



**HAL**  
open science

# Intérêt du strain atrial gauche pour prédire l'intolérance à l'effort des patients atteints d'une cardiomyopathie hypertrophique

Florent Huang

► **To cite this version:**

Florent Huang. Intérêt du strain atrial gauche pour prédire l'intolérance à l'effort des patients atteints d'une cardiomyopathie hypertrophique . Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01735141

**HAL Id: dumas-01735141**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01735141v1>**

Submitted on 15 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0  
International License

# AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 253

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Intérêt du strain atrial gauche pour prédire l'intolérance à l'effort  
des patients atteints d'une cardiomyopathie hypertrophique

Présentée et soutenue publiquement  
le 16 octobre 2017

Par

***Florent HUANG***

Né le 27 décembre 1988 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Docteur Nadjib Hammoudi, PH

Jury :

M. Le Professeur Richard Isnard, PU-PH ..... Président

M. Le Professeur Philippe Charron, PU-PH

M. Le Professeur Stéphane Hatem, PU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

# Table des matières

---

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>4</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>7</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>9</b>
<b>PARTIE 1 : LA CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE</b> .....	<b>10</b>
<u>1.1. GENERALITES</u> .....	10
<u>1.2. ETIOLOGIES</u> .....	12
<u>1.3. PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE</u> .....	16
<u>1.4. DIAGNOSTIC</u> .....	20
<u>1.5. HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE</u> .....	21
<u>1.6. TRAITEMENTS</u> .....	22
<u>1.7. DEPISTAGE DES APPARENTES</u> .....	24
<b>PARTIE 2 : ADAPTATION CARDIO-VASCULAIRE PHYSIOLOGIQUE A L'EFFORT</b> .....	<b>25</b>
<u>2.1. METABOLISME ENERGETIQUE</u> .....	25
<u>2.2. CHEZ LE SUJET SEDENTAIRE SAIN</u> .....	26
<u>2.3. CHEZ LE SUJET INSUFFISANT CARDIAQUE</u> .....	31
<b>PARTIE 3 : OUTILS NON-INVASIFS D'EXPLORATION CARDIO-VASCULAIRE A L'EFFORT</b> .....	<b>34</b>
<u>3.1. INTERET DE L'EXPLORATION CARDIO-VASCULAIRE A L'EFFORT</u> .....	34
<u>3.2. DE L'EXPLORATION INVASIVE AUX OUTILS NON-INVASIFS</u> .....	34
<u>3.3. ECHOCARDIOGRAPHIE TRANS-THORACIQUE D'EFFORT</u> .....	35
<u>3.3.1. MATERIEL ET REALISATION PRATIQUE</u> .....	35
<u>3.3.2. EPREUVE D'EFFORT SUR ERGOMETRE</u> .....	36
<u>3.3.3. PARAMETRES RECUEILLIS</u> .....	36
<u>3.4. EPREUVE FONCTIONNELLE CARDIO-RESPIRATOIRE</u> .....	37
<u>3.4.1. MESURES DES GAZ EXPIRES</u> .....	37
<u>3.4.2. PARAMETRES USUELS</u> .....	38
<u>3.4.3. INTERETS PRATIQUES DE L'EPREUVE FONCTIONNELLE CARDIO-RESPIRATOIRE</u> .....	38
<u>3.5. EPREUVE MIXTE</u> .....	38
<b>PARTIE 4 : MECANISMES DE L'INTOLERANCE A L'EFFORT DANS LA CMH</b> .....	<b>40</b>
<u>4.1. OBSTRUCTION INTRA-VG</u> .....	40
<u>4.2. DYSFONCTION VG ET ISCHEMIE MYOCARDIQUE</u> .....	41

<u>4.3. DYSFONCTION DIASTOLIQUE.....</u>	<u>42</u>
<u>4.4. ALTERATIONS PULMONAIRES ET PERIPHERIQUES .....</u>	<u>45</u>
<b><u>PARTIE 5 : ETUDE .....</u></b>	<b><u>46</u></b>
<u>5.1. POSITIONNEMENT DU PROBLEME .....</u>	<u>46</u>
<u>5.2. MATERIELS ET METHODES.....</u>	<u>47</u>
<u>5.3. RESULTATS .....</u>	<u>51</u>
<u>5.4. DISCUSSION.....</u>	<u>63</u>
<b><u>CONCLUSION .....</u></b>	<b><u>67</u></b>
<b><u>BIBLIOGRAPHIE.....</u></b>	<b><u>68</u></b>

## Remerciements

---

Au Docteur **Nadjib HAMMOUDI**, pour ton précieux enseignement en échocardiographie, ton accompagnement au cours de cette thèse, tous les bons moments passés en ta compagnie, les staffs du vendredi midi et tes cartons jaunes.

Au Professeur **Richard ISNARD**, pour avoir accepté d'être mon président de jury « impitoyable » et pour votre bienveillance, sans oublier les échocardiographies de Zlatan et tous les autres.

Au Professeur **Phillippe CHARRON**, pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse et de m'avoir permis d'enrichir mes connaissances sur la cardiomyopathie hypertrophique.

Au Professeur **Stéphane HATEM**, pour avoir aussi accepté de participer à mon jury de thèse et de m'avoir permis d'entrevoir le monde de la cardiologie du sport et la physiologie cardiovasculaire.

Aux Professeurs **Gilles MONTALESCOT** et **Alain COMBES** qui vont m'accueillir et me former prochainement au sein de leur service.

### A mes professeurs de médecine, pour leur enseignement, et en particulier :

Au Professeur **Alec VAHANIAN**, pour votre charisme naturel et pour avoir eu la chance de vous côtoyer.

Au Professeur **Guillaume JONDEAU**, pour votre enseignement et nos longues discussions de tout et de rien au 15<sup>ème</sup> Nord.

Au Professeur **Jean-Philippe COLLET**, pour votre style hors norme.

Au Professeur **Gérard HELFT**, pour votre bienveillance et votre confiance.

Au Docteur **Matthieu SCHMIDT**, pour ta gentillesse et ta franchise sans oublier ton expertise en coloscopies nocturnes, ton humour, tes répliques sorties de nulle part en mode « Back to the Wild » et les nombreuses réponses laconiques en garde quand il se fait (très) tard.

Au professeur **Alain COMBES**, de nouveau, pour votre confiance, vos conseils avisés en fin d'internat, votre attitude de « faux méchant » et toutes les répliques marquantes sur « la promenade au bord d'une falaise ou la p'tite fem-fem ».

Au Professeur **Charles-Edouard LUYT**, enfin, pour le modèle que tu représentes, ta sincérité, ta gentillesse, ta confiance, tes conseils, nos séances de courses à pied le midi et les activités

extra-scolaires de type « cache-cache : trouve ton vélo si tu peux », sans oublier ton « because I'm the best ! »

**Sans oublier tous les autres :** Pr F. Baud, Pr B. Mégarbane, Pr A. Cohen-Solal, Pr P. Henry, Pr D. Logeart, Pr B. Lung, Pr PG. Steg, Pr D. Messika-Zeitoun, Pr. L. Feldman, Pr A. Leenhardt, Pr F. Extramiana, Pr P. Nataf, Pr J. Silvain, Pr C. Lefeuvre, Dr E. Gandjbakhch, Pr J. Chastres.

**A tous les médecins hospitaliers** dont l'enseignement, l'expertise et/ou l'humour m'ont été précieux tout au long de mon internat : Dr A. Sfaxi, Dr M. Hakim, Dr A. Kovalchuk, Dr G. Sidéris, Dr L. Lepage, Dr C. Cimadevilla, Dr G. Ducrocq, Dr A. Messali, Dr E. Brochet, Dr O. Milleron, Dr F. Pousset, Dr L. Boubrit, Dr O. Barthélémy, Dr R. Choussat, Dr F. Hidden-Lucet, Dr G. Duthoit, Dr X. Waintraub, Dr N. Badenco en cardiologie ; Dr I. Malissin, Dr N. Deye, Dr S. Bourcier, Dr A. Nieszkowska, Dr N. Brechot (« le poète ») et Dr G. Hekimian (« avec qui on a la chance de travailler ») en réanimation.

**Aux néphrologues de mon premier semestre d'internat**, qui m'ont appris à voir les choses sous un autre angle : Dr L. Tricot, Dr G. Pelle et Dr M. Delahousse.

**A tous les chefs de clinique et assistants** sans qui les stages n'auraient pas été pareils : Dr Madjid Hattab, Dr Virgine Carrera, Dr Anthony Checinski, Dr Jean Serbource-Goguel, Dr Nicolas Bhiry, Dr Mathilde Baudet, Dr Isabelle Corman, Dr Jérémy Abtan, Dr Constance Verdonk, Dr Coppelia Goubilaire, Dr Emilie Varlet, Dr Matthieu Kernéis, Dr Riadh Cheikh-Khelifa, Dr Carole Maupain, Dr Céline Bégué, Dr Pauline Balagny, Dr Lise Legrand, Dr Guillaume Franchineau, Dr Sébastien Besset, Dr Maxime Coutrot.

D'une façon toute particulière aux :

Docteur **Dominique VODOVAR** qui, le premier, m'a fait aimer la réanimation médicale.

Docteur **Ahmed SALHI**, sans qui j'aurai probablement fait un « droit au remord ».

Docteur **Florent LAVEAU** pour son compagnonnage infaillible.

Docteur **Simon ELHADAD**, pour sa confiance continuelle.

**A tous mes compagnons de voyage d'internat :** Raphaël, Aylin, Déborah, Marine, Dana, Paul-Henri, Céline, Kévin, Elise, Thiziri, Mickaël, Vincent, Alexis, Pierre-Marc, Paul, Augustin, François, Caroline, Lise, Guillaume, Cyril, Jean-François, Sophie, Marc, Neila, Anastasia, Grégoire, Sammy, Martin, Rebecca, Victor, Romain, François, Laura, Matthieu, Sébastien, Clément et Mélissa.

**Aux meilleurs amis de Fabien** : Nico et Fougou, grâce à qui, je ne verrai plus jamais un ascenseur de la même manière.

**A mes deux psychothérapeutes** de la dernière ligne droite : Camille et Pauline.

A **Pauline Morel**, qui décidément ne rentre dans aucune case.

**Aux infirmières et infirmiers** qui m'ont tant appris et qui m'ont tant (trop ?) fait confiance, et plus particulièrement à Alizée F, Audrey D, Laëticia M, Daniel F, Emmanuelle M-K, Jean-Marc D, Céline C, Mélanie S, Anne, Adrien S, Maryline A, Constance, Violaine S, Jean-Loup Le R, Chloé W, Elodie C, Laura M, Charlotte B, Julie Z, Julie D, Aurélie S.

### **A mes Amis :**

Marie, Rémi, Vincent, Bertrand, Valentine, Guillaume, Johan, Marion O, Marion M, Myriam, Valérie, Jean-Marie, Christina, Matthieu, Pauline, pour ce formidable groupe que l'on forme et qui nous a vu grandir avec ses conneries, ses fous rires, ses débats, ses petits-ponts, ses apéros, ses week-ends à Cabourg, ses révisions d'ECN, ses Florentines©, ses soirées de Noël et j'en passe ! « On ne va pas chercher midi pendant 14 heures ! »

### **A ma famille :**

**Mes parents** : ma mère, tout d'abord, qui heureusement m'avait menacé dès le collège de faire des nems toute ma vie à défaut de faire des études « convenables » ; mon père ensuite pour sa confiance et son soutien de l'ombre.

**Mon frère Victor** (et parallèlement à **Alexandre PHE**) : avec qui j'ai passé de longues années d'adolescence et de post-adolescence en compagnie de Heroes of Might and Magic 2 et 3, Counter-Strike, Starcraft Brood War, Diablo 2, Warcraft 3, DOTA, World of Warcraft, League of Legends, DOTA 2, Starcraft 2.

**Ma sœur Alicia** : pour être la meilleure sœur du monde, pour ta confiance et ton soutien inconditionnels, pour ton côté geek, pour tous les bons moments et tous ces escape game passés ensemble.

A ma femme, **Claire**, unique parmi tous, mon étoile bien-aimée qui éclaire mon chemin lorsque toutes les autres lumières sont éteintes.



## Liste des abréviations

---

ADN : Acide DésoxyriboNucléique  
AHA : American Heart Association  
ARN : Acide RiboNucléique  
ARA II : Antagoniste de l'Angiotensine II  
ASE : American Society of Echocardiography  
AUC : Area Under Curve – Aire sous la courbe  
AVC : Accident Ischémique Cérébral  
AVK : Antagoniste de la Vitamine K  
ATP : Adénosine Tri-Phosphate  
Ca<sup>2+</sup> : Ion Calcium  
CMH : Cardiomyopathie hypertrophique  
CO<sub>2</sub> : dioxyde de carbone  
DAI : Défibrillateur Automatique Implantable  
DavO<sub>2</sub> : Différence artério-veineuse en O<sub>2</sub>  
DC : Débit Cardiaque  
d<sub>CCVG</sub> : diamètre de la chambre de chasse du ventricule gauche  
ECG : ElectroCardioGramme  
ETT : Echocardiographie trans-thoracique  
ESC : European Society of Cardiology  
EFX : Epreuve fonctionnelle cardio-respiratoire  
FA : Fibrillation Auriculaire  
FC : Fréquence cardiaque  
FMT : Fréquence Maximale Théorique  
FV : Fibrillation Ventriculaire  
FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche  
FR : Fréquence Respiratoire  
Hb : Hémoglobine  
HTA : HyperTension Artérielle  
HTAP : HyperTension Artérielle Pulmonaire  
HVG : Hypertrophie Ventriculaire Gauche  
IC : Insuffisance Cardiaque  
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion  
IT : Insuffisance Tricuspidie  
ITV sous-Ao : Intégrale Temps-Vitesse sous-Aortique  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
MSA : Mouvement Systolique Antérieur  
ms : milliseconde(s)  
Na<sup>+</sup> : Ion Sodium  
NADH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Hydrogéné  
NYHA : New York Heart Association  
NTproBNP : N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide  
OAP : Œdème Aigü Pulmonaire

OD : Oreillette Droite  
OG : Oreillette Gauche  
OG $\epsilon$  : pic de strain longitudinal OG  
OR : Odds-Ratio  
O $_2$  : di-Oxygène  
SAo : Surface Aortique  
PA : Pression Artérielle  
PAD : Pression Artérielle Diastolique  
PAM : Pression Artérielle Moyenne  
PAPs : Pression Artérielle Pulmonaire systolique  
PAS : Pression Artérielle Systolique  
RER : quotient respiratoire  
RyR : Récepteur à la Ryanodine  
SAM : Mouvement Systolique Antérieur  
SLG : Strain Longitudinal Global  
SV1 : Premier Seuil Ventilatoire  
TAPSE : Tricuspid Annular Planar Systolic Excursion  
TM : Temps-Mouvement  
TV : Tachycardie Ventriculaire  
TVNS : Tachycardie Ventriculaire Non Soutenue  
VD : Ventricule Droit  
VE : Débit Expiratoire  
VI : Débit Inspiratoire  
VES : Volume d'Ejection Systolique  
VG : Ventricule Gauche  
VCO $_2$  : Débit différentiel de CO $_2$   
VO $_2$  : Consommation en O $_2$   
Vt : Volume courant  
VTD : Volume TéléDiastolique  
VTS : Volume TéléSystolique  
W : Watt  
2D : 2 Dimensions

## Introduction

---

La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est la plus fréquente des cardiopathies génétiques. Elle se caractérise principalement par des mutations au sein de gènes codant pour des protéines du sarcomère à l'origine d'une expression phénotypique sous la forme d'une hypertrophie myocardique généralement asymétrique, prédominant au niveau du septum<sup>(1,2)</sup>.

Alors qu'elle était associée à un pronostic relativement sombre notamment du fait du risque de mort subite, les progrès dans sa prise en charge ont permis d'améliorer nettement l'espérance de vie des patients au point de la ramener à celle de la population générale<sup>(3)</sup>. Cependant, la qualité de vie de ces patients peut être nettement détériorée par des événements comme l'insuffisance cardiaque (IC). Environ, 10 à 20% des malades seront concernés par une intolérance sévère à l'effort, définie par des stades III et IV de la NYHA (New York Heart Association)<sup>(4)</sup>. Les mécanismes aboutissant à cette intolérance demeurent encore imparfaitement compris et sont multiples : dysfonction diastolique du ventricule gauche (VG), dysfonction systolique du VG, obstruction intra-VG, insuffisance mitrale (IM) de repos ou dynamique, insuffisance chronotrope, anomalies périphériques de l'extraction du di-oxygène (O<sub>2</sub>).

Il existe aujourd'hui de nombreux outils non-invasifs fiables, parmi lesquels on peut citer l'échocardiographie trans-thoracique (ETT) d'effort et l'épreuve fonctionnelle cardio-respiratoire (EFX) avec mesure des gaz expiratoires, qui permettent d'explorer l'adaptation du système cardio-vasculaire au cours d'un exercice dynamique. L'association de ces deux techniques est prometteuse et permet en théorie d'une part de pouvoir disséquer les différentes composantes de la désadaptation à l'effort de ces patients, et d'autre part d'en mesurer objectivement le degré.

Les trois premières parties de ce travail correspondent à des mises au point sur la CMH, sur les différents mécanismes d'adaptation physiologique à l'effort et sur les différents outils non-invasifs permettant l'exploration de cette adaptation. La quatrième partie, ensuite, se concentre plus particulièrement sur l'intolérance à l'effort dans la CMH. Enfin, la cinquième partie présente une étude originale que nous avons réalisée.

# Chapitre 1 : La cardiomyopathie hypertrophique

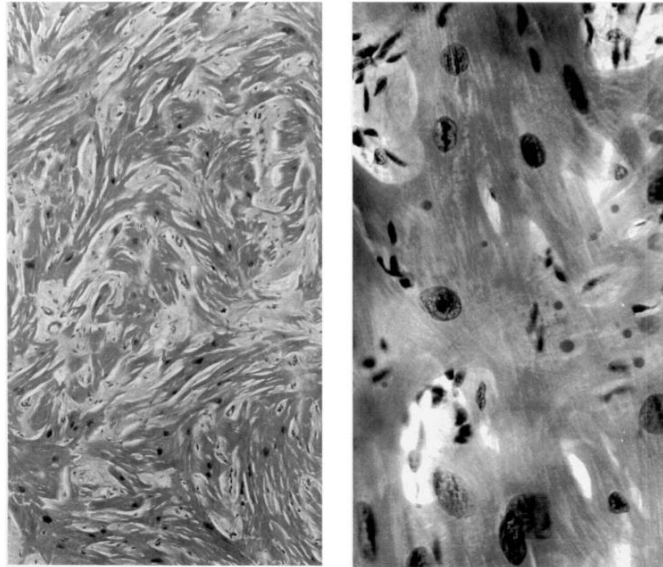
---

## 1.1. Généralités.

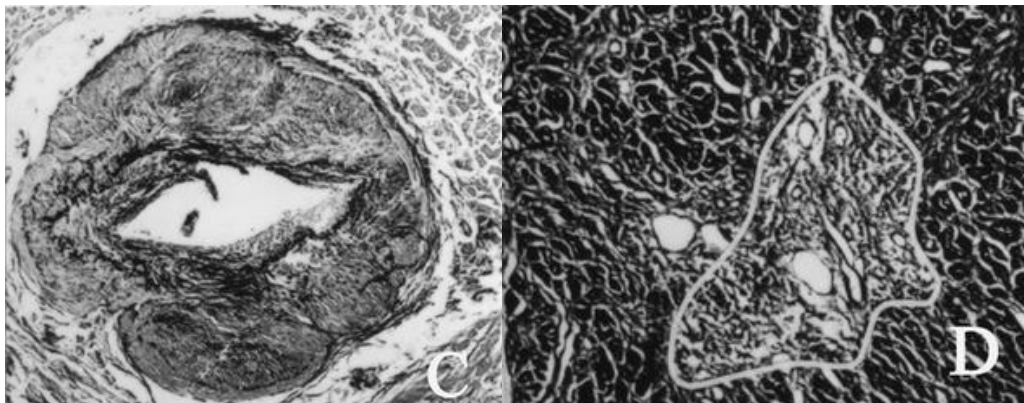
La CMH a été décrite pour la première fois en 1868 par A. Vulpian<sup>(5)</sup> comme étant une sténose sous-aortique idiopathique. Puis, des définitions plus modernes ont émergées à partir de la fin des années 1950 initialement par R. Brock et D. Teare<sup>(6,7)</sup> puis dans les années 1960 par E. Braunwald<sup>(8)</sup>. Afin de permettre une application facile en pratique clinique courante, sa définition actuelle est purement anatomique et est caractérisée par la présence d'une épaisseur de paroi myocardique  $\geq 15$  mm (ou  $\geq 13$  mm chez des apparentés au premier degré de patients atteints de CMH) sans cause identifiable potentiellement responsable de cette hypertrophie. Ainsi, sont exclus les remodelages VG secondaires à l'hypertension artérielle (HTA), aux valvulopathies, à l'adaptation physiologique des athlètes entraînés...<sup>(1,2)</sup>. La mesure de l'épaisseur de paroi peut être réalisée à l'aide d'une ETT ou d'une imagerie par résonance magnétique (IRM),

La CMH a été longtemps associée à une maladie rare au pronostic sombre avec une mortalité annuelle pouvant aller jusqu'à 6%<sup>(9)</sup>. Il s'agit en fait d'une maladie relativement fréquente (prévalence de 1/500 dans la population générale adulte<sup>(10)</sup> et de 0,3 à 0,5 pour 100000 chez les enfants<sup>(11,12)</sup>), faisant d'elle la première cause de cardiopathie génétique. Cette prévalence pourrait même être sous-estimée puisqu'il existe des patients porteurs de mutations génétiques sans expression phénotypique. Elle touche toutes les catégories ethniques selon les mêmes proportions avec une légère prépondérance masculine<sup>(13)</sup>.

Histologiquement, la CMH se caractérise par la présence d'une désorganisation myocytaire et myofibrillaire, associée à une expansion de la matrice extra-cellulaire et à des zones de fibrose. Les myocytes sont typiquement larges et difformes et semblent parfois s'enrouler autour d'un foyer central de tissu conjonctif. L'ensemble donne l'apparence de paquets myocytaires organisés de façon orthogonale ou en « arêtes de hareng » (**Figure 1**). Enfin plusieurs études montrent une hypertrophie de la média des petites artères intra-myocardiques, responsable d'une diminution du diamètre de la lumière vasculaire qui favorise l'ischémie<sup>(14-18)</sup> (**Figure 2**).



**Figure 1 :** **A gauche** : désorganisation des fibres myocardiques en tourbillons autour de foyers de tissu conjonctif. **A droite** : organisation des fibres myocardiques en angle droit avec une désorganisation myofibrillaire apparente. Les noyaux sont grands mais varient en taille. Les foyers de fibrose sont cellulaires avec des cellules du tissu conjonctif en forme de fuseau. D'après *Davies MJ et McKenna WJ, Hispathology 1995*<sup>(18)</sup>.



**Figure 2 :** **(C)** Vaisseau coronaire intra-mural avec un épaissement mural en rapport avec une hypertrophie de la média, entraînant un rétrécissement luminal. **(D)** Zone de fibrose myocardique dans une zone proche d'un vaisseau intra-mural anormal. D'après *Maron BJ, Lancet 1997*<sup>(19)</sup>.

## 1.2. Etiologies.

La CMH regroupe un panel complexe et diversifié d'étiologies, dont la classification en causes primitives et secondaires n'est plus d'actualité depuis une prise de position par un groupe de travail de la société européenne de cardiologie (ESC) dirigée par Elliot PM<sup>(20)</sup>. On distingue depuis, les CMH sarcomériques d'un côté et les CMH génétiques non sarcomériques ainsi que les CMH non génétiques, de l'autre.

### CMH sarcomériques.

La CMH est principalement une maladie génétique du sarcomère (représentant jusqu'à 60% des étiologies de CMH). Les mutations sont principalement de type faux-sens, avec une transmission autosomique dominante, et impliquent essentiellement les gènes codant pour des protéines des myofilaments ou du disque Z du sarcomère<sup>(21)</sup>. La première de ces mutations a été mise en évidence au début des années 1990<sup>(22)</sup> et plus de 1400 mutations ont été découvertes depuis. Les plus fréquentes touchent la chaîne lourde de la  $\beta$ -myosine (gène MYH7), la protéine C liée à la myosine (gène MYBPC3) et la troponine T (gène TNNT2). Mais d'autres gènes sont aussi impliqués de façon plus marginale : MYL2 codant pour la chaîne légère régulatrice de la myosine, MYL3 codant pour la chaîne légère essentielle de la myosine, TPM1 codant pour l' $\alpha$ -tropomyosine, TNNI3 codant pour la troponine I, ACTC1 codant pour l'actine, MYH6 codant pour la chaîne lourde de l' $\alpha$ -myosine, CSRP3 codant pour le LIM du muscle, TCAP codant pour la téléthonine, VCL ou JPH2 codant pour les protéines impliqués dans les voies de signalisation de l'homéostasie calcique. Cependant, la pathogénicité d'un certain nombre d'entre eux nécessite encore d'être prouvée.

Environ 50 à 60% de ces mutations s'intègrent dans une forme familiale, tandis que 30 à 40% correspondent à des formes sporadiques<sup>(23)</sup>. La plupart des mutations familiales sont spécifiques à une ou quelques familles.

La pénétrance est variable et est souvent associée à l'âge. Une étude française a montré que la pénétrance est de 55% entre 10 et 29 ans, 75% entre 30 et 49 ans et 95% après 50 ans<sup>(24)</sup>.

Certains types de mutations pourraient être associés à davantage d'épisodes de mort subite, à une présentation clinique plus précoce ou à un risque d'événement cardio-vasculaire plus élevé, en particulier en ce qui concerne l'IC<sup>(25-28)</sup>. La petite proportion de patients (5%) qui présente un génotype complexe avec plusieurs mutations co-existantes semble effectivement avoir un pronostic plus défavorable<sup>(29-31)</sup>. Toutefois, du fait d'une relation génotype-phénotype complexe, soumise à plusieurs facteurs d'influence notamment environnementaux, il n'y a à ce jour aucune association formellement démontrée entre la génétique et le pronostic des patients.

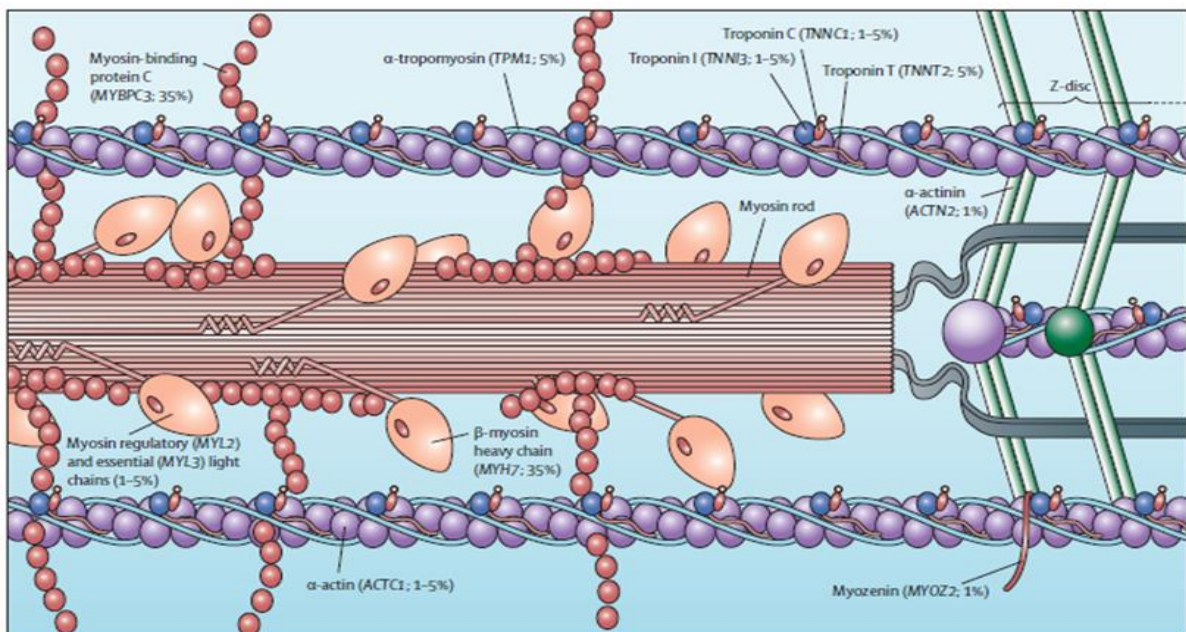
### CMH non sarcomériques d'origine génétique.

