

UNIVERSITÉ DE LILLE

UFR3S-MÉDECINE

Année : 2026

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Impact de la réadaptation cardiaque chez des patients
porteurs d'une cardiomyopathie hypertrophique
obstructive traités par MAVACAMTEN.**

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 2026
à 16h au *Pôle Formation*
par Margaux RIMBAUD

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas LAMBLIN

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Pascal DE GROOTE

Madame le Docteur Helene RIDON

Monsieur le Docteur Clément DUCHEINE

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Marie DELOBELLE

AVERTISSEMENT

L'université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

ABREVIATIONS

AHA : American Heart Association

ATP : Adénosine Tri Phosphate

CJP : Critère de Jugement Principal

CMH : Cardiomyopathie Hypertrophique

CMHO : Cardiomyopathie Hypertrophique Obstructive

DAI : Défibrillateur Automatique Implantable

ECG : Électrocardiogramme

EFX : Épreuve d'Effort Métabolique

ESC : European Society of Cardiology

ETT : Échographie Trans Thoracique

FEVG : Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LVOTO : Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche

NYHA : New York Heart Association

QR : Quotient respiratoire

RC : Réadaptation cardiaque

SAM : Mouvement systolique antérieur

SV1 : Premier seuil ventilatoire

VG : Ventricule Gauche

VO2 : Débit de consommation d'oxygène en O₂

TABLE DES MATIERES

AVERTISSEMENT.....	2
REMERCIERMENTS	Erreur ! Signet non défini.
ABREVIATIONS	3
INTRODUCTION.....	6
I. Définition et épidémiologie de la CMH	6
II. Diagnostic de la CMH.....	7
III. Physiopathologie de la CMH sarcomérique	8
IV. Évolution naturelle et complications de la CMH	9
A. Insuffisance cardiaque diastolique et systolique	9
B. Fibrillation atriale	9
C. Mort subite	10
D. L'obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche	10
V. Le MAVACAMTEN	14
A. Physiopathologie et effet du traitement	14
B. Utilisation en pratique	15
VI. Réadaptation et cardiomyopathie hypertrophique.....	16
A. Physiologie de l'effort	16
B. Activité physique et CMH	18
C. Réadaptation cardiaque	21
D. Réadaptation cardiaque et CMH	22
VII. Objectifs.....	24
MATERIEL ET METHODES.....	25
I. Population de l'étude.....	25
II. Critères d'inclusion	25
III. Critères de non-inclusion.....	26
IV. Critères d'exclusion	26
V. Critères de jugement	27
A. Principal.....	27
B. Secondaires.....	27
VI. Différents temps de l'étude.....	28
VII. Recueil des données	28
A. Données cliniques	29
B. Données biologiques	29
C. Échographie transthoracique.....	29

D. Imagerie par résonnance magnétique cardiaque	30
E. Épreuve d'effort métabolique.....	30
F. Rééducation cardiovasculaire	31
G. Qualité de vie.....	33
VIII. Analyse statistique.....	35
RESULTATS.....	37
I. Description de la population	37
A. Schéma de l'étude	37
B. Caractéristiques des patients	39
II. Suivi des patients	44
A. Critère de jugement principal.....	44
B. Critères de jugement secondaires.....	46
DISCUSSION.....	54
I. Population de l'étude	54
II. Principaux résultats	56
A. Paramètres au pic (VO ₂ et % de la théorique).....	56
B. Paramètres au premier seuil ventilatoire	58
C. Qualité de vie.....	60
D. Complications et sécurité	60
E. Effet du MAVACAMTEN.....	61
III. Limites de l'étude.....	62
VI. Perspectives.....	63
CONCLUSION	64
REFERENCES.....	65
ANNEXES.....	70

INTRODUCTION

I. Définition et épidémiologie de la CMH

La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est une maladie rare (prévalence comprise entre 1/200 et 1/500) (1) définie comme la présence d'une augmentation de l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche (avec ou sans hypertrophie du ventricule droit) ou d'une augmentation de la masse ventriculaire ne pouvant être expliquée uniquement par les conditions de charge anormales. (2)

Cette définition regroupe de nombreuses étiologies. Premièrement, la CMH sarcomérique, résultant d'une mutation d'un gène du sarcomère, retrouvée dans 40 à 60 % des cas, de transmission le plus souvent autosomique dominante. Les mutations principalement retrouvées sont MYBPC3 (codant pour la protéine C intracardiaque), MYH7 (codant pour la chaîne lourde bêta de la myosine), plus rarement TNNT2 (codant pour la troponine T), TNNI3 (codant pour la troponine I), TPM1 et MYL3. (3) On retrouve aussi les CMH idiopathiques regroupant environ 30 % des cas, puis un groupe hétérogène (5 à 10 %) intégrant des maladies de surcharge, des maladies infiltratives, des maladies neuromusculaires, des cardiopathies endocriniennes ou secondaires à un traitement.

