 4 épisodes de TVNS à elle seule, spontanément résolutifs. Aucun épisode de TV/FV n'a eu lieu chez nos patients.

c- FDR des TDR-V :

4) L'Age [47] :

Etablir et expliquer la relation complexe entre l'âge (comme facteur de risque), la survenue de TVNS et le risque de MS reste peu claire malgré les résultats de nombreuses études qui se sont penchées sur le sujet.

Chez les sujets âgés, l'incidence augmentée des TVNS pourrait être expliquée par la perte progressive des myocytes et l'installation de fibrose. Ce qui n'est pas le cas chez les jeunes patients CMH, chez qui la fibrose ne s'est pas encore constituée et les myocytes sont encore préservés et chez qui donc, la survenue de TVNS reste rare.

Cependant, l'apparition de TVNS chez les jeunes patients, est probablement le reflet d'un substrat arythmogène potentiel causé par des désordres myocytaires, une ischémie myocardique ou une dysautonomie.

La figure suivante montre l'incidence de survenue des TVNS chez les patients CMH selon l'âge de détection sur l'enregistrement Holter révélée par une large étude qui s'est étendue sur une durée de 13ans, et qui a inclut 531 patients CMH dont 104 patients soit 19,6% ont présenté des TVNS :

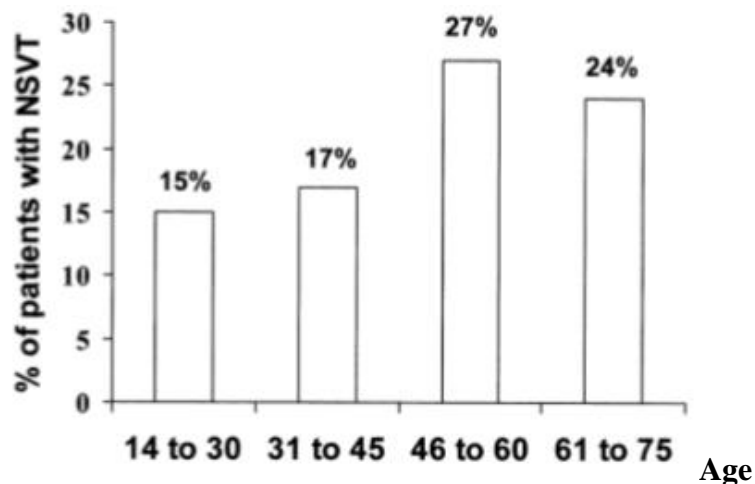


Tableau 11 : Incidence des TVNS selon l'âge dans une population CMH [47]

Selon cette même étude, la proportion des TVNS augmentait avec l'âge mais il n'y avait pas de relation entre, la durée, la fréquence ou le nombre de TVNS et le pronostic à tout âge y compris la mort subite.

5) ECG :

Une étude s'est intéressée à l'analyse de la relation entre l'association d'un QTc prolongé et de complexes QRS fragmentés et la survenue de TV malignes et de MS chez les patients CMH. Elle a étudié une cohorte de 195 patients CMH. Elle s'est basée sur les données de la littérature connues :

⇒ La fragmentation des complexes QRS sur l'ECG de surface (comportant des patterns RSR' variables de la morphologie des QRS) représente un des troubles de repolarisation qui est lié à la présence de fibrose myocardique [48].



Tableau 12 : Différents aspects de fragmentation des complexes QRS

(pattern RSR' variables)

⇒ L'existence d'un QTc allongé, congénital ou acquis sur l'ECG est une anomalie de repolarisation et un facteur connu impliquant un risque élevé de TV et de MS, à rappeler que le QTc était calculé par la formule de Bazett (QT corrigé ou $QTc = QT/\sqrt{\text{intervalle R-R (en sec)}}$) [49].

⇒ La présence d'un QTc allongé est fréquente chez les patients CMH, mais les études s'intéressant à son implication clinique dans cette catégorie sont limitées [50].



Figure 20 : patient CMH présentant un QTc allongé

→ Les résultats et les conclusions étaient les suivants [51] :

La présence des complexes QRS fragmentés dans plus ≥ 3 territoires et un QTc ≥ 460 ms sur l'ECG de surface (avec une prévalence de 8% et de 13% respectivement et en absence de BBG complet et incomplet) paraissent être des marqueurs prédictifs de façon indépendante de survenue de TV et de MS dans la population CMH étudiée, et pourraient être des paramètres à étudier en addition aux autres facteurs de risque établis pour sélectionner les patients candidats d'une implantation prophylactique de DAI.

Tableau 13 : Sensibilité et spécificité des paramètres : fragmentation des QRS et QTc allongé dans la prédiction de la survenue des TV et/ou MS dans la CMH [51]

	Sensitivity	Specificity	NPV	PPV
	%	%	%	%
QTc ≥ 460 ms	31	89	89	31
fQRS ≥ 3 territoires	19	94	88	33
QTc ≥ 460 ms AND fQRS ≥ 3 territoires	12	99	80	75

6-ETT :

Les paramètres ETT prédictifs de survenue de TV sont les mêmes qui sont incriminés dans la survenue de MS ; ce sont les facteurs de risque de MS précisés par les recommandations de l'ESC de 2014 et de l'AHA 2011 et puis 2020 que nous allons développer par la suite dans la partie concernant la MS.

Par ailleurs, un autre paramètre qui ne figure pas dans les recommandations, mais qui a été étudié dans plusieurs études est le SLG, qui est un marqueur précoce de l'altération infra-clinique de la FE qui est souvent conservée au début de la maladie [52] :

⇒ En effet, quelques séries récentes ont étudié et établi un rapport entre la diminution du SLG et la survenue de TDR ventriculaires et surtout l'élévation de l'incidence de la mortalité d'origine rythmique ventriculaire. Le SLG a également une valeur prédictive d'évolution vers

l'insuffisance cardiaque chez les patients CMH [52].

⇒ Un papier récent, très intéressant, publié par l'ESC en 2016, a conclu que le SLG, qui est un paramètre qui traduit et reflète la dispersion mécanique du VG, ainsi que le LGE/RT sont des marqueurs de survenue d'arythmies ventriculaires chez les patients CMH. En effet la dispersion mécanique est un puissant prédicteur d'arythmogénèse et est lié à l'extension de la fibrose. Ainsi le SLG pourrait éventuellement améliorer la stratification de risque de survenue d'arythmies ventriculaires des patients CMH [53].

⇒ Cependant, il n'y a pas de valeur seuil précisée concernant le SLG et la dispersion mécanique pour prédire la survenue d'arythmies ventriculaires dans la CMH.

L'augmentation du gradient dans la CCVG ≥ 30 mmHg a été également évoqué pour son implication dans la survenue des TDR ventriculaires mais cette relation n'a pas été clairement établie de façon constante, y compris à cause de la variabilité de ce gradient selon les conditions de charge et autres facteurs précédemment cités [52].

7-IRM [54] :

Les données récentes de la littérature indiquent que le pourcentage de l'étendue du RT rapporté à la masse du est corrélé à une incidence élevée de survenue de TV chez les patients CMH.

D'autre part, dans les mêmes études, la présence de RT est corrélée à la survenue et la genèse de TV ectopiques et de TVNS révélées et documentées par le monitoring Holter ECG.

8-Autres facteurs :

Certaines mutations génétiques sont associées à des phénotypes caractérisés par une incidence élevée de troubles de rythme ventriculaires, comme la présence de la mutation du gène MYH7 ou les mutations multiples. Ainsi l'hétérogénéité génétique des patients CMH pourrait un jour faire partie de la stratification du risque rythmique de ces patients [55].

9-Les manifestations cliniques et les complications en rapport avec les différents troubles de rythme au cours de la CMH :

a-Symptômes liés aux TDR cardiaques : non spécifiques de la CMH

Il s'agit des signes cliniques cités précédemment :

→**Palpitations** : plusieurs patients se plaignent de palpitations causées par des contractions cardiaques symptomatiques et surtout de contractions ventriculaires ectopiques. L'apparition d'épisode soutenu de palpitations qui dure plusieurs minutes est souvent en rapport avec une TSV [3]. Elles ont une sémiologie variable (apparition au repos ou l'effort, durée, mode d'apparition et mode de disparition, signes associés).

→**Douleurs thoraciques associées** : plusieurs patients rapportent la présence de douleurs thoraciques qui précèdent ou accompagnent les épisodes de palpitations. Elles ne sont pas d'origine ischémique mais rythmique.

→**Signes d'insuffisance cardiaque** : Les symptômes cliniques en rapport avec l'insuffisance cardiaque sont fréquents chez les patients CMH, les causes en sont multiples : une dysfonction diastolique (IC à FEVG préservée) ou systolique (IC à FEVG réduite), une augmentation du gradient de la CCVG mais aussi une décompensation d'origine rythmique : un épisode de FA ou une FA rapide peut compliquer le tableau d'IC (diastolique et/ou systolique) et entraîner une exacerbation des symptômes [3].

→**Syncopes et/ou lipothymies** :

La syncope est un symptôme retrouvé chez approximativement 14 à 35% des patients CMH. Une syncope inexplicée chez le patient CMH est considérée un facteur de risque prédictif de MS. Les causes des syncopes dans la CMH peuvent être multiples incluant [3] :

-une hypovolémie,

-une obstruction de la CCVG,

-des reflexes vasculaires anormaux,

-des troubles de conduction sévères : un BAV complet, une dysfonction sinusale qui

lorsqu'elles sont documentées doivent faire l'indication de pacemaker selon les recommandations récentes concernant le pacing cardiaque (les troubles de conduction dans la CMH n'étant pas notre sujet n'ont pas été étudiés ?)

- des troubles de rythme sévères :

=> une tachycardie ventriculaire soutenue, surtout lorsque la syncope survient à l'effort minime ou au repos.

=> une tachycardie atriale (une FA le plus souvent) avec une réponse ventriculaire rapide.

Il faut rappeler que toute syncope qui survient lors d'un effort/ exercice physique ou fait suite immédiatement à des palpitations ou une douleur thoracique doit suggérer un mécanisme d'origine cardiaque [3].

Les patients qui présentent une syncope doivent bénéficier d'un ECG des 12 dérivations, d'une épreuve d'effort et d'un holter ECG des 48h [3].