Les causes non-sarcomériques sont plus hétérogènes et sont observées notamment en pédiatrie<sup>(32)</sup>. Elles s'intègrent dans des syndromes poly-malformatifs (Noonan, LEOPARD...), des maladies neuro-musculaires (ataxie de Friedreich...), des maladies de surcharge (maladie de Fabry-Anderson, maladie de Danon, amylose TTR...), des maladies métaboliques (maladie de la Pompe...), des maladies mitochondriales ou des hypertrophies ventriculaires gauches (HVG) associées au syndrome de Wolff-Parkinson-White.

### CMH non génétiques.

Il existe enfin des causes non génétiques secondaires à des maladies endocriniennes (Acromégalie, Phéochromocytome, Diabète gestationnel) ou à des causes toxiques (Stéroïdes anabolisants, Tacrolimus, Hydroxychloroquine ...).

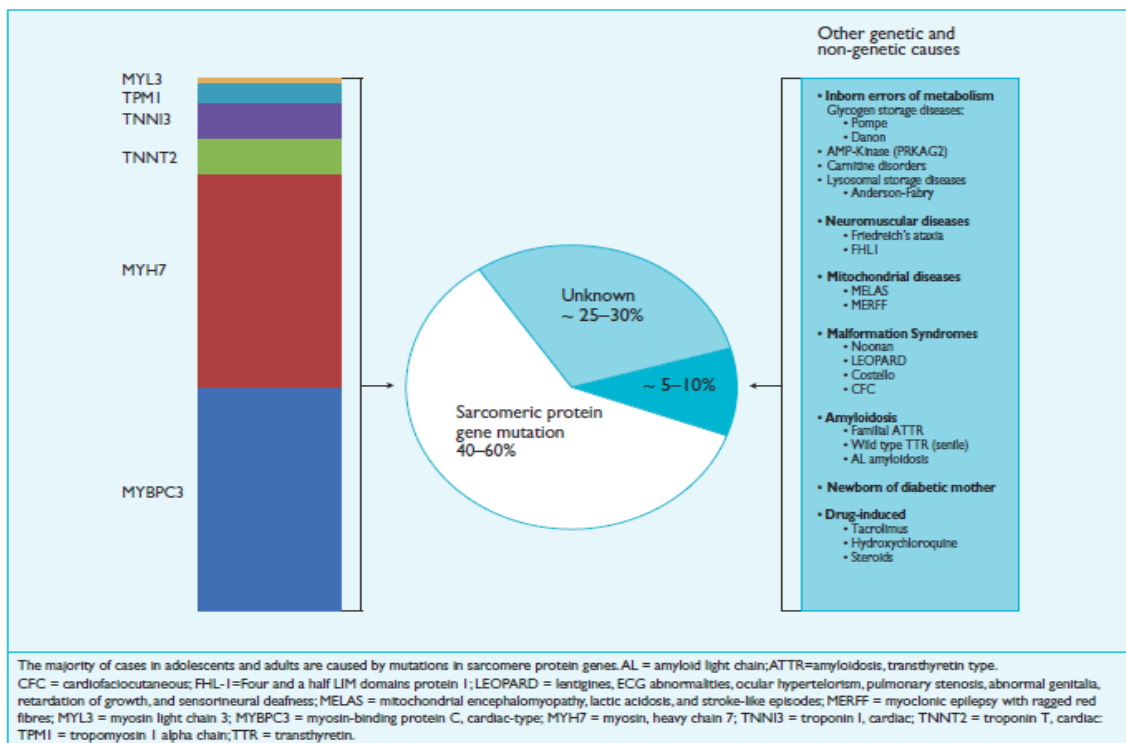
Les **figures 3 et 4**, ainsi que le **tableau 1** présentent la répartition des étiologies, ainsi que les mutations les plus fréquentes.



**Figure 3** : localisations des gènes codant pour les protéines du sarcomère myocardique, connus pour leur implication dans la cardiomyopathie hypertrophique. D'après *Maron BJ et Maron MS, Lancet 2013*<sup>(4)</sup>.

	Gene	Locus	Associated phenotype	Gene frequency (%) or inheritance
<b>Sarcomeric genes: thick filament</b>				
Beta myosin heavy chain	MYH7	14q11.2	..	20–30%
Regulatory myosin light chain	MYL2	12q23-q24	..	2–4%
Essential myosin light chain	MYL3	3p21.3	..	1–2%
<b>Sarcomeric genes: intermediate filament</b>				
Cardiac myosin-binding protein C	MYBPC3	11p11.2	..	30–40%
<b>Sarcomeric genes: thin filament</b>				
Cardiac muscle troponin T	TNNT2	1q32.1	..	5–10%
Cardiac troponin I	TNNI3	19q13.4	..	4–8%
α-tropomyosin	TPM1	15q22.1	..	<1%
α-cardiac actin	ACTC1	15q11q14	..	<1%
<b>Non-sarcomeric genes</b>				
α-galactosidase A	GLA	..	Fabry disease	X-linked; 1–2% of men
Transthyretin	TTR	..	Amyloidosis	Dominant; 1–10%
Lysosome-associated membrane glycoprotein 2	LAMP2	..	Danon disease	X-linked; rare
AMP-activated protein kinase subunit gamma 2	PRKAG2	..	Wolff-Parkinson-White syndrome	Dominant; rare
Four and a half LIM domains protein 1	FHL1	..	FHL1-related diseases	X-linked; rare
Lysosomal alpha-glucosidase	GAA	..	Pompe disease	Recessive; rare
Tyrosine-protein phosphatase, non-receptor type 11	PTPN11	..	Noonan disease	Dominant; rare
Frataxin	FXN	..	Friedreich disease	Recessive; rare
Mitochondrial DNA genes	..	..	Mitochondrial diseases such as MELAS and MERFF	Mitochondrial; rare

**Tableau 1 :** principales causes de cardiomyopathies hypertrophiques. D’après Veselka J, Anavekar NS, Charron C, Lancet 2017<sup>(33)</sup>.

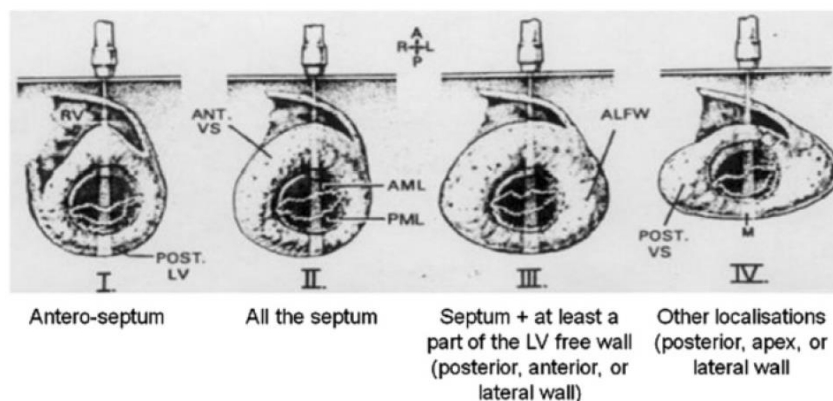


**Figure 4 :** Etiologies des cardiomyopathies hypertrophiques. D’après les Recommandations de l’ESC 2014 sur la prise en charge de la CMH<sup>(1)</sup>.



Il existe par ailleurs 2 autres types de classification :

- Classifications fonctionnelles avec :
  - La classification historique de Braunwald<sup>(8)</sup> distinguant :
    - CMH obstructive
    - CMH non obstructive
  - La classification de Wigle de 1995<sup>(34)</sup> :
    - Obstruction sous-aortique
    - Obstruction médio-ventriculaire
    - Oblitération cavitaire
- Classifications anatomiques avec :
  - Celle de Maron en 1981<sup>(35)</sup> (**figure 5**), basée sur l'ETT, différenciant 4 types :
    - Type I : hypertrophie impliquant seulement le septum basal
    - Type II : hypertrophie impliquant l'ensemble du septum
    - Type III : hypertrophie impliquant l'ensemble du septum, la paroi antérieure et la paroi antéro-latérale
    - Type IV : hypertrophie apicale
  - Plus récemment celle de Syed en 2008<sup>(36)</sup> reposant sur les données IRM et composée de 5 types :
    - Septum à courbure inversée : hypertrophie de la partie septo-médiane avec une anatomie convexe vers la cavité ventriculaire (forme la plus fréquente)
    - Septum sigmoïdal : hypertrophie prédominant à la partie septo-basale avec une anatomie concave dont un aspect de cavité ventriculaire ovoïde
    - Contour neutre : hypertrophie de l'ensemble du septum avec anatomie raide
    - Forme apicale
    - Forme médio-ventriculaire



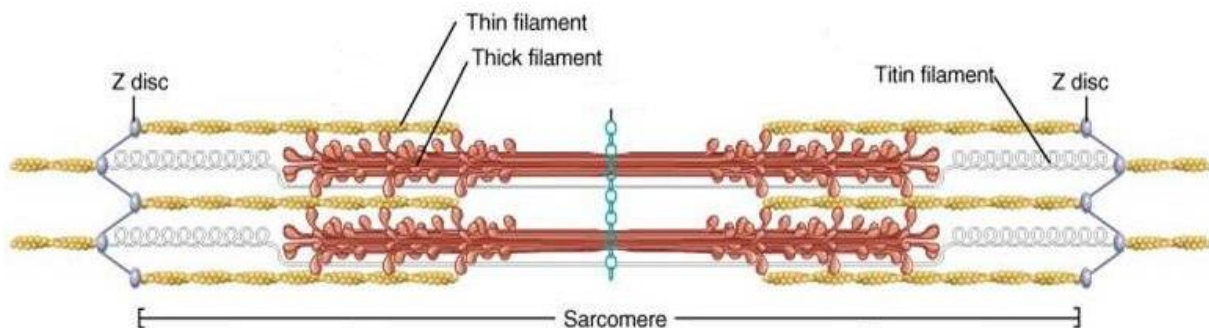
**Figure 5** : Les 4 types de CMH selon la classification de Maron. D'après Maron BJ, *Am J Cardiol* 1981<sup>(35)</sup>.

### 1.3. Physiologie et physiopathologie

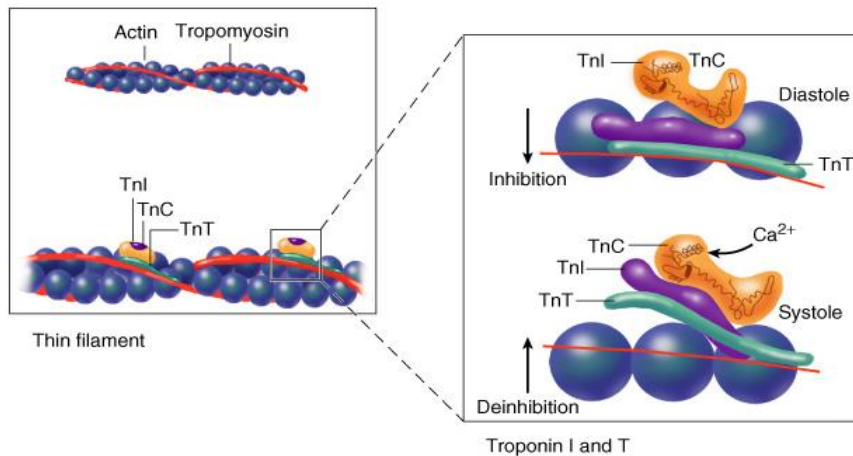
## Physiologie de contraction du cardiomyocyte.

Au sein d'un cœur normal, les myocytes sont organisés en rangées parallèles, unis par la matrice extra-cellulaire, en particulier le collagène, et forment des myofibres. Chaque myocyte est composé pour moitié par les myofilaments à l'origine des sarcomères et pour un quart par des mitochondries ; le dernier quart correspondant au reste de l'appareil cellulaire.

Le sarcomère est l'unité fonctionnelle du myocyte à l'origine du cycle de contraction-relaxation. Il est délimité de part et d'autre par 2 lignes Z ( $\alpha$ -actinine) sur lesquels s'insèrent de façon longitudinale plusieurs bandes parallèles de filaments fins, composés d'actine, de tropomyosine et du complexe troponine. Entre chaque filament fin, on observe des bandes de filaments épais, constitués de myosine. Cette myosine est ancrée sur la ligne Z par l'intermédiaire de la partie inextensible d'une troisième structure, la titine. Cette protéine géante possède aussi une partie élastique qui joue un rôle primordial dans la contraction et la relaxation. En effet, à l'image d'un ressort, lorsque le sarcomère se raccourcit (contraction), le domaine élastique se replie sur lui-même afin de générer une force de restauration, alors que lorsqu'il s'allonge (relaxation), l'étirement de la titine permet à l'inverse d'emmagasiner une force de rappel (**Figures 6 et 7**).



**Figure 6** : structure d'un sarcomère. D'après *Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine, 10th Edition, 2015*<sup>(37)</sup>.



**Figure 7** : structure d'un filament fin et mécanisme de la lever d'inhibition de la tropomyosine par le complexe troponine. D'après *Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine, 10th Edition, 2015*<sup>(37)</sup>.

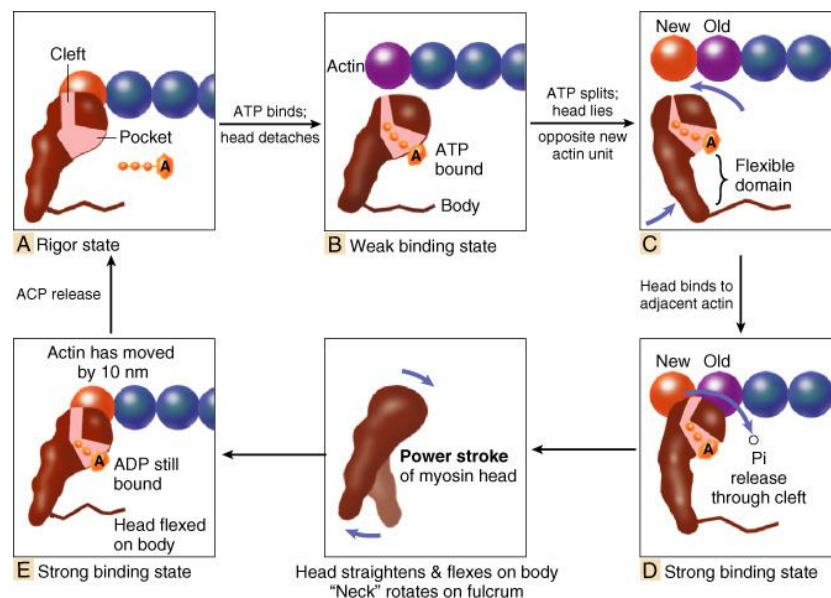
A la phase initiale, dite de « position bloquée », les têtes de myosine ne peuvent pas interagir avec les molécules d'actine en raison d'un blocage mécanique par la tropomyosine. Lors de la phase de contraction, la liaison de Calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) sur la troponine C induit une modification conformationnelle du complexe troponine qui se détache alors de cette tropomyosine. Cette libération entraîne son enfouissement au sein des monomères d'actine et permet ainsi la formation du pont actine-myosine et la contraction (**Figures 7 et 8**). Lors de cette phase, c'est le déplacement par translation relative des filaments fins par rapport aux filaments épais qui engendrent le raccourcissement du sarcomère ; la taille de ces 2 filaments n'est jamais modifiée. Puis, suit la phase de relaxation avec la rupture du pont et enfin la restitution de la « position bloquée ».

Ce cycle est régulé principalement par une voie de signalisation dépendante du  $\text{Ca}^{2+}$ . Schématiquement, la dépolarisation membranaire du myocyte permet l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendant de type L (canaux  $\text{I}_{\text{Ca}}$ ), localisés au niveau des tubules T du sarcolemme. Ce phénomène permet l'entrée d'une faible concentration initiale de  $\text{Ca}^{2+}$ , détectée localement par les extrémités jonctionnelles du réticulum sarcoplasmique. Ce signal active les canaux RyR (Récepteurs de la Ryanodine), notamment RyR2, qui laissent sortir un flux important de  $\text{Ca}^{2+}$  stocké dans le réticulum. Cet afflux massif va d'une part renforcer la cascade d'activation selon une boucle de rétrocontrôle positif (phénomène «  $\text{Ca}^{2+}$ -induce  $\text{Ca}^{2+}$ -release ») permettant d'ouvrir davantage de canaux, et va d'autre part diffuser dans le reste du cytoplasme pour participer à la phase de contraction (**Figure 8**).

Rapidement après, des systèmes de régulation négatifs s'activent eux-aussi entraînant progressivement une diminution de la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  intra-cellulaire et donc la phase de relaxation. Plusieurs phénomènes participent à cette phase. La calmoduline (CaM) d'abord, qui est liée naturellement sur la face cytosolique des canaux  $\text{I}_{\text{Ca}}$  et RyR2, s'active une fois liée

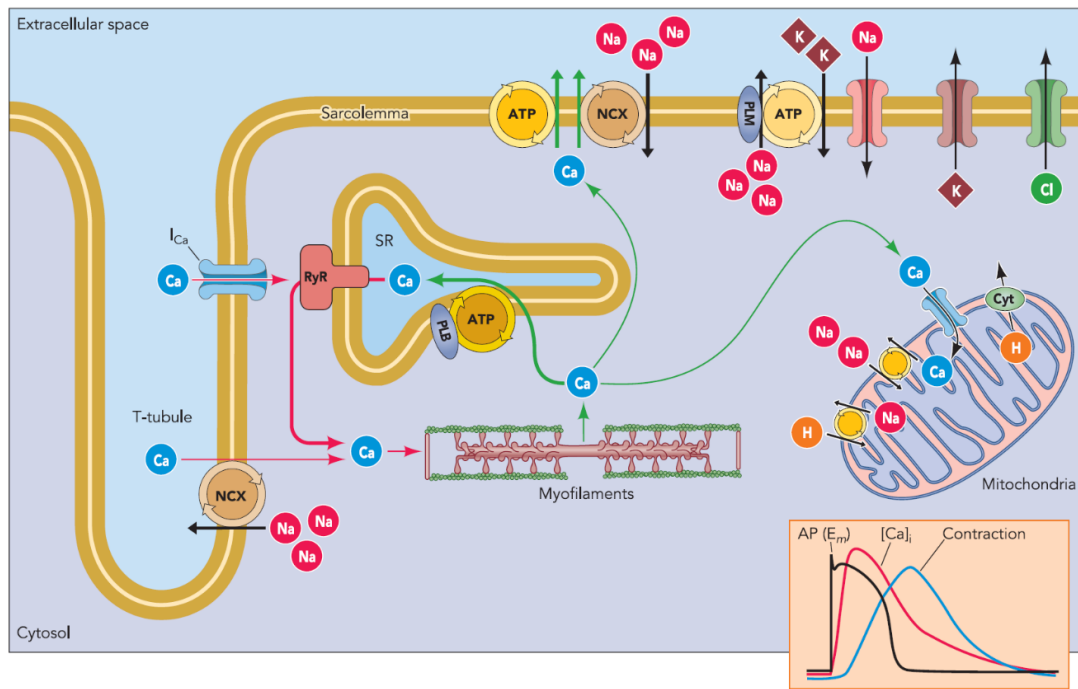
au  $\text{Ca}^{2+}$  entraînant une fermeture de ces canaux. De plus, la perméabilité des canaux RyR2 est intrinsèquement très sensible aux variations de la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  intra-réticulum : le canal s'auto-inhibe lorsque les stocks de  $\text{Ca}^{2+}$  ont diminué de 50%. Ensuite, les transporteurs calciques dépendant d'adénosine tri-phosphate (ATP) du réticulum sarcoplasmique (SERCA, en particulier SERCA2a) recapturent le  $\text{Ca}^{2+}$  relargué, permettant parallèlement de reconstituer le stock ionique pour la prochaine phase de contraction. Enfin, une partie du  $\text{Ca}^{2+}$  intra-cellulaire est restitué au secteur extra-cellulaire par des échangeurs  $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$  (**Figure 9**).

L'ensemble de ce cycle consomme beaucoup d'énergie sous forme notamment d'ATP dont la production est assurée principalement par les mitochondries.



**Figure 8 :** modèle moléculaire du cycle du pont actine-myosine. **(A)** Démarre avec l'état de position bloquée. **(B)** Liaison d'une molécule d'ATP au niveau d'une poche située sur la tête de la myosine entraînant une fermeture du canal de liaison à l'actine ; rupture du pont. **(C)** Hydrolyse de l'ATP en ADP et Pi ; bascule de la tête en regard d'une molécule d'actine adjacente. **(D)** Largage du Pi par la fente de liaison à l'actine, permettant son ouverture et constitution du pont par une liaison forte. **(E)** Bascule de la tête de la myosine permettant le déplacement du filament fin. L'ADP est ensuite relâchée et retour à l'état de position bloquée. D'après *Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine, 10th Edition, 2015*<sup>(37)</sup>.

**ATP :** Adénosine triphosphate. **ADP :** Adénosine diphosphate. **Pi :** Phosphate inorganique.



**Figure 9 :** Mouvements de  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Na}^+$  dans les myocytes. Les flèches rouges correspondent à la systole et les flèches vertes à la diastole. D'après Bers DM, *Physiology (Bethesda)*, 2006<sup>(38)</sup>.

### Physiopathologie de la CMH.

La physiopathologie de la CMH n'est pas encore totalement élucidée. Plusieurs études suggèrent que les mutations provoquent une augmentation de la force générée par le sarcomère, notamment par une augmentation de la vitesse de glissement de l'actine, par une augmentation de la sensibilité au  $\text{Ca}^{2+}$  ou par une augmentation de l'activité ATPase de la chaîne lourde de la  $\beta$ -myosine<sup>(39-41)</sup>. Cependant, d'autres études affirment que cette HVG est au contraire un état d'adaptation à un déficit contractile pathologique initial<sup>(42-44)</sup>, pouvant s'expliquer notamment par une durée d'interaction forte plus courte du pont actine-myosine ou par une mauvaise transmission de la force du myofibrille au myocyte<sup>(44)</sup>.

Par ailleurs, outre ces modifications biochimiques spécifiques du sarcomère, il semblerait que la prolifération de la matrice extra-cellulaire et des cellules non myocytaires (principalement les fibroblastes) joue aussi un rôle déterminant dans l'expression phénotypique de la CMH. Des surexpressions d'ARN codant pour TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, le collagène, la périostine et le facteur de croissance du tissu conjonctif ont été mises en évidence<sup>(40)</sup>. De surcroît, l'inhibition de l'expression de ces molécules, en particulier TGF- $\beta$ , a montré une diminution de l'HVG<sup>(45,46)</sup>. Cependant, les mécanismes moléculaires à l'origine de la surexpression de ces facteurs restent mal compris.

Enfin, d'autres propriétés biochimiques sont observées et peuvent expliquer les troubles de la relaxation de la CMH : une augmentation de l'affinité des myosines mutantes

pour le complexe actine-tropomyosine entraînant une résistance à la rupture du pont actine-myosine, ou un retard à la recapture du  $\text{Ca}^{2+}$  par le réticulum sarcoplasmique.

#### 1.4. Diagnostic.

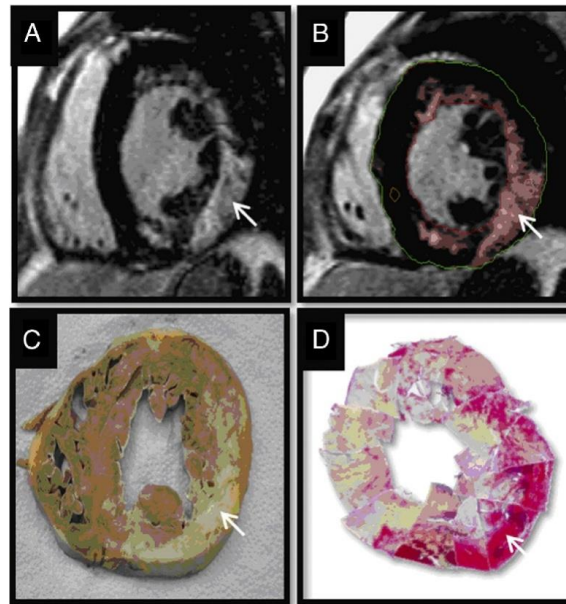
Classiquement, les patients porteurs d'une CMH peuvent présenter des signes fonctionnels à type de dyspnée d'effort, de douleurs thoraciques, de lipothymies ou de syncopes. Ils peuvent également être asymptomatiques. A l'auscultation cardiaque, on peut objectiver un souffle systolique éjectionnel maximal entre le bord gauche du sternum et l'apex, augmenté par la réalisation de manœuvres qui diminuent la pré-charge ou la post-charge (souffle d'obstruction intra-VG). Parfois, il existe un souffle systolique de régurgitation mitrale irradiant dans l'aisselle (lié aux anomalies structurelles de la valve ou à un mouvement antérieur systolique [SAM]). L'électrocardiogramme (ECG) est un examen de routine très sensible (seulement 5 à 10% des patients ont un ECG normal) mais peu spécifique<sup>(47)</sup>. Les principales anomalies correspondent à des signes électriques d'HVG, des ondes Q diffuses ou des ondes T négatives diffuses et symétriques dans le précordium.

Le diagnostic positif est confirmé par l'imagerie, généralement par l'ETT en première intention, en mesurant une hypertrophie asymétrique d'une paroi ventriculaire  $\geq 15$  mm (ou  $\geq 13$  mm chez les apparentés au premier degré). L'IRM est, quant à elle, généralement utilisée en seconde intention même si elle semble avoir une meilleure sensibilité pour le diagnostic de CMH, en particulier ses formes apicales ou antéro-latérales<sup>(48,49)</sup>.

Les autres anomalies iconographiques fréquemment rencontrées sont des anomalies de muscles papillaires, avec hypertrophie, aspect bifide ou insertion anormale, ainsi que des anomalies de l'appareil valvulaire mitral, avec élongation de la valvule mitrale antérieure ou des cordages et prolapsus ou dysplasie valvulaires<sup>(50,51)</sup>.

En plus de l'intérêt diagnostique, l'ETT a une utilité majeure dans l'évaluation du pronostic. En effet, le degré d'HVG<sup>(52,53)</sup>, la présence d'une obstruction intra-cavitaire<sup>(54)</sup>, la dysfonction systolique VG évaluée par la fraction d'éjection du VG (FEVG) ou le strain longitudinal globale (SLG)<sup>(55,56)</sup>, la dilatation auriculaire gauche<sup>(57)</sup> ou la présence d'un anévrisme apical<sup>(58)</sup> sont autant de paramètres prédictifs de survenue d'événements cardiovasculaires chez ces patients.

L'IRM permet aussi de faire une évaluation pronostique indépendante de l'ETT. En effet, elle permet de visualiser et de quantifier les zones de fibrose, sous forme de réhaussement tardif au gadolinium<sup>(59)</sup>, typiquement localisées dans le myocarde de façon irrégulière, principalement dans la zone d'HVG ou la zone d'insertion septale du ventricule droit (VD) (**Figure 10**). Plusieurs études montrent une corrélation entre l'extension de cette zone de réhaussement tardif et le risque d'événements, en particulier de mort subite<sup>(60-62)</sup>.