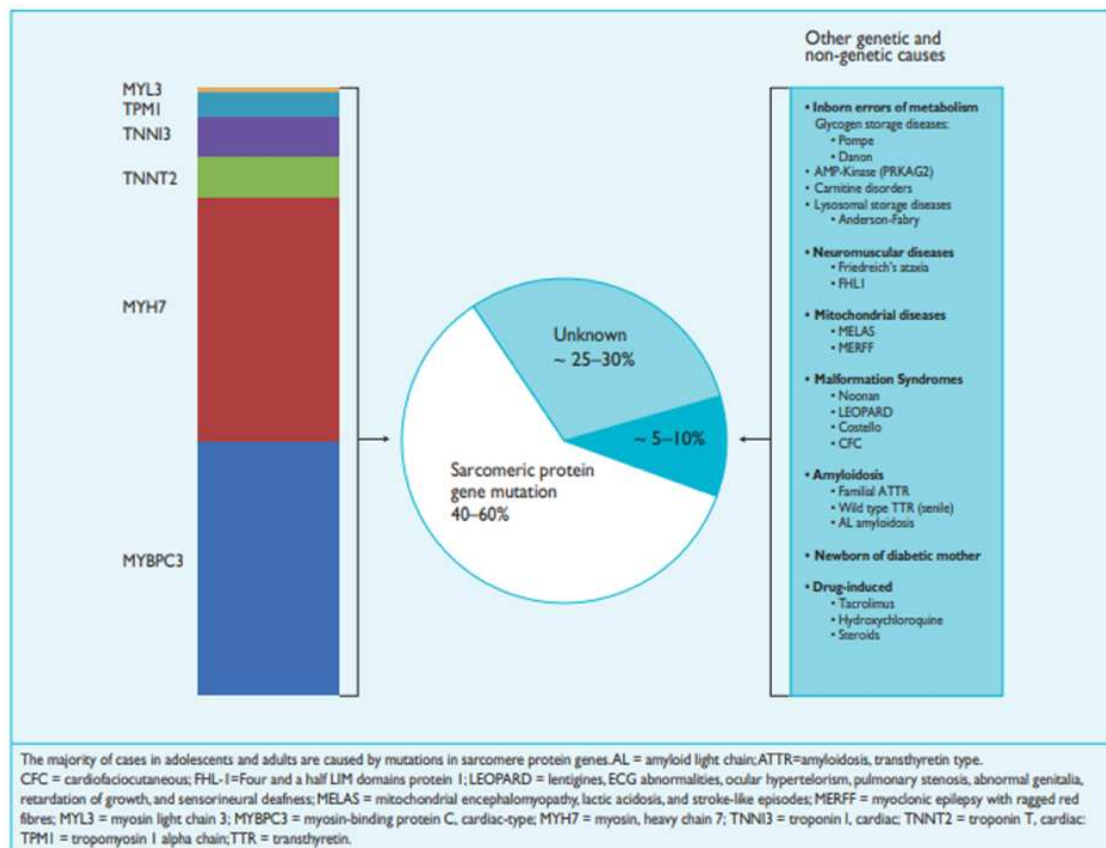


Figure 1 : Étiologies de la CMH, d'après les recommandations de l'ESC de 2014.
(2)

II. Diagnostic de la CMH

Le diagnostic repose sur des critères échographiques avec une épaisseur maximale des parois myocardiques supérieure ou égale à 15 mm si le cas est sporadique, ou 13 mm en présence d'un contexte familial.

La localisation septale asymétrique de cette hypertrophie et l'anomalie de l'appareil valvulaire et sous valvulaire mitral sont les plus évocatrices d'une origine sarcomérique. Toutefois les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) de 2014 (2) ont étendu le champ des CMH à différentes localisations (septale, apicale, concentrique).