L'ensemble de ces symptômes ont été retrouvés chez nos patients à des proportions variables de façon isolée ou associée (plusieurs symptômes à la fois). Le lien de ces symptômes avec les troubles de rythme est difficile à établir car il y'a également la part de la cardiomyopathie elle-même, de l'atteinte microvasculaire, de la dysfonction diastolique, de l'obstruction/gradient, de la limitation de la capacité à l'effort qui peuvent être à l'origine de plusieurs symptômes.

b-Complications des TDR :

b-1 : Emboliques :

Les complications thromboemboliques (TBE) sont fréquentes dans la CMH, leur incidence est très variable selon les différentes cohortes. Elles sont liées essentiellement à la FA. En effet le passage en FA est un marqueur évolutif de mauvais pronostic dans la CMH [42].

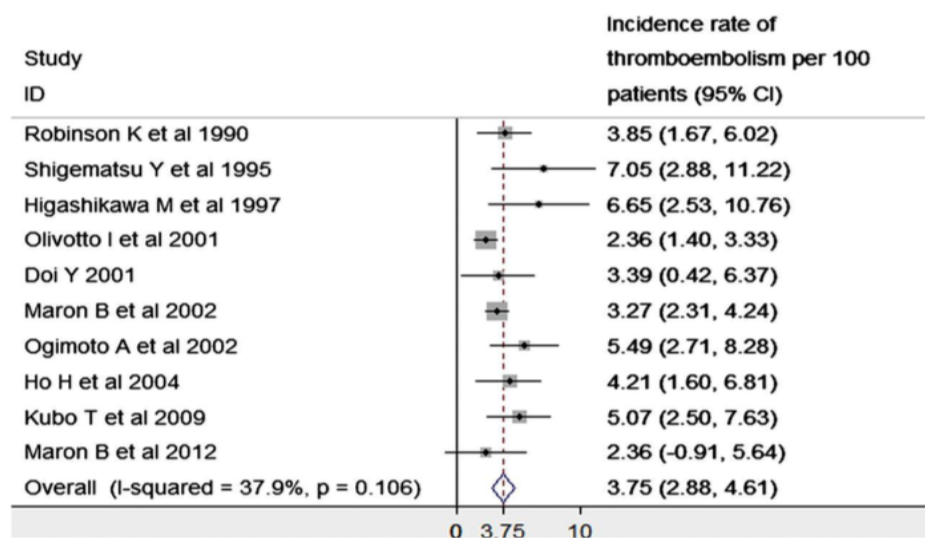
Malgré que la MS soit la cause prédominante de décès des patients CMH, la FA augmente le taux de mortalité au sein de cette population à cause de ses complications TBE et de l'IC qu'elle entraîne.

Une large étude récente (de Olivotto et Maron ; citée précédemment [42]) réalisée sur deux cohortes rassemblées de population CMH (nombre total de patients : 480, Italie et US) suivies sur une durée de 9 ans a identifié la FA comme étant un facteur indépendant responsable de l'augmentation des taux de morbidité et de mortalité chez les patients CMH d'une part. D'autre part, les patients CMH avec FA avaient un risque 8 fois supérieur d'accident ischémique (embolie présumée d'origine cardiaque) comparés aux patients CMH en rythme sinusal. Cette étude a montré que le risque d'accident TBE (essentiellement l'AVC) était comparable chez les patients qui avaient une FA chronique et ceux qui avaient fait de la FA paroxystique quelque soit le nombre d'épisodes de FA paroxystique documentés. En effet ce travail a démontré que la prévalence d'accident ischémique chez les patients CMH qui avait présenté un seul épisode de FA paroxystique était identique à ceux qui ont présenté de nombreux épisodes. L'anticoagulation orale par Warfarine a offert une protection pour les patients avec FA paroxystique contre les AVC mais cette protection n'était pas absolue malgré que les valeurs des INR étaient maintenues dans la cible thérapeutique [42].

Selon une autre étude récente qui a suivi la survenue des accidents emboliques chez les patients CMH a révélé une prévalence importante de FA non connue pour 57,4% des accidents TBE [56].

L'incidence de l'embolie systémique chez les patients CMH avec FA était de 3.75% à 4.35% par an dans une large cohorte de 900 patients atteints de CMH [57] ; d'où l'intérêt de la dépister grâce aux enregistrements Holter ECG répétés chez les patients à risque comme le soulignent les recommandations.

Tableau 14 : Incidence des accidents thromboemboliques chez les patients CMH en FA selon différentes études [33] :



Durant le suivi de nos patients sur ces 4ans et demi d'étude, nous n'avons pas enregistré de complications thromboemboliques chez nos patients. Les INR des patients qui étaient sous AVK étaient à 95% dans la fourchette thérapeutique (INR cible entre 2-3).

b-2 : Insuffisance cardiaque :

L'insuffisance cardiaque est une complication fréquente dans l'histoire naturelle de la CMH, les causes en sont multiples (citées dans le paragraphe précédant 4-a), l'origine rythmique de la décompensation d'IC en fait partie.

Selon une étude, 64% des patients qui ont présenté les symptômes d'IC sont en rapport avec une arythmie atriale [58].

L'apparition de la FA au cours de la CMH peut avoir des conséquences multiples, d'abord sur le plan clinique, sur la fonction ventriculaire mais également sur le pronostic du patient.

Selon la même étude précédente de Olivotto et Maron menée sur les 480 patients CMH, 22% des patients avaient présenté de la FA à des moments variables durant l'étude, certains dès le diagnostic initial et d'autres au cours de l'évolution de la maladie, soit une incidence de 2% par an de la FA [42] :

⇒ **A court terme** : l'installation d'une FA de novo a entraîné l'apparition de symptômes d'IC chez 84% de ces patients associant de façon variable : une dyspnée, une douleur thoracique, un OAP, des OMI+/- ascite compliqués de perte de conscience : une syncope chez 20 patients.

Chez une minorité de patients (nb=17, soit 16 %), la FA de novo n'a pas entraîné de symptômes d'IC, celle-ci a été découverte lors des examens de routine systématiques chez les patients CMH.

⇒ **A long terme** : La FA était responsable de la détérioration de la classe fonctionnelle de la NYHA : 95% des patients avec FA ont évolué vers la dyspnée stade III et IV de la NYHA comparé avec le reste des patients CMH en rythme sinusal.

b-3 : La mort subite :

La mort subite est la complication redoutable qui peut survenir au cours de la CMH. Cependant, elle peut être le mode de révélation de la maladie et survient souvent chez le sujet jeune et le sportif de compétition.

Incidence :

Les séries d'études les plus récentes chez les patients adultes avec CMH rapportent une incidence annuelle de décès par MS de 1 à 2%, les autres causes de décès cardiovasculaire majoritaires sont en rapport avec l'insuffisance cardiaque et les accidents thromboemboliques [59].

Causes admises de la MS dans la CMH :

Il est conventionnellement admis que la MS est due à la survenue de troubles de rythme ventriculaires même si cela n'est pas clairement établi. En effet, l'association entre TV/FV et MS a été démontrée par Maron en 1981, les chiffres étaient les suivants : le risque de survenue de MS par TV/FV était de 8,6% contre 1% chez les patients n'ayant pas présenté de TDR ventriculaires fatales à l'Holter [60].

L'asystolie et le BAV complet avec asynchronisme auriculo-ventriculaire ont été aussi décrits

comme causes pourvoyeuses de MS [3].

Concernant le lien de la FA et la survenue de MS : dans plusieurs études la FA n'a pas été considérée comme un trigger de MS chez les patients CMH malgré son imputabilité dans la survenue de TV létales rapportées chez un nombre de patients CMH [61].

Facteurs de risque de survenue de la MS :

De façon consensuelle, les différentes recommandations de l'ESC de 2014 ainsi que celles de l'ACC/AHA de 2011 et les plus récentes de 2020, ont établi les facteurs de risque impliqués dans la prédiction de survenue de la mort subite dans la CMH. D'autres facteurs ont déjà été incriminés et considérés et qui sont actuellement reconnus par l'ACC/AHA de 2020.

Ces facteurs de risque sont importants à identifier pour calculer la probabilité de risque de mort subite selon le score mis en ligne par l'ESC 2014, ce qui aura une implication thérapeutique dans la décision de mise en place de DAI en prévention primaire ou secondaire dans la CMH sarcomérique. (www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/hypertrophic-cardiomyopathy.aspx).

Ces facteurs de risque de MS sont les suivants :

1-La syncope inexpliquée :

La syncope est retrouvée dans 14 à 35% des patients qui souffrent de CMH. Une syncope inexpliquée (de cause non neurocardiogénique) est prédictive de mort subite. Ce risque est accru lorsque la syncope survient dans les 6 mois suivant l'évaluation initiale [3].

2-L'hypertrophie ventriculaire gauche :

Selon une large étude, l'importance de l'hypertrophie du VG est directement liée au risque de MS. Ce risque s'accroît progressivement avec l'épaisseur maximale de la paroi du VG [61].

Une autre étude intéressante, a comparé les mesures en 2D de l'épaisseur de la paroi du VG en ETT, chez 30 patients CMH qui ont présenté une TV documentée et un groupe control de 61 patients qui n'ont pas de TV documentée $60 < 3$: l'hypertrophie du VG était significativement plus élevée chez les patients qui avaient une TV documentée (16 des 30 patients soit 53%)

versus ceux qui n'avaient pas de TV (13 des 61 patients soit 21%) [62].

Dès que l'épaisseur maximale du VG est ≥ 30 mm, ce risque de MS devient considérable, mais quelques études évoquent ce risque dès que l'hypertrophie devient maligne ≥ 35 mm [3]. (idem pour les recommandations AHA/ACC 2020 [63]).

Une récente étude incluant 157 patients CMH s'est étendue sur environ 4 ans et a surveillé la survenue des arythmies ventriculaires en évaluant en parallèle les mesures en 2D de l'épaisseur VG ainsi que la topographie de l'extension de cette hypertrophie : les parois basales et inférieure du VG étaient indépendamment associées aux événements rythmiques ventriculaires et augmentaient ce risque de MS quelque soit l'épaisseur maximal pariétale [65].