**Figure 10** : corrélation entre le réhaussement tardif au gadolinium et la fibrose sur une autopsie d'un cœur explanté. **(A, B) flèches blanches** : zones de réhaussement pathologique à l'IRM sur des séquences T1. **(C) flèche blanche** : zone macroscopique de fibrose **(D) : flèche blanche** : zone de fibrose sur des coupes histologique, mis en évidence par une coloration par du rouge Picrosirius. D'après *O'Hanlon R JACC 2010*<sup>(60)</sup>.

### 1.5. Histoire naturelle de la maladie.

Bien que la plupart des patients ayant une CMH ont une espérance de vie normale avec une incapacité fonctionnelle nulle ou minime, sans intervention thérapeutique majeure<sup>(3)</sup>, un certain nombre d'événements cardio-vasculaires peut emmailler l'histoire naturelle de la maladie : la mort subite, les troubles du rythme supra-ventriculaires ou ventriculaires, l'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique et l'IC à FEVG préservée ou non.

La mort subite, dont le risque est estimé à 1% par an<sup>(63,64)</sup>, est la complication la plus redoutée et est généralement liée à une tachycardie ventriculaire (TV) ou à une fibrillation ventriculaire (FV)<sup>(65)</sup>. Le substrat à l'origine de ces troubles du rythme est encore controversé. La CMH représente la première cause de mort subite chez l'enfant, l'adolescent ou le jeune adulte de moins de 30 ans<sup>(66-69)</sup>. Ce risque semble diminuer avec l'âge et est significativement moins fréquent après 60 ans<sup>(69)</sup>. Il ne semble pas cependant différer selon le sexe. Cette mort subite peut être malheureusement la manifestation clinique inaugurale de la maladie puisqu'elle survient souvent chez des patients peu ou pas symptomatiques, sans symptôme précurseur, au repos ou au cours d'un effort, qu'il soit minime ou violent.

Les troubles du rythme supra-ventriculaires, en particulier la fibrillation auriculaire (FA), sont fréquents. Cette FA touche jusqu'à 20% des patients avec une incidence progressivement croissante avec l'âge. Elle constitue un facteur de risque important de mortalité liée à la CMH notamment en étant responsable d'AVC (prévalence de 6% et incidence de 0,8% par an) ou de progression de l'IC<sup>(70,71)</sup>. Ce risque est d'autant plus élevé si elle survient tôt dans l'histoire du patient et qu'elle est permanente.

L'IC est traitée de façon plus détaillée plus bas dans ce manuscrit (Partie 4). Environ 10 à 20% des patients développeront de l'IC à un stade NYHA III ou IV, principalement avec une FEVG préservée, avec ou sans obstruction intra-VG. Elle survient généralement à des âges intermédiaires<sup>(4)</sup> et l'évolution est généralement progressive avec des longues périodes de stabilité parfois ponctuées par des épisodes de décompensations. Il semblerait que les femmes soient plus prédisposées à développer des symptômes plus sévères à des âges plus avancés<sup>(72)</sup>. Enfin, 3% des patients IC sans obstruction, vont développer une forme terminale dite de « burned-out » mimant une cardiomyopathie dilatée (CMD) avec disparition de l'HVG, dilatation et dysfonction systolique du VG<sup>(55)</sup>.

## 1.6. Traitement

La prise en charge des patients porteurs d'une CMH doit se faire dans un centre tertiaire spécialisé<sup>(1,2)</sup>.

**Le traitement de la mort subite** repose sur l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI)<sup>(1,2)</sup>. Il existe un consensus unanime sur l'implantation de ce dispositif en prévention secondaire (risque élevé de récurrence > 10% par an)<sup>(1,2)</sup>. Concernant la prévention primaire, il existe aujourd'hui 2 écoles :

1 - Dans l'algorithme proposé par l'American Heart Association (AHA)<sup>(2)</sup>, la stratification du risque se base sur le nombre de facteurs de risque majeurs : antécédent familial de mort subite, syncopes notamment à l'effort et chez un sujet < 35 ans, existence de TV non soutenues (TVNS), réponse anormale de la pression artérielle (PA) lors d'une épreuve d'effort (différence entre le repos et le pic de l'effort < 20-25 mmHg pour la composante systolique), épaisseur maximale de paroi VG  $\geq$  30 mm. La présence de 2 de ces facteurs classe un patient à haut risque (mortalité > 4% par an) et fait poser l'indication d'un DAI, alors que leur absence le catégorise à faible risque.

2 - L'algorithme recommandé par l'ESC, repose sur l'estimation du pourcentage de risque de mort subite à 5 ans d'un patient donné, grâce à l'utilisation d'un calculateur dédié (**Figure 11**)<sup>(73)</sup>. Les sujets sont alors classés en 3 catégories : bas risque (< 4%), risque intermédiaire (4-6%) et haut risque (> 6%). Cette dernière catégorie doit bénéficier d'un DAI.



**HCM Risk-SCD Calculator**

Age  Years *Age at evaluation*

Maximum LV wall thickness  mm *Transthoracic Echocardiographic measurement*

Left atrial size  mm *Left atrial diameter determined by M-Mode or 2D echocardiography in the parasternal long axis plane at time of evaluation*

Max LVOT gradient  mmHg *The maximum LV outflow gradient determined at rest and with Valsalva provocation (irrespective of concurrent medical treatment) using pulsed and continuous wave Doppler from the apical three and five chamber views. Peak outflow tract gradients should be determined using the modified Bernoulli equation: Gradient =  $4V^2$ , where V is the peak aortic outflow velocity*

Family History of SCD  No  Yes *History of sudden cardiac death in 1 or more first degree relatives under 40 years of age or SCD in a first degree relative with confirmed HCM at any age (post or ante-mortem diagnosis).*

Non-sustained VT  No  Yes *3 consecutive ventricular beats at a rate of 120 beats per minute and <30s in duration on Holter monitoring (minimum duration 24 hours) at or prior to evaluation.*

Unexplained syncope  No  Yes *History of unexplained syncope at or prior to evaluation.*

Risk of SCD at 5 years (%):

ESC recommendation:

Reset

**Figure 11** : calculateur de risque de mort subite à 5 ans dans la CMH. D'après les *Recommandations de l'ESC 2014 sur la prise en charge de la CMH*<sup>(1)</sup>.

**L'anticoagulation efficace** au long cours doit être considérée chez tous les patients pour lesquels un épisode de FA a été documenté. La stratification par le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc n'est pas adaptée pour la CMH<sup>(74)</sup>. Elle se fait généralement par les antagonistes de la vitamine K (AVK), même si les inhibiteurs directs du facteur Xa sont de plus en plus utilisés.

**Le traitement de l'obstruction intra-VG** est avant tout médical et repose principalement sur l'administration de  $\beta$ -bloquants non vasodilatateurs à doses maximales tolérées. Pour les patients présentant une obstruction sévère et qui restent symptomatiques malgré une prise en charge médicale optimale, une réduction septale peut être proposée. La première technique, considérée comme le traitement de référence est la myomectomie chirurgicale<sup>(75)</sup>, qui repose classiquement sur la résection de 5 à 10 grammes de myocarde au niveau du septum basal dans la chambre de chasse aortique. La deuxième procédure, introduite dans les années 1990<sup>(76)</sup>, est l'alcoolisation septale, et consiste en l'injection d'une faible dose d'alcool déshydraté dans une branche artérielle septale dans le but de créer une zone d'infarctissement. Les différentes études montrent systématiquement un bénéfice en termes de diminution, voire d'abolition, de l'obstruction, et d'amélioration symptomatique (NYHA I ou II) chez > 75% des patients<sup>(77,78)</sup>. La mortalité associée à l'une ou l'autre des interventions est acceptable (environ 1%) lorsqu'elle est réalisée dans un centre de référence spécialisé<sup>(79,80)</sup>. Il n'existe a priori pas de sur-risque de trouble du rythme ventriculaire chez les patients traités par alcoolisation<sup>(78,81)</sup>.

Une alternative à cette réduction septale est **l'électro-entraînement par un Pace-Maker double chambre** avec un délai atrio-ventriculaire court. Elle est généralement proposée en seconde intention notamment chez des patients âgés symptomatiques dont les risques de la myomectomie ou de l'alcoolisation sont trop élevés, ou chez ceux qui y sont réfractaires<sup>(1,2)</sup>. La désynchronisation induite de cette manière entraînerait une activation électrique plus précoce du septum interventriculaire que de la paroi postérieure, permettant en théorie de réduire le stress pariétal au niveau de ce septum et ainsi d'en limiter le remodelage<sup>(82)</sup>. Cependant, ces bénéfices sont controversés<sup>(33)</sup>.

**La prise en charge de l'IC de la CMH au stade de dysfonction systolique du VG** repose sur un traitement médical de première intention associant  $\beta$ -bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste des récepteur à l'angiotensine II (ARA II), anti-aldostérones et diurétiques de l'anse<sup>(1,2)</sup>. Enfin, les appareils d'assistance circulatoire<sup>(83)</sup> et la transplantation cardiaque sont les seuls traitements appropriés et efficaces pour les patients en IC terminale<sup>(1,2)</sup>.

### **1.7. Dépistage des apparentés.**

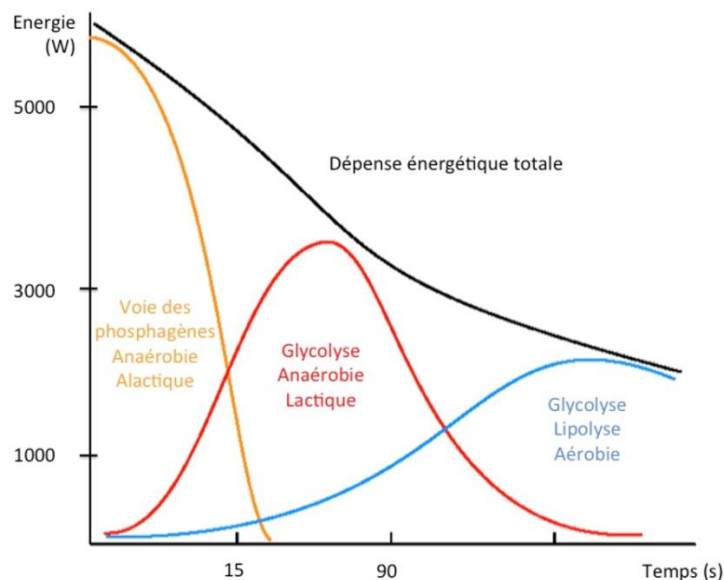
Il est actuellement recommandé de dépister les apparentés d'un patient porteur d'une CMH avec une mutation causale identifiée<sup>(1,2)</sup>. Ceci permet, d'une part de rassurer pleinement les proches lorsque ceux-ci ne sont pas porteurs de la mutation, et d'autre part de démarrer un suivi précoce et régulier chez les porteurs sains.

## Chapitre 2 : Adaptation cardio-vasculaire physiologique à l'effort.

Dans cette partie, nous nous intéresserons aux adaptations cardio-vasculaires dynamiques survenant lors d'un effort ponctuel maximal, en dehors de l'entraînement régulier ou l'effort mobilisant essentiellement le métabolisme anaérobie.

### 2.1. Métabolisme énergétique

L'activité musculaire lors d'un exercice requiert la consommation, en grande quantité, de substrat énergétique sous forme d'ATP dont l'hydrolyse libère de l'énergie. Du fait que les réserves musculaires en ATP sont faibles, il est nécessaire d'en synthétiser lors d'un effort prolongé. Il existe trois mécanismes de production différents, voies aérobie et anaérobies selon qu'elles utilisent ou non de l'O<sub>2</sub>, qui se déclenchent simultanément mais diffèrent par leur délai d'activation (ou d'inertie), leur durée d'action et leur quantité d'énergie produite<sup>(84)</sup> (Figure 12).



**Figure 12 :** voies énergétiques : inertie, rendement et durée d'action. D'après *McArdle, Philadelphia, 8th edition*<sup>(85)</sup>.

**La voie des phosphagènes (anaérobie alactique).**

Il s'agit d'une voie à l'inertie très courte, qui libère une très grande quantité d'énergie (4-7 kW). L'ADP est phosphorylée en ATP par le biais de deux réactions : l'une est catalysée par la myokinase et l'autre par la phosphoryl-crétine-kinase, permettant de transférer un groupement phosphoryl de la phospho-crétine sur l'ADP<sup>(86)</sup>. Les faibles réserves musculaires de phospho-crétine expliquent l'épuisement rapide de cette voie en quelques secondes.

### **La voie de la glycolyse (anaérobie lactique).**

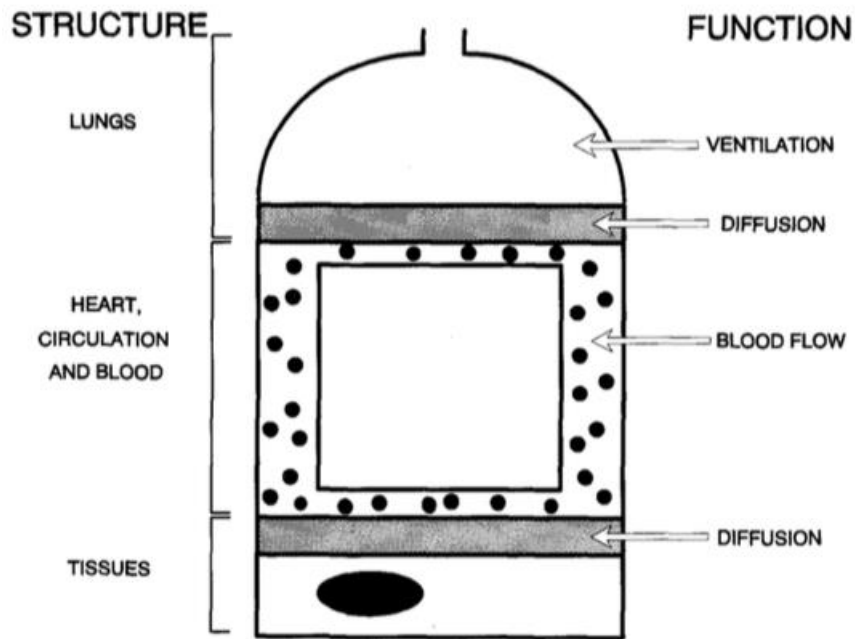
Avec une inertie de 5 à 30 secondes, elle succède à la voie précédente pour des efforts de 2 à 4 minutes. Elle consiste en une cascade de 10 réactions enzymatiques transformant une molécule de glucose en deux molécules de pyruvate et de nicotinamide adénine dinucléotide hydrogéné (NADH), à l'origine de 2 molécules d'ATP. Le rendement de cette réaction est plus modeste (2-5kW)<sup>(86)</sup>. Ensuite, en l'absence d'O<sub>2</sub>, le NADH est transformé en acide lactique, qui nécessitera d'être ré-oxydé au niveau des mitochondries ou d'être éliminé par la circulation sanguine.

### **La voie aérobie**

Il s'agit de la voie de production ayant l'inertie la plus longue : autour de 2 à 3 minutes. Elle utilise trois substrats principaux : les glucides, les lipides et les protides, dont le produit de dégradation commun, l'acétyl-coenzyme A entre dans le cycle de Krebs mitochondrial et aboutit, aux termes de plusieurs réactions enzymatiques où l'O<sub>2</sub> est indispensable, à la formation d'ATP, d'eau et de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>). Ainsi, du fait de réserves abondantes dans l'organisme de ces substrats, elle constitue la voie privilégiée lors des efforts soutenus. Son utilisation prolongée dépend des capacités individuelles à transporter l'O<sub>2</sub> de l'air inspiré jusqu'aux tissus musculaires. L'adaptation du système cardio-vasculaire est l'un des principaux mécanismes d'augmentation de cette capacité de transport à l'effort<sup>(84)</sup>.

## **2.2. Chez le sujet sain sédentaire.**

Pour que l'apport en O<sub>2</sub> soit efficace, il faut que chaque étape « de son trajet » jusqu'au muscle soit opérationnelle : son extraction par le poumon, sa diffusion à travers la membrane alvéolo-capillaire, sa fixation sur l'hémoglobine, son transport par la circulation sanguine, son entrée dans la cellule musculaire et son utilisation par la mitochondrie (**Figure 13**). Lors d'un effort, chacune de ces étapes présente une adaptation pour répondre à la demande accrue du métabolisme musculaire en O<sub>2</sub><sup>(87)</sup>.

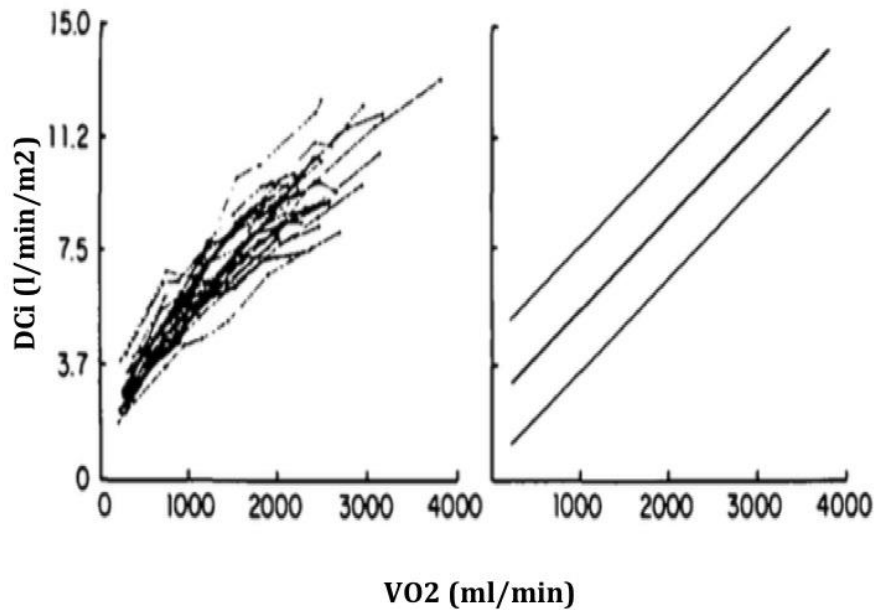


**Figure 13** : représentation du trajet de l'O<sub>2</sub> de l'air ambiant aux mitochondries musculaires. D'après Wagner PD, *Annu Rev Physiol* 1996<sup>(87)</sup>.

### Adaptations cardiaques.

La principale adaptation cardiaque à l'effort est l'augmentation du débit cardiaque (DC) (**Figure 14**), qui peut être multiplié jusqu'à 3, voire 5, par rapport au repos (passant donc d'environ 5 L/min à 15 L/min, voire 25 L/min au pic de l'effort)<sup>(86, 88,89)</sup>.

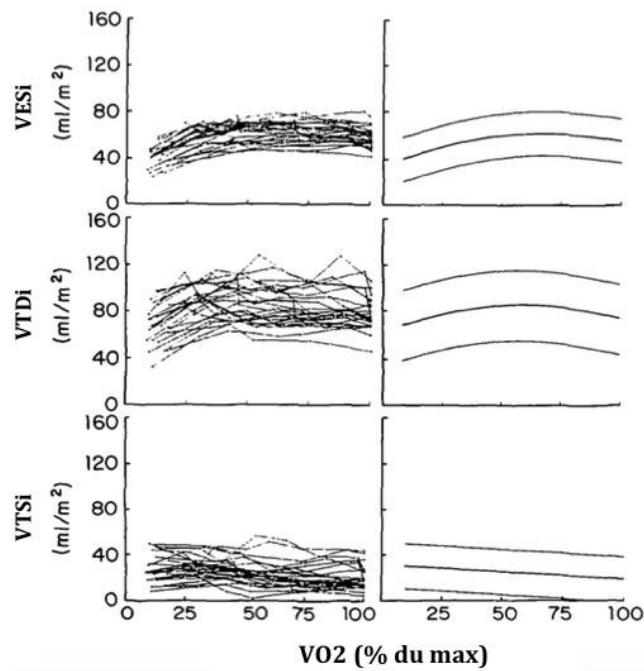
Le DC est régi par deux déterminants : la fréquence cardiaque (FC) et le volume d'éjection systolique (VES) selon la formule  $DC (L/min) = FC (batttements/min) \times VES (L)$ . Lors d'un effort chez un sujet normal, ils augmentent respectivement jusqu'à 2,5 fois et 1,4 fois leur valeur de base<sup>(88)</sup>. C'est donc l'augmentation de la FC qui régit en majorité l'augmentation du DC à l'effort.



**Figure 14** : évolution de l'index cardiaque au cours de l'effort chez 24 sujets sains (**à gauche**) et représentation par courbe de régression avec intervalle de confiance à 95% (**à droite**). D'après Higginbotham MB, *Circ Res* 1986<sup>(88)</sup>.

L'augmentation de la FC, secondaire à la fois à la levée du frein vagal et à la stimulation concomitante du système  $\beta$ -adrénergique<sup>(90)</sup>, augmente linéairement au fur et à mesure de l'effort jusqu'à une fréquence maximale théorique (FMT) de  $220 - \text{âge}$ .

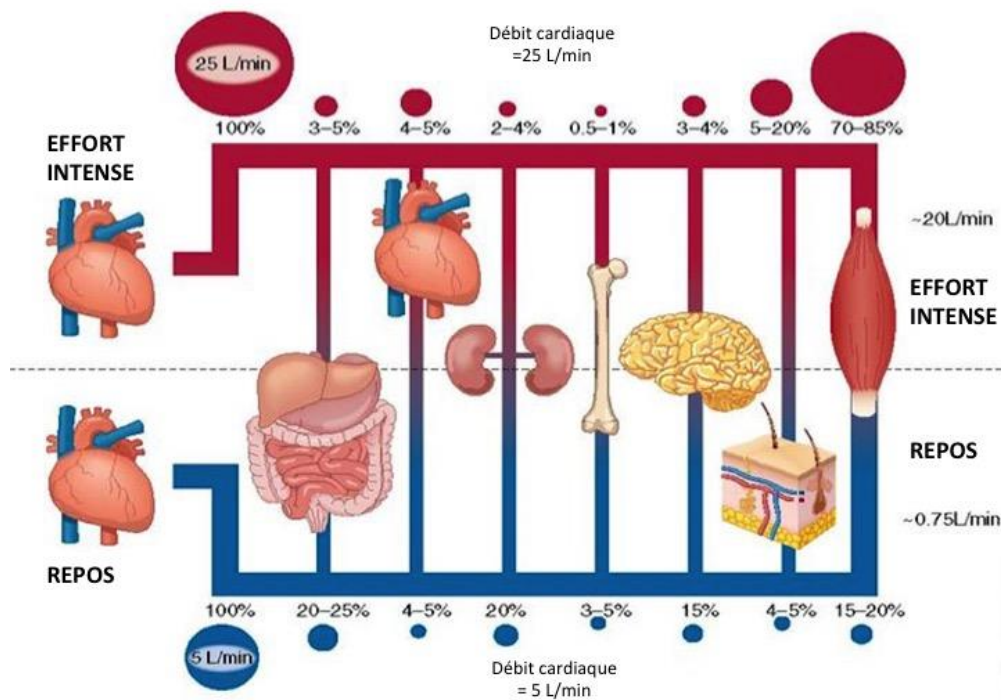
Le VES, défini par le volume de sang éjecté par le VG à travers la valve aortique à chaque systole, correspond à la différence entre le volume télé-diastolique (VTD) et le volume télé-systolique (VTS). Au début d'un effort, l'augmentation du VES est rapide du fait d'une augmentation du VTD, secondaire à l'augmentation du retour veineux, des pressions pulmonaires, de la contractilité atriale et de la compliance VG. Secondairement, alors que le VTD plafonne, voire diminue légèrement, on observe une diminution du VTS (**Figure 15**) grâce à une amélioration de l'inotropisme myocardique sous l'effet du système nerveux autonome sympathique, des catécholamines adrénérgiques, de la hausse de la pré-charge (loi de Frank-Starling), de la baisse de la post-charge, c'est-à-dire des résistances vasculaires, et de la relation force-fréquence liée à la tachycardie.



**Figure 15** : évolution à l'effort du VES, du VTD et du VTS, indexés à la surface corporelle chez 24 sujets sains (**à gauche**) et représentation par des courbes de régression avec intervalles de confiance à 95% (**à droite**). D'après *Higginbotham MB, Circ Res 1986*<sup>(88)</sup>.

### **Adaptations vasculaires.**

Alors que l'activation sympathique, au cours d'effort, induit globalement une vasoconstriction, on observe au contraire une vasodilatation au niveau « des organes actifs » notamment les muscles striés squelettiques, grâce à une action locale inhibitrice d'un certain nombre de métabolites. Cette vasodilatation entraîne la diminution des résistances vasculaires et donc une augmentation du débit sanguin par le recrutement de territoires vasculaires inutilisés au repos. (**Figure 16**).



**Figure 16** : représentation des modifications de répartition du débit cardiaque au repos et à l'effort dans différents organes. D'après Åstrand PO, *Textbook of work physiology: physiological bases of exercise*. 4th ed. 2003<sup>(91)</sup>.

La majorité de l'énergie étant transformée en chaleur, l'exercice entraîne une augmentation de la température corporelle, qui stimule les cellules sensibles de l'hypothalamus. Ceci inhibe d'un côté le système sympathique au niveau des vaisseaux cutanés et stimule de l'autre les fibres cholinergiques des glandes sudoripares. Au final, on observe une vasodilatation des capillaires périphériques permettant l'évacuation de la chaleur par la sueur<sup>(90)</sup>. Par ailleurs, cela entraîne une déshydratation extra-cellulaire avec notamment une diminution du volume plasmatique, activant le système rénine angiotensine aldostérone, à l'origine d'une rétention hydro-sodée.

Le système veineux s'adapte aussi grâce à l'action de ses valves anti-reflux qui participent à l'augmentation du retour veineux et donc de la pré-charge.

### Adaptations de la pression artérielle.

Alors que la pression artérielle diastolique (PAD) varie peu au cours de l'effort, la pression artérielle systolique (PAS) augmente, quant à elle, de façon linéaire, aboutissant à une majoration de la pression pulsée (PAS – PAD). En réalité c'est surtout la pression artérielle



moyenne (PAM) qui est régulée à l'effort<sup>(92)</sup>, mais son augmentation est modeste car la hausse du DC est compensée par la baisse des résistances vasculaires.

### **Adaptations respiratoires.**

Afin de mobiliser et d'éliminer respectivement davantage d'O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub>, le débit expiratoire (VE) augmente tout au long de l'effort, grâce à une augmentation du volume courant (Vt), d'abord, puis de la fréquence respiratoire (FR), ensuite.

### **Adaptations périphériques : extraction d'O<sub>2</sub>.**

Avec l'effort, on observe une augmentation de la différence de concentration artérioveineuse en O<sub>2</sub> (DavO<sub>2</sub>), témoignant d'une amélioration de l'extraction de l'O<sub>2</sub> par les tissus périphériques. Elle est favorisée par plusieurs facteurs : la vasodilatation artériolaire, l'hémococoncentration qui augmente artificiellement la concentration artérielle en O<sub>2</sub>, et l'acidose lactique qui diminue l'affinité de l'hémoglobine pour l'O<sub>2</sub><sup>(93,94)</sup>.

### **Régulation des adaptations par le système neuroendocrinien.**

Les mécanismes d'ajustement des adaptations cardio-respiratoires sont complexes et restent incomplètement compris. Sur le plan respiratoire, l'objectif principal est de maintenir l'homéostasie du CO<sub>2</sub> et du pH, alors qu'au plan cardio-vasculaire, il est de maintenir une pression de perfusion et un débit sanguin adéquats, en réponse à la demande accrue en O<sub>2</sub>.

C'est le système nerveux central qui régit les différentes adaptations. Initialement, par un mécanisme d'anticipation de l'effort, les voies réflexes lèvent le frein vagal, à l'origine d'une tachycardie et d'une hyperventilation. Secondairement, sous l'effet de la stimulation de mécanorécepteurs périphériques musculaires, on observe une activation du système sympathique et la production de catécholamines adrénérgiques par les glandes surrénales. Le baro-réflexe limite l'élévation tensionnelle<sup>(86)</sup>.