La différenciation étiologique repose sur un faisceau d'arguments incluant l'examen clinique, l'enquête familiale, l'électrocardiogramme (ECG), un Holter ECG de 24h, des analyses sanguines, la génétique et une imagerie multimodale (notamment l'IRM myocardique). (3–5)

III. Physiopathologie de la CMH sarcomérique

Les mutations pathogènes codant pour des protéines du sarcomère, notamment MYH7 et MYBPC3, entraînent une altération de la structure et de la fonction contractile des cardiomyocytes. Ces mutations augmentent la sensibilité des myofilaments au calcium et modifient la dynamique actine–myosine, provoquant une hypercontractilité et une inefficacité énergétique. Ce déséquilibre énergétique favorise l'hypertrophie cellulaire et l'activation de voies de signalisation pro-hypertrophiques (par exemple MAPK, NFAT) et pro-fibrosantes. (6–8)

Il existe aussi des anomalies du calcium intracellulaire entraînant une augmentation du calcium diastolique pouvant alors se traduire chez les patients par une dysfonction diastolique. (7)

Au niveau tissulaire, l'hypertrophie des cardiomyocytes, leur désorganisation et la fibrose interstitielle renforcent la rigidité ventriculaire, perturbent la conduction électrique et constituent un substrat pour des arythmies ventriculaires. (8,9) S'y ajoute une atteinte microvasculaire, avec des trajets intramyocardiques d'artérioles coronaires associés à des anomalies de leurs parois, conduisant à de l'ischémie myocardique. (9)

Tout ceci peut se traduire sur le plan phénotypique par une hypertrophie myocardique, une dysfonction diastolique, des troubles du rythme, une obstruction et une insuffisance cardiaque.

IV. Évolution naturelle et complications de la CMH

Bien que la mortalité de la CMH soit assez faible (en moyenne 0.5%/an), cette population de patients est à risque de différentes complications. (10)

A. Insuffisance cardiaque diastolique et systolique

La dysfonction diastolique est le mécanisme principal des symptômes d'insuffisance cardiaque et d'intolérance à l'effort présentés par les patients. Cette altération du remplissage ventriculaire gauche est secondaire à la rigidité ventriculaire résultant de l'hypertrophie et de la fibrose myocardique. L'augmentation des pressions télédiastoliques du ventricule gauche entraîne alors une dyspnée d'effort, une intolérance à l'effort et des signes d'insuffisance cardiaque gauche.

L'insuffisance cardiaque systolique correspond à une phase évolutive impactant négativement le pronostic. Elle est associée à un risque augmenté d'arythmie ventriculaire et de mort subite. (6)

B. Fibrillation atriale

La fibrillation atriale est l'arythmie la plus fréquente dans cette population. Elle est en lien avec la dilatation et le remodelage de l'oreillette gauche secondaire à la dysfonction diastolique et à l'élévation des pressions télédiastoliques. Elle peut aussi être provoquée par une insuffisance mitrale mixte (fonctionnelle et organique par atteinte de l'appareil sous valvulaire). La perte de la systole atriale essentielle au remplissage ventriculaire est le plus souvent mal tolérée sur le plan fonctionnel et parfois hémodynamique. La FA entraîne une augmentation du risque thromboembolique, des symptômes et de la mortalité. (11)

C. Mort subite

La mort subite est la complication la plus redoutée, la CMH est une des premières causes de mort subite chez le sujet jeune et l'athlète de moins de 35 ans. Elle est retrouvée comme causale dans 6 à 36% des cas selon les séries. (12) Elle est due à des troubles du rythme ventriculaire principalement en lien avec la fibrose myocardique, l'ischémie et la désorganisation des fibres myocardiques.

Un score de risque rythmique a été établi par l'ESC, le HCM Risk-SCD (2,13), évaluant la probabilité de troubles du rythme ventriculaires graves à 5 ans. Il reprend les principaux facteurs de risque de mort subite identifiés, tel que les antécédents personnels ou familiaux de syncopes inexpliquées, l'épaisseur maximale des parois, des épisodes de tachycardies ventriculaires lors d'holter ECG, la valeur maximale du gradient d'obstruction. La présence de fibrose myocardique n'est actuellement pas prise en compte dans ce score mais est reconnue dans les recommandations américaines et européennes comme un facteur de risque à considérer, notamment si supérieure à 15 %, ainsi que l'altération de la FEVG < 50 %. (3,6)

L'implantation d'un DAI en prévention primaire est généralement retenue pour un score de risque supérieur à 6%, et elle doit être discutée à partir de 4%.