3-La TVNS [3] :

Les TVNS surviennent chez 20 à 30% chez les patients CMH révélés par le monitoring Holter ECG. IL s'agit d'un facteur prédicteur indépendant de MS et une cause des chocs appropriés délivrés chez les patients CMH porteurs de DAI.

Ces facteurs de risques paraissent être plus importants chez les sujets jeune : TVNS, HVG sévère et la syncope inexplicée.

Les différentes études n'ont pas pu conclure si c'est la fréquence et le nombre ou c'est la durée des TVNS qui expose le plus à ce risque de MS.

4-L'histoire familiale de mort subite [3] :

Malgré que les définitions varient, le risque de MS est considéré cliniquement significatif lorsqu'une personne ou plus des apparentés du premier degré est décédé subitement/soudainement à un âge < 40 ans avec ou sans diagnostic de CMH connu, ou lorsque la MS est survenue chez un apparenté du premier degré à n'importe quel avec un diagnostic établi de maladie CMH.

Pour les dernières recommandations de l'AHA/ACC 2020, cet antécédent est considéré chez les apparentés de premier degré à un âge ≤ 50 ans [63].^[11]_[SEP]

5-La réponse anormale de la tension artérielle à l'exercice [3] :

Approximativement, un tiers des patients adultes CMH ont une réponse de la pression artérielle systolique anormale à l'exercice, caractérisée par une hypotension progressive ou une absence d'augmentation de la PAS.

Plusieurs définitions de cette réponse anormale ont été proposées concernant les patients CMH. L'ESC a défini la réponse anormale de la TA comme une absence d'augmentation de la pression artérielle de ≥ 20 mmHg au pic de l'exercice ou une chute de >20 mmHg par rapport au pic de la pression artérielle. La réponse anormale à l'exercice de la pression artérielle est associée à un risque élevé de MS chez les patients âgés de moins de 40 ans, mais son implication pronostic lorsqu'elle survient chez les patients de plus de 40 ans est inconnue.

6- L'Age [66] :

L'incrimination de l'âge dans l'estimation du risque de mort subite a été évaluée dans plusieurs études, dont deux ont prouvé que ce risque était élevé chez les sujets jeunes. Certains facteurs de risque paraissent être plus importants chez les sujets jeunes comme : la survenue de TVNS, la syncope inexplicée et l'HVG sévère.

7-Le diamètre de l'OG [66] :

Plusieurs études ont établi l'association entre la taille de l'OG et le risque de MS. Cependant il n'y a pas de séries d'études qui ont impliqué la surface ni le volume de l'OG dans l'évaluation du risque de MS. La taille de l'OG est également un facteur prédictif de survenue de FA dans la CMH comme ça été cité précédemment.

8-L'obstruction de la CCVG [66] :

Plusieurs études ont décrit le lien entre l'obstruction de la CCVG et la survenue de MS. Cependant ; les liens entre l'importance de l'obstruction provoquée de la CCVG et le pronostic des patients, ainsi que l'impact du traitement de cette obstruction (médical ou invasif) sur la survenue de la MS ne sont toujours pas clairs en absence de données évidentes.

Les autres facteurs du risque de mort subite :

D'autres paramètres qui ont une valeur prédictive dans la survenue de MS ne figurent pas dans le score de calcul de l'ESC, mais qui ont été récemment reconnus par les recommandations de l'AHA/ACC 2020 et sont à considérer pour indiquer l'implantation de DAI chez les patients CMH.

Recommandations AHA/ACC 2020 [63] :

→ Un anévrisme de l'apex du VG, indépendamment de sa taille (2a, B)_[SEP]

→ Une dysfonction systolique du VG (FEVG < 50%) (2a, B)_[SEP]

→ RT du Gadolinium étendu en IRM cardiaque (2b, B) :

Sa présence témoigne de l'existence de la fibrose myocardique et serait un facteur favorisant d'instabilité électrique et donc rythmique (comme décrit précédemment), en effet plusieurs études ont établi le lien le RT et l'augmentation du risque de mort subite mais à ce jour.

5) Les troubles de conduction dans la CMH sarcomérique [3] :

Les troubles de conduction sont peu fréquents dans la CMH sarcomérique. La présence de bloc auriculo-auriculaire doit faire suspecter une CMH non sarcomérique particulièrement certaines étiologies génétiques (mutations PRKAG2, FHL1...) chez les patients jeunes ou penser à l'amylose et à la maladie de Fabry-Anderson chez les autres patients. L'insuffisance chronotrope est très fréquente dans la CMH de la maladie de Fabry et est responsable de la limitation à l'effort et à l'exercice.

La bradycardie causée par une dysfonction sinusale ainsi que le BAV sont relativement rares dans la CMH et doivent être traités selon les recommandations de l'ESC les plus récentes.

Le BAV peut être d'origine iatrogène, la dose des bêtabloquants et celle des anti-arythmiques doivent être ajustées et l'indication du pacemaker réévaluée.

Les données électriques de nos patients n'ont pas révélé de trouble de conduction sévères.

6)- Le pronostic de la CMH :

Le pronostic de cette pathologie est essentiellement au risque de survenue de MS d'origine cardiaque. Elle survient surtout chez les sujets jeunes (<35 ans) et les athlètes de compétition.

Dépister les facteurs de risque pour prédire le risque de MS reste un grand challenge chez les patients CMH surtout les plus jeunes car souvent asymptomatiques. D'où l'importance de rechercher l'ensemble des paramètres qui ont une valeur pronostique aussi bien cliniques que para-cliniques (ECG, HOLTER ECG, ETT, RT du gadolinium à l'IRM cardiaque) et de les surveiller.

Les autres causes de morbi-mortalité dans la CMH sont en rapport avec les complications qui marquent de façon variable l'évolution naturelle de la pathologie (l'AVC, l'aggravation de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite, les arythmies sévères par altération de la FEVG ou même la survenue MS).

Les modalités thérapeutiques mais surtout l'avènement du DAI ont améliorer le pronostic de la maladie, en améliorant d'une part la qualité de vie mais également en réduisant de façon importante la mortalité dans la CMH par MS.

7)- Prise en charge thérapeutique des troubles de rythme dans la CMH et la prévention de MS :

7-a Principes généraux dans le traitement de la CMH selon les recommandations ESC 2014 [3] :

En absence de larges études randomisées, le traitement pharmacologique est utilisé de façon empirique pour améliorer la capacité fonctionnelle, réduire les symptômes et prévenir la progression de la maladie. Pour les patients symptomatiques qui ont une obstruction de la CCVG, le but du traitement est d'améliorer les symptômes en utilisant les médicaments, la chirurgie, l'alcoolisation septale ou l'implantation de pacemaker selon les indications. Pour les patients symptomatiques qui ne présentent pas d'obstruction de la CCVG, le traitement repose sur la prise en charge des troubles de rythme, la réduction des pressions de remplissage, le traitement de l'insuffisance cardiaque et celui des douleurs angineuses. Les patients qui présentent une dysfonction diastolique ou systolique réfractaire au traitement médical peuvent être des candidats pour la transplantation cardiaque.

Nous nous intéressons dans notre étude au volet rythmique dans la prise en charge de la CMH et la prévention de la MS, qui s'inspire des recommandations de l'ESC de 2014 concernant la CMH. Quelques différences dans les indications thérapeutiques retrouvées dans les recommandations les plus récentes de l'ACC/AHA 2020 vont être citées.

7-b Prise en charge des troubles de rythme :

A- La fibrillation auriculaire / Flutter atrial [3] :

La FA (chronique ou paroxystique) est le trouble de rythme le plus fréquent et commun dans la CMH (avec une prévalence de 22% et une incidence de 3%), ses conséquences thromboemboliques modifient la morbi-mortalité au cours de cette pathologie, avec un mauvais pronostic. La prévalence et l'incidence annuelle des accidents thromboemboliques chez les patients CMH avec FA (AVC et embolies périphériques) sont de 27,1% et 3.8% respectivement. L'apparition de la FA constitue un tournant évolutif majeur dans l'évolution de la CMH car elle est souvent mal tolérée lorsqu'elle est rapide et d'autre part à cause des conséquences thromboemboliques dont elle est responsable. Le maintien d'un rythme sinusal, le contrôle de la fréquence cardiaque ainsi que l'anticoagulation sont les piliers de sa prise en charge thérapeutique.^{[1][2][3]}

Les grandes lignes directives dans la prise en charge thérapeutique selon ces mêmes recommandations sont les suivantes :

1-contrôle de la fréquence cardiaque [3] :

Le contrôle de la cadence ventriculaire fait appel aux bêtabloquants et aux inhibiteurs calciques non-dihydropyridiniques, seuls ou en association sont recommandés chez les patients avec FA paroxystique, persistante ou permanente.

Le choix de molécule et de traitement doit être déterminé au cas par cas en fonctions de l'âge, du mode de vie, des symptômes d'insuffisance cardiaque. Les doses devraient être ajustées pour éviter une bradycardie symptomatique d'une part, et d'autre part pour cibler une fréquence cardiaque de 100 bpm au repos. L'adaptation de la fréquence cardiaque doit être évaluée durant l'exercice/effort.

En absence d'obstruction majeure de la CCVG, la digoxine (prescrite à une dose de 0,125 à 0,50 mg par voie orale) seule ou avec bêtabloquants, même si les séries prouvant l'efficacité dans ce contexte manquent.

Lorsque la fréquence cardiaque ne peut être atteinte, l'ablation du NAV avec implantation d'un pacemaker permanent pourrait être considérée selon les recommandations de l'ESC, à noter qu'une RCT-P (CRT avec fonction pacemaker) pourrait être considérée chez les patients avec FE altérée (FE<50%).