### **2.3. Sujet insuffisant cardiaque.**

L'IC est un syndrome clinique regroupant des symptômes (dyspnée, asthénie) et des manifestations cliniques (reflux hépato-jugulaire, turgescence jugulaire, œdèmes périphériques, râles crépitants pulmonaires bilatéraux), causés par des anomalies

structurelles et/ou fonctionnelles du cœur, à l'origine d'une diminution du DC et/ou d'une augmentation des pressions de remplissage au repos ou à l'exercice<sup>(95)</sup>.

On y distingue deux phénotypes : l'IC à FEVG altérée (< 40%) et l'IC à FEVG préservée ( $\geq$  50%), dont les mécanismes physiopathologiques sont différents. Une troisième entité a été récemment proposée, l'IC à FEVG intermédiaire (40-49%), dont la nosologie nécessite encore des études complémentaires<sup>(95)</sup>.

### **IC à FEVG altérée.**

Il existe tout d'abord une inadaptation centrale avec une incapacité à augmenter le DC de façon suffisante, qui se révèle intuitive pour ce phénotype. Elle est expliquée, d'une part, par une impossibilité à majorer le VES<sup>(96)</sup> par défaut d'inotropisme et par défaut de remplissage secondaire à une baisse de la compliance<sup>(97)</sup>, et d'autre part, par une insuffisance chronotrope<sup>(97-99)</sup>.

Il existe aussi des altérations périphériques. En effet, du fait de la baisse du DC, on observe une vasoconstriction et une augmentation des résistances périphériques compensatrices<sup>(97)</sup>. Ensuite, malgré une extraction musculaire de l'O<sub>2</sub> normale voire augmentée<sup>(100)</sup>, on note une altération de son utilisation puisque l'on observe une majoration des lactates, ce qui reflète une activation plus prononcée du métabolisme anaérobie et des anomalies du métabolisme oxydatif musculaire<sup>(101,102)</sup>. Enfin, des anomalies ventilatoires d'effort ont aussi été décrites chez ces patients<sup>(97,103)</sup>.

Dans les IC avancées, l'absence d'augmentation de PAM témoigne de la gravité de la maladie.

### **IC à FE préservée.**

Les mécanismes d'inadaptation à l'effort sont moins bien compris et plus controversés pour ce phénotype<sup>(104)</sup>.

En effet, certains auteurs rapportent une participation exclusivement centrale, avec l'incapacité d'augmenter le DC par rapport aux besoins, sans altération de la D<sub>av</sub>O<sub>2</sub><sup>(105,106)</sup>. Les différents mécanismes impliqués, qui ont été décrits, sont notamment une dysfonction diastolique avec une incapacité d'augmenter le VTD du fait d'un mauvais remplissage<sup>(97,105)</sup>, des anomalies de la réserve contractile VG<sup>(107,108)</sup> et une insuffisance chronotrope<sup>(107,109)</sup>.

Cependant, d'autres auteurs ont montré, dans d'autres populations de patients, que la participation centrale est minime et que la limitation d'effort pourrait être principalement expliquée par des anomalies d'adaptation périphérique, notamment par des mauvaises

extraction et utilisation de l'O<sub>2</sub>, suggérant des anomalies du métabolisme musculaire comme celles observées dans l'IC à FEVG altérée<sup>(110,111)</sup>, ou par des anomalies vasculaires avec un défaut de vasodilatation<sup>(107,112)</sup>.

Enfin, d'autres études rapportent des anomalies conjointes centrales et périphériques, soulignant une dysfonction probablement globale des mécanismes adaptatifs à l'effort<sup>(113)</sup>.

Ces données soulignent l'importance d'une évaluation conjointe de la fonction cardiaque et des adaptations périphériques pour définir précisément les mécanismes expliquant une limitation d'effort.

## Chapitre 3 : Outils non invasifs d'exploration cardio-vasculaire à l'effort

---

### 3.1. Intérêt de l'exploration cardio-vasculaire à l'effort.

L'évaluation de la fonction cardio-circulatoire à l'effort a, tout d'abord, un intérêt diagnostique car d'une part les symptômes d'IC apparaissent initialement à l'effort<sup>(95)</sup> et d'autre part, les paramètres de repos sont pour le moment insuffisamment corrélés avec la capacité d'exercice<sup>(86)</sup>. Son intérêt a notamment été démontrée dans l'IC à FEVG préservée où il est possible de démasquer, par un effort, une IC latente au repos<sup>(112)</sup>.

Il existe aussi un intérêt pronostique puisque la capacité d'effort est corrélée à la survie<sup>(114)</sup>. D'autres paramètres recueillis pendant le test d'effort, détaillés dans ce chapitre, ont également une valeur pronostique, en termes de morbi-mortalité<sup>(86)</sup>.

### 3.2. De l'exploration invasive aux outils non invasifs.

Historiquement, l'évaluation des adaptations physiologiques en réponse à l'effort a été faite exclusivement de manière invasive. On utilisait notamment un cathéter de Swan-Ganz qui était positionné dans l'artère pulmonaire et qui permettait de mesurer en continu les pressions pulmonaires et par intermittence les pressions capillaires pulmonaires. Les cathéters centraux, artériel ou veineux, monitoraient la pression artérielle (PA) et donnaient des informations sur le contenu en O<sub>2</sub> du sang. Si parallèlement la consommation d'O<sub>2</sub> était mesurée, par la méthode des gaz expirés par exemple, il était possible de calculer le DC à différentes étapes d'un effort croissant selon le principe de Fick<sup>(101)</sup> (détaillé par la suite).

Il était également possible de mesurer le DC dans le cœur droit par la technique de thermo-dilution.

Ces protocoles, outre leur caractère invasif, à risque de complications, souffrent de leur complexité de mise en œuvre en pratique clinique courante.

Depuis, grâce l'amélioration de la technologie il est aujourd'hui possible de suivre précisément l'évolution des paramètres cardio-vasculaires d'un individu tout au long d'un effort par des méthodes exclusivement non invasives.

### 3.3. ETT d'effort.

Grâce à l'amélioration des appareils d'ETT avec notamment l'utilisation systématique de l'imagerie d'harmonique, il est aujourd'hui possible d'analyser de façon fiable la fonction cardiaque au cours d'un exercice physique.

#### 3.3.1. Matériel et réalisation pratique.

L'ETT d'effort doit être réalisée dans un établissement disposant d'une unité de soins intensif ou d'une réanimation, et en présence d'au moins deux personnes formées aux techniques de réanimation, dont un médecin. La salle doit nécessairement être dotée d'un chariot d'urgence. Il convient enfin de respecter les indications et contre-indications individuelles<sup>(115)</sup>.

L'épreuve en elle-même se déroule sur un ergomètre adapté, où le patient est en position demi-assise, légèrement en décubitus latéral gauche, ce qui permet à la fois de pédaler confortablement et de réaliser des boucles échographiques de bonne qualité (**Figure 17**).



**Figure 17** : photographie d'installation de patient pour une échographie d'effort. D'après Ceccaldi A. Mécanismes de l'intolérance à l'effort des patients drépanocytaires homozygotes adultes : Rôle de l'épuisement du système cardio-vasculaire.

### **3.3.2. Epreuve d'effort sur ergomètre.**

Dans sa forme conventionnelle, après une phase de repos puis un échauffement à faible charge, le sujet effectue un effort d'intensité croissante, en paliers ou en rampes, adapté à sa condition physique, jusqu'à l'épuisement ou l'apparition de symptôme(s) imposant l'arrêt. La phase d'effort est suivie d'une phase de récupération active à faible charge ou passive. Parallèlement, le sujet bénéficie d'une mesure de la PA au brassard à intervalles réguliers et d'un ECG 12 dérivations en continu à la recherche d'anomalies du rythme, de la conduction ou de la repolarisation<sup>(115)</sup>.

### **3.3.3. Paramètres recueillis.**

#### **Cinétique segmentaire et globale du VG.**

L'analyse des différentes parois myocardiques se fait généralement à posteriori à partir des images enregistrées au cours de l'examen et consiste en la recherche d'anomalies de la cinétique segmentaire du VG en comparant les images de repos à celles d'effort et à celles de récupération. Ces anomalies peuvent apparaître ou disparaître avec l'effort et témoignent respectivement d'une ischémie ou d'une viabilité<sup>(86)</sup>.

#### **Volumes du VG.**

Grâce à l'amélioration de la résolution en deux dimensions (2D), on peut mesurer de façon relativement fiable le VTD et le VTS du VG, à l'aide de la technique du Simpson biplan, et donc d'en calculer une FEVG.

#### **Evaluation du DC.**

Le DC s'obtient par la multiplication du VES par la FC. Il existe 2 méthodes pour calculer le VES.

La première repose sur l'équation  $VES = ITV_{\text{sous-Ao}} \times SAo$  où  $ITV_{\text{sous-Ao}}$  correspond à l'intégrale temps-vitesse sous-aortique et  $SAo$  à la surface aortique. L' $ITV_{\text{sous-Ao}}$  se mesure à l'aide du Doppler pulsé dont le volume d'échantillonnage est placé dans le flux sous-aortique après s'être assuré d'un bon alignement sur une coupe apicale 5 cavités. La  $SAo$  est calculée à l'aide du diamètre de la chambre de chasse du VG ( $d_{CCVG}$ ), mesurée sur une coupe parasternale grand-axe, selon la formule  $(\pi \times d_{CCVG}^2/4)$ <sup>(116)</sup>. Cette méthode est fiable<sup>(117)</sup> et reproductible<sup>(118)</sup>.

La deuxième consiste à calculer le VES par méthode Simpson biplan en 2D selon la formule :  $VES = VTD - VTS$ . Cependant, cette méthode est moins performante que la méthode Doppler : elle a tendance à sous-estimer les volumes du VG.

### **Pressions pulmonaires.**

On calcule principalement la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) à partir de la vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide (IT) par l'équation de Bernoulli simplifiée :  $P_{VD} = 4 \times V_{max}^2 + P_{OD}$  où  $P_{VD}$  correspond à la pression dans le VD,  $V_{max}$  la vitesse maximale de la régurgitation tricuspide et  $P_{OD}$  la pression dans l'OD. Etant donné que ce calcul se fait en systole, et ce en l'absence de valvulopathie pulmonaire, on peut assimiler  $P_{VD}$  à la PAPs. Les valeurs obtenues par cette méthode ont été bien corrélées avec les mesures invasives de cathétérisme cardiaque droit qui font référence<sup>(119)</sup>.

### **Autres mesures possibles.**

Outre ces mesures élémentaires, un certain nombre d'autres paramètres peuvent être recueillis, mais ce nombre est limité par le temps d'examen soumis à la capacité d'effort du patient. Parmi ces paramètres, on peut citer l'évaluation de la fonction diastolique du VG ou de la fonction systolique du VD, ainsi que la recherche d'une fuite mitrale dynamique ou d'une obstruction intra-VG dans le cadre plus spécifique de la CMH<sup>(1,2)</sup>.

## **3.4. Epreuve d'effort fonctionnelle cardio-respiratoire.**

Elle couple l'épreuve d'effort simple à la mesure des gaz expirés.

### **3.4.1. Mesure des gaz expirés.**

Elle s'effectue à l'aide d'un ergo-spiromètre qui associe un débitmètre et des analyseurs de gaz, mesurant respectivement les débits d'air à l'inspiration (VI) et à l'expiration (VE) ainsi que les taux d'O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub>. L'ensemble des signaux est traité et retranscrit sous forme numérique par un ordinateur. Les données sont analysées à chaque cycle respiratoire (« cycle à cycle ») et le logiciel informatique effectue des moyennes sur plusieurs cycles successifs (échantillonnage) pour lisser les erreurs de mesure selon des algorithmes prédéfinis. Un compromis entre une mesure précise avec grande variabilité (cycle à cycle) et imprécise avec faible variabilité (intervalles d'échantillonnage longs) est réalisé. En pratique le temps d'échantillonnage recommandé est de 20 à 30 secondes<sup>(120)</sup>.

### 3.4.2. Paramètres usuels.

La consommation d'O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>) correspond à la différence entre les débits d'O<sub>2</sub> inspiré et expiré. Ces valeurs sont recueillies tout au long de l'effort et notamment au pic, où elle est souvent associée à la capacité d'effort d'un individu.

On détermine aussi la VO<sub>2</sub> au premier seuil ventilatoire (SV1), défini comme l'instant où VE augmente plus vite que VO<sub>2</sub>, représenté graphiquement par une cassure de la courbe de VE, en réponse à une surproduction de CO<sub>2</sub> du fait de l'entrée en métabolisme anaérobie. Il est donc souvent associé au seuil aérobie, assimilable au niveau d'effort pouvant être maintenu de façon prolongée. On rappelle qu'au contraire, pour un exercice de faible intensité, VE et VO<sub>2</sub> évoluent de façon linéaire.

Le débit différentiel de CO<sub>2</sub> (VCO<sub>2</sub>) sert à déterminer deux paramètres importants, la pente de la courbe VE/VCO<sub>2</sub> et le quotient respiratoire (RER) au pic, défini par le rapport VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub> moyenné sur les 30 secondes de fin d'exercice. Le RER constitue un excellent indicateur non invasif de niveau d'effort : une valeur supérieure à 1,10 témoigne d'un effort qui peut être considéré comme maximal<sup>(120)</sup>. La courbe VE/VCO<sub>2</sub> représente quant à elle l'adéquation entre la ventilation et la perfusion du système pulmonaire.

### 3.4.3. Intérêts pratiques.

Outre la mesure de la capacité d'effort et la recherche de la cause de la limitation fonctionnelle des patients, l'EFX a une valeur pronostique. En effet, il a été montré à plusieurs reprises que la VO<sub>2</sub> au pic, la VO<sub>2</sub> au SV1 ou la valeur de la pente VE/VCO<sub>2</sub> sont corrélés à la survie des patients souffrant d'IC<sup>(121)</sup>, en particulier dans la CMH<sup>(122,123)</sup>. A ce titre, Coats CJ et *al.*, par exemple, ont démontré qu'en cas de pic de VO<sub>2</sub> ≤ 15.3 mL/min/kg, 14% des patients décèderaient ou seraient transplantés à 5 ans et 31% à 10 ans<sup>(122)</sup>. Enfin, il constitue aussi un examen de référence dans la décision à une transplantation cardiaque<sup>(124)</sup>.

## 3.5. Epreuves mixtes

Chacune de ces deux méthodes possède des avantages et des inconvénients, avec la possibilité de mesurer directement certains paramètres de façon fiable, ou d'en estimer d'autres par des calculs (**Tableau 2**).



	ETT d'effort	EFX	EFX + ETT
<b>VO<sub>2</sub> max</b>	Estimé à partir de la puissance au pic	Mesuré	Mesuré
<b>DC</b>	Mesuré	Estimé par l'évolution du rapport FC/O <sub>2</sub>	Mesuré
<b>VES</b>	Mesuré	Non évaluable	Mesuré
<b>FC</b>	Mesurée	Mesurée	Mesurée
<b>D<sub>av</sub>O<sub>2</sub></b>	Non évaluable	Non évaluable	Calculée par $D_{AV}O_2 = VO_2 / DC$
<b>Pressions pulmonaires</b>	Calculées via l'IT	Estimées via VE/VCO <sub>2</sub>	Calculées via l'IT
<b>Ischémie myocardique</b>	Éliminée de façon fiable	Évaluation sub-optimale par ECG	Éliminée de façon fiable

**ETT** : échocardiographie trans-thoracique. **EFX** : épreuve cardio-respiratoire. **VO<sub>2</sub>** : consommation d'O<sub>2</sub>. **DC** : débit cardiaque. **VES** : volume d'éjection systolique. **FC** : fréquence cardiaque. **O<sub>2</sub>** : dioxygène, **IT** : insuffisance tricuspide. **VE** : débit ventilatoire expiré. **VCO<sub>2</sub>** : débit de CO<sub>2</sub>. **D<sub>av</sub>O<sub>2</sub>** : différence artério-veineuse du contenu en O<sub>2</sub>. **ECG** : électrocardiogramme.

**Tableau 2** : paramètres recueillis par les différentes modalités d'examen d'effort. D'après *Ceccaldi A. Mécanismes de l'intolérance à l'effort des patients drépanocytaires homozygotes adultes : Rôle de l'épuisement du système cardio-vasculaire.*

En fait, ces deux méthodes sont complémentaires puisque les mécanismes d'intolérance à l'effort, dans l'IC par exemple, sont souvent multiples et intriqués. Par conséquent, leur utilisation combinée s'est développée. Son intérêt principal réside dans la possibilité de mesurer séparément les deux déterminants de la capacité d'effort selon l'équation de Fick :  $VO_2 = DC \times D_{av}O_2$  (**Tableau 2**). Initialement, des études invasives couplant la VO<sub>2</sub> à un cathétérisme cardiaque ont permis ces mesures avec précision<sup>(105)</sup> ; maintenant, l'association EFX-ETT à l'effort constitue une alternative non invasive robuste d'exploration particulièrement adaptée à la recherche et au soin courant<sup>(112)</sup>. Elle a montré son intérêt dans différentes circonstances pathologiques<sup>(125,126)</sup> et a récemment été intégré dans les recommandations de bonnes pratiques.

## Chapitre 4 : Mécanismes de l'intolérance à l'effort dans la CMH

---

Comme dans les autres types de cardiopathie, la capacité d'effort mesurée par le pic de  $VO_2$  a une valeur pronostique dans la CMH<sup>(127)</sup>. Les mécanismes qui aboutissent à une intolérance à l'effort dans la CMH sont multiples et intriqués, associant différentes combinaisons de telle sorte qu'il existe probablement tout un éventail de phénotypes différents, où chaque paramètre est plus ou moins impliqué pour un individu donné.

Quel que soit le phénotype en question, il semblerait que le facteur le mieux corrélé au pic de  $VO_2$  est le DC<sup>(126)</sup>. L'impossibilité d'augmenter le VES<sup>(128,129)</sup> de façon adéquate apparaît être le déterminant majeur d'une réserve cardiaque insuffisante, même s'il existe aussi un défaut chronotrope manifeste<sup>(126,127)</sup>.

### 4.1. Obstruction intra-VG.

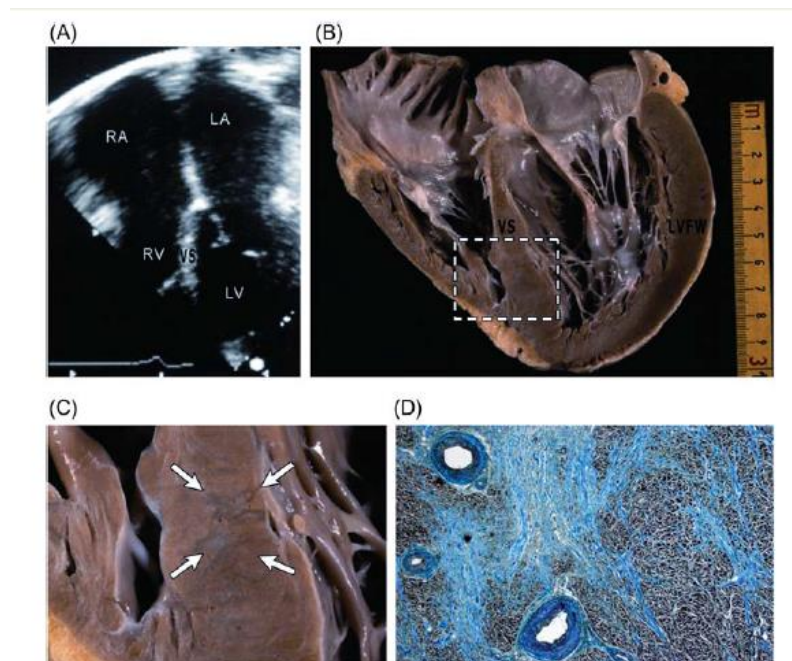
Elle est définie par la présence d'un gradient maximal intra-VG  $\geq 30$  mmHg, calculé à partir de la vitesse maximale du flux mesuré par Doppler continu sur une fenêtre apicale 5 cavités, selon la formule de Bernoulli modifiée<sup>(1,2)</sup>. On parle d'obstruction latente lorsqu'elle est absente au repos mais présente au cours d'une manœuvre de provocation telle que la manœuvre de Valsalva ou au cours d'un effort<sup>(1,2)</sup>, où elle est généralement maximale pendant la phase de récupération précoce. Enfin, elle est considérée comme hémodynamiquement significative pour des valeurs  $\geq 50$  mmHg<sup>(1,2)</sup>.

Cette obstruction, lorsqu'elle se situe dans la chambre de chasse aortique, est provoquée par un mouvement anormal de l'extrémité distale du feuillet antérieur de la valve mitrale, qui se trouve plaquée contre le septum inter-ventriculaire dans la chambre de chasse du VG du fait de forces de traction en rapport avec le flux d'éjection systolique<sup>(130)</sup> ; il était initialement admis que ce mouvement était secondaire à la dépression induite par effet Venturi lors de la systole<sup>(131)</sup>. Parallèlement, ce mouvement induit un défaut de coaptation des feuillets mitraux pouvant être à l'origine d'une régurgitation mitrale plus ou moins importante. Dans le cas des obstructions médio-ventriculaires ou apicales, il s'agit plutôt d'un obstacle direct à l'éjection provoqué par l'hypertrophie d'une paroi ou d'un muscle papillaire, faisant saillie dans le VG.

La présence d'une obstruction intra-VG est associée à un pronostic clinique plus sombre<sup>(54)</sup>. Cependant, son implication dans l'intolérance à l'effort reste plus controversée<sup>(126,127,132)</sup>.

### 4.2. Dysfonction VG et ischémie myocardique.

Etant donné que la fonction systolique VG est principalement évaluée par la FEVG et que celle-ci est naturellement augmentée chez les patients ayant une CMH, l'altération de cette fonction systolique chez ces patients est souvent sous-estimée. Ainsi, des valeurs anormalement normales de FEVG autour de 60% témoignent déjà d'une probable dysfonction ; et des valeurs < 50% définissent le stade dit de « burned-out »<sup>(55)</sup>. Physiopathologiquement, ce stade terminal est secondaire à un remodelage VG, dont le mécanisme n'est pas clair mais serait notamment en rapport avec les lésions fibrosantes secondaires à l'ischémie chronique induite par les altérations de la microcirculation<sup>(135)</sup> (**Figure 18**).



**Figure 18** : Patient de 59 ans ayant une CMH par mutation de la troponine T. **(A)** Vue ETT apicale 4 cavités montrant une dilatation bi-auriculaire et une dilatation VG (62 mm) avec FEVG à 30%. **(B)** Cœur natif explanté après transplantation cardiaque ; à noter l'amincissement du septum basal et moyen par rapport à la portion distale. **(C)** Vue zoomée de la fenêtre de l'image B : les flèches indiquent des zones de fibroses. **(D)** Vue histologique de la zone fibrosée de l'image C : fibrose extensive associée à des anomalies des lumières artériolaires. Adapté de Melacini P, *Eur Heart J* 2010<sup>(135)</sup>.

L'altération de la fonction systolique peut être aussi évaluée par le SLG afin de détecter les anomalies plus précocement. Des valeurs > -15.6% semble être associées à un plus mauvais pronostic<sup>(56)</sup>.

L'apparition de troubles de la cinétique segmentaire au cours d'une échographie d'effort, témoignant d'une ischémie latente, est aussi associée à un mauvais pronostic<sup>(133,134)</sup>.

### 4.3. Dysfonction diastolique.

La dysfonction diastolique est une caractéristique majeure de la CMH du fait de ces troubles de la relaxation manifestes induites par les désordres moléculaires et microscopiques que l'on a évoqué plus haut (Partie 1, chapitre 3). Cependant, les outils actuels d'évaluation de cette fonction diastolique sont encore imparfaits et présentent plusieurs limitations<sup>(136)</sup>. Leur pertinence clinique individuelle, notamment en termes de pronostic et d'évaluation de la tolérance à l'effort, reste plus ou moins controversée. Par conséquent, ils ne peuvent être considérés séparément pour le moment mais doivent être intégrés dans une évaluation globale<sup>(136)</sup>.

Les paramètres historiques, que sont le pic de l'onde E, le pic de l'onde A, le rapport E/A et le temps de décélération de l'onde E, sont aujourd'hui moins utilisés. Toutefois, le profil mitral restrictif, défini par un rapport E/A  $\geq 2$ <sup>(136)</sup> et généralement un temps de décélération < 160 millisecondes (ms), est associé à un pronostic péjoratif. En effet, plusieurs études démontrent que ce type de profil de dysfonction diastolique est associé à davantage d'IC invalidante (NYHA III ou IV) et de transplantation cardiaque<sup>(137,138)</sup>.

Le Doppler tissulaire est un paramètre très utilisé. Plusieurs études suggèrent une corrélation entre le rapport E/e' et les pressions de remplissage mesurées par cathétérisme invasif<sup>(139,140)</sup>, mais cette corrélation, notamment pour le rapport E/e' septal, est plutôt modeste<sup>(140)</sup> avec un r à 0.44 et une aire sous la courbe (AUC) autour de  $0.73 \pm 0.55$  pour prédire des pressions OG  $\geq 20$  mmHg.

Le VV *et al.*<sup>(132)</sup> et Matsumura Y *et al.*<sup>(141)</sup> montrent des niveaux de corrélation similaires entre le E/e' latéral et la capacité d'effort évaluée par le pic de VO<sub>2</sub>, avec des valeurs respectives à -0.46 et -0.42. Cependant, dans ces deux travaux, il n'y a pas eu d'évaluation simultanée de la dysfonction diastolique au cours de l'effort ; or les paramètres de Doppler tissulaire au repos ont une mauvaise valeur prédictive des performances d'effort<sup>(127,142,143)</sup>. En effet, E/e' s'apparente plutôt à une photographie des pressions de remplissage VG à instant donné, et ses valeurs sont grandement influencées par les conditions de charge, qui, par définition, se modifient à l'exercice.

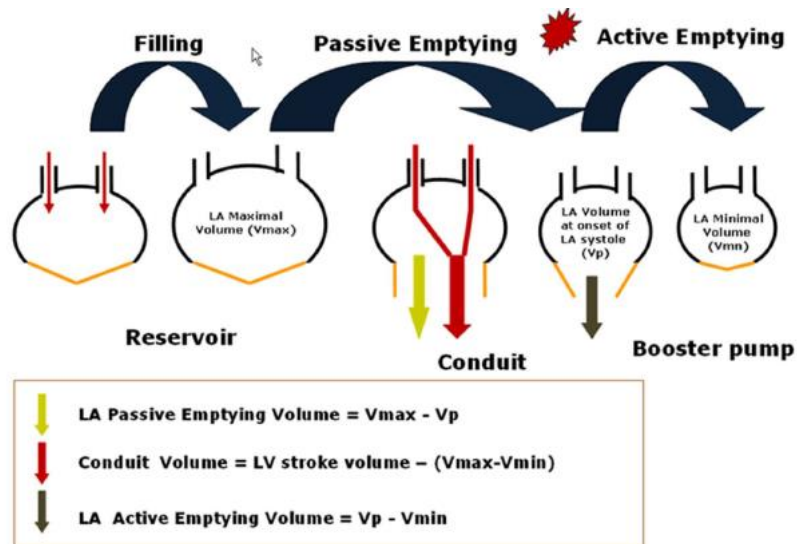
Re F *et al.*<sup>(144)</sup> ont évalué ces paramètres en phase de récupération immédiate et insistent sur le caractère péjoratif de la dysfonction diastolique latente, attestée par un

rapport E/e' normal au repos mais devenant pathologique à l'effort. Leurs données suggèrent que le principal facteur d'intolérance à l'effort est la dysfonction diastolique ; le caractère obstructif de la CMH apparaît plutôt comme un facteur aggravant. Ils définissent ainsi plusieurs phénotypes combinant la présence ou non d'une dysfonction diastolique au repos ou à l'effort et la présence ou non d'une obstruction de repos ou latente. Les sous-groupes de patients ayant des rapports E/e' altérés ont des pics de VO<sub>2</sub> significativement plus bas et un risque plus élevé de développer de l'IC avec des valeurs de pic de VO<sub>2</sub> < 75% de la valeur théorique prédite (Odds-ratio (OR) à 7.20 s'il y a une obstruction au repos, 8.91 s'il y a une obstruction latente et 2.26 et s'il n'y a pas d'obstruction).