D. L'obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche

L'obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (LVOTO) est présente chez une proportion significative des patients porteurs d'une CMH (environ 70 % selon les séries) (14), principalement due à un mouvement systolique antérieur (SAM) de la valve mitrale. Elle peut aussi être médio-ventriculaire en lien avec une hypertrophie des muscles papillaires ainsi qu'une fonction ventriculaire hyperkinétique avec oblitération systolique de la cavité. (9)

Cette obstruction est dynamique, sensible aux conditions de charge et à la contractilité. Le gradient peut donc varier en fonction de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, de la volémie, de l'activité physique et des traitements. (15)

Elle est considérée comme significative si son gradient maximal est $\geq 30\text{mmHg}$ (au repos ou au Valsalva), mais l'indication d'un traitement n'est retenue que si le gradient maximal est $\geq 50\text{mmHg}$. (6)

Cliniquement, cette obstruction peut se traduire à l'effort par des douleurs thoraciques, une dyspnée, des syncopes et une diminution des capacités fonctionnelles.

L'initiation d'un traitement de l'obstruction ne repose pas uniquement sur la valeur du gradient en lui-même mais aussi sur la présence de symptômes. Les dernières recommandations européennes (3) et américaines (6) proposent des algorithmes de prise en charge pour les patients symptomatiques présentant un gradient d'obstruction $\geq 50\text{mmHg}$.

En cas d'obstruction avérée, le traitement de première intention est l'introduction d'un bêtabloquant avec titration jusqu'à la dose maximale tolérée.

En cas de persistance des symptômes, de contre-indication ou d'une intolérance aux bêtabloquants, des inhibiteurs calciques bradycardisants (vérapamil et diltiazem) sont indiqués. Leur fonctionnement repose à la fois sur leur effet inotrope et chronotrope négatifs mais aussi sur la vasodilatation qu'ils peuvent induire. (16)

Si les symptômes persistent, il est recommandé d'ajouter un traitement par disopyramide, inhibiteur des canaux sodiques.

Depuis ces dernières recommandations (3,6), les traitements inhibiteurs de la myosine cardiaque tel que le MAVACAMTEN sont proposés en classe IIb, chez les patients traités par bêtabloquant ou inhibiteurs calciques avec persistance de symptômes.

En cas d'échec, il est possible d'envisager une prise en charge invasive avec réduction septale par alcoolisation ou myectomie selon l'anatomie présentée.