2-Contrôle du rythme :

A court terme/ à la phase aigue [3] :

- ⇒ Une FA de novo est fréquemment associée chez les patients CMH de signes d'insuffisance cardiaque et doit être traitée promptement selon les recommandations ESC concernant la prise en charge de la FA [32].
- ⇒ Chez les patients instables sur le plan hémodynamique : la cardioversion immédiate est recommandée.
- ⇒ Si les patients présentent des symptômes d'angine de poitrine ou d'insuffisance cardiaque, les bêtabloquants injectables ou l'amiodarone sont indiqués.
- ⇒ Chez les patients qui sont stables sur le plan hémodynamique : les bêtabloquants par voie orale ou les inhibiteurs calciques non-dihydropyridiniques sont recommandés pour ralentir la réponse ventriculaire à la FA. La digoxine doit être évitée chez les patients qui présentent une obstruction de la CCVG avec FE préservée. De la même façon, les anti-arythmiques de classe IC comme la flécaine et le propafenone, doivent être évités puisqu'ils peuvent allonger la durée des complexes QRS et l'intervalle QT, et accélérer la cadence ventriculaire par passage en flutter atrial et conduction ventriculaire 1 pour 1.
- ⇒ Quand le contrôle de la fréquence cardiaque est atteint, une cardioversion doit être considérée après un minimum de 3 semaines d'anticoagulation avec un AVK avec 3 INR successives dans la fourchette entre 2 et 3. Lorsque la cardioversion doit être faite précocement, une stratégie par ETO doit être suivie selon les recommandations ESC.

A long terme :

Il n'y a pas d'études randomisées ni d'essais contrôlés concernant l'effet des anti-arythmiques ni l'intérêt de l'ablation pour prévenir la récurrence à long terme de la FA chez les patients CMH [3]. Une étude observationnelle a démontré que l'amiodarone maintenait le rythme sinusal avec peu d'épisodes emboliques et de tentatives de cardioversion [67]. D'autres études ont montré que chez les patients traités de façon variable par amiodarone, bêtabloquants ou inhibiteurs calciques ; il n'y avait pas de différence significative dans la survie entre la durée de maintien du rythme sinusal et la durée de survie après le premier épisode de FA [68]. Une étude a montré la disparition des troubles de rythme supraventriculaires grâce au sotalol [69].

Il existe peu de séries d'études concernant l'ablation par cathéter de la FA chez les patients atteints de CMH. Cependant, cette technique devrait être considérée chez les patients CMH, qui présentent des symptômes réfractaires au traitement médical ou chez qui les anti-arythmiques sont contre-indiqués, mais qui ne présentent pas une dilatation sévère de l'oreillette gauche [70]. Le maintien du rythme sinusal au moyen terme est retrouvé chez 67% des patients. En effet, l'échec du maintien du rythme sinusal et donc la récurrence de la FA est en rapport avec la taille de l'OG et l'âge avancé [71].

Tableau 15 : recommandations ESC de la prise en charge de FA dans la CMH [32] :

Recommandations	Classe	Niveau de preuve
L'anticoagulation orale à vie pour prévenir l'AVC est recommandée chez les patients atteints de CMH qui développent une FA	I	B
La restauration du rythme sinusal par une cardioversion électrique ou pharmacologique pour améliorer les symptômes est recommandée chez les patients atteints de CMH présentant une FA symptomatique nouvelle apparition	I	B
Chez les patients HCM hémodynamiquement stables atteints de FA, le contrôle de la fréquence ventriculaire à l'aide de bêtabloquants et de diltiazem/verapamil est recommandé	I	C
L'amiodarone doit être considérée pour le contrôle du rythme et maintenir le rythme sinusal chez les patients avec FA récurrente symptomatique	Ila	B

Tableau 16 : options thérapeutiques des anti-arythmiques utilisés chez les patients CMH avec FA selon les recommandations américaines ACC/AHA 2020 :

Antiarrhythmic Drug	Efficacy for AF	Side Effects	Toxicities	Use in HCM
Disopyramide	Modest	Anticholinergic HF	Prolonged QTc	Particularly with early onset AF
Flecainide and propafenone	?		Proarrhythmia	Not generally recommended in the absence of an ICD
Sotalol	Modest	Fatigue Bradycardia	Prolonged QTc Prolonged QTc Proarrhythmia	Reasonable
Dofetilide	Modest	Headache	Proarrhythmia	Reasonable
Dronedarone	Low	HF	Prolonged QTc	?
Amiodarone	Modest-high	Bradycardia	Liver, lung, thyroid, skin, neurologic	Reasonable

3-Prophylaxie thromboembolique :

Les patients CMH ont un risque accru d'évènements thromboemboliques, ainsi l'anticoagulation est très importante chez eux. Le score CHA₂DS₂-VASc n'est pas recommandé chez les patients CMH pour calculer le risque thromboembolique [3].

Etant donné l'incidence élevée d'accidents thromboemboliques chez les patients CMH qui présentent de la FA quelle soit paroxystique, persistante ou permanente ; il est recommandé que tous ces patients avec FA doivent recevoir un traitement anticoagulant avec AVK. Le maintien de cette anticoagulation orale au long terme est recommandé même en cas de restauration du rythme sinusal [3].

La surveillance de l'efficacité de cette anticoagulation par AVK se fait par mesure régulière de la valeur de l'INR qui doit être comprise entre 2 et 3. Il est raisonnable d'évaluer le risque hémorragique chez ces patients en utilisant le score HAS-BLED, si ce score est ≥ 3 cela indique que le risque hémorragique est élevé et qu'il faudrait prendre des précautions par la surveillance clinique et par les INR rapprochés [3].

Il n'existe pas d'études concernant l'utilisation des NACOs chez les patients CMH, cependant ils sont recommandés lorsque la cible thérapeutique de la valeur de l'INR ne peut être atteinte à cause d'une mauvaise observance thérapeutique ou chez les patients qui présentent des effets secondaires des AVK ou qui ont des difficultés pour le monitoring de l'INR [3].

Les recommandations concernant l'anticoagulation avant et après cardioversion sont les mêmes concernant les recommandations de la FA [32].

B- TVNS/TV :

La TVNS est un facteur de risque de la mort subite d'origine cardiaque, mais sa présence n'implique pas systématiquement le recours aux thérapeutiques anti-arythmiques. Sa survenue durant ou immédiatement après un exercice est rare, mais peut être associée à un risque élevé de MS [3].

Concernant la TV, les patients qui présentent une TV qui est peu tolérée doivent être considérés pour une implantation d'un DAI. Pour les patients chez qui l'origine focale de la TV est évidente, une exploration électrophysiologique et une ablation doivent être considérés [3].

C- Prévention de la mort subite d'origine cardiaque :

1-Limitation de l'exercice [3] :

Malgré que la survenue des arythmies ventriculaires documentées au cours d'exercice/effort induit est rare, et que la majorité des thérapies anti-tachycardisantes surviennent en absence de tachycardie et d'exercice physique. Les patients avec CMH doivent être averti pour ne pas participer aux sports de compétition et éviter les activités physiques intenses, particulièrement lorsqu'ils présentent des facteurs de risque de MS et/ou une obstruction de la CCVG (**I, C**).

2-Les anti-arythmiques [3] :

Il n'existe pas de séries d'études randomisées, contrôlées pour renforcer l'usage des anti-arythmiques pour la prévention de la survenue de MS dans la CMH. L'amiodarone était associé à une faible incidence de MS dans une petite étude observationnelle chez des patients CMH avec des TVNS à l'holter ECG, alors qu'elle était responsable de l'augmentation du seuil des VF chez d'autres patients ; la plupart des études ont conclu que l'amiodarone a échoué dans la prévention de la MS. Le disopyramide n'a pas d'impact sur le risque de survenue de MS.

3-Implantation du défibrillateur automatique DAI :

3-1 En prévention secondaire [3] :

Les patients qui ont survécu ou ont été ressuscités d'un arrêt cardiaque dû à une FV ou d'une TV soutenue ont un risque très élevé de récurrence de troubles de rythme ventriculaires très graves, voire même létaux et doivent être implantés de DAI (**I, B**). Cette population reste faible et l'indication clinique de DAI ne pose pas de problème.

3-2 En prévention primaire [3] :

L'identification des patients sans histoire de VF, qui ont un risque potentiel élevé de MS constitue un vrai challenge ; et seul un faible groupe d'individus sont correctement traités par DAI grâce aux chocs délivrés. Alors qu'en même temps, un grand nombre de patients reçoivent des chocs inappropriés et subissent des complications dues à l'implantation de matériel DAI.

Les recommandations de l'ESC incitent les praticiens cliniques qui prennent en charge les patients atteints de CMH à leur faire une évaluation clinique initiale systématique à la recherche des paramètres qui ont une valeur pronostique établie et reconnue et qui seront ensuite utilisées pour l'estimation du risque de MS à 5 ans en appliquant le score ESC de CMH mis en ligne sur le site : www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/hypertrophic-cardiomyopathy.aspx .

Tableau 17 : Recommandations de l'ESC 2014 pour la prévention de la mort subite dans la CMH [3] :

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Avoidance of competitive sports ^d is recommended in patients with HCM	I	C
ICD implantation is recommended in patients who have survived a cardiac arrest due to VT or VF, or who have spontaneous sustained VT causing syncope or haemodynamic compromise, and have a life expectancy of >1 year.	I	B
HCM Risk-SCD is recommended as a method of estimating risk of sudden death at 5 years in patients aged ≥16 years without a history of resuscitated VT/VF or spontaneous sustained VT causing syncope or haemodynamic compromise.	I	B
It is recommended that the 5-year risk of SCD be assessed at first evaluation and re-evaluated at 1–2 year intervals or whenever there is a change in clinical status.	I	B
ICD implantation should be considered in patients with an estimated 5-year risk of sudden death of ≥6% and a life expectancy of >1 year, following detailed clinical assessment that takes into account the lifelong risk of complications and the impact of an ICD on lifestyle, socio-economic status and psychological health.	IIa	B
ICD implantation may be considered in individual patients with an estimated 5-year risk of SCD of between ≥4% and <6% and a life expectancy of >1 year, following detailed clinical assessment that takes into account the lifelong risk of complications and the impact of an ICD on lifestyle, socio-economic status and psychological health.	IIb	B
ICD implantation may be considered in individual patients with an estimated 5-year risk of SCD of <4% only when they have clinical features that are of proven prognostic importance, and when an assessment of the lifelong risk of complications and the impact of an ICD on lifestyle, socio-economic status and psychological health suggests a net benefit from ICD therapy.	IIb	B
ICD implantation is not recommended in patients with an estimated 5-year risk of SCD of <4% and no other clinical features that are of proven prognostic importance.	III	B

Ce score a permis de classer les patients CMH en 3 catégories déterminées par des consensus : patients à haut risque, à risque intermédiaire et à faible risque de MS.