La fonction diastolique peut aussi être évaluée par l'analyse des propriétés intrinsèques de l'OG. Effectivement, il est aujourd'hui largement admis que l'OG n'est pas qu'une simple cavité passive destinée à stocker le sang le temps de la systole afin de le restituer au VG lors de la diastole, mais qu'elle participe activement à l'homéostasie du système cardio-pulmonaire.

L'évaluation de sa morphologie, tout d'abord, se base principalement sur l'estimation de son volume indexé à la surface corporelle grâce à la méthode du Simpson biplan. De nombreuses études montrent que la dilatation de l'OG est un facteur de mauvais pronostic dans la CMH<sup>(57,126,132,144-147)</sup> que ce soit en termes de mortalité, de progression vers de l'IC invalidant, de capacité d'effort ou par l'apparition de FA avec sa propre morbidité. En fait, cette dilatation constitue l'un des premiers mécanismes adaptatifs à l'augmentation des pressions de remplissage VG induites par les anomalies de relaxation. En effet, l'étirement des fibres atriales permet initialement d'une part de conserver un remplissage satisfaisant grâce au phénomène de Frank-Starling<sup>(148)</sup>, et potentiellement d'autre part de tamponner une augmentation des pressions hydrostatiques dans les capillaires pulmonaires, responsable d'œdème interstitiel.

En plus de la morphologie, la fonction OG peut être évaluée précisément grâce aux outils échographiques semi-récents de « speckle-tracking ». Ces outils permettent, à l'instar du VG, de déterminer la déformation ou le strain de l'OG. On rappelle que le rôle de l'OG est d'assurer un remplissage VG optimal tout en empêchant une augmentation importante des pressions dans le système capillaire pulmonaire. Pour cela, il possède 3 fonctions distinctes au cours de la diastole (**Figure 19**) :



**Figure 19** : schéma représentant les différentes fonctions de l'OG. L'OG sert de réservoir au sang venant des veines pulmonaires pendant la systole. Au début du remplissage passif, il se comporte comme un conduit en se vidant dans le VG après l'ouverture de la valve mitrale et en permettant le transfert du flux sanguin veineux vers le VG jusqu'au diastasis. L'OG se contracte finalement en télé-diastole pour compléter le remplissage. Adapté de Rossi, *Circ Heart Fail.* 2014<sup>(149)</sup>.

**LA** : Left Atrium = OG. **LV** : Left Ventricle = VG. **V<sub>max</sub>** : Volume Maximal. **V<sub>min</sub>** = Volume minimal.

- Une **fonction « réservoir »** : la valve mitrale est fermée ; l'OG reçoit, via les veines pulmonaires, le débit sanguin pulmonaire éjecté depuis le VD. L'OG se dilate alors et l'étirement des fibres atriales permet de nouveau d'emmagasiner, selon le principe de Frank-Starling, de l'énergie qui est restituée au moment de la proto-diastole, à l'ouverture de la valve mitrale, permettant la première phase du remplissage passif (constituant jusqu'à 40% du volume total). Cette phase est dépendante de la rigidité, et donc de la compliance, de l'OG ainsi que de ses propriétés de relaxation. Elle est par ailleurs aussi influencée par la fonction systolique VG et notamment par le degré de déplacement de la base VG au cours de la systole.
- Une **fonction « conduit »** : après l'ouverture de la valve mitrale, le sang stocké pendant la phase « réservoir » quitte l'OG pour le VG. Puis, elle constitue une communication directe entre les veines pulmonaires et le VG permettant un transfert direct et passif du débit sanguin pulmonaire selon le gradient de pression OG-VG (contribuant jusqu'à 35% du volume total). Cette phase est dépendante de la pré-charge et des propriétés de relaxation du VG.
- Une **fonction « contractile »** : correspondant à la systole atriale, où l'OG se contracte en télé-diastole permettant de compléter le remplissage (représentant jusqu'à 25% du

volume total). Cette fonction est dépendante de la pré-charge de l'OG (sa fonction « réservoir »), de l'inotropisme de l'OG (qualité des fibres atriales) et de la post-charge de l'OG (compliance et pressions intra-VG).

Il existe manifestement une altération de l'ensemble de ces trois fonctions atriales gauches dans la CMH comparativement à des sujets sains et des sujets hypertendus que ce soit en échocardiographie bidimensionnelle ou en Doppler tissulaire<sup>(150,151)</sup>. A l'instar des études dans l'IC à FEVG préservée<sup>(152,153)</sup>, une étude dans la CMH montre que la dysfonction de l'OG, en particulier de sa fonction « réservoir », est corrélée au stade NYHA des patients<sup>(154)</sup> avec des facteurs r autour de 0.47 en valeurs absolues.

#### **4.4. Altérations pulmonaires et périphériques.**

En dehors des altérations centrales cardiaques mentionnées ci-dessus, plusieurs études suggèrent aussi des altérations pulmonaires et périphériques, mais leur physiopathologie reste encore obscure.

Parmi celles-ci, Coats CJ *et al.*<sup>(122)</sup> propose que la réduction du DC à l'effort aboutit à des anomalies du rapport ventilation/perfusion pulmonaire, des dysfonctions endothéliales notamment de la microcirculation pulmonaire et d'une altération de la chimio-sensibilité. Sharma S *et al.*<sup>(127)</sup> ajoute qu'il existerait aussi des atteintes de la barrière alvéolo-capillaire du fait d'une congestion pulmonaire chronique.

D'autres auteurs mettent en avant les anomalies de l'extraction de l'O<sub>2</sub><sup>(127,155)</sup> même s'il semblerait qu'initialement la D<sub>av</sub>O<sub>2</sub> à l'effort chez les patients ayant une CMH a tendance à être plus importante que chez les sujets sains afin de compenser la faible augmentation du débit cardiaque<sup>(129)</sup> permettant une adaptation transitoire. Cuda G *et al.*<sup>(156)</sup> montre par ailleurs que certains génotypes de CMH ont parallèlement des anomalies constitutionnelles du muscle strié squelettique, comme une densité plus faible en mitochondries, pouvant être à l'origine de cette mauvaise utilisation d'O<sub>2</sub>.

Enfin, il existe aussi vraisemblablement une mauvaise adaptation vasculaire s'exprimant cliniquement par l'absence d'augmentation de la PAS à l'effort. Cette inadaptation peut être secondaire à une tendance à la vasodilatation notamment des territoires non impliqués dans l'effort, responsable d'un vol vasculaire, du fait en partie d'une stimulation excessive de mécanorécepteurs VG<sup>(157,158)</sup>.

## Chapitre 5 : Etude.

---

### 5.1. Positionnement du problème.

L'intolérance à l'effort est un problème majeur dans l'histoire naturelle de la CMH, altérant la qualité de vie des patients, ainsi que leur pronostic. Sa physiopathologie est complexe impliquant des mécanismes multiples et intriqués de telle sorte qu'il existe tout un éventail de phénotypes différents où chaque paramètre est plus ou moins impliqué chez un individu donné. L'échocardiographie d'effort couplée à une épreuve cardio-respiratoire avec mesure des gaz expirés est un outil performant pour étudier les mécanismes de la limitation fonctionnelle de ces patients. Cependant cette évaluation est chronophage et impose un haut niveau d'expertise.

Malgré la variété de ces mécanismes potentiellement impliqués, l'altération de l'efficacité cardiaque au cours de la CMH aboutit in fine à l'élévation des pressions de remplissage du VG. La possibilité d'évaluer au repos et à l'effort de façon non invasive ces pressions de remplissages VG par l'indice E/e' a été rapportée. Cependant cette appréciation reste imparfaite.

Plutôt qu'une évaluation instantanée à un moment donné de la sévérité de la maladie du VG, les modifications morphologiques et fonctionnelles de l'OG semblent être plutôt le témoin de l'effet cumulé de l'altération de la fonction VG au cours du temps. Certains auteurs comparent le remodelage de l'OG à un biomarqueur capable de refléter l'augmentation chronique des pressions de remplissages du VG<sup>(159,160)</sup>, à l'instar de l'hémoglobine glyquée dans le diabète. L'implication de l'altération de la fonction de l'OG dans la physiopathologie de l'IC à FEVG préservée émerge de plus en plus<sup>(161)</sup>, en particulier en ce qui concerne ses fonctions réservoir et contractile<sup>(152,153,162-164)</sup>. Cependant, il semblerait que cette fonction réservoir soit la plus sensible aux altérations des pressions de remplissages du VG<sup>(165)</sup> et aux modifications structurelles de l'OG (fibrose et hypertrophie)<sup>(166-168)</sup>. De plus, il a été rapporté que sa détérioration était impliquée dans l'évolution d'une dysfonction VG diastolique asymptomatique vers une IC symptomatique<sup>(162)</sup> et qu'elle était un déterminant indépendant de la sévérité des symptômes ainsi que de la capacité physique des patients avec une IC à FEVG préservée<sup>(152,153)</sup>. De façon similaire, le niveau d'altération de la fonction réservoir de l'OG pourrait ainsi représenter un reflet du degré global d'altération fonctionnelle du VG au cours de la CMH. De nos jours, il est devenu relativement facile d'évaluer cette fonction réservoir en routine clinique par la mesure du pic de strain longitudinal global (OG $\epsilon$ ).

Le but de notre étude était d'évaluer l'intérêt du OG $\epsilon$  au repos comme biomarqueur de l'intolérance à l'effort au cours de la CMH.



## **5.2. Matériels et Méthodes.**

### **Population d'étude.**

De janvier 2016 à juin 2017, nous avons inclus prospectivement des patients ayant une CMH, adressés dans notre centre tertiaire de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière (Paris, France), en routine, pour une évaluation fonctionnelle non-invasive de leur capacité d'effort. La CMH a été définie par la présence d'une hypertrophie VG asymétrique  $\geq 15$  mm (ou  $\geq 13$  mm dans le cadre d'une CMH familiale), en l'absence d'autres désordres cardiaques ou systémiques pouvant être à l'origine de cette hypertrophie<sup>(1,2)</sup>. Les critères d'exclusion ont consisté en : l'impossibilité de pédaler, un effort sub-maximal défini par un RER  $< 1.0$ , la grossesse et un âge  $< 18$  ans. Ce travail a été conforme aux principes de la déclaration d'Helsinki et a été approuvé par le comité éthique de protection des personnes. Tous les patients ont signé un consentement éclairé avant leur inclusion.

Parallèlement, 17 volontaires sains appareillés sur l'âge et le sexe, ont été inclus afin de servir de groupe contrôle.

### **Données cliniques et biologiques.**

Préalablement au test d'effort, tous les patients ont bénéficié d'un interrogatoire, d'un examen clinique, d'un ECG et d'un bilan biologique.

Les données cliniques recueillies étaient le poids, la taille, les comorbidités, les facteurs de risque cardio-vasculaires, les antécédents d'événements notables comme un AVC, une hospitalisation pour œdème aigu pulmonaire (OAP) ou une réduction septale par myomectomie ou alcoolisation, les antécédents de troubles du rythme, principalement la FA, les traitements, la présence ou non d'un DAI, les symptômes à type de dyspnée selon l'échelle NYHA, de douleurs thoraciques, de palpitations, de syncope ou de faiblesse musculaire, des signes d'IC ainsi que des œdèmes des membres inférieurs.

Biologiquement, une attention particulière a été portée sur la terminaison N du peptide natriurétique cérébral (NTproBNP), l'hémoglobine (Hb) et la créatininémie.

### **Echocardiographie trans-thoracique de repos.**

Tous les patients ont aussi bénéficié d'une ETT de repos en position demi-assise, réalisée par un même opérateur expérimenté (NH) à l'aide d'un échographe Vivid E9 (GE), puis les images ont été transférées sur un serveur équipé du logiciel Echopac PC (GE, Vingmed Ultrasound ; Horten, Norvège) pour une relecture en aveugle des données cliniques, biologiques et ergométriques par un même examinateur (FH). Toutes les coupes et mesures ont été obtenues conformément aux recommandations internationales<sup>(136,169)</sup> et toutes les valeurs ont été moyennées sur 3 cycles cardiaques.

Le degré d'HVG et sa distribution ont été évalués selon les recommandations en vigueur<sup>(1,2)</sup>. La masse VG a été estimée par la méthode ASE. Depuis les fenêtres apicales 4 cavités et 2 cavités, ont été obtenus les paramètres morphologiques de l'OG, à savoir sa surface et son volume selon la méthode du Simpson biplan. Les paramètres de FEVG et de volumes VG ont été aussi mesurés par la méthode du Simpson biplan sur des vues apicales centrées sur le VG. Le DC a été estimé par la méthode des volumes du fait de l'invalidité de la méthode Doppler en cas d'obstruction intra-cavitaire. Le pic instantané du gradient de pressions intra-VG a été calculé à l'aide de la formule de Bernoulli simplifiée et de la vitesse maximale du flux mesuré grâce au Doppler continu. Une obstruction intra-VG a été définie par des valeurs  $\geq 30$  mmHg<sup>(1,2)</sup>. La présence d'un SAM a été retenue en cas d'apposition total d'un feuillet mitral sur le septum lors de la systole. Le cas échant, une IM a été recherchée par Doppler couleur et quantifiée visuellement, voire par méthode PISA si besoin. Elle a ensuite été classée selon les recommandations en 4 grades. Une IM dynamique a été définie par l'augmentation d'au moins 1 grade au cours de l'effort par rapport à l'état basal.

A partir du Doppler pulsé placé au point de coaptation des deux feuillets mitraux lors de la diastole, nous avons enregistré les pics de remplissage diastolique précoce (E) et tardif (A), ainsi que le temps de décélération de l'onde E. Les pics précoces des vitesses diastoliques annulaires mitrales septal (e' septal) et latéral (e' latéral) ont été mesurés à l'aide du Doppler tissulaire pulsé, puis les rapports E/e' qui en découlent ont ensuite été calculés.

Le pic de la vitesse de l'IT a été obtenu par Doppler continu, lorsque cela a été possible, et a permis d'estimer les pressions pulmonaires systoliques.

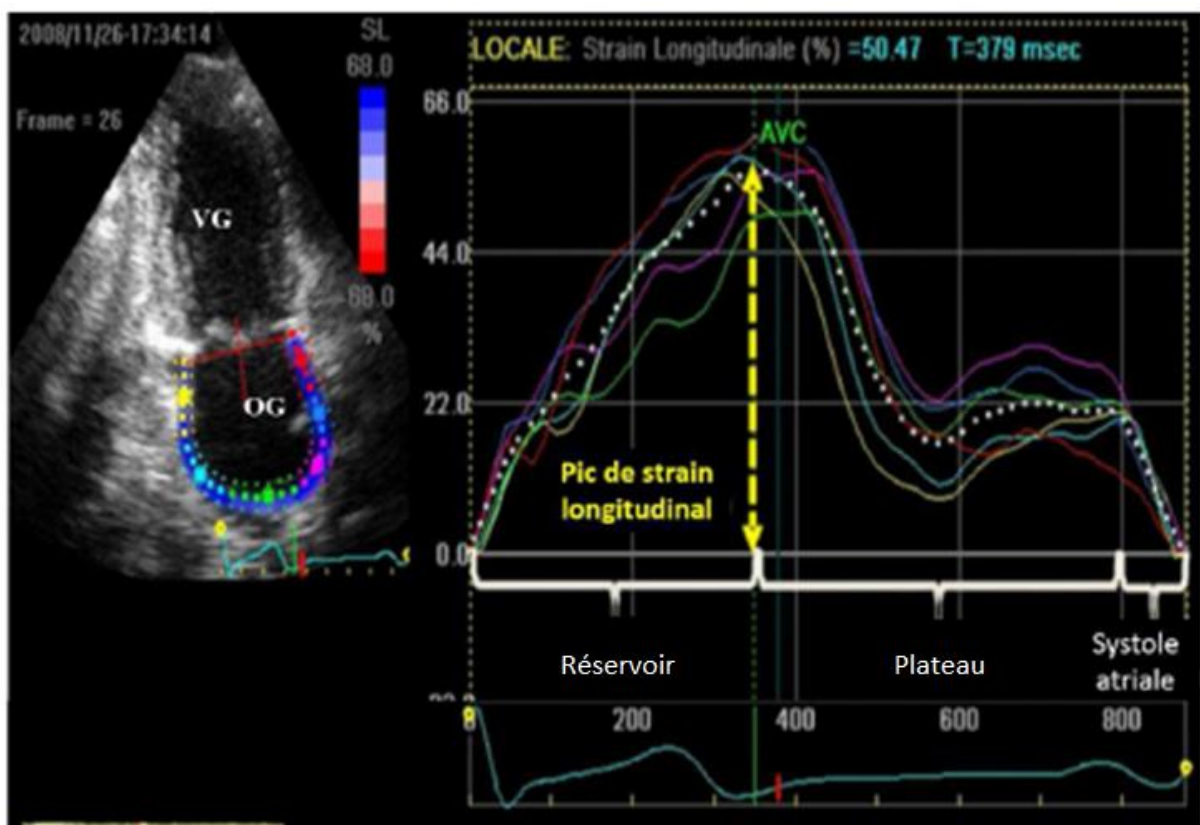
Toutes les mesures ont été indexées à la surface corporelle, si nécessaire.

### **Evaluation du strain VG et OG au repos.**

L'analyse du strain VG par méthode de « speckle tracking » a été réalisée sur des coupes apicales 3 cavités, 4 cavités et 2 cavités centrées sur le VG. Les images ayant une qualité insuffisante ont été exclues de l'analyse. Lors de la relecture, pour chaque coupe, après avoir tracé le contour de l'endocarde VG, une région d'intérêt a été générée automatiquement et a divisé les parois en 6 parties. Chaque région d'intérêt a pu être réajustée si nécessaire en termes de largeur ou de position. Après avoir validé cette région

d'intérêt, une valeur de strain moyennée sur les 6 segments de chaque vue est obtenue. Le SLG consiste en la valeur moyenne des 3 coupes.

L'analyse du strain OG a été réalisée par analogie au Strain VG mais seulement sur des coupes apicales 4 et 2 cavités non centrées sur le VG. L'outil de « speckle tracking » qui a été utilisé est le même que pour le VG en raison de l'absence de logiciel spécifique disponible sur le marché. De la même manière, après avoir tracé le contour de l'endocarde OG, une région d'intérêt a été générée automatiquement et a de nouveau divisé l'OG en 6 régions. Après validation, on obtient une courbe avec une valeur de pic et de plateau (**figure 20**), qui sont moyennées sur les 6 segments de chaque coupe. Puis, une valeur globale est obtenue par la moyenne des 2 coupes. Cette valeur globale de pic (OG $\epsilon$ ) a été assimilée à la fonction réservoir.



**Figure 20** : exemple de courbe de strain OG depuis une incidence apical 2 cavités. La courbe en pointillés blanche représente la moyenne de déformation de l'ensemble des 6 segments analysés.

**OG** : Oreillette gauche. **VG** : Ventricule gauche.

**Echocardiographie et épreuve cardio-respiratoire d'effort.**

Après cette évaluation au repos, les patients ont été soumis à une EFX couplée à une ETT simultanée pendant toute la durée de l'effort, sur un cyclo-ergomètre spécifique (ERG 911 L/LS, Schiller, Suisse) en position demi-assise selon un protocole standardisé comprenant une augmentation incrémentielle de la charge de 10 à 20 W par minute, en fonction de la charge maximale théorique prédite et de l'entraînement de chacun. Ils ont tous été encouragés à réaliser un effort maximal jusqu'à l'épuisement. Le rythme cardiaque et la saturation en O<sub>2</sub> ont été surveillés en continu grâce respectivement à un ECG 12 dérivations et à une oxymétrie de pouls. Les valeurs de PA et FC ont été enregistrées régulièrement à chaque étape de l'épreuve. Une réponse anormale de PAS a été définie par une augmentation  $\leq 20$  mmHg au cours de l'effort. Le pourcentage de réserve de FC achevé a été calculé par la formule  $100 \times (FC \text{ au pic} - FC \text{ au repos}) / (FMT - FC \text{ au repos})$ .

L'analyse des gaz expirés a été faite grâce au logiciel SDS2000 (Schiller, CareFusion, Allemagne). Les différents paramètres, que sont la VO<sub>2</sub>, le VE et la VCO<sub>2</sub>, ont été mesurés en continu, et leurs valeurs particulières au repos, à 20W, au SV1 et au pic de l'effort ont été recueillies. Le SV1 a été déterminée par l'analyse des équivalents respiratoires. La valeur de la pente VE/VCO<sub>2</sub> au pic de l'effort a aussi été enregistrée. L'épreuve a été considérée comme satisfaisante si le RER au pic était  $> 1.0$ . La capacité d'effort maximale a été évaluée par la mesure de la VO<sub>2</sub> au pic de l'effort (pic de VO<sub>2</sub>), exprimée en mL/min/kg. Le pic théorique de VO<sub>2</sub> a été calculé à partir des formules proposées par Wasserman *et al.*<sup>(170)</sup>.

L'acquisition des images échocardiographiques a été standardisée au cours de l'exercice et a été réalisée toujours par le même opérateur (NH). La séquence de réalisation des image était systématiquement la suivante : ITV sous-Ao, recherche de gradient intra-VG par Doppler continu, recherche d'un SAM et d'une IM, acquisitions des fenêtres apicales 4, 2 et 3 cavités centrées sur le VG pour l'étude des volumes VG, de la FEVG et du strain, TAPSE et V<sub>max</sub> IT. Chaque séquence a été réalisée à des moments clés de l'effort : 20W, SV1 et Pic.

Secondairement, la D<sub>av</sub>O<sub>2</sub> au pic de l'effort a été calculée à l'aide de l'équation de Fick :  $VO_2 = D_{av}O_2 \times DC$ , où le DC a été mesuré par la méthode volumétrique.

### **Analyse statistique.**

Toutes les données quantitatives ont été exprimées en médianes avec leurs intervalles inter-quartiles alors que toutes les données qualitatives ont été exprimées en nombres et pourcentages. La comparaison entre les différents groupes a fait appel au test U de Mann-Whitney ou un test exact de Fisher ou un test du  $\chi^2$  selon le cas. Le test de Wilcoxon a été utilisé pour l'analyse des données appariées. Les corrélations entre le pic de VO<sub>2</sub> et les divers paramètres échocardiographiques ont été obtenues par un test non paramétrique de Spearman. Les différentes variables diastoliques d'intérêt ayant montré une relation significative ont été ensuite incorporées dans un modèle de régression multiple afin de déterminer lesquelles étaient reliées au critère de jugement principal de façon indépendante.

Le nombre minimum de patient à inclure afin de détecter une corrélation  $> 0.5$ , avec une puissance de 90% et un risque  $\alpha$  de 5%, a été calculé à 36 patients.

Par la suite, afin de mieux évaluer les facteurs associés aux intolérances d'effort les plus sévères, le groupe de patients CMH a été divisé en quartiles selon la valeur du pic de  $VO_2$ . Etant donné qu'il existe une différence bien démontrée de la capacité d'effort en fonction du sexe, les valeurs seuils de chaque quartile ont été définies séparément chez les hommes et les femmes. Le quartile de patients ( $n = 9$ ) avec la capacité d'effort la plus faible a été comparé au reste de la population ( $n = 27$ ). Puis, une courbe ROC a été générée pour évaluer l'intérêt diagnostique du OGe pour prédire une intolérance à l'effort.

Toutes les analyses statistiques ont été pratiquées à l'aide du logiciel MedCalc Statistical Software, Version 14.12.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgique). Une valeur de  $p < 0.05$  a été considérée comme significative.

### 5.3. Résultats

#### Population d'étude et principaux paramètres de repos.

Au total, sur 44 patients éligibles, 36 ont été inclus dans l'étude (âge médian 49 ans [37-55.5] dont 55.6% d'hommes). Pour des raisons techniques le pic de  $VO_2$  n'a pas été mesuré chez 4 patients ; les 4 autres ne remplissaient pas les critères phénotypiques de la CMH (mutation sans phénotype en ETT).

Les principales caractéristiques cliniques, échocardiographiques et fonctionnelles au repos de la population sont résumées dans le **tableau 3**. Il n'y avait pas de différence significative en termes d'âge, de sexe, d'IMC, de PA ou de FC entre les patients et les témoins. 20 (56%) patients étaient asymptomatiques (NYHA I) alors que 16 présentaient une dyspnée : 8 en stade NYHA II et 8 en stade NYHA III. 6 patients avaient une FA : 5 de façon paroxystique et 1 de façon permanente. Comme attendu, le groupe CMH avait une épaisseur de septum et une masse VG indexée nettement supérieures à celles des témoins ( $p < 0.0001$ ). Ils avaient aussi dès le repos un index cardiaque plus faible par rapport à ce même groupe contrôle (1.9 [1.7-2.2] contre 2.2 [2.0-2.9] L/min/m<sup>2</sup> [ $p = 0.0034$ ]) du fait d'un VES indexé significativement inférieur ( $p = 0.0019$ ) puisque les FC de repos étaient similaires entre eux ( $p = 0.68$ ).