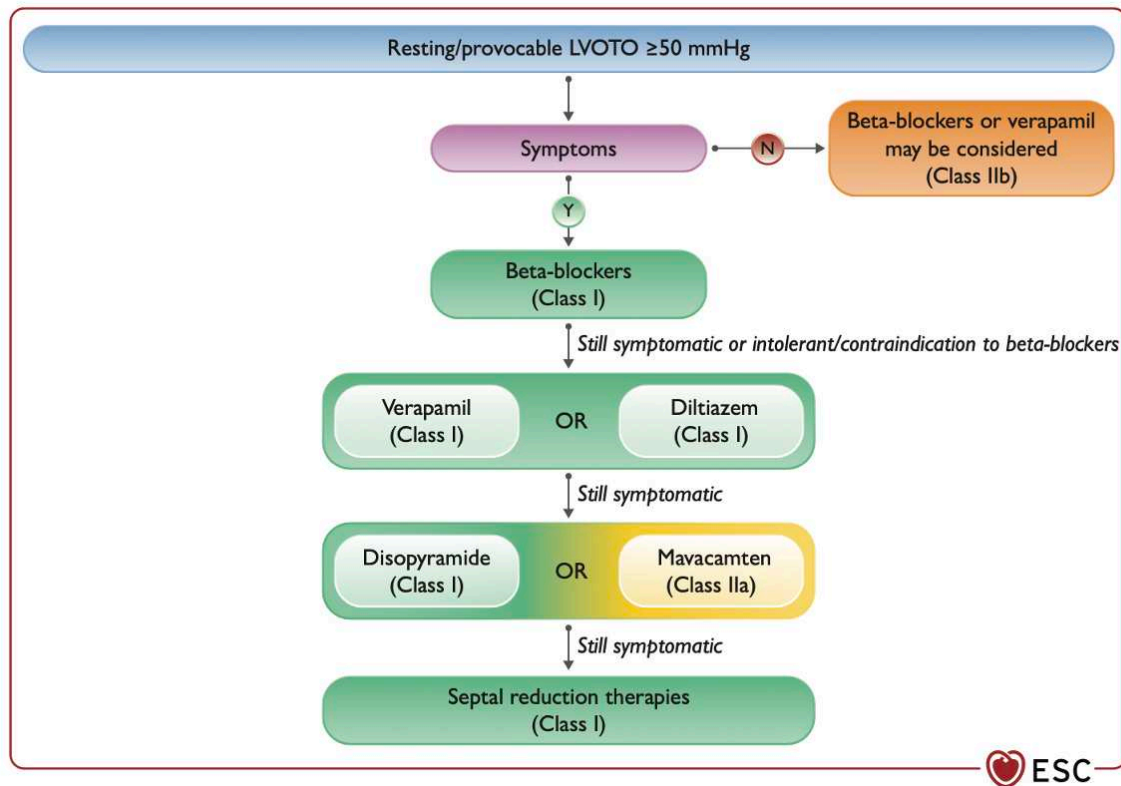


Figure 1 : Algorithme de prise en charge du LVOTO d'après les recommandations de l'ESC 2023. (3)

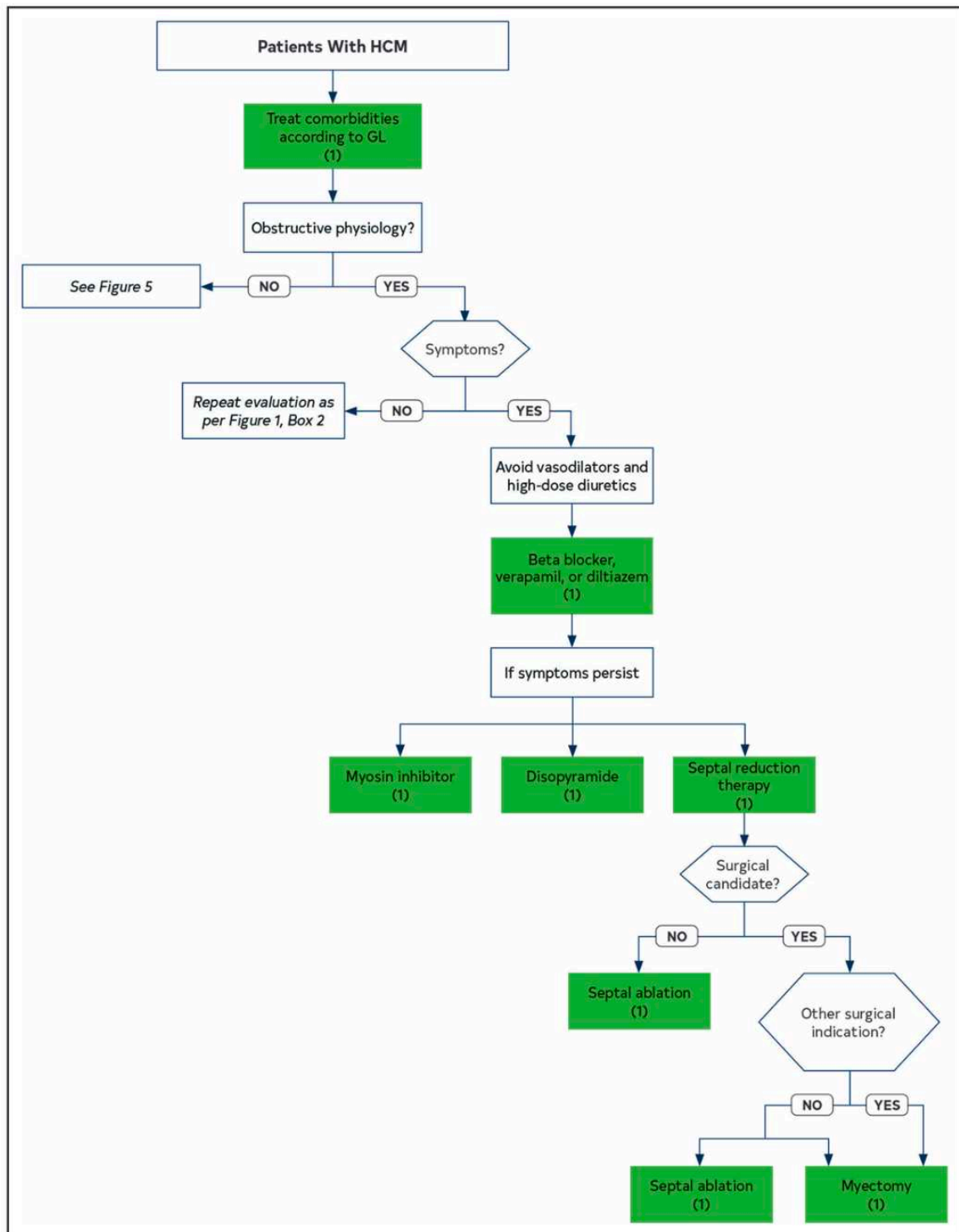


Figure 2 : Algorithme de prise en charge du LVOTO d'après les recommandations de l'AHA 2024. (6)