Les recommandations pour l'implantation de DAI concernant chaque catégorie prennent en considération non seulement le risque statistique absolu mais aussi plusieurs éléments y compris l'âge, l'état général, le contexte socio-économique du patient ainsi que l'impact psychologique de cette thérapie sur le patient. Ces recommandations sont faites pour être suffisamment flexibles pour s'adapter aux différents scénarios qui ne sont pas englobés par le score de MS de la CMH.

Ce score de MS ne doit pas être utilisé chez les patients âgés <16 ans, chez les athlètes de haut niveau ou chez les sujets avec maladies métaboliques/infiltratives (Anderson-Fabry disease) ou ceux avec des syndromes (Noonan syndrome).

Ce modèle n'utilise pas le gradient de la CCVG induit par l'exercice et n'a pas été validé avant et après myomectomie ou alcoolisation septale [3].

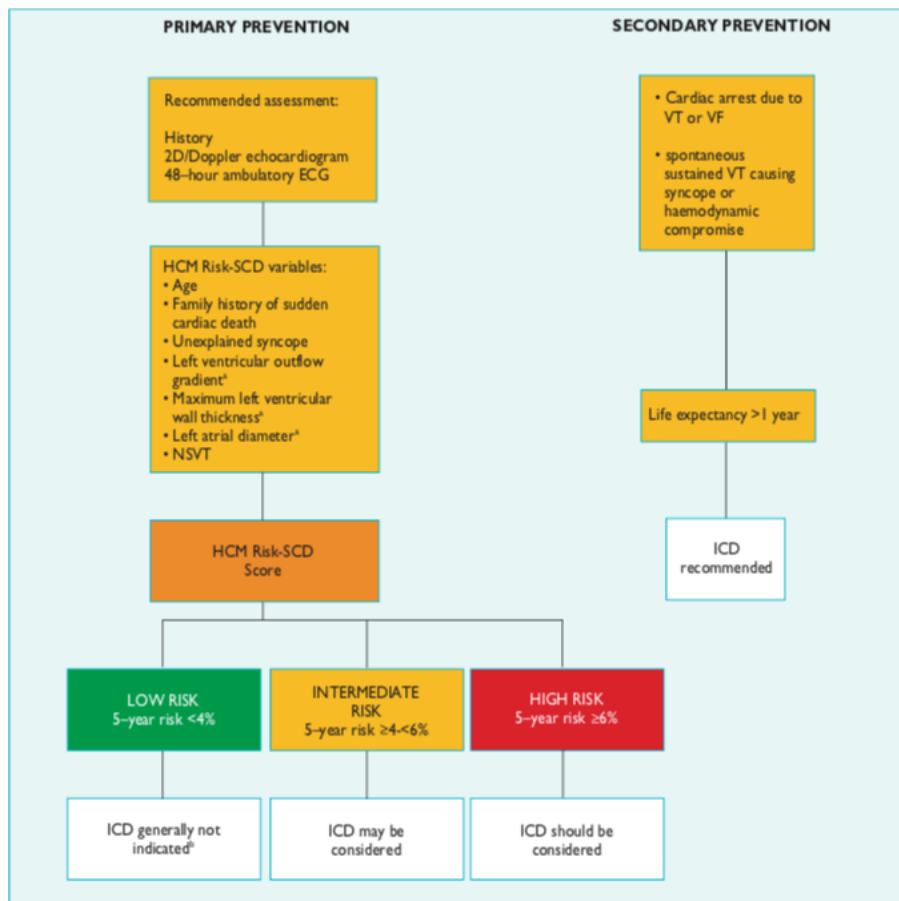


Figure 21 : schéma établi par l'ESC regroupant les indications pour l'implantation de DAI dans la CMH [3] :

a=utiliser les valeurs absolues pour le gradient de la CCVG, MLVWT(épaisseur maximale de la paroi du VG) et pour la taille de l'oreillette.

b=le DAI n'est pas recommandé à moins qu'il y ait d'autres données cliniques qui ont un impact pronostic et que le bénéfice est plus important que les complications au long terme, le mode de vie, le statut socio-économique et la santé psychique en rapport avec l'implantation de DAI.

En prévention primaire, les indications d'implantation de DAI dans la CMH sont les suivantes, selon le score de risque à 5 ans :

⇒ Le DAI n'est pas recommandé lorsque le score est <4% (risque faible) et en absence d'autres données qui ont une valeur pronostique (**III, B**) (par exemple : notion de mort subite

plusieurs sujets jeunes dans la famille ou en cas de réponse anormale de la pression artérielle : dans ces cas il faut prioriser la balance bénéfique de l'implantation du DAI et ses risques concernant les conséquences sur la qualité de vie, le statut socio-économique et la santé psychologique : le DAI peut être considéré (**IIb, B**)).

⇒ Le DAI peut être considéré lorsque le score est : $4\% \leq \text{score} < 6\%$ (risque intermédiaire), avec une espérance de vie > 1 an, après une évaluation clinique du patient qui prend en considération toutes les complications et l'impact d'une implantation de DAI sur la qualité de vie, le statut socio-économique, et la santé psychique (**IIb, b**).

⇒ Le DAI doit être considéré lorsque le score est $\geq 6\%$ (risque élevé), avec une espérance de vie > 1 an, après une évaluation clinique du patient qui prend en considération toutes les complications et l'impact d'une implantation de DAI sur la qualité de vie, le statut socio-économique, et la santé psychique (**IIa, b**).

⇒ Il est recommandé de calculer le score de risque de MS à 5 ans lors de la première évaluation et doit être réévalué tous les un à deux ans ou à chaque fois qu'il y a un changement du statut clinique (**I, B**).

Pour les recommandations américaines ACC/AHA 2020, les facteurs de risque considérés pour envisager la pose de DAI sont les suivants (≥ 1 seul facteur permet d'envisager le DAI) (**II, A**) :

⇒ La survenue d'une mort subite probablement en rapport avec une CMH chez au moins un apparenté de premier degré à un âge ≤ 50 ans ; ^[1]_[SEP]

⇒ Une HVG très importante ≥ 30 mm quelque soit le segment/ paroi du VG ; ^[1]_[SEP]

⇒ La survenue récente de ≥ 1 un épisode de syncope, probablement d'origine rythmique (et non pas d'origine vasovagale ou en rapport avec une obstruction de la CCVG) ; ^[1]_[SEP]

⇒ L'évolution naturelle de la maladie fait qu'il y a de nouveaux paramètres qui apparaissent ou changent et leur impact pronostique devient alors important.

⇒ Ces recommandations américaines de l'ACC/AHA 2020 prennent en considération d'autres

paramètres vu leur valeur prédictive dans la survenue de MS dans la CMH :

⇒ La présence d'un anévrisme apical, indépendamment de sa taille (II, A) [SÉP]

⇒ L'altération de la FEVG < 50% (II, A)

⇒ Le RT étendu du gadolinium à l'IRM cardiaque (II, B)

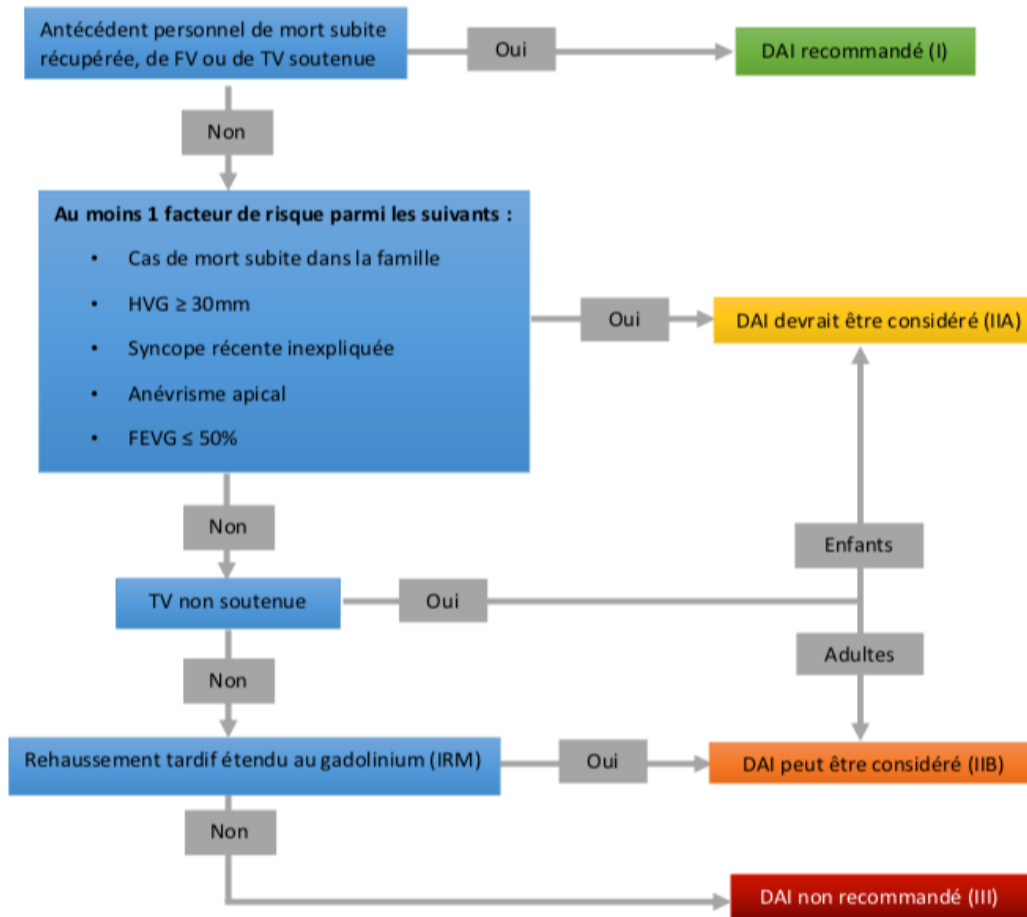


Figure 22 : recommandations américaines de l'ACC/AHA 2020 pour la sélection des patients pour implantation de DAI [63]

⇒ Il est indispensable d'expliquer au patient sa pathologie, d'anticiper la probabilité de survenue de complications fatales, de connaître l'importance de chaque paramètre et surtout la notion de risque de MS, afin de lui permettre de prendre conscience de ce risque et de l'impliquer activement dans la décision thérapeutique concernant l'implantation du DAI. Le but étant de tirer bénéfice du DAI sur la qualité de vie et la survie malgré le retentissement

socio-économique et psychologique qu'il peut engendrer.