**Tableau 3 : principales caractéristiques cliniques, échocardiographiques et fonctionnelles au repos du groupe CMH et du groupe témoins.**

	CMH (n = 36)	Témoins (n = 17)	Valeur p
--	--------------	------------------	----------

<b>Clinique</b>			
<b>Âge, années</b>	49.0 (37.0-55.5)	46.0 (33.5-59.5)	0.72
<b>Sexe Masculin, n (%)</b>	20 (55.6)	10 (59)	0.82
<b>Indice Masse Corporelle, kg/m<sup>2</sup></b>	25.0 (21.4-28.8)	22.9 (20.6-24.8)	0.15
<b>PAS, mmHg</b>	138.5 (121.0-150.5)	125.0 (120.0-137.0)	0.14
<b>PAD, mmHg</b>	83.5 (75.5-89.0)	80.0 (74.3-90.3)	0.78
<b>FC, batt/min</b>	62.0 (56.0-73.0)	66 (58.8-72.0)	0.68
<b>Stade NYHA</b>			0.0045
<b>I</b>	20 (56)	17 (100)	
<b>≥ II</b>	16 (44)	0 (0)	
<b>Echocardiographie</b>			
<b>Epaisseur max Septum, mm</b>	19.0 (16.0-25.0)	7.2 (6.6-8.8)	< 0.0001
<b>Masse VG indexé, g/m<sup>2</sup></b>	131.3 (107.2-152.7)	62.2 (55.2-71.1)	< 0.0001
<b>VTDVG indexé, mL/m<sup>2</sup></b>	45.4 (41.3-49.6)	58.0 (49.8-73.3)	0.0003
<b>VTSVG indexé, mL/m<sup>2</sup></b>	15.2 (12.3-17.5)	21.3 (19.0-26.6)	< 0.0001
<b>VES indexé, mL/m<sup>2</sup></b>	30.4 (27.3-33.7)	36.6 (30.7-43.7)	0.0019
<b>Index cardiaque, L/min/m<sup>2</sup></b>	1.9 (1.7-2.2)	2.2 (2.0-2.9)	0.0034
<b>FEVG, %</b>	67.1 (64.1-70.5)	62.2 (60.9-64.5)	0.0012
<b>SLG VG, %</b>	-15.7 (-18.35 - -11.9)	-19.8 (-21.2 - -18.1)	< 0.0001
<b>Onde E, cm/s</b>	61.5 (44.3-74.2)	66 (53.3-78.5)	0.23
<b>Onde A, cm/s</b>	54.4 (45.0-66.8)	55.0 (50.1-63.0)	0.92
<b>TDE, ms</b>	229.2 (192.3-269.6)	207.1 (176.2-250.5)	0.25
<b>E/A</b>	1.1 (0.9-1.3)	1.1 (0.9-1.6)	0.57
<b>Volume OG indexé, mL/m<sup>2</sup></b>	38.8 (28.7-56.7)	26.2 (23.8-29.0)	0.0004
<b>OGε, %</b>	18.4 (14.5-25.5)	39.7 (33.6-41.7)	< 0.0001
<b>E/e' latéral</b>	7.8 (6.1-10.9)	4.7 (3.8-5.4)	< 0.0001
<b>E/e' septal</b>	10.1 (7.7-14.7)	7.2 (6.1-8.2)	0.0008
<b>E/e' moyen</b>	9.0 (6.6-12.0)	5.9 (4.7-6.6)	0.0001
<b>V<sub>max</sub> IT, m/s</b>	2.28 (2.12-2.50) <sup>1</sup>	2.23 (2.10-2.30) <sup>2</sup>	0.22
<b>Epreuve cardio-respiratoire</b>			
<b>VO<sub>2</sub> au repos, mL/min/kg</b>	4.0 (3.7-4.5)	4.2 (3.6-5.4)	0.63
<b>D<sub>av</sub>O<sub>2</sub> au repos, mL/dL</b>	8.8 (7.0-9.8)	7.0 (6.0-8.4)	0.023

Les données sont exprimées en médiane avec intervalles inter-quartiles ou en nombre (%)

<sup>1</sup> n = 19 (53%), <sup>2</sup> n = 6 (35%)

**PAS** : Pression Artérielle Systolique. **PAD** : Pression artérielle Diastolique. **FC** : Fréquence cardiaque. **NYHA** : New York Heart Association. **VG** : Ventricule Gauche. **VTD** : Volume télé-diastolique. **VTS** : Volume télé-systolique. **VES** : volume d'éjection systolique. **FEVG** : Fraction d'éjection du VG. **SLG** : Strain Longitudinal Global. **TDE** : Temps de décélération de l'onde E. **OG** : Oreillette Gauche. **OGε** : pic de strain OG. **IT** : Insuffisance tricuspide. **VO<sub>2</sub>** : consommation d'O<sub>2</sub>. **D<sub>av</sub>O<sub>2</sub>** : différence artério-veineuse en O<sub>2</sub>.

L'évaluation de la fonction systolique VG a montré des résultats classiquement discordants entre la FEVG et le SLG. Alors que la FEVG des patients CMH était plus élevée, le SLG était altéré comparativement aux témoins (**tableau 3**). Les paramètres de remplissage VG

étaient altérés dans le groupe CMH. En effet, même si les pics d'ondes E et A, le TDE, le rapport E/A et la  $V_{\max}$  IT étaient semblables ( $p > 0.20$ ), le E/e' moyen était plus élevé (9.0 [6.6-12.0] contre 5.9 [4.7-6.6] [ $p = 0.0001$ ]), le volume de l'OG indexé plus important (38.8 [28.7-56.7] contre 26,2 [23.8-29.0] mL/m<sup>2</sup> [ $p = 0.0004$ ]) et le OGε plus bas (18,4 [14.5-25.5] contre 39.7 [33.6-41.7] % [ $p < 0.0001$ ]).

Enfin, la  $D_{av}O_2$  était meilleure dans le groupe CMH au repos avec des chiffres médians à 8.8 (7.0-9.8) contre 7.0 (6.0-8.4) mL/dL ( $p = 0.023$ ), résultant en des  $VO_2$  similaires ( $p = 0.63$ ).

### **Epreuve fonctionnelle cardio-respiratoire couplée à l'échocardiographie d'effort.**

Les principaux résultats de nos 2 groupes sont résumés dans le **tableau 4**. Tous les examens ont été effectués sans complication. Les efforts ont été tous maximaux ( $RER > 1.0$ ) et équivalents entre le groupe CMH et le groupe contrôle (médiane de 1,22 contre 1,19 ;  $p = 0.60$ ). Le motif d'arrêt était pour 16 (44%) patients l'épuisement et pour les 20 (66%) autres la dyspnée.

La capacité d'effort était sévèrement altérée chez les patients comparativement aux témoins comme l'attestaient les réductions significatives du pic de  $VO_2$  (21.2 [16.6-27.9] contre 31.6 [26.9-37.7] mL/min/kg [ $p = 0.0004$ ], soit une réduction de 33%) et de la charge de travail maximale (-25%,  $p = 0.034$ ). Par ailleurs, le SV1 a été atteint pour des valeurs de  $VO_2$  plus basses chez les patients CMH ( $p = 0.0005$ ).

Le DC était bien plus faible dans le groupe CMH par rapport au groupe contrôle tout au long de l'effort, notamment au pic avec des valeurs d'index cardiaque à 4.1 (3.1-5.1) contre 6.5 (5.9-7.7) L/min/m<sup>2</sup> ( $p < 0.0001$ ), soit une réduction de 47%. L'amplitude de la réponse chronotrope des patients CMH était émoussée puisque la FC maximale atteinte était plus basse (-15%,  $p = 0.013$ ) et que le pourcentage de réserve de FC achevé était plus faible (69.5 [54.5-88.5] contre 92.0 [80.3-99.3] %,  $p = 0.0032$ ). De plus, 21 (58%) individus du premier groupe n'ont pas atteint  $\geq 85\%$  de la FMT contre 2 (12%) seulement dans le deuxième groupe ( $p = 0.0024$ ). De la même façon, l'augmentation du VES indexé au cours de l'effort était moins importante chez les malades par rapport aux témoins avec des valeurs passant entre le repos et le pic de 30.4 (27.5-33.7) à 31.2 (27.5-35.7) mL/m<sup>2</sup> ( $p = 0.43$ ) contre 36.6 (30.7-43.7) à 43.9 (36.5-50.6) mL/m<sup>2</sup> ( $p = 0.0001$ ) respectivement.

Alors que les valeurs de FEVG devenaient progressivement similaires entre les 2 groupes ( $p = 0.65$  au pic), le SLG persistait à être davantage détérioré dans le groupe CMH comparativement aux témoins ( $p = 0.009$  au pic) malgré une différence relative restée stable à -22% tout au long de l'effort. Les pressions de remplissages VG étaient plus élevées chez les patients atteints de CMH, en particulier le rapport E/e' septal au pic était plus élevé ( $p = 0.009$ ) et la pente VE/ $VO_2$  était plus raide (27.7 [24.2-32.2] [ $p = 0.031$ ] versus 25.0 [22.8-27.3]).

Les données concernant l'obstruction VG et les IM dynamiques sont présentées plus bas dans le manuscrit.

**Tableau 4 : principaux résultats de l'épreuve fonctionnelle cardio-respiratoire couplée à l'échocardiographie d'effort dans le groupe CMH et le groupe témoins.**

	CMH (n = 36)	Témoins (n = 17)	Valeur p
<b>Clinique</b>			
<b>PAS au pic, mmHg</b>	196.0 (165.5-215.5)	206.0 (202-233.8)	0.032
<b>PAD au pic, mmHg</b>	88.0 (80.5-100.5)	104.0 (95.5-109.0)	0.014
<b>Profil PA anormal, n (%)</b>	3 (8.33%)	0 (0%)	0.54
<b>FC au pic, batt/min</b>	137.0 (117.0-162.0)	160.0 (148.8-177.5)	0.013
<b>Réserve de FC, % achevé</b>	69.5 (54.5-88.5)	92.0 (80.3-99.3)	0.0032
<b>ETT d'effort au pic</b>			
<b>Index cardiaque, L/min/m<sup>2</sup></b>	4.1 (3.1-5.1)	6.5 (5.9-7.7)	< 0.0001
<b>VES indexé, mL/m<sup>2</sup></b>	31.2 (27.5-35.7)	43.9 (36.5-50.6)	< 0.0001
<b>VTDVG indexé, mL/m<sup>2</sup></b>	45.6 (41.9-50.1)	62.4 (50.5-69.0)	< 0.0001
<b>VTSVG indexé, mL/m<sup>2</sup></b>	13.0 (11.4-16.9)	16.9 (14.8-19.4)	0.0075
<b>FEVG, %</b>	71.4 (64.6-74.5)	71.0 (69.2-72.8)	0.65
<b>SLG, %</b>	-17.4 (-23.5 - -13.5)	-22.2 (-23.6 - -21.0)	0.009
<b>E/e' septal</b>	9.1 (6.2-12.6)	6.3 (5.8-7.3)	0.0096
<b>Epreuve cardio-respiratoire</b>			
<b>RER au pic</b>	1.22 (1.13-1.27)	1.19 (1.16-1.23)	0.60
<b>VO<sub>2</sub> au SV1, mL/min/kg</b>	15.0 (11.8-17.5)	20.3 (17.4-23.3)	0.0005
<b>Charge maximale, W</b>	114.5 (92.0-168.0)	153.0 (127.0-194.0)	0.034
<b>VO<sub>2max</sub>, mL/min/kg</b>	21,3 (16.6-27,9)	31,6 (26,9-37.7)	0.0004
<b>VO<sub>2max</sub>, % théorique</b>	76,5 (64.0-96,0)	101 (88.8-109.3)	0.0009
<b>Pente VE/VCO<sub>2</sub> au pic</b>	27,7 (24.2-32.2)	25,0 (22.8-27.3)	0.03
<b>D<sub>av</sub>O<sub>2</sub> au pic, mL/dL</b>	20.1 (18.4-22.9)	18.1 (14.5-20.6)	0.006

Les données sont exprimées en médiane avec intervalles inter-quartiles ou en nombre (%)

**PAS** : Pression Artérielle Systolique. **PAD** : Pression artérielle Diastolique. **FC** : Fréquence cardiaque. **VES** : Volume d'éjection systolique. **VG** : Ventricule Gauche. **VTD** : Volume télé-diastolique. **VTS** : Volume télé-systolique. **FEVG** : Fraction d'éjection du VG. **SLG** : Strain Longitudinal Global. **SV1** : Seuil anaérobie. **VO<sub>2</sub>** : consommation d'O<sub>2</sub>. **VO<sub>2max</sub>** : VO<sub>2</sub> au pic de l'effort. **VE** : débit expiratoire. **VCO<sub>2</sub>** : Débit différentiel de CO<sub>2</sub>. **D<sub>av</sub>O<sub>2</sub>** : différence artérioveineuse en O<sub>2</sub>. **RER** : quotient respiratoire.

Par ailleurs, la D<sub>av</sub>O<sub>2</sub> était en permanence plus importante dans le groupe CMH que dans le groupe contrôle, et plus particulièrement au pic avec des valeurs à 20.1 [18.4-22.9] contre 18.1 [14.5-20.6] mL/dL [p = 0.006], soit une différence de +11%.

Enfin, chez les patients atteints de CMH, les analyses de corrélation entre les 2 composantes de l'équation de Fick et le pic de VO<sub>2</sub> ont montré que l'index cardiaque était le

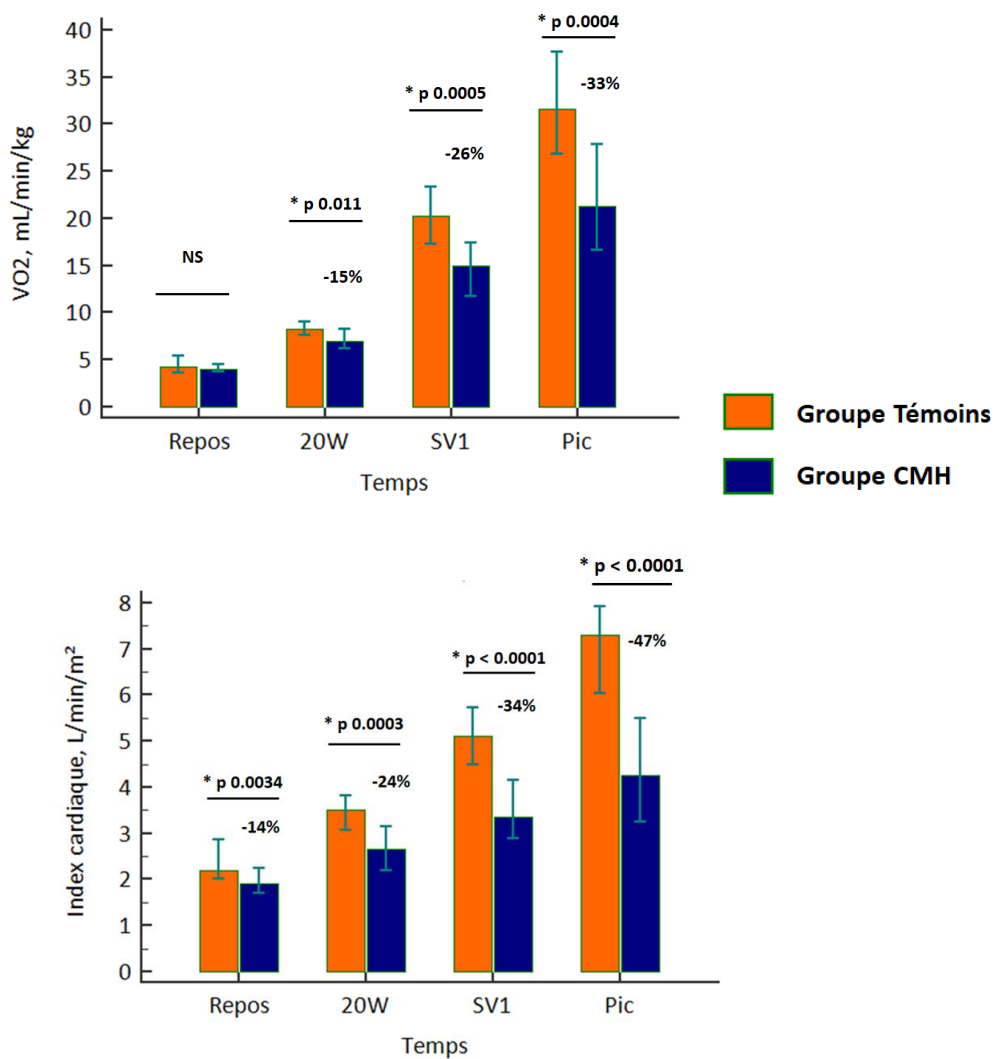


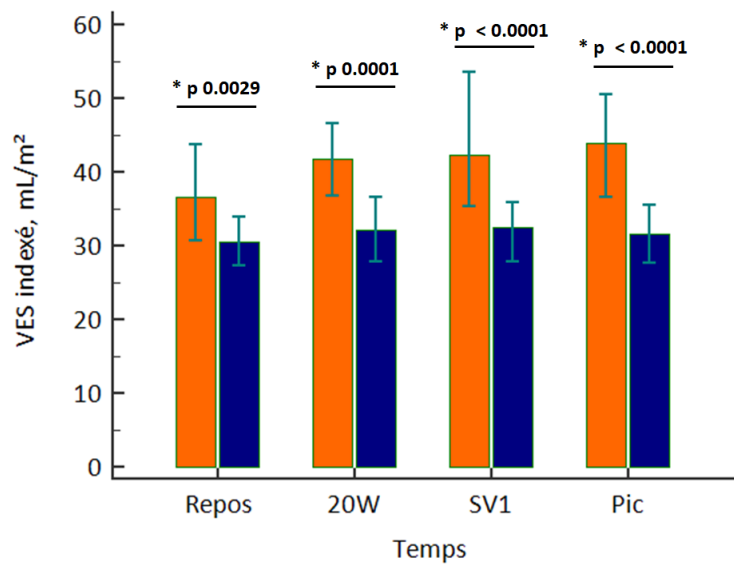
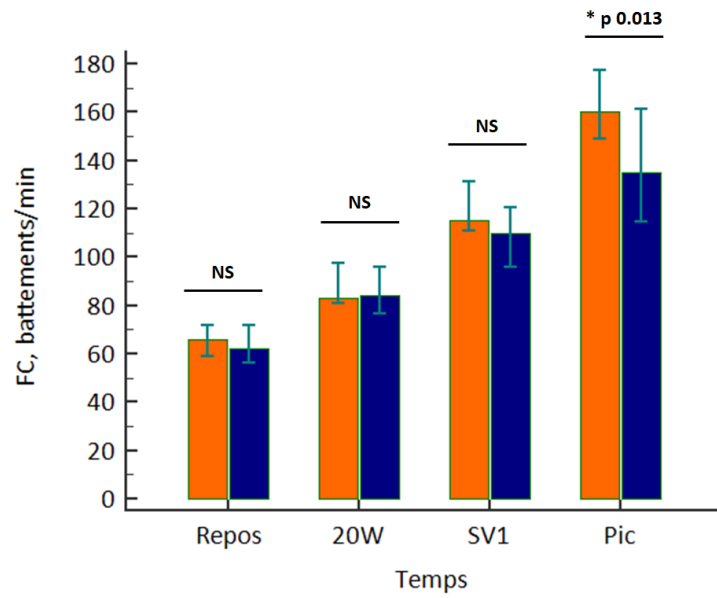
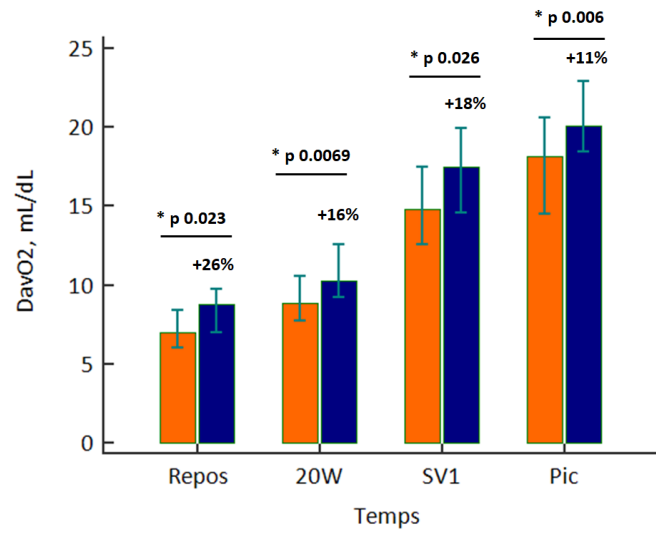
principal déterminant de la capacité d'effort de ces patients ( $\rho = 0.881$  [ $p < 0.0001$ ] pour l'index cardiaque au pic et  $\rho = 0.104$  [ $p = 0.55$ ] pour la  $D_{av}O_2$  au pic).

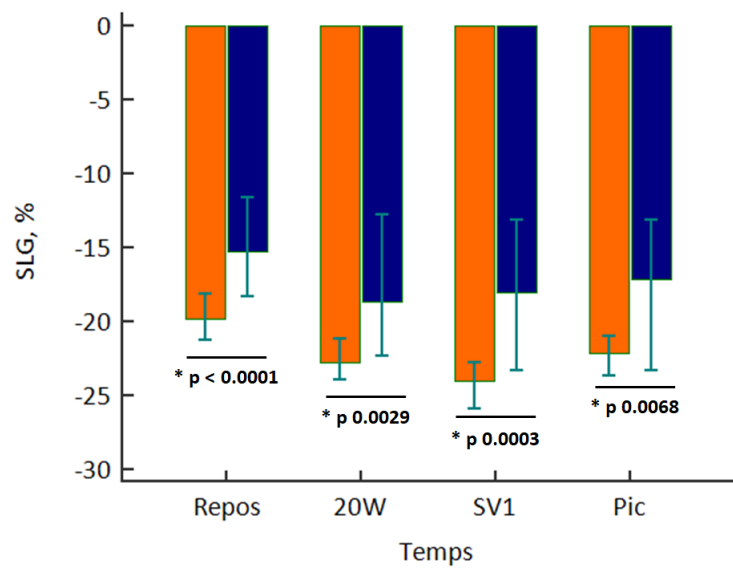
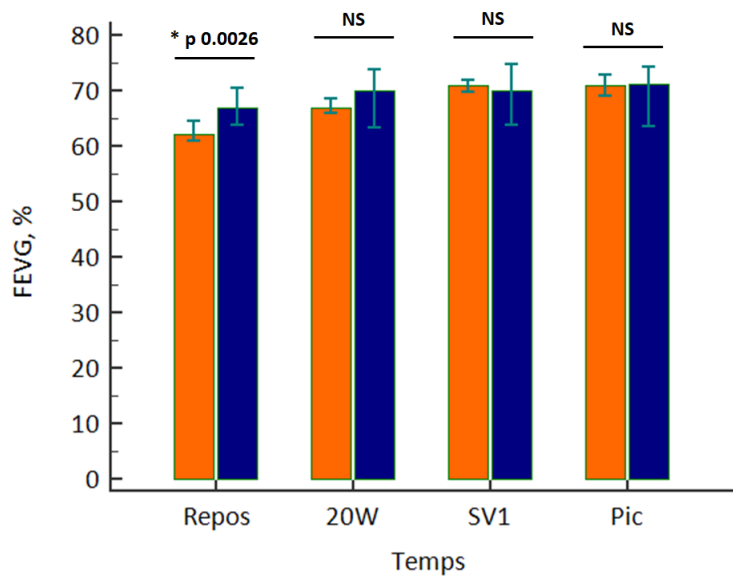
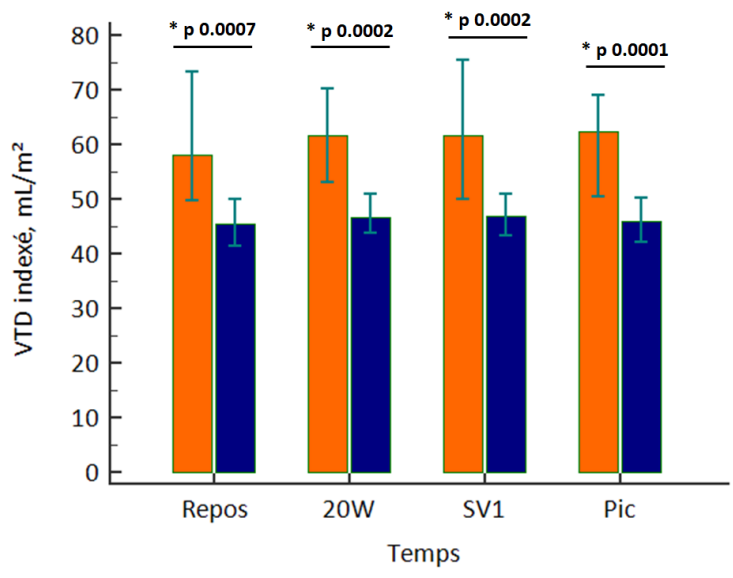
La **figure 19** expose l'évolution de la  $VO_2$ , de l'index cardiaque, de la  $D_{av}O_2$ , de la FC, du VES indexé, de la FEVG, du SLG et du E/e' septal au cours des explorations.

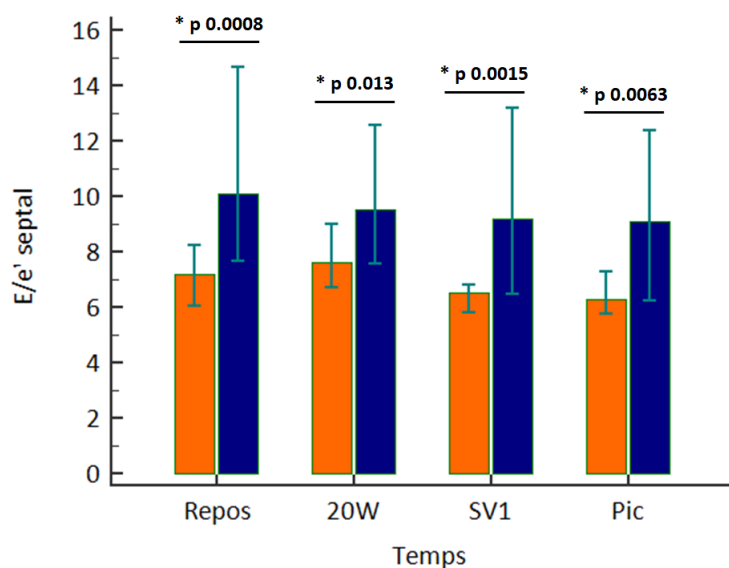
**Figure 19 : évolution de la  $VO_2$ , de l'index cardiaque, de la  $D_{av}O_2$ , de la FC, du VES indexé, du VTD indexé, de la FEVG, du SLG et du E/e' septal au cours de l'effort entre le groupe CMH et témoins.**

**\* résultats significatifs**









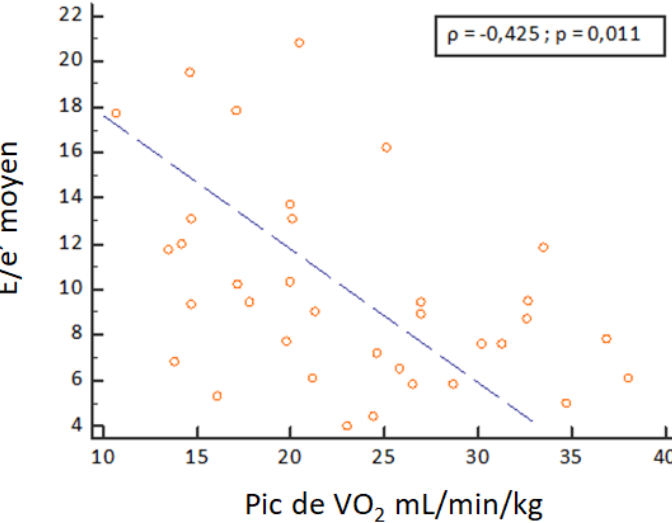
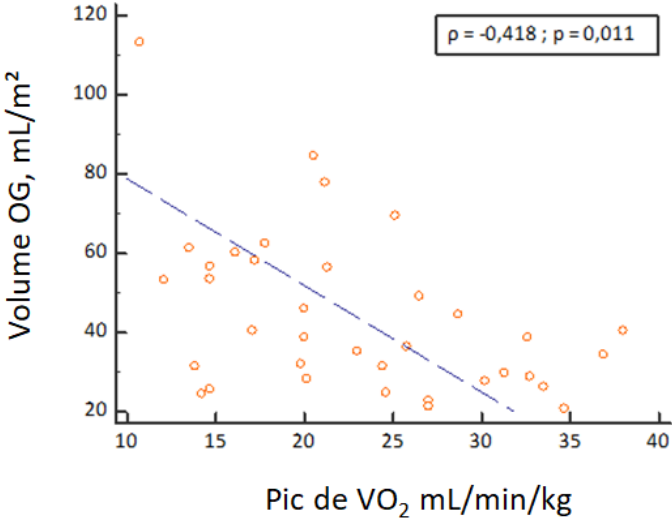
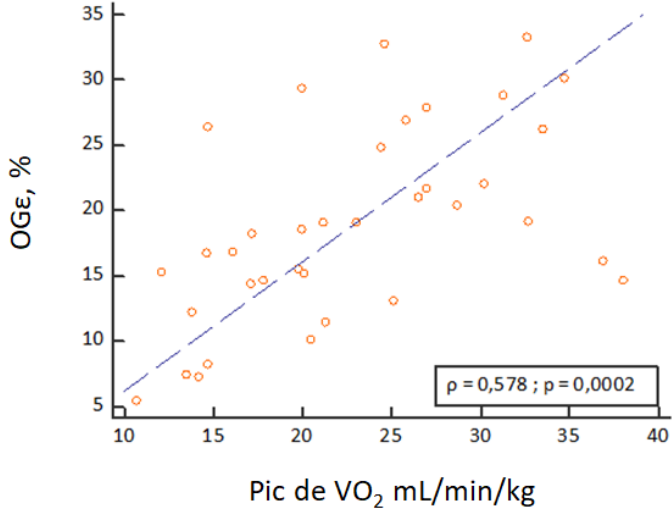
### Corrélations linéaires et multivariées entre les paramètres de repos et le pic de VO<sub>2</sub> chez les patients CMH.