V. Le MAVACAMTEN

A. Physiopathologie et effet du traitement

Le MAVACAMTEN est un inhibiteur de la myosine cardiaque, premier traitement d'une nouvelle classe thérapeutique, ayant pour objectif de limiter l'hypercontractilité cardiaque. Il agit en inhibant l'ATPase de la myosine à l'origine de la formation excessive des ponts myosine-actine. La contraction du muscle cardiaque est due au raccourcissement du sarcomère, à la suite du glissement de l'actine sur la myosine, permis grâce à la formation des ponts entre ces deux éléments.

La diminution de la contractilité permet de réduire l'obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche et les pressions de remplissage ventriculaire gauche. (17)

L'une des principales études ayant mené à l'utilisation du MAVACAMTEN est EXPLORER-HCM (18) publiée en 2020. C'est une étude multicentrique, en double aveugle, de phase III, comparant deux groupes (MAVACAMTEN versus placebo) de patients symptomatiques porteurs d'une CMH obstructive avec un gradient > 50mmHg sous traitement médical optimal. Le critère de jugement principal composite (CJP) est une amélioration de la $VO_{2max} \geq 3$ ml/kg/min ou de 1,5 ml/kg/min associé à une réduction de la classe NYHA. Au terme de l'étude, 36,6 % ont répondu au CJP contre 17,2 % dans le groupe contrôle, dont 20,3% répondant aux 2 critères, 23,6% présentaient une amélioration de la $VO_{2max} \geq 3$ ml/kg/min et 33,3% répondaient à la seconde partie du CJP.

On retrouve aussi une diminution significative du gradient d'obstruction, une amélioration des scores de qualité de vie et une amélioration de la classe NYHA.

L'étude VALOR-CHM objective une diminution du recours à la réduction septale par amélioration des symptômes chez les patients traités. (19)

Le traitement présente aussi un effet sur le remodelage cardiaque avec diminution modérée mais significative de l'épaisseur septale et des parois du ventricule gauche. On retrouve une amélioration de la fonction diastolique par baisse des pressions télédiastoliques du ventricule gauche, ainsi qu'une diminution de la taille de l'OG. (20)

A long terme, l'efficacité, la tolérance et la sécurité du traitement sont maintenues comme le démontre l'étude PIONEER - OLE. (21)

Le MAVACAMTEN est alors apparu dans les recommandations européennes et américaines, ainsi que dans la pratique clinique (figures 2 et 3).

B. Utilisation en pratique

Avant l'introduction du traitement par MAVACAMTEN, la FEVG doit être supérieure à 55%. Dans le cas d'une femme en âge de procréer, un test de grossesse négatif est nécessaire. Enfin, un génotypage du cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) doit être réalisé, certains patients étant métaboliseurs lents sont exposés à un risque accru de dysfonction systolique.

L'initiation du traitement nécessite une titration avec une évaluation précoce de la réponse clinique et échographique initialement toutes les 4 semaines. (22)

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont une altération de la FEVG réversible à l'arrêt du traitement, des syncopes, et une dyspnée.

VI. Réadaptation et cardiomyopathie hypertrophique

A. Physiologie de l'effort

La physiologie de l'effort repose sur l'ensemble des mécanismes permettant la production de l'énergie nécessaire à la contraction musculaire et l'adaptation des systèmes cardiovasculaires, respiratoires et musculaires.

Lors d'un exercice physique, la resynthèse de l'adénosine triphosphate (ATP), indispensable à l'activité musculaire, est assurée par trois filières énergétiques complémentaires : aérobie, anaérobie alactique et anaérobie lactique. (23)

Le métabolisme aérobie est basé sur l'oxydation des substrats énergétiques (acides gras, glycogène et glucose) en présence d'oxygène au sein de la mitochondrie, permettant la resynthèse de l'ATP. Il constitue la principale source d'énergie lors des efforts prolongés d'intensité modérée.