⇒ Dans notre série, le score de l'ESC de risque de mort subite à 5 ans a été calculé chez chacun de nos patients :

⇒ Risque **faible** = 22 patients (moyenne de 73, 33 %)

⇒ Risque **intermédiaire** = 3 patients (moyenne de 10%)

⇒ Risque **élevé** = 5 patients (une moyenne de 16, 67% des patients), dont 3 ont été implantés d'un DAI double chambre et les 2 autres d'un DAI mono chambre.

8- Recommandations pour le suivi en routine des patients CMH :

En général, les patients atteints de CMH nécessitent un suivi à vie pour détecter les changements et/ ou l'apparition de symptômes, l'évaluation des différents paramètres importants qui ont une valeur prédictive sur la survenue des événements/ complications (obstruction de la CCVG, FEVG, rythme et fréquence cardiaque) mais surtout l'évaluation du risque de MS complication redoutable de la CMH.

Peu d'études longitudinales concernant les proportions de variation des symptômes ou de la fonction cardiaque existent ; les séries récentes montrent que la prévalence de la dysfonction systolique et celle des arythmies atriales augmente avec l'âge avancé.

La fréquence du monitoring est déterminée par la sévérité de la maladie, l'âge et les symptômes [3] :

⇒ Une évaluation clinique comportant un examen clinique, un ECG 12 dérivations et une ETT, doit être réalisée toutes les une à deux années, ou plus tôt si le patient se plaint de nouveaux symptômes en rapport avec l'insuffisance cardiaque (**I, C**).

⇒ Une ETT est recommandée chaque année (ou chaque 6 mois en cas de dilatation de l'OG ≥ 45 mm) pour détecter les troubles de rythme atriales et ventriculaires asymptomatiques, et en cas d'apparition de palpitations ou de syncopes (**I, C**).

Lorsqu'il est disponible et correctement interprété, le test d'effort/d'exercice cardio-pulmonaire des preuves objectives témoignant de l'aggravation de la maladie, mais ne doivent être

renouvelés que tous les 2 à 3 ans ou en cas de modification des symptômes (**IIb, C**) [3].

Peu d'études s'intéressant aux modifications/ évolution de la fibrose myocardique à l'IRM durant le suivi des patients existent [72], l'évaluation par IRM peut être considéré tous les 5 ans, ou chaque 2 à 3 ans chez les patients qui ont une forme évolutive de la CMH (**IIb, C**).

Une complète évaluation incluant un ECG, une ETT et un Holter ECG doit être faite dans les 1 à 3 mois d'une thérapie de réduction septale invasive puis dans les 6 à 12 mois qui suivent [3].

Il est recommandé de calculer le score de risque de MS à 5 ans lors de la première évaluation et doit être réévalué tous les un à deux ans ou à chaque fois qu'il y a un changement du statut clinique (**I, B**).

Le suivi de nos patients s'est fait selon les recommandations de l'ESC suscitées (dans la mesure du possible), un suivi clinique (symptômes au repos et à l'effort, tolérance des médicaments, effets secondaires...), et paraclinique (ECG, HOLTER ECG, ETT, interrogation du DAI, bilan biologique au besoin...) permettant une bonne prise en charge de ces patients, ainsi qu'un dépistage systématique chez nos patients.

Nous n'avons enregistré aucun décès durant notre période de suivi.

9)- Population particulière à survenue de troubles de rythme : CMH et sport

L'HVG du sportif est un des diagnostics différentiels avec la CMH sarcomérique (plusieurs éléments permettent de distinguer chaque entité) mais il ne s'agit pas de notre sujet.

La CMH étant une pathologie à risque rythmique, l'intérêt de cette partie est de s'intéresser au risque rythmique encouru par les patients CMH lors de l'exercice sportif à travers quelques données des études récentes car la CMH est la première cause de MS chez les sportifs aux USA (28%) selon les registres récents, d'où l'importance de l'évaluation de ce risque rythmique.

Les sports modérés à intenses ainsi que les sports de compétition ont été longtemps interdits pour les patients atteints de CMH, mais récemment il y'a eu un changement énorme de paradigme grâce aux nouvelles recommandations de l'ESC de 2020 (concernant le sport en cardiologie et l'exercice sportif chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires) : en

effet, chez les patients CMH à bas risque de MS, on pourrait envisager la pratique sportive de haute intensité ainsi que les compétitions [73].

Dans une étude rétrospective autoptique chez des sujets sportifs qui ont fait une mort subite d'origine rythmique : 7% des athlètes étaient des hommes atteints de CMH, et 4% étaient des femmes athlètes atteintes de CMH [74].

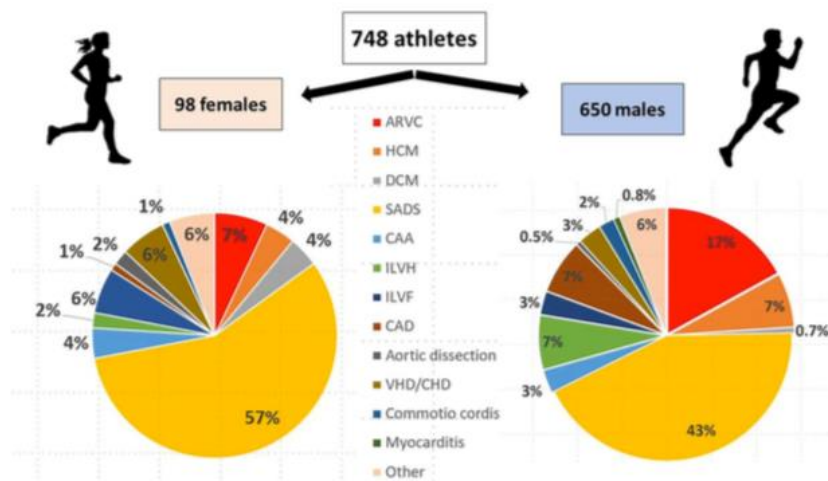


Figure 23 : Différentes causes cardiologiques de mort subite chez les athlètes selon Finochiarro G Circulation 2021

Une autre étude menée sur des athlètes implantés de DAI et dont 65% étaient atteints de CMH, a constaté que les événements arythmiques étaient moins fréquents chez les patients porteurs de CMH par rapport aux autres pathologies telle que la DAVD (sur une durée de suivi de 27 mois) [75].

D'autres séries d'études récentes menées dans le même sens chez des sportifs de haut niveau (définissant le sport à haut niveau : est tout exercice rigoureux ≥ 6 Metz, et définissant l'athlète par un exercice sportif ≥ 4 heures par semaine pendant ≥ 6 ans), se sont intéressées aux événements rythmiques significatifs chez cette population particulière : pas de différence concernant la survenue de TDR ventriculaires chez les sportifs non CMH et ceux atteints de CMH :

⇒ La pratique de sport dans la CMH ne serait peut-être pas un marqueur de survenue de

TDR ventriculaires.

⇒ Globalement, l'activité physique et sportive n'est pas péjorative sur l'évolution rythmiques des patients CMH.

Dans ces dernières recommandations de 2020, nous retrouvons une stratification de risque chez les athlètes avec CMH qui se base sur [73] :

1)- L'évolution clinique : l'existence de syncopes à l'effort et les antécédents de troubles de rythme.

2)- L'ECG au repos (éléments prédictifs de survenue de TDR) : la présence de :

- un bas voltage

-une durée allongée des complexes QRS

-un sous décalage du segment ST

-une onde S dominante en V4

3)- L'IRM cardiaque :

- Le RT > 15-20% du myocarde du VG

4)- L'évaluation rythmique : à l'Holter ECG, épreuve d'effort à visée rythmique.

5)- La génétique : actuellement elle ne permet pas d'informer sur le risque de décès par MS d'origine rythmique dans la CMH : il faudra encore des progrès dans cette piste.

Les conclusions des différentes études récentes approuvent que la CMH demeure une cardiomyopathie à risque rythmique, mais l'exercice/entraînement intense ou les sports de compétition n'est probablement pas le facteur déclencheur (trigger) des troubles de rythme et cela reste vrai au moins chez les sous groupes à bas risque. Nous pourrions lever les contre-indications et être plus permissifs chez ces patients à faible risque.

CONCLUSION :

La cardiomyopathie hypertrophique a été considérée pendant longtemps une pathologie de mauvais pronostic sauf que les chiffres actuels de la littérature indiquent une mortalité qui s'approche de 1%/an grâce à la compréhension de sa physiopathologie, la connaissance de ses complications redoutables y compris la mort subite ; mais surtout grâce aux avancées thérapeutiques des deux dernières décennies.

Les troubles de rythme qui marquent l'évolution naturelle de la CMH, peuvent constituer un tournant évolutif majeur et impacter le pronostic des patients et la morbi-mortalité de la maladie. Les complications thromboemboliques peuvent être le mode de révélation des ces troubles de rythme, d'où l'importance de savoir d'abord les rechercher et les dépister mais aussi de bien reconnaître et surveiller les facteurs prédictifs de survenue de ces différents troubles de rythme afin d'adapter les moyens thérapeutiques et la surveillance clinique et paraclinique.

L'implantation du DAI a révolutionné la prise en charge et le pronostic des patients à risque élevé et/ou intermédiaire de survenue de mort subite d'origine cardiaque qui reste la hantise dans le suivi des patients atteints de CMH, et qui malheureusement survient le plus souvent chez le sujet jeune.

Les recommandations de l'ESC de 2014 ont établi clairement les facteurs de risque de mort subite et préconisent ainsi une évaluation du risque rythmique grâce au score mis en ligne qui permet de classer les patients porteurs de CMH. Les recommandations de l'ACC/AHA 2020 rejoignent celles de l'ESC et rajoutent d'autres facteurs de risque faisant considérer l'indication du DAI.