Les résultats de corrélation entre les différents paramètres cliniques et échocardiographiques avec le pic de VO<sub>2</sub> chez les patients atteints de CMH sont présentés dans le **tableau 5**. La meilleure corrélation a été observée avec le OGE ( $\rho = 0.578$ ,  $p = 0.0002$ ), suivi du rapport E/e' moyen ( $\rho = -0.425$ ,  $p = 0.011$ ) et du volume OG indexé ( $\rho = -0.418$ ,  $p = 0.011$ ) (**tableau 5, figure 20**). Les paramètres morphologiques et de fonction systoliques VG n'étaient, quant à eux, aucunement associés à la capacité d'effort. Après analyse multi-variée incluant dans le modèle les 3 biomarqueurs diastoliques et l'âge, seuls ce dernier et le OGE étaient restés reliés au pic de VO<sub>2</sub> de façon indépendante ( $R^2 = 0.3844$ ) (**tableau 6**).

**Tableau 5 : corrélations linéaires entre divers paramètres cliniques et échocardiographiques de repos avec le pic de VO<sub>2</sub> chez les patients CMH.**

	<b><math>\rho</math> de Spearman</b>	<b>Valeur p</b>
<b>Âge</b>	-0.514	0.0013
<b>OGE, %</b>	0.578	0.0002
<b>E/e' moyen</b>	-0.425	0.011
<b>Volume OG indexé, mL/m<sup>2</sup></b>	-0.418	0.011
<b>FEVG, %</b>	0.202	0.24
<b>SLG VG, %</b>	-0.262	0.13
<b>Epaisseur max Septum, mm</b>	-0.125	0.47
<b>Masse VG, g/m<sup>2</sup></b>	-0.203	0.24
<b>V<sub>max</sub> IT, m/s (n = 19)</b>	-0.311	0.12

Figure 20 : courbes de corrélation entre le pic de VO<sub>2</sub> et le OGe, le volume OG indexé au repos ainsi que le E/e' moyen au repos, chez les patients CMH.



**Tableau 6 : régression multiple des facteurs significativement corrélés au pic de VO<sub>2</sub> dans le modèle multivarié.**

	<b>p partiel</b>	<b>Valeur p</b>
<b>Âge</b>	-0.355	0.039
<b>OGε, %</b>	0.448	0.0079
<b>Volume OG, mL/m<sup>2</sup></b>		> 0.1
<b>E/e' moyen</b>		> 0.1

### **Comparaison entre les sous-groupes de patients atteints de CMH.**

Les seuils de pic de VO<sub>2</sub> définissant le quartile inférieur de capacité d'effort étaient respectivement de 14.68 mL/min/kg pour les femmes et de 22.15 mL/min/kg pour les hommes. Les principales caractéristiques cliniques, échocardiographiques et fonctionnelles des 2 sous-groupes sont résumées dans le **tableau 7**. Cliniquement, les patients du quartile inférieur étaient, par rapport aux autres, plus âgés (59.0 [49.8-71.3] contre 49.0 [34.0-50.8] ans, p 0.02), plus symptomatiques (2 [22%] patients en stade NYHA II et 5 [56%] en stade III contre 6 [22%] NYHA II et 3 [11%] NYHA III, p = 0.0015) et davantage sous Bêta-bloquants (p = 0.0064). Les 2 sous-groupes de patients ont effectué un effort d'intensité similaire (médiane de RER à 1,21 contre 1,22 ; p = 0,37).

Les patients du quartile inférieur de pic de VO<sub>2</sub> présentaient, comparativement au reste de la cohorte, dès le repos, un index cardiaque plus bas (p = 0.0096), un VES indexé inférieur (p = 0.024), des fonctions VG et OG plus détériorées avec notamment un SLG à -11.3 (-14.7 - -9.3) contre -16.2 (-18.5 - -13.7) % (p 0.045) et un OGε à 12.2 (7.1-15.3) contre 20.4 (16.3-26.8) % (p = 0.0005) respectivement. Il n'y avait pas de différence cependant en termes d'épaisseur septale maximale (p = 0.86) ou de masse VG indexée (p = 0.73).

A l'exercice, l'altération de l'index cardiaque du sous-groupe le plus grave, comparativement au reste de la cohorte, était d'autant plus accentuée. Ainsi, entre l'état basal et le maximum de l'effort, cet index cardiaque était respectivement multiplié par 1.8 (1.5-1.9) et par 2.3 (2.1-2.9) (p = 0.0065), résultant en des différences relatives de -20% au repos (p = 0.0096) et de -38% au pic (p = 0.0002). Le VES indexé était resté aussi davantage altéré au pic chez les patients des derniers quartiles (p = 0.0062) mais l'écart relatif entre les 2 sous-groupes ne s'était pas majoré (-15%). Une insuffisance chronotrope plus marquée a aussi été observée chez les malades du premier sous-groupe, comme l'attestaient des valeurs de FC au pic plus basses (p = 0.0003), un pourcentage de réserve de FC achevé inférieur (p = 0.0008) et un nombre supérieur d'individus n'ayant pas atteint ≥ 85% de la FMT (9 [100%] contre 12 [44%] [p = 0.0046]), malgré des FC similaires au repos (p = 0.53).

**Tableau 7 : principales caractéristiques cliniques, échocardiographiques et fonctionnelles au repos du groupe CMH et du groupe témoins.**

	<b>CMH VO<sub>2max</sub> basse (n = 9)</b>	<b>CMH VO<sub>2max</sub> haute (n = 27)</b>	<b>Valeur p</b>
<b>Clinique</b>			
Âge, années	59.0 (49.8-71.3)	49.0 (34.0-50.8)	0.02
Bêta-bloquants, n (%)	9 (100%)	13 (48.15%)	0.0064
<b>Echocardiographie de repos</b>			
Épaisseur maximale, mm	19.0 (17.2-23.1)	19.0 (15.8-25.0)	0.86
Masse VG indexée, g/m <sup>2</sup>	113.1 (102.6-174.0)	133.6 (112.2-146.5)	0.73
VTDVG indexé, mL/m <sup>2</sup>	41.8 (35.5-45.7)	46.6 (42.2-50.5)	0.10
VES indexé, mL/m <sup>2</sup>	26.6 (20.9-30.8)	31.3 (28.4-34.2)	0.024
Index cardiaque, L/min/m <sup>2</sup>	1.6 (1.3-1.8)	2.0 (1.7-2.4)	0.0096
FEVG, %	64.9 (57.1-69.9)	68.0 (64.7-70.5)	0.32
SLG VG, %	-11.3 (-14.7 - -9.3)	-16.2 (-18.5 - -13.7)	0.045
Volume OG indexé, mL/m <sup>2</sup>	53.3 (32.0-58.1)	36.5 (27.9-52.5)	0.27
OGε, %	12.2 (7.4-15.3)	20.4 (16.3-26.8)	0.0005
E/e' septal	13.0 (9.7-21.1)	9.7 (7.5-14.4)	0.16
<b>Paramètres fonctionnels repos</b>			
VO <sub>2</sub> , mL/min/kg	3.6 (3.3-3.9)	4.2 (3.8-4.7)	0.030
D <sub>av</sub> O <sub>2</sub> , mL/dL	10.0 (8.5-11.4)	8.2 (6.9-9.6)	0.022
FC, batt/min	60.0 (54.8-71.3)	62.0 (56.3-74.0)	0.53
<b>ETT d'effort</b>			
Index cardiaque au pic, L/min/m <sup>2</sup>	2.8 (2.4-3.2)	4.5 (3.9-5.2)	0.0002
VES indexé au pic, mL/m <sup>2</sup>	27.3 (22.4-30.0)	33.0 (28.9-36.5)	0.0062
VTD indexé au pic, mL/m <sup>2</sup>	40.0 (36.7-48.7)	46.7 (44.4-50.4)	0.14
FEVG au pic, %	70.0 (53.7-72.3)	71.9 (66.1-75.3)	0.18
SLG au pic, %	-13.6 (-19.6 - -10.6)	-19.3 (-23.8 - -14.9)	0.09
E/e' septal au pic	11.7 (10.4-16.5)	6.7 (5.9-10.1)	0.0065
IM dynamique, n (%)	1 (11.1%)	3 (11.1%)	1.0
Gradient intra-VG au pic, n (%)	2 (22.22%)	6 (22.22%)	1.0
Gradient intra-VG en récup, n (%)	2 (22.22%)	13 (48.15%)	0.18
<b>Epreuve cardio-respiratoire</b>			
RER au pic	1.21 (1.04-1.25)	1.22 (1.17-1.27)	0.37
VO <sub>2max</sub> , mL/min/kg	14.2 (13.2-17.8)	25.1 (20.0-31.0)	0.0002
Pente VE/VCO <sub>2</sub> au pic	27.2 (24.7-33.1)	28.4 (24.0-32.0)	0.90
D <sub>av</sub> O <sub>2</sub> au pic, mL/dL	25.0 (19.3-29.7)	21.4 (20.1-24.2)	0.33
FC au pic, batt/min	108.0 (99.3-118.3)	148.0 (125.5-176.0)	0.0003
Réserve de FC, % achevé	40.0 (32.3-63.0)	78.0 (57.5-92.0)	0.0008

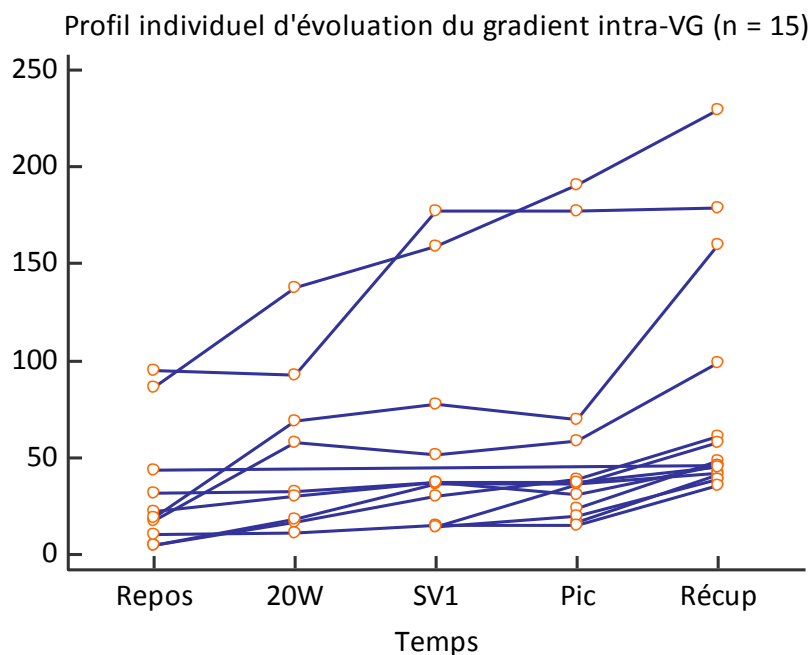
Les données sont exprimées en médiane avec intervalles inter-quartiles ou en nombre (%)

**FC** : Fréquence cardiaque. **VG** : Ventricule gauche. **VTD** : Volume télé-diastolique. **VES** : Volume d'éjection systolique. **FEVG** : Fraction d'éjection du VG. **SLG** : Strain Longitudinal Global. **OG** : Oreillette Gauche. **OGε** : pic de strain OG. **IM** : Insuffisance mitrale. **VO<sub>2</sub>** : consommation de d'O<sub>2</sub>. **SV1** : seuil anaérobie. **VO<sub>2max</sub>** : VO<sub>2</sub> au pic **VE** : débit expiratoire. **VCO<sub>2</sub>** : Débit différentiel de CO<sub>2</sub>. **D<sub>av</sub>O<sub>2</sub>** : différence artérioveineuse en O<sub>2</sub>.

Les valeurs de SLG, par contre, avaient tendance à s'homogénéiser entre les 2 sous-groupes au cours de l'effort ( $p = 0.09$  au pic). De la même manière, alors que la  $D_{av}O_2$  au repos était supérieure chez les patients du sous-groupe CMH pic de  $VO_2$  basse, elle est devenue statistiquement similaire au pic de l'effort ( $p = 0.33$ ). Par ailleurs, les pentes de  $VE/VO_2$  au pic n'étaient, elles aussi, pas différentes ( $p = 0.90$ ).

Une obstruction intra-VG a été retrouvée chez 15 patients au total (41.67%) dont 4 étaient présentes dès le repos et 11 étaient latentes, sans différence significative entre les 2 sous-groupes ( $p = 0.18$ , **tableau 7**). Cette obstruction a été systématiquement maximale en phase de récupération immédiate. La **figure 21** montre l'évolution du gradient intra-VG à l'échelle individuelle. Enfin, une IM dynamique a été objectivée chez 4 patients (11.1%), toujours sans différence significative dans la répartition entre le quartile inférieur de  $VO_2$  et le reste de la population ( $p = 1.0$ ) ; elles étaient toutes de grade  $\leq 2/4$ .

**Figure 21 : évolution du gradient intra-VG au cours du temps à l'échelle individuelle.**

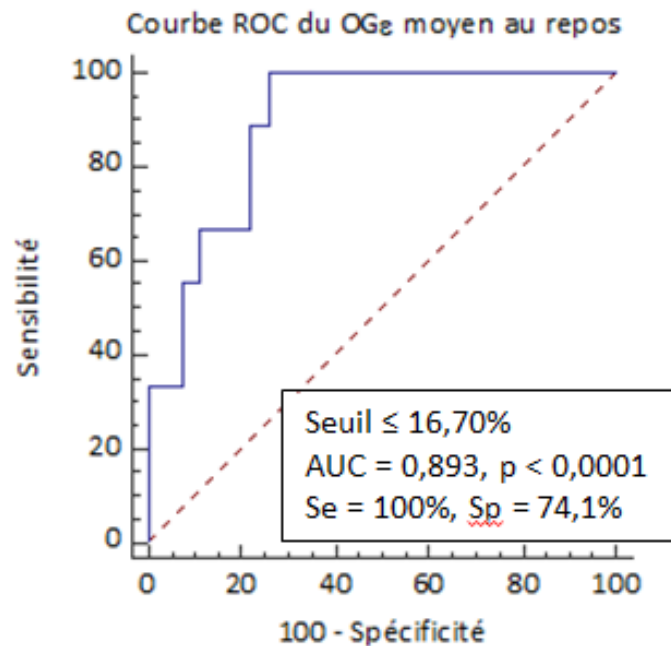


### Intérêt diagnostique du OGe.

La courbe ROC évaluant le OGe pour prédire dès le repos les patients ayant la capacité d'effort la plus altérée, est présentée dans la **figure 23**. Le seuil optimal  $\leq 16.70\%$  a permis d'obtenir une sensibilité de 100.0% [66.4-100] et une spécificité de 74.1% [53.7-88.9] avec une AUC à 0.893 ( $p < 0.0001$ ).



Figure 23 : courbe ROC du OGe dans la détection des patients les plus graves.



OGe : pic de strain OG. AUC : Aire sous la courbe. Se : Sensibilité. Sp : Spécificité.

#### 5.4. Discussion

Les principaux résultats de notre étude sont : 1) que la capacité d'effort des patients CMH est nettement altérée ; 2) que cette intolérance à l'effort est principalement d'origine centrale secondaire à une altération de la réserve cardiaque partiellement compensée par une augmentation de l'extraction périphérique en O<sub>2</sub> ; 3) que le OGe peut détecter de façon fiable, dès le repos, les patients les plus graves.

Nous avons choisi le pic de VO<sub>2</sub> comme paramètre d'évaluation du degré d'intolérance à l'effort car il est plus objectif et plus robuste que d'autres, comme le stade NYHA, plus subjectif ; la symptomatologie pouvant être effectivement sous-estimée ou surestimée par les patients. De plus, sa valeur pronostique est bien établie : de nombreuses études ont démontré qu'un pic de VO<sub>2</sub> bas, est associé à un risque accru de transplantation cardiaque ou de mortalité par IC<sup>(122,126)</sup>. Coats CJ et al. ont ainsi décrit qu'en cas de pic de VO<sub>2</sub>  $\leq$  15.3 mL/min/kg, 14% des patients décèderaient ou seraient transplantés à 5 ans et 31% à 10 ans<sup>(122)</sup>.

#### Mécanismes de l'intolérance à l'effort.

Sur le plan physiopathologique, notre travail montre que l'altération de la capacité d'effort des patients ayant une CMH est principalement liée à la composante centrale de l'équation de Fick. En effet, il existe notamment un lien statistique fort entre le pic de  $VO_2$  et l'index cardiaque avec un facteur de corrélation  $\rho$  calculé à 0.881 ( $p < 0.0001$ ). Ces résultats sont concordants avec ceux de la littérature<sup>(126-129)</sup> : Finocchiaro *et al.*<sup>(126)</sup> et Lele SS *et al.*<sup>(128)</sup> avaient eux aussi respectivement trouvé des coefficients  $r$  à 0.61 ( $p < 0.0001$ ) et à 0.71 ( $p < 0.0001$ ). Conformément à différentes études<sup>(128,129)</sup>, l'augmentation insuffisante du DC pendant l'exercice est expliquée par ses 2 composantes : une réponse chronotrope et un VES insuffisants.

L'insuffisance chronotrope de nos patients ne peut être attribuée à un effort sub-maximal comme l'atteste le RER au pic (valeur médiane  $> 1.2$ ). La prise de Bêta-bloquants participe de façon indéniable à ce phénomène. Cependant, comme dans de nombreuses cardiopathies, des altérations du système nerveux central autonome ont aussi été décrites dans la CMH<sup>(170,171)</sup>, et pourraient donc participer à cette anomalie<sup>(171,172)</sup> de façon intrinsèque.

Un autre déterminant majeur de la réserve cardiaque est une augmentation insuffisante du VES au cours de l'effort, qui semble secondaire davantage à la dysfonction diastolique, comme l'attestent une faible majoration du VTD indexé induite par l'exercice, un rapport  $E/e'$  septal au pic plus élevé, une pente  $VE/VO_2$  au pic plus raide, une dilatation OG plus prononcée et un  $OG\epsilon$  plus bas. Cette dysfonction diastolique est bien connue<sup>(128)</sup> et en partie expliquée par les modifications intrinsèques du VG du fait des mutations génétiques.

Néanmoins, il existe aussi une dysfonction systolique qui participe, dans une moindre mesure, à la réduction du VES, comme l'affirment, au pic, chez les malades comparativement aux témoins, un SLG nettement plus altéré malgré une FEVG similaire. Ceci est concordant avec d'autres résultats<sup>(124)</sup>. Cette dysfonction systolique pourrait être secondaire aux anomalies de la microcirculation induites par les phénomènes de fibrose intra-murale et intra-vasculaire.

L'implication directe de l'obstruction intra-VG dans la genèse de l'intolérance à l'effort est maintenant controversée<sup>(126,132)</sup> et nos résultats convergent en ce sens. En effet, dans notre cohorte, il n'existe pas de différence significative en termes de gradient intra-VG entre les 2 sous-groupes même si effectivement, notre échantillon est de petite taille. De plus, la plupart des patients obstructifs appartenaient au sous-groupe avec un pic de  $VO_2$  moins altéré que le quartile inférieur.

L'IM dynamique n'est pas un phénomène très fréquent dans notre cohorte. Ainsi, même si notre effectif est faible, ce paramètre ne semble pas être une composante majeure de la physiopathologie, bien qu'il puisse, par contre, constituer un facteur aggravant.

Enfin, la capacité d'extraction de l' $O_2$  de nos patients est conservée voire même augmentée. Critoph *et al.*<sup>(129)</sup> ont déjà décrit un tel phénomène et ont suggéré que ces observations pourraient témoigner d'un mécanisme d'adaptation afin de compenser un DC

plus faible, à condition que ce ne soit pas une augmentation artificielle due à l'insuffisance circulatoire elle-même.

### **Intérêt de l'évaluation de l'OG.**

La dysfonction diastolique est donc au premier plan dans la CMH et son évaluation est primordiale. Plusieurs travaux attestent de son importance, de son implication dans le pronostic des patients et de sa possibilité dès le repos de prédire la capacité d'effort de ceux-ci. En effet, des corrélations entre le E/e' latéral et le volume OG indexé avec le pic de VO<sub>2</sub> ont déjà été rapportées avec des coefficients r entre -0.46 et -0.42 pour le premier<sup>(132,141)</sup> et de -0.52 pour le deuxième<sup>(132)</sup>, même si aucune analyse multivariée n'a été effectuée dans ces études.

Notre étude est, à notre connaissance, la première à corréler le strain OG au repos, et plus particulièrement le OG $\epsilon$ , au pic de VO<sub>2</sub>. Nos résultats suggèrent même qu'il se positionne comme le paramètre de repos le plus « puissant » dans l'évaluation de la capacité d'effort puisqu'il présente un coefficient de corrélation  $\rho$  supérieur à ceux du E/e' moyen et du volume de l'OG indexé ( $\rho = 0.578, -0.425$  et  $-0.418$  respectivement), et puisqu'il est le seul paramètre à demeurer indépendamment associée à la capacité d'effort dans un modèle en régression multiple.

Dans la littérature, il n'y a, à notre connaissance qu'un seul travail qui a étudié le strain OG pour prédire l'intolérance à l'effort dans une cohorte de 37 patients atteints de CMH. Nos résultats sont concordants : Rosca *et al.*<sup>(154)</sup> ont aussi décrit une nette altération de la fonction OG, ce d'autant que les patients étaient symptomatiques, avec notamment des valeurs de OG $\epsilon$  similaires aux nôtres, puisqu'ils ont trouvé en moyenne  $32.0 \pm 8.5 \%$ ,  $20.2 \pm 5.1 \%$  et  $13.3 \pm 5.6 \%$  respectivement pour les groupes contrôle, CMH asymptomatique et CMH symptomatique (NYHA  $\geq$  II). De plus, ils ont aussi démontré une corrélation entre le OG $\epsilon$  et la symptomatologie des patients évaluée par le score NYHA en analyse univariée, avec un coefficient r à -0.47. Cependant, après analyse multivariée, ils ont montré que le « strain rate » de la systole atriale était un meilleur paramètre malgré des variabilités intra- et inter-observateur plus importantes :  $6.4 \pm 5.7\%$  contre  $4.1 \pm 3.4\%$  et  $9.5 \pm 7.8\%$  contre  $5.9 \pm 4.5\%$ . La principale critique que l'on pourrait faire est dans le choix du stade NYHA comme critère de jugement principal, ce qui a pu minimiser intrinsèquement l'importance des corrélations obtenues, par le fait que, dans ces pathologies chroniques, les patients sous-estiment régulièrement leurs symptômes.

Ces données confortent davantage l'idée que l'OG joue un rôle actif et primordial dans l'adaptation cardiaque à un changement de régime de pression, induit par des troubles de la relaxation ou de la compliance VG, et que l'altération de ses fonctions au-delà d'un certain seuil, résultant de modifications structurelles chroniques aboutissant à de la fibrose, participe au développement de l'IC.

### **Implications cliniques et perspectives.**

Compte tenu de sa facilité de réalisation, de ses variabilités inter- et intra-observateur acceptables<sup>(154)</sup>, de sa bonne corrélation avec le pic de VO<sub>2</sub> et de sa fiabilité diagnostique dans la détection des patients les plus graves (sensibilité de 100% et spécificité de 74.1% pour un seuil ≤ 16.70% dans notre cohorte), le OGe s'impose comme un puissant biomarqueur dans la prédiction de l'intolérance à l'effort chez les patients ayant une CMH, utilisable en pratique clinique courante. Son application pourrait consister en un outil de stratification de ces patients dans un nouvel algorithme d'évaluation de la fonction diastolique comme le proposent récemment Cameli *et al.* dans l'IC à FEVG préservée<sup>(173)</sup>. Il nous aiderait ainsi par exemple, en routine, à mieux sélectionner les patients qu'il faudrait surveiller de façon plus rapprochée et chez qui, il faudrait réaliser des explorations supplémentaires par des examens plus complexes et plus chronophages, comme une épreuve mixte associant une échocardiographie d'effort et une épreuve cardio-respiratoire avec mesure des gaz échangés.

Cependant, ceci nécessite encore des travaux supplémentaires. De plus, d'autres études à l'avenir pourraient étudier la valeur pronostique à moyen et long termes du strain atrial sur des évènements durs tels que la mortalité ou l'IC congestive.

### **Limites.**

La principale limite de notre étude réside dans la taille relativement modeste de la cohorte de patients étudiée. Nos résultats méritent ainsi d'être confirmés sur de plus larges effectifs. Les valeurs de VO<sub>2</sub> de notre cohorte sont cependant proches de celles retrouvées dans la littérature (22-26 mL/min/kg)<sup>(122,126,127,129,132)</sup>.

## Conclusion

---

La CMH est une maladie relativement fréquente. L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients a permis de réduire la mortalité. Cependant, l'intolérance à l'effort reste une problématique majeure de cette pathologie. Les mécanismes de cette limitation fonctionnelle sont complexes, ils peuvent être étudiés de façon fine par la combinaison de l'échocardiographie d'effort à la mesure des gaz respiratoires. Dans ce travail nous avons montré qu'une évaluation de la fonction de l'OG, par la mesure du strain longitudinal, est corrélée à l'intolérance fonctionnelle des patients. Le strain OG serait le reflet de la dysfonction chronique du VG. Si nos résultats sont confirmés, ce paramètre pourrait être intégré aux algorithmes de prise en charge des patients atteints de CMH.

## Bibliographie

---

1. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA *et al.* 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy : The Task Force for the diagnosis and the management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). ***Eur Heart J*** 2014; 35, 2733-2779.
2. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO *et al.* 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association task force on practice guidelines. ***Circulation*** 2011;124:e783–831.
3. Maron BJ, Casey SA, Hauser RG *et al.* Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy with survival to advanced age. ***J Am Coll Cardiol*** 2003;42:882–88.
4. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. ***Lancet*** 2013; 381: 242–55
5. Vulpian A. Contribution à l'étude des rétrécissements de l'orifice ventriculo-aortique. ***Arch Physiol.***1868;3:456–57.
6. Brock R. Functional obstruction of the left ventricle; acquired aortic subvalvar stenosis. ***Guys Hosp Rep*** 1957;106:221–38.
7. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. ***Br Heart J*** 1958;20:1–8.
8. Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD *et al.* Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis : a description of the disease based upon an analysis of 64 patients. ***Circulation*** 1964; 30: 3-119.
9. McKenna WJ, Deanfield JE. Hypertrophic cardiomyopathy: an important cause of sudden death. ***Arch Dis Child*** 1984; 59: 971-75.
10. Semsarian C, Ingles J, Maron MS *et al.* New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. ***J Am Coll Cardiol***2015;65:1249–54.
11. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, *et al.* The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. ***New Engl J Med*** 2003;348:1647–55.
12. Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros P *et al.* Clinical features and outcomes of childhood hypertrophic cardiomyopathy: results from a national population-based study. ***Circulation*** 2005;112:1332–38.
13. Olivetto I, Maron MS, Adabag AS *et al.* Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. ***J Am Coll Cardiol*** 2005; 46:480–87.
14. Wigle ED, Silver MD. Myocardial fiber disarray and ventricular septal hypertrophy in asymmetrical hypertrophy of the heart. ***Circulation*** 1978 Sep;58:398-402.
15. Maron BJ, Sato N, Roberts WC *et al.* Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganization in the ventricular septum. Comparison of fetuses and infants with and without congenital heart disease and patients with hypertrophic cardiomyopathy. ***Circulation*** 1979;60:685–96.