Afin d'augmenter l'apport d'oxygène aux muscles actifs, l'exercice s'accompagne d'adaptations cardiovasculaires par élévation du débit cardiaque, grâce à l'augmentation de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique, et d'une redistribution du débit sanguin au profit des territoires musculaires. Ces adaptations sont en lien avec la sécrétion de catécholamines (adrénaline et noradrénaline) de manière variable, selon l'intensité de l'effort et le métabolisme majoritaire utilisé. Le risque rythmique est alors lui aussi majoré du fait de cette sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline. Elles augmentent après le premier seuil ventilatoire, le connaître permet donc de guider les patients dans leur pratique d'activité physique en limitant le risque rythmique.

Il existe aussi une adaptation respiratoire par augmentation de la ventilation minute, pour assurer les échanges gazeux et le maintien de l'équilibre acido-basique. Enfin, au niveau musculaire l'extraction périphérique de l'oxygène est optimisée grâce à l'augmentation du débit sanguin local et aux propriétés oxydatives des fibres musculaires.

Toutes ces adaptations conditionnent la capacité fonctionnelle à l'effort, classiquement évaluée lors d'une épreuve d'effort métabolique (EFX) avec mesure des échanges gazeux, permettant d'obtenir plusieurs paramètres :

- Le pic de VO_2 : ou consommation maximale d' O_2 au pic de l'effort est le reflet des capacités fonctionnelles maximales mais aussi de l'adaptation globale à l'effort. En cardiologie, il a une valeur pronostique dans l'insuffisance cardiaque, mais permet aussi d'évaluer la tolérance globale à l'effort des patients, et l'impact de thérapeutiques. (23,24)
- Le pic de VO_2 par rapport à la théorique correspond au rapport entre le pic de VO_2 mesuré et la valeur prédite pour un individu de même âge, sexe, taille et poids selon des équations de référence. Il permet d'apprécier le degré d'altération de la capacité fonctionnelle en tenant compte des caractéristiques individuelles du patient.
- Le premier seuil ventilatoire, ou seuil aérobie, correspond au moment où l'organisme est en incapacité de produire l'énergie nécessaire à l'effort par le seul métabolisme aérobie. Sa précocité témoigne d'un déconditionnement périphérique et d'une participation du métabolisme anaérobie précoce. Il est un indice important sur la qualité de vie des patients, et notamment sur l'évaluation des efforts réalisables sans dyspnée, fatigue ou douleur musculaire.

L'entraînement à l'effort permet de retarder l'apparition du SV1, donc d'améliorer la qualité de vie des patients pouvant réaliser des efforts plus intenses et plus longs sans symptômes.

- Le quotient respiratoire (QR), correspond au rapport entre la production de dioxyde de carbone (VCO_2) et la consommation d'oxygène (VO_2). Il constitue un marqueur de l'intensité de l'effort et permet d'apprécier le caractère maximal ou non de l'exercice réalisé, un $QR \geq 1,10$ étant généralement considéré comme un critère d'effort maximal.

B. Activité physique et CMH

Les patients porteurs d'une cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHO) peuvent présenter une intolérance à l'effort, due à une inadéquation entre l'augmentation des besoins physiologiques à l'effort et les capacités cardiovasculaires. (25) En effet, l'augmentation du débit cardiaque est limitée par l'altération du remplissage diastolique, due à la rigidité ventriculaire gauche et l'insuffisance chronotrope liée aux traitements bradycardisants prescrits. Cette dysfonction diastolique augmente les pressions gauches et provoque la dyspnée d'effort.

De plus, l'augmentation de la contractilité cardiaque à l'effort et la diminution des résistances périphériques peuvent augmenter le LVOTO, pouvant s'accompagner d'une réduction du volume d'éjection systolique, de douleurs thoraciques liées à un déséquilibre entre les apports et les besoins en oxygène du myocarde, ainsi que de lipothymie ou syncope d'effort. (26)

L'activité physique chez les patients porteurs de CMH était limitée voire totalement contre-indiquée jusqu'à récemment, principalement du fait du risque de mort subite.

Cependant, ce risque durant l'exercice semble être moins important qu'estimé antérieurement. (27) La CMH était anciennement reconnue comme la première cause de mort subite chez l'athlète jeune. (28) De nouvelles cohortes remettent en question ce point. (29,30)

Des données précliniques et cliniques suggèrent que l'exercice physique d'intensité modérée pourrait être bénéfique et sûr chez les patients atteints de CMH. (31–33)

En effet, une étude de cohorte publiée en 2021, interrogeant 7 666 patients porteurs d'une CMH sur leur activité physique par un auto-questionnaire, montre une diminution significative de la mortalité toute cause, parallèlement à l'augmentation de l'activité physique chez ces patients durant la période de suivi de 5 ans. (34)

De plus, il ne semble pas exister d'augmentation des événements rythmiques (décès, arrêt cardiaque, syncope ou choc par DAI) chez les patients pratiquant des activités physiques, même intenses (35–37), ni de progression de la maladie (38,39).