Cette étude nous a permis de révéler le profil des troubles de rythme de nos patients atteints de CMH. Elle pourrait être l'initiation pour plusieurs autres séries d'études prospectives avec éventuellement de larges cohortes ; afin d'approcher l'incidence et la prévalence réelles des troubles de rythme dans la population atteinte de CMH, l'objectif étant d'intervenir précocement, d'optimiser la thérapeutique et surtout d'améliorer la qualité de vie et le pronostic de cette pathologie qui serait peut-être bénigne.

La prévention continue de la mort subite dans la CMH demeure un grand défi ; bien que le score de l'ESC soit validé dans les différentes populations atteintes de CMH sarcomérique dans le monde, et qu'il a clairement amélioré la prise de décision thérapeutique dans la pratique clinique, il ne peut pas remplacer le jugement clinique du médecin traitant ou du staff cardiologique qui reste primordial, mais est d'une grande aide pour l'orientation thérapeutique.

RESUME

RESUME :

Titre : Troubles du rythme cardiaque dans la cardiomyopathie hypertrophique sarcomérique (CMH) : profil et facteurs prédictifs cliniques et paracliniques

Auteur : Taoufik Benchekroun Yasmina

Rapporteur : Professeur Bouzelmat Hicham

Mots clés : Cardiomyopathie hypertrophique, troubles de rythme cardiaques, facteurs prédictifs, score de risque de mort subite

Introduction :

La CMH sarcomérique est une cardiomyopathie héréditaire fréquente. Son histoire naturelle est marquée par la survenue de complications notamment les troubles du rythme cardiaque. Le pronostic de la CMH est essentiellement lié à la survenue de la mort subite (MS) d'origine cardiaque : complication fatale et redoutable.

Objectifs : Décrire le profil rythmique et les facteurs prédictifs dans la survenue des troubles de rythme chez les patients CMH.

Matériels et méthodes :

Etude rétrospective de 30 cas de patients atteints de CMH au service de rythmologie du centre de cardiologie de l'HMIMV de Rabat entre Juillet 2017 et Décembre 2021.

Résultats :

30 patients ont été répertoriés, l'âge moyen était de 46 ± 29 ans. La notion de MS chez l'apparenté d'un seul patient. Les troubles de rythme étaient révélés par une symptomatologie d'appel : palpitations ou syncopes et grâce aux ECG de surface et Holters ECG systématiques. La fibrillation auriculaire était le trouble de rythme le plus fréquent, retrouvée chez 20% des patients. Les ESV étaient fréquentes. Une seule patiente a présenté des épisodes de TVNS. Le score de risque de MS était $> 6\%$ chez six patients qui ont bénéficié de l'implantation de défibrillateur automatique implantable (DAI).

Conclusion :

La CMH pourrait être considérée comme une pathologie bénigne grâce à la connaissance de sa physiopathologie, des différentes complications surtout rythmiques, des facteurs de risque prédictifs de MS. Les avancées thérapeutiques et surtout le DAI ont révolutionné la prise en charge de la CMH et ont amélioré son pronostic.

ABSTRACT :

Title: Cardiac arrhythmias in sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy (HCM) : profile, clinical and paraclinical predictive factors

Autor: Taoufik Benchekroun Yasmina

Supervising professor: Bouzelmat Hicham

Keywords : Hypertrophic cardiomyopathy, cardiac arrhythmias, predictive factors, sudden death risk score

Introduction :

The sarcomeric HCM is an frequent hereditary cardiomyopathy. Its natural history is marked by the occurrence of complications including arrhythmias. The prognosis of the HCM is essentially linked to the risk of sudden cardiac death which is the fatal complication.

Goals : Describe the rhythmic profile and the predictive factors in the occurrence of arrhythmias in HCM patients.

Objectifs : Décrire le profil rythmique et les facteurs prédictifs dans la survenue des troubles de rythme chez les patients CMH.

Materials and methods:

It's a retrospective study of 30 patients with hypertrophic cardiomyopathy realized in the rhythmology department of the cardiology center in the HMIMV of Rabat, between July 2017 and December 2021.

Results :

Thirty patients were listed, the average of age was 46 ± 29 years. The concept of sudden death in relatives was reported in a single patient. Arrhythmias were revealed by clinical symptoms : palpitations or syncope or detected and confirmed by ECG and systematic Holters ECG. Atrial fibrillation was the most frequent arrhythmia, found in 20% of patients. PVCs was frequent. Only one patient presented episodes of TVNS. The sudden death risk score was $> 6\%$ in six patients who have benefited of ICD implantation (cardioverter defibrillator).

Conclusion :

HCM can be considered as a benign pathology thanks to the knowledge of its pathophysiology, the various complications, especially rhythmic complications, and risk factors predicting the occurrence of sudden death. Therapeutic advances and especially the ICD have revolutionized the management of HCM and have improved its prognosis.

ملخص

العنوان: اضطرابات ضربات القلب في اعتلال عضلة القلب الضخامي القسيمي: العوامل التنبؤية السريرية والمجاورة

المؤلف: توفيق بن شقرون ياسمينة

الإشراف: الأستاذ بوزلمات هشام

الكلمات المفتاحية: اعتلال عضلة القلب الضخامي ، عدم انتظام ضربات القلب ، المؤشرات ، درجة مخاطر الموت المفاجئ.

مقدمة:

اعتلال عضلة القلب الوراثي الساركومري. يتميز تاريخها الطبيعي بحدوث مضاعفات بما في ذلك اضطرابات ضربات القلب. يرتبط تشخيص اعتلال عضلة القلب الوراثي بشكل أساسي بخطر الموت القلبي المفاجئ والمضاعفات المميتة.

الأهداف: وصف اضطرابات ضربات القلب والعوامل التنبؤية في حدوث عدم انتظام ضربات القلب لدى مرضى اعتلال عضلة القلب الوراثي الساركومري.

المواد والأساليب:

دراسة مرجعية ثلاثون حالة لمرضى اعتلال عضلة القلب الوراثي الساركومري في قسم الإيقاع بمركز لأمراض القلب في مستشفى محمد الخامس العسكري في الرباط بين يوليو 2017 وديجنبر 2021.

نتائج:

تم تسجيل 30 مريضاً، وكان متوسط العمر 46 ± 29 سنة. مرض اعتلال عضلة القلب الوراثي وجد عند قريب مريض واحد. تم الكشف عن عدم انتظام ضربات القلب من خلال الأعراض السريرية: الخفقان أو الإغماء وبفضل تخطيط القلب المنتظم السطحي وتخطيط كهربية القلب هولترز. كان الرجفان الأذيني هو أكثر أنواع عدم انتظام ضربات القلب شيوعاً، حيث وجد في 20% من المرضى. كانت PVCs متكررة. قدم مريض واحد فقط حلقات من TVNS. كانت درجة خطر الموت القلبي المفاجئ المتعدد < 6% في ستة مرضى خضعوا لزرع جهاز مقوم نظم القلب ومزيل الرجفان (ICD).

استنتاج:

يمكن اعتبار اعتلال عضلة القلب الضخامي من الأمراض الحميدة بفضل معرفة علم وظائف الأعضاء، والمضاعفات المختلفة، وخاصة المضاعفات الإيقاعية، وعوامل الخطر التي تنتجاً بخطر الموت القلبي المفاجئ. أحدثت التطورات العلاجية وخاصة DAI/ICD ثورة وحسنت من مسار اعتلال عضلة القلب الضخامي.

REFERENCES :

- [1] Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Mar 31;65(12):1249-1254.
- [2] Bockstall KE, Link MS. A primer on arrhythmias in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 2012;14:552–62.
- [3] Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 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;35:2733–79
- [4] Charron P., Dubourg O., Desnos M., et al. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped adult population. *Circulation*. 1997;96:214–219.
- [5] Hagège A.A., Bruneval P., Levine R.A., Desnos M., Neamatalla H., Judge D.P. The mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy : old versus new concepts. *J Cardiovasc Transl Res*. 2011;4:757–766.
- [6] Veselka J., Anavekar N.S., Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 2017;389:1253–1267.
- [7] Sadoul N., Prasad K., Elliott P.M., Bannerjee S., Frenneaux M.P., McKenna W.J. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1997;96:2987–2991.
- [8] Jean-Yves Artigou, Jean-Jacques Monsuez ; *Cardiologie et maladies vasculaires (SFC) Société Française de Cardiologie, Elsevier Masson, publié : 01/2020.*
- [9] Veselka J., Anavekar N.S., Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 2017;389:1253–1267.

- [10] Konno T, Nagata Y, Teramoto R, Fujino N, Nomura A, Tada H, et al. Usefulness of Electrocardiographic Voltage to Determine Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.*2016;117:443.
- [11] Maron, B. J., Gottdiener, J. S. & Epstein, S. E. Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. A wide angle, two dimensional echocardiographic study of 125 patients. *Am. J. Cardiol.* **48**, 418–428 (1981).
- [12] Rowin E.J., Maron B.J., Olivotto I., Maron M.S. Role of exercise testing in hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10:1374–1386.
- [13] Thaman R, Gimeno JR, Murphy RT, Kubo T, Sachdev B, Mogensen J, et al. Prevalence and clinical significance of systolic impairment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2005;91:920–5.
- [14] Phelan, D. *et al.* Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle- tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* **98**, 1442–1448 (2012).
- [15] Carasso S, Yang H, Woo A, Vannan MA, Jamorski M, Wigle ED, et al. Systolic myocardial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy: novel concepts and implications for clinical status. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:675–83.
- [16] Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echo- cardiogr* 2009;10:165–193.
- [17] Kubo T, Gimeno JR, Bahl A, Steffensen U, Steffensen M, Osman E, Thaman R, Mogensen J, Elliott PM, Doi Y, McKenna WJ. Prevalence, clinical significance, and genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2419–2426.
- [18] Ha JW, Cho JR, Kim JM, Ahn JA, Choi EY, Kang SM, Rim SJ, Chung N. Tissue Doppler-derived indices predict exercise capacity in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Chest* 2005;128:3428 – 3433. [SEP]

- [19] Maciver DH. A new method for quantification of left ventricular systolic function using a corrected ejection fraction. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:228 – 234. ^[1]_[SEP]
- [20] Nistri S, Olivotto I, Betocchi S, Losi MA, Valsecchi G, Pinamonti B, Conte MR, Casazza F, Galderisi M, Maron BJ, Cecchi F. Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). *Am J Cardiol* 2006;98:960 – 965.
- [21] Livotto I, Maron MS, Autore C, Lesser JR, Rega L, Casolo G, De Santis M, Quarta G, Nistri S, Cecchi F, Salton CJ, Udelson JE, Manning WJ, Maron BJ. Cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:559 – 566.
- [22] Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:370 – 377.
- [23] Maron B.J. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018; 379:655–668.
- [24] Maron B.J., Rowin E.J., Casey S.A., et al. Hypertrophic cardiomyopathy in children, adolescents, and young adults associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. *Circulation*. 2016;133:62–73.
- [25] Shirani J, Pick R, Roberts WC, Maron BJ. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:36–44.
- [26] Maron BJ, Roberts WC. Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganization in the ventricular septum of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1979;59:689–706.
- [27] Schumacher B, Gietzen FH, Neuser H, Schummelfeder J, Schneider M, Kerber S, et al. Electrophysiological characteristics of septal hypertrophy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and moderate to severe symptoms. *Circulation* 2005;112:2096–101.