16. Factor SM, Butany J, Sole MJ *et al.* Pathologic fibrosis and matrix connective tissue in the subaortic myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1343–51.
17. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T *et al.* Quantitative analysis of narrowings of intramyocardial small arteries in normal hearts, hypertensive hearts, and hearts with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1987;75:1130–39.
18. Davies MJ, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy - pathology and pathogenesis. *Histopathology* 1995;26:493–500.
19. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1997 ; 350(0971):123-33.
20. Elliott P, Andersson B, Arbustini E *et al.* Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *EurHeart J* 2008;29:270–76.
21. Ho CY, Charron P, Richard P *et al.* Genetic advances in sarcomeric cardiomyopathies: state of the art. *CardiovascRes* 2015; 105:397–408.
22. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G *et al.* A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990;62:999–1006.
23. Richard P, Charron P, Carrier L *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003;107: 2227–2232.
24. Charron P, Carrier L, Dubourg O *et al.* Penetrance of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Genet Couns* 1997;8:107–114.
25. Watkins H, Rosenzweig A, Hwang D-S *et al.* Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *New Engl J Med* 1992;326:1108–14.
26. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L *et al.* Mutations in the genes for cardiac troponin T and  $\alpha$ -tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *New Engl J Med* 1995;332:1058–65.
27. Fujita T, Fujino N, Anan R *et al.* Sarcomere gene mutations are associated with increased cardiovascular events in left ventricular hypertrophy: results from multicenter registration in Japan. *JACC Heart Fail* 2013;1:459–66.
28. Li Q, Gruner C, Chan RH *et al.* Genotype-positive status in patients with hypertrophic cardiomyopathy is associated with higher rates of heart failure events. *Circ Cardiovasc Genet* 2014;7:416–22.
29. Girolami F, Ho CY, Semsarian C *et al.* Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1444–53.
30. Ingles J, Doolan A, Chiu C *et al.* Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *J Med Genet* 2005;42:e59.

31. Biagini E, Olivetto I, Iascone M *et al.* Significance of sarcomere gene mutations analysis in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. ***Am J Cardiol*** 2014;114:769–776
32. Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM *et al.* Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the pediatric cardiomyopathy registry. ***Circulation*** 2007;115: 773–781.
33. Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. ***Lancet*** 2017; 389: 1253–67
34. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. ***Prog Cardiovasc Dis*** 1985 Jul-Aug;28(1):1-83
35. Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE. 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*** 1981;48:418–28.
36. Imran S, Syed Steve R, Ommen Jerome F *et al.* Hypertrophic Cardiomyopathy: Identification of Morphological Subtypes by Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging. ***J Am Coll Cardiol*** 2008;1(3):377–9.
37. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's Heart Disease, a textbook of cardiovascular medicine, 10th Edition, 2015.
38. Bers DM. Altered cardiac myocyte Ca regulation in heart failure. ***Physiology (Bethesda)*** 2006 Dec ; 21: 380-7.
39. Tyska MJ, Hayes E, Giewat M *et al.* Single-molecule mechanics of R403Q cardiac myosin isolated from the mouse model of familial hypertrophic cardiomyopathy. ***Circ Res*** 2000;86: 737–44.
40. Teekakirikul P, Padera RF, Seidman JG *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy: translating cellular cross talk into therapeutics. ***J Cell Biol*** 2012;199: 417–21.
41. Green EM, Wakimoto H, Anderson RL *et al.* A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. ***Science*** 2016;351: 617–21.
42. Cuda G, Fananapazir L, Zhu WS *et al.* Skeletal muscle expression and abnormal function of beta-myosin in hypertrophic cardiomyopathy. ***J Clin Invest*** 1993;91: 2861–65.
43. Georgakopoulos D, Christe ME, Giewat M *et al.* The pathogenesis of familial hypertrophic cardiomyopathy: early and evolving effects from an  $\alpha$ -cardiac myosin heavy chain missense mutation. ***Nat Med*** 1999;5: 327–30.
44. Witjas-Paalberends ER, Piroddi N, Stam K *et al.* Mutations in MYH7 reduce the force generating capacity of sarcomeres in human familial hypertrophic cardiomyopathy. ***Cardiovasc Res*** 2013;99: 432–41.
45. Porter KE, Turner NA. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling. ***Pharmacol. Ther.*** 2009;123:255–278.
46. Teekakirikul, P, Eminaga S, Toka O *et al.* Cardiac fibrosis in mice with hypertrophic cardiomyopathy is mediated by non-myocyte proliferation and requires Tgf- $\beta$ . ***J. Clin. Invest.*** 2010;120:3520–3529.
47. McLeod CJ, Ackerman MJ, Nishimura RA *et al.* Outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy and a normal electrocardiogram. ***J Am Coll Cardiol*** 2009;54:229–33.



48. Moon JCC, Fisher NG, McKenna WJ *et al.* Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. **Heart** 2004;90:645–49.
49. Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M *et al.* Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. **Circulation** 2005;112:855–61.
50. Cardim N, Galderisi M, Edvardsen T *et al.* Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Saudi Heart Association. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging** 2015;16:280.
51. Maron MS, Olivotto I, Harrigan C *et al.* Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. **Circulation** 2011;124:40–47.
52. 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 Jun 15;342(24):1778-85.
53. Elliott PM, Gimeno Blanes JR, Mahon NG *et al.* Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. **Lancet.** 2001 Feb 10;357(9254):420-4.
54. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S *et al.* Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. **N Engl J Med.** 2003 Jan 23;348(4):295-303.
55. Harris KM, Spirito P, Maron MS *et al.* Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. **Circulation.** 2006 Jul 18;114(3):216-25.
56. Reant P, Mirabel M, Lloyd G *et al.* Global longitudinal strain is associated with heart failure outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. **Heart** 2016 May 15;102(10):741-7.
57. Nistri S, Olivotto I, Betocchi S *et al.* Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). **Am J Cardiol.** 2006 Oct 1;98(7):960-5.
58. Maron MS, Finley JJ, Bos JM *et al.* Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. **Circulation.** 2008 Oct 7;118(15):1541-9.
59. Moon JC, Reed E, Sheppard MN *et al.* The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol** 2004;43:2260–64.
60. O’Hanlon R, Grasso A, Roughton M *et al.* Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol** 2010;56:867–74.
61. Chan RH, Maron BJ, Olivotto I *et al.* Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. **Circulation** 2014;130:484–95.

62. Briasoulis A, Mallikethi-Reddy S, Palla M *et al.* Myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance and cardiac outcomes in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis. **Heart** 2015;101:1406–11.
63. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. **J Am Coll Cardiol** 2015;65: 1915–28.
64. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy in children, adolescents, and young adults associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. **Circulation** 2016;133:62–73.
65. Maron BJ, Shen W-K, Link MS *et al.* Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. **N Engl J Med** 2000;342:365–73.
66. Bharucha T, Lee KJ, Daubeney PEF *et al.* Sudden death in childhood cardiomyopathy: results from a long-term national population-based study. **J Am Coll Cardiol** 2015;65:2302–10.
67. Risgaard B, Winkel BG, Jabbari R *et al.* Burden of sudden cardiac death in persons aged 1 to 49 years: nationwide study in Denmark. **Circ Arrhythm Electrophysiol** 2014;7:205–11.
68. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS *et al.* Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980–2006. **Circulation** 2009;119:1085–92.
69. Maron BJ, Olivotto I, Spirito P *et al.* Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. **Circulation** 2000;102: 858–64.
70. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA *et al.* Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. **Circulation** 2001;104:2517–24.
71. Maron BJ, Olivotto I, Bellone P *et al.* Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol** 2002;39:301–07.
72. Olivotto I, Maron MS, Adabag AS *et al.* Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol** 2005;46:480–87.
73. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy outcomes Investigators. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). **Eur Heart J.** 2014 Aug 7;35(30):2010-20.
74. Guttman OP, Pavlou M, O'Mahony C *et al.* Prediction of thrombo-embolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-CVA). **Eur J Heart Fail** 2015;17:837–45.
75. Morrow AG, Brockenbrough EC. Surgical treatment of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: technic and hemodynamic results of subaortic ventriculomyotomy. **Ann Surg** 1961;154:181–89.
76. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. **Lancet** 1995;346:211–14.

77. Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I *et al.* Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:470–76.
78. Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR *et al.* Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2012;126:2374–80.
79. Maron BJ, Dearani JA, Ommen SR *et al.* Low operative mortality achieved with surgical septal myectomy: role of dedicated hypertrophic cardiomyopathy centers in the management of dynamic subaortic obstruction. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1307–08.
80. Veselka J, Jensen MK, Liebrechts M *et al.* Low procedure-related mortality achieved with alcohol septal ablation in European patients. *Int J Cardiol* 2016;209:194–95.
81. Veselka J, Krejčí J, Tomašov P *et al.* Long-term survival after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison with general population. *Eur Heart J* 2014; **35**: 2040–45.
82. Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV *et al.* Long-term results of dual-camber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994 Dec;90(6):2731-42
83. Topilsky Y, Pereira NL, Shah DK *et al.* Left ventricular assist device therapy in patients with restrictive and hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2011; 4:266–75.
84. Carré F. *Cardiologie du sport*. Bruxelles: De Boeck; 2013.
85. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Exercise physiology: nutrition, energy, and human performance*. Eighth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2015. 1028 p.
86. Cohen-Solal A. *Guide pratique des épreuves d’effort cardiorespiratoires*. Issy-les-Moulineaux (Hauts-de-Seine): Elsevier/Masson; 2009.
87. Wagner PD. Determinants of maximal oxygen transport and utilization. *Annu Rev Physiol.* 1996;58:21–50.
88. Higginbotham MB, Morris KG, Williams RS *et al.* Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man. *Circ Res.* 1986 Feb;58(2):281–91.
89. Hellsten Y, Nyberg M. Cardiovascular Adaptations to Exercise Training. *Compr Physiol.* 2015 Jan;6(1):1–32.
90. Hammond HK, Froelicher VF. Normal and abnormal heart rate responses to exercise. *Prog Cardiovasc Dis.* 1985 Feb;27(4):271–96.
91. Åstrand PO, Åstrand PO editors. *Textbook of work physiology: physiological bases of exercise*. 4th ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2003. 649 p.
92. Le VV, Mitiku T, Sungar G *et al.* The blood pressure response to dynamic exercise testing: a systematic review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008
93. Stringer W, Wasserman K, Casaburi R *et al.* Lactic acidosis as a facilitator of oxyhemoglobin dissociation during exercise. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1994 Apr;76(4):1462–7.

94. Wasserman K. Coupling of external to cellular respiration during exercise: the wisdom of the body revisited. *Am J Physiol*. 1994 Apr;266(4 Pt 1):E519-539.
95. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD *et al*. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129–200.
96. Weber KT, Kinasevitz GT, Janicki JS *et al*. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation*. 1982 Jun;65(6):1213–23.
97. Shimaie J, Sherez J, Aviram G *et al*. Determinants of Effort Intolerance in Patients With Heart Failure: Combined Echocardiography and Cardiopulmonary Stress Protocol. *JACC Heart Fail*. 2015 Oct;3(10):803–14.
98. Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation*. 2011 Mar 8;123(9):1010–20.
99. Al-Najjar Y, Witte KK, Clark AL. Chronotropic incompetence and survival in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2012 May;157(1):48–52.
100. Agostoni PG, Wasserman K, Perego GB *et al*. Non-invasive measurement of stroke volume during exercise in heart failure patients. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2000 May;98(5):545–51.
101. Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB *et al*. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation*. 1989 Oct;80(4):769–81.
102. Steele IC, Moore A, Nugent AM *et al*. Non-invasive measurement of cardiac output and ventricular ejection fractions in chronic cardiac failure: relationship to impaired exercise tolerance. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 1997 Sep;93(3):195–203.
103. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation*. 1988 Mar;77(3):552–9
104. Little WC, Borlaug BA. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: what does the heart have to do with it? *Circ Heart Fail*. 2015 Mar;8(2):233–5.
105. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR *et al*. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Apr;17(5):1065–72.
106. Santos M, Opatowsky AR, Shah AM *et al*. Central cardiac limit to aerobic capacity in patients with exertional pulmonary venous hypertension: implications for heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015 Mar;8(2):278–85.
107. Abudiab MM, Redfield MM, Melenovsky V *et al*. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2013 Jul;15(7):776–85.

108. Wang J, Fang F, Wai-Kwok Yip G *et al.* Left ventricular long-axis performance during exercise is an important prognosticator in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2015 Jan 15;178:131–5.
109. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD *et al.* Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation.* 2006 Nov 14;114(20):2138–47
110. Bhella PS, Prasad A, Heinicke K *et al.* Abnormal haemodynamic response to exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2011 Dec;13(12):1296–304.
111. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM *et al.* Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail.* 2015 Mar;8(2):286–94.
112. Borlaug BA, Olson TP, Lam CSP *et al.* Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Sep 7;56(11):845–54.
113. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM *et al.* Determinants of Exercise Intolerance in Elderly Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jul;58(3):265–74.
114. Myers J, Prakash M, Froelicher V *et al.* Exercise Capacity and Mortality among Men Referred for Exercise Testing. *N Engl J Med.* 2002 Mar 14;346(11):793–801
115. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT *et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol.* 2002 Oct 16;40(8):1531–40.
116. Rowland T, Obert P. Doppler echocardiography for the estimation of cardiac output with exercise. *Sports Med Auckl NZ.* 2002;32(15):973–86
117. Christie J, Sheldahl LM, Tristani FE *et al.* Determination of stroke volume and cardiac output during exercise: comparison of two-dimensional and Doppler echocardiography, Fick oximetry, and thermodilution. *Circulation.* 1987 Sep 1;76(3):539–47.
118. Rowland TW, Melanson EL, Popowski BE *et al.* Test-retest reproducibility of maximum cardiac output by Doppler echocardiography. *Am J Cardiol.* 1998 May 15;81(10):1228–30.
119. Argiento P, Chesler N, Mulè M *et al.* Exercise stress echocardiography for the study of the pulmonary circulation. *Eur Respir J.* 2010 Jun;35(6):1273–8.
120. Balady GJ, Arena R, Sietsema K *et al.* Clinician’s Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2010 Jul 13;122(2):191–225.
121. Cohen-Solal A, Barnier P, Pessione F *et al.* Comparison of the long-term prognostic value of peak exercise oxygen pulse and peak oxygen uptake in patients with chronic heart failure. *Heart Br Card Soc.* 1997 Dec;78(6):572–6
122. Coats CJ, Rantell K, Bartnik A *et al.* Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2015 Nov; 8(6):1022-31
123. Sorajja P, Allison T, Hayes C *et al.* Prognostic utility of metabolic exercise testing in minimally symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J*

- Cardiol.* 2012 May 15;109(10):1494-8.
124. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W *et al.* Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation.* 1991 Mar;83(3):778–86.
  125. Berry NC, Manyoo A, Oldham WM *et al.* Protocol for exercise hemodynamic assessment: performing an invasive cardiopulmonary exercise test in clinical practice. *Pulm Circ.* 2015 Dec;5(4):610–8.
  126. Finocchiaro G, Haddad F, Knowles JW *et al.* Cardiopulmonary Responses and Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Potential Role for Comprehensive Noninvasive Hemodynamic Assessment. *JACC Heart Fail.* 2015 May;3(5):408-18.
  127. Sharma S, Elliott P, Whyte G *et al.* Utility of cardiopulmonary exercise in the assessment of clinical determinants of functional capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 86:162–8.
  128. Lele SS, Thomson HL, Seo H *et al.* Exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. Role of stroke volume limitation, heart rate, and diastolic filling characteristics. *Circulation* 1995;92:2886–94.
  129. Critoph CH, Patel V, Mist B *et al.* Cardiac output response and peripheral oxygen extraction during exercise among symptomatic hypertrophic cardiomyopathy patients with and without left ventricular outflow tract obstruction. *Heart.* 2014 Apr;100(8):639-46.
  130. Lafitte S, Reant P, Touche C, *et al.* Paradoxical response to exercise in asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy: a new description of outflow tract obstruction dynamics. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Aug 27;62(9):842-50.
  131. Shah PM, Taylor RD, Wong M. Abnormal mitral valve coaptation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: proposed role in systolic anterior motion of mitral valve. *Am J Cardiol* 1981; 48: 258-62.
  132. Le VV, Perez MV, Wheeler MT *et al.* Mechanisms of exercise intolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2009 Sep;158(3):e27-34.
  133. Peteiro J, Fernandez X, Bouzas-Mosquera A *et al.* Exercise echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging to predict outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015 Apr;16(4):423-32.
  134. Ciampi Q, Olivotto I, Gardini C *et al.* Prognostic role of stress echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy: The International Stress Echo Registry. *Int J Cardiol.* 2016 Sep 15;219:331-8.
  135. Melacini P, Basso C, Angelini A *et al.* Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2010; 31: 2111-23.
  136. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP *et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography : an update from the American Society of echocardiography and the European Association fo Cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016 Dec;17(12):1321-1360.
  137. Biagini E, Spirito P, Rocchi G *et al.* Prognostic implications of the Doppler restrictive filling pattern in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2009 Dec 15;104(12):1727

138. Pinamonti B, Di Lenarda A, Nucifora G *et al.* Incremental prognostic value of restrictive filling pattern in hypertrophic cardiomyopathy: a Doppler echocardiographic study. ***Eur J Echocardiogr.*** 2008 Jul;9(4):466-71.
139. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ *et al.* Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. ***Circulation*** 1999 Jan 19;99(2):254-61.
140. Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA *et al.* Evaluation of Left Ventricular Filling Pressures by Doppler Echocardiography in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Correlation With Direct Left Atrial Pressure Measurement at Cardiac Catheterization. ***Circulation.*** 2007 Dec 4;116(23):2702-8.
141. Matsumura Y, Elliott PM, Virdee MS *et al.* Left ventricular diastolic function assessed using Doppler tissue imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relation to symptoms and exercise capacity. ***Heart*** 2002;87:247–251.
142. Matsumoto AY, Arteaga E, Ianni B *et al.* Relationships among exercise capacity, hypertrophy and left ventricular diastolic function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. ***Am. Heart J.*** 2005 Jul;150(1):144-9.
143. Al Jaroudi WA, Desai MY, Alraies MC *et al.* Relationship between baseline resting diastolic function and exercise capacity in patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing treadmill stress echocardiography: a cohort study, ***BMJ Open*** 2012 Dec 12;2(6).
144. Re F, Zachara E, Avella Aa *et al.* Dissecting functional impairment in hypertrophic cardiomyopathy by dynamic assessment of diastolic reserve and outflow obstruction : A combined cardiopulmonary-echocardiographic study. ***Int J Cardiol.*** 2017 Jan 15;227:743-750.
145. Sachdev V, Shizukuda Y, Brenneman CL *et al.* Left atrial volumetric remodeling is predictive of functional capacity in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. ***Am Heart J.*** 2005 Apr;149(4):730-6.
146. Briguori C, Betocchi S, Romano M *et al.* Exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy depends on left ventricular diastolic function. ***Am J Cardiol*** 1999;84:309-15.
147. Losi MA, Betocchi S, Barbati G *et al.* Pronostic significance of left atrial volume dilatation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. ***J Am Soc Echocardiogr.*** 2009 Jan;22(1):76-81.
148. Dernellis JM, Stefanadis CI, Zacharoulis AA *et al.* Left atrial mechanical adaptation to long-standing hemodynamic loads based on pressure-volume relations. ***Am J Cardiol.*** 1998; 81:1138-1143.
149. Rossi A, Gheorghide M, Triposkiadis F *et al.* Left atrium in heart failure with preserved ejection fraction : structure, function and significance. ***Circ Heart Fail.*** 2014 Nov;7(6):1042-9.
150. Paraskevaidis IA, Panou F, Papadopoulos C *et al.* Evaluation of left atrial longitudinal function in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a tissue Doppler imaging and two-dimensional strain study. ***Heart.*** 2009 Mar;95(6):483-9.

151. Eshoo S, Semsarian C, Ross DL *et al.* Comparison of left atrial phasic function in hypertrophic cardiomyopathy versus systemic hypertension using strain rate imaging. ***Am J Cardiol.*** 2011 Jan 15;107(2):290-6.
152. Santos AB, Roca GQ, Claggett B *et al.* Prognostic relevance of left atrial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. ***Circ Heart Fail.*** 2016 Apr;9(4):e002763.
153. Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY *et al.* Prognostic utility and clinical significance of cardiac mechanics in heart failure with preserved ejection fraction: importance of left atrial strain. ***Circ Cardiovasc Imaging.*** 2016 Mar;9.
154. Roşca M, Popescu BA, Beladan CC *et al.* Left atrial dysfunction as a correlate of heart failure symptoms in hypertrophic cardiomyopathy. ***J Am Soc Echocardiogr.*** 2010 Oct;23(10):1090-8.
155. Jones S, Elliott PM, Sharma S *et al.* Cardiopulmonary responses to exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. ***Heart.*** 1998;80:60–67.
156. Cuda G, Fananapazir L, Zhu W-S *et al.* Skeletal muscle expression and abnormal function of  $\beta$  myosin in hypertrophic cardiomyopathy. ***J Clin Invest*** 1993;91:2861–2865.
157. Frenneaux MP, Counihan PJ, Caforio AL *et al.* Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. ***Circulation*** 1990;82:1995–2002.
158. Counihan PJ, Frenneaux MP, Webb DJ *et al.* Abnormal vascular responses to supine exercise in hypertrophic cardiomyopathy. ***Circulation*** 1991;84:686–96.
159. Douglas PS. The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. ***J Am Coll Cardiol*** 2003 Oct 1;42(7):1206-7.
160. Hammoudi N, Achkar M, Laveau F *et al.* Left atrial volume predicts abnormal exercise left ventricular filling pressure. ***Eur J Heart Fail*** 2014 Oct;16(10):1089-95.
161. Jellis CL, Klein AL. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Do You Know Your Left Atrial Strain? ***Circ Cardiovasc Imaging.*** 2016;9.
162. Kurt M, Wang J, Torre-Amione G, Nagueh SF. Left atrial function in diastolic heart failure. ***Circ Cardiovasc Imaging.*** 2009;2:10–15.
163. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B *et al.* Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus non failing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. ***J Am Coll Cardiol.*** 2007;49:198–207.
164. Obokata M, Negishi K, Kurosawa K *et al.* Incremental diagnostic value of la strain with leg lifts in heart failure with preserved ejection fraction. ***JACC Cardiovasc Imaging.*** 2013;6:749–758.
165. Wakami K, Ohte N, Asada K *et al.* Correlation between left ventricular end-diastolic pressure and peak left atrial wall strain during left ventricular systole. ***J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.*** 2009;22:847–851.
166. Cameli M, Lisi M, Righini FM *et al.* Usefulness of atrial deformation analysis to predict left atrial fibrosis and endocardial thickness in patients undergoing mitral valve operations for severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. ***Am J Cardiol.*** 2013;111:595–601.
167. Hoit BD, Shao Y, Gabel M *et al.* Left atrial systolic and diastolic function after cessation of pacing in tachycardia-induced heart failure. ***Am J Physiol.*** 1997;273:H921-927.
168. Gasparovic H, Cikes M, Kopjar T *et al.* Atrial apoptosis and fibrosis adversely affect atrial conduit, reservoir and contractile functions. ***Interact Cardiovasc Thorac Surg.*** 2014;19:223–230; discussion 230.



169. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults : an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**. 2015 Mar;16(3):233-70.
170. Guazzi M, Adams V, Conraads V *et al.* Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. **Circulation** 2012 Oct 30;126(18):2261-74.
171. Efthimiadis GK, Giannakoulas G, Parcharidou DG *et al.* Chronotropic incompetence and its relation to exercise intolerance in hypertrophic cardiomyopathy. **Int J Cardiol** 2011 Dec 1;153(2):179-84.
172. Gilligan DM, Chan WL, Sbarouni E *et al.* Autonomic function in hypertrophic cardiomyopathy. **Br Heart J**, 1993, pp. 525-529.
173. Cameli M, Mandoli GE, Mondillo S. Left atrium: the last bulwark before overt heart failure. **Heart Fail Rev** 2017 Jan;22(1):123-131

**Titre : Intérêt du strain atrial gauche pour prédire l'intolérance à l'effort des patients atteints d'une cardiomyopathie hypertrophique.**

**Résumé :**

**Introduction :** L'intolérance à l'effort est fréquemment observée au cours de la cardiomyopathie hypertrophique (CMH). Le pic de strain longitudinal de l'oreillette gauche au repos (OG $\epsilon$ ) a montré un intérêt pour prédire la capacité d'effort dans d'autres phénotypes d'insuffisance cardiaque. Notre but était d'évaluer le OG $\epsilon$  au cours de la CMH.

**Matériels et Méthodes :** 36 patients ont été prospectivement inclus et ont bénéficié d'une échocardiographie d'effort couplée à une épreuve cardio-respiratoire. La capacité d'effort a été assimilée à la consommation d'O<sub>2</sub> au pic de l'effort (pic de VO<sub>2</sub>). Le OG $\epsilon$  a été mesuré depuis les vues apicales 4 et 2 cavités. 17 sujets sains, appareillés sur l'âge et le sexe, ont servi de témoins.

**Résultats :** la capacité d'effort des patients CMH était altérée par rapport aux témoins (pic de VO<sub>2</sub> = 21.3 [16.6-27.9] vs 31.6 [26.9-37.7] mL/min/kg [p = 0.0004]). Le OG $\epsilon$  était aussi plus bas dans le premier groupe (18.4% [14.5-25.5] et 39.7% [33.6-41.7] respectivement [p < 0.0001]). La corrélation entre pic de VO<sub>2</sub> et OG $\epsilon$  était forte ( $\rho$  = 0.578, p = 0.0002). Après régression multiple, le OG $\epsilon$  était indépendamment associé au pic de VO<sub>2</sub>. Le OG $\epsilon$  a une sensibilité de 100% et une spécificité de 74% pour détecter les patients les plus graves (quartile inférieur de pic de VO<sub>2</sub>) de notre cohorte ; aire sous la courbe = 0.893, p < 0.0001.

**Conclusion :** Le OG $\epsilon$  est un biomarqueur fiable de l'intolérance à l'effort dans la CMH.

**Mots clés :** Cardiomyopathie hypertrophique, Strain atrial gauche, Fonction atriale gauche, Insuffisance cardiaque, Echocardiographie d'effort, Epreuve cardio-respiratoire.

**Title : Value of left atrial strain to predict exercise intolerance among patients with hypertrophic cardiomyopathy.**

**Abstract :**

**Background :** Exercise intolerance is frequently observed in hypertrophic cardiomyopathy (HCM). Left atrial peak longitudinal strain at rest (LA $\epsilon$ ) showed interest in predicting exercise capacity in other phenotypes of heart failure. Our aim was to assess LA $\epsilon$  in HCM.

**Materials and Methods :** 36 patients were prospectively included and underwent an exercise echocardiography coupled with a simultaneous cardio-pulmonary test. Exercise capacity was assessed by the O<sub>2</sub> consumption at peak exercise (peak VO<sub>2</sub>). LA $\epsilon$  was measured from apical 4 and 2-chambers views. 17 age- and sex-matched healthy subjects were included as control group.

**Results :** HCM patients' exercise capacity was impaired compared to controls (peak VO<sub>2</sub> = 21.3 [16.6-27.9] vs 31.6 [26.9-37.7] mL/min/kg [p = 0.0004]). LA $\epsilon$  was also lower in HCM than controls (18.4% [14.5-25.5] vs 39.7% [33.6-41.7] respectively [p < 0.0001]). Correlation between LA $\epsilon$  and peak VO<sub>2</sub> was strong ( $\rho$  = 0.578, p = 0.0002). In multiple regression analysis, LA $\epsilon$  remained independently associated with peak VO<sub>2</sub>. LA $\epsilon$  showed a 100% sensibility and a 74% specificity to detect the most severe patients (lower peak VO<sub>2</sub> quartile) of our cohort ; (Area under curve = 0.893, p < 0.0001).

**Conclusion :** LA $\epsilon$  appears as a reliable biomarker of exercise intolerance in HCM.

**Keywords :** Hypertrophic cardiomyopathy, Left atrial strain, Left atrial function, Heart failure, Exercise echocardiography, Cardio-pulmonary test

Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'Ecole de Médecine  
75270 Paris cedex 06