- [28] Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural (“small vessel”) coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:545–57.
- [29] Basso C, Maron BJ, Corrado D, Thiene G. Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1493–501.
- [30] Cha YM, Gersh BJ, Maron BJ, Boriani G, Spirito P, Hodge DO, et al. Electrophysiologic manifestations of ventricular tachyarrhythmias provoking appropriate defibrillator interventions in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:483–7.
- [31] Magnusson P, Gadler F, Liv P, Morner S. Risk markers and appropriate implantable defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016;39:291–301.
- [32] The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* (2020) 42, 373498/ doi:10.1093/eurheartj/ehaa612 .
- [33] Guttman, O. P., Rahman, M. S., O’Mahony, C., Anastasakis, A. & Elliott, P. M. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* **100**, 465–472 (2014)
- [34] Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, et al. Clinical impact of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Results from Kochi RYOMA Study. *Circ J* 2009;73:1599–605.
- [35] Iacopo Olivotto, MD; Franco Cecchi, MD; Susan A. Casey, RN; Alberto Dolara, MD; Jay H. Traverse, MD; Barry J. Maron, MD. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. **104:2517-2524**
- [36] Han ZH, Li Y, Jiang TY, et al. The incidence and predictors of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2008;47:475–7
- [37] Guttman OP, Pavlou M, O’Mahony C, ^{[[[}et al. *Heart* 2016, Predictors of atrial fibrillation

in hypertrophic cardiomyopathy / doi:10.1136/heartjnl-2016-309672

[38] Daniel J Philipson, Florian Rader and Robert J Siegel. Risk factors for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. The European Society of Cardiology 2019. Doi: 10.1177/2047487319828474

[39] Köse, S. *et al.* Detection of patients with hypertrophic cardiomyopathy at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P-wave dispersion. *Clin Cardiol* **26**, 431–434 (2003).

[40] Tuluçe, K. *et al.* Predictors of Future Atrial Fibrillation Development in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: A Prospective Follow-Up Study. *Echocardiography* **33**, 379–385 (2016).

[41] Tani T, Tanabe K, Ono M, et al. Left atrial volume and the risk of paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echo- cardiogr* 2004;17:644–8.

[42] Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolaro A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2517-24.

[43] Guttmann OP, Rahman MS, O’Mahony C, et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* 2014;100:465–72.

[44] Cochet H, Morlon L, Verge´ MP, et al. Predictors of future onset of atrial fibrillation in hypertrophic cardio- myopathy. *Arch Cardiovasc Dis* 2018; 111: 591–600. [L]
[SEP]

[45] Aguiar Rosa S, Thomas B, Fiarresga A, Papoila AL, Alves M, Pereira R, Branco G, Cruz I, Rio P, Baquero L, Ferreira RC, Mota Carmo M and Lopes LR (2021) The Impact of Ischemia Assessed by Magnetic Resonance on Functional, Arrhythmic, and Imaging Features of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Front. Cardiovasc. Med.* 8:761860. doi: 10.3389/fcvm.2021.761860

[46] Tatsuya Kawasaki Chieko Sakai Kuniyasu Harimoto Michiyo Yamano Shigeyuki Miki

Tadaaki, Kamitani Hiroki Sugihara , Holter Monitoring and Long-Term Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Cardiology* 2012 ;122:44–54 DOI: 10.1159/000338156

[47] Lorenzo Monserrat, Perry M. Elliott, Juan R. Gimeno, MD, Sanjay Sharma, Manuel Penas-Lado, William J. McKenna, Non-Sustained Ventricular Tachycardia in Hypertrophic Cardiomyopathy: An Independent Marker of Sudden Death Risk in Young Patients ; *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 42, No. 5, 2003 ; doi:10.1016/S0735-1097(03)00827-1

[48] Basaran Y, Tigen K, Karaahmet T, Isiklar I, Cevik C, Gurel E, Dundar C, Pala S, Mahmutyazicioglu K, Basaran O. Fragmented QRS complexes are associated with cardiac fibrosis and significant intraventricular systolic dyssynchrony in nonischemic dilated cardiomyopathy patients with a narrow QRS interval. *Echocardiography* 2011; 28:62-68.

[49] Straus SM, Kors JA, De Bruin ML, van der Hooft CS, Hofman A, Heeringa J, Deckers JW, Kingma JH, Sturkenboom MC, Stricker BH, Wittteman JC. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:362-367.

[50] Johnson JN, Grifoni C, Bos JM, Saber-Ayad M, Ommen SR, Nistri S, Cecchi F, Olivotto I, Ackerman MJ. Prevalence and clinical correlates of QT prolongation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2011; 32:1114-1120.

[51] Philippe Debonnaire, Spyridon Katsanos, Emer Joyce ; QRS fragmentation and QTc duration relate to malignant ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. doi: 10.1111/jce.12629.

[52] Benjamin Moore, Christopher Semsarian ; Sudden Cardiac Death and Ventricular Arrhythmias in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Heart, Lung and Circulation* (2018), doi.org/10.1016/j.hlc.2018.07.019

[53] Trine F. Haland, Vibeke M. Almaas, Nina E. Hasselberg, Jørg Saberniak, Ida S. Leren, Einar Hopp, Thor Edvardsen, and Kristina H. Haugaa ; Strain echocardiography is related to fibrosis and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy ; *European Heart Journal*

– Cardiovascular Imaging (2016) 17, 613–621 doi:10.1093/ehjci/jew005

[54] Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buros JL, Gibson CM, et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1369–74.

[55] Burns C, Bagnall RD, Lam L, Semsarian C, Ingles J. Multiple gene variants in hypertrophic cardiomyopathy in the era of next-generation sequencing. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;10.

[56] Haruki, S., Minami, Y. & Hagiwara, N. Stroke and Embolic Events in Hypertrophic Cardiomyopathy: Risk Stratification in Patients Without Atrial Fibrillation. *Stroke* **47**, 936–942 (2016). [SEP]

[57] Maron, B. J. *et al.* Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **39**, 301–307 (2002).

[58] Melacini, P. *et al.* Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* **31**, 2111–2123 (2010). [SEP]

[59] Elliott PM, Gimeno JR, Thaman R, Shah J, Ward D, Dickie S, Tome Esteban MT, McKenna WJ. Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2006;92:785 – 791.

[60] Maron, B. J., Savage, D. D., Wolfson, J. K. & Epstein, S. E. Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective study. *Am. J. Cardiol.* **48**, 252–257 (1981).

[61] Cecchi F, Maron BJ, Epstein SE. Long-term outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy successfully resuscitated after cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13:1283–1288.

[62] Spirito P, Bellone P, Harris KM, et al. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342:1778–85.

- [63] 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. AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy . *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 22;76(25):3022-3055
- [64] Spirito P, Watson RM, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and occurrence of ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987;60:1137–42.
- [65] Puntmann VO, Yap YG, McKenna W, et al. Significance of maximal and regional left ventricular wall thickness in association with arrhythmic events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 2010;74:531–7.
- [66] 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. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;35:2010–2020. ^[1]_[SEP]
- [67] Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1279 – 1285. ^[1]_[SEP]
- [68] Cecchi F, Olivotto I, Monterege A, Santoro G, Dolaro A, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany: clinical course and outcome in an unselected regional population. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1529 – 1536. ^[1]_[SEP]
- [69] Tendera M, Wycisk A, Schneeweiss A, Polonski L, Wodniecki J. Effect of sotalolol on arrhythmias and exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology* 1993;82:335–342. ^[1]_[SEP]
- [70] Di Donna P, Olivotto I, Delcre SD, Caponi D, Scaglione M, Nault I, Montefusco A, Girolami F, Cecchi F, Haissaguerre M, Gaita F. Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodeling, and disease

progression. *Europace* 2010;12:347 – 355. [LSEP]

[71] Bunch TJ, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Brady PA, Cha YM, Rea RF, Shen WK, Powell BD, Ommen SR, Monahan KH, Haroldson JM, Packer DL. Substrate and procedural predictors of outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:1009 – 1014. [LSEP]

[72] Todiere G, Aquaro GD, Piaggi P, Formisano F, Barison A, Masci PG, Strata E, Bacigalupo L, Marzilli M, Pingitore A, Lombardi M. Progression of myocardial fibrosis assessed with cardiac magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:922 – 929. [LSEP]

[73] The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 1, 1 January 2021, Pages 17–96, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605>

**[74] GHERARDO FINOCCHIARO, JOE WESTABY, RAGHAV BHATIA, ANEIL MALHOTRA : SUDDEN DEATH IN FEMALE ATHLETES: INSIGHTS FROM A LARGE REGIONAL REGISTRY IN THE UNITED KINGDOM
HTTPS://DOI.ORG/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055535CIRCULATION.
2021;144:1827–1829**

**[75] RACHEL LAMPERT, BRIAN OLSHANSKY, HEIN HEIDBUCHEL, CHRISTINE LAWLESS : SAFETY OF SPORTS FOR ATHLETES WITH IMPLANTABLE CARDIOVERTER-DEFIBRILLATORS : RESULTS OF A PROSPECTIVE, MULTINATIONAL REGISTRY. ORIGINALLY PUBLISHED 21 MAY 2013.
CIRCULATION. 2013;127:2021–2030**