Comme pour la population générale, il existe une amélioration des capacités fonctionnelles des patients atteints d'une CMH et ceci sans augmentation des événements rythmiques. (40)

L'ensemble de ces éléments a conduit à des recommandations plus permissives au sujet de l'activité physique. En effet, l'ESC (3) recommande l'activité physique d'intensité faible à modérée chez tous les patients porteurs de cardiopathie (Ic). L'activité physique intense, voire de compétition, peut être envisagée (IIa) chez les patients à génotype positif et phénotype négatif, ou pour les patients à phénotype positif mais asymptomatiques en l'absence de LVOTO ou d'arythmie ventriculaire induite à l'effort. Ces recommandations sont similaires à celles de l'AHA (figure 5).

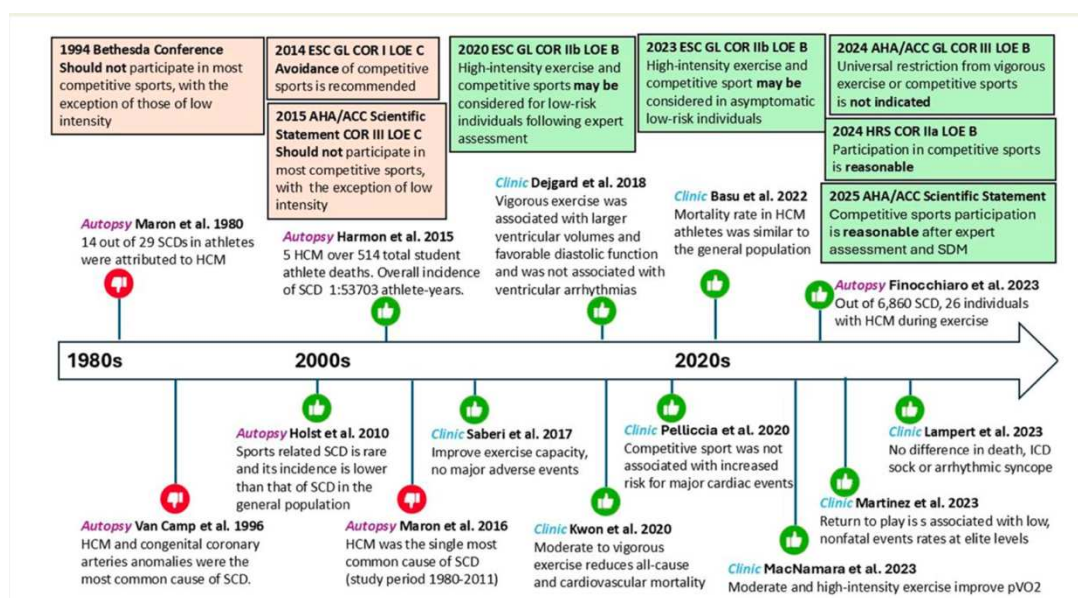


Figure 4 : Frise chronologique de l'évolution dans les recommandations de l'activité physique dans la CMH. (31)

Recommendations for Recreational Physical Activity and Competitive Sports Referenced studies that support the recommendations are summarized in the Online Data Supplement.		
COR	LOE	Recommendations
1	B-R	1. For patients with HCM, mild- to moderate-intensity recreational exercise is beneficial to improve cardiorespiratory fitness, physical functioning, and quality of life, and for overall health in keeping with physical activity guidelines for the general population. ¹⁻³
1	C-EO	2. For athletes with HCM, a comprehensive evaluation and shared decision-making about sports participation with an expert professional is recommended. ⁴
2a	B-NR	3. In individuals who are genotype-positive, phenotype-negative for HCM, participation in competitive sports of any intensity is reasonable. ^{5,6}
2a	B-NR	4. For patients with HCM, participation in vigorous* recreational activities is reasonable after an annual comprehensive evaluation and shared decision-making with an expert professional who balances potential benefits and risks, with this process being repeated annually. ^{4,5,7,8}
2b	B-NR	5. For patients with HCM who are capable of a high level of physical performance, participation in competitive sports† may be considered after review by an expert provider with experience managing athletes with HCM who conducts an annual comprehensive evaluation and shared decision-making that balances potential benefits and risks. ^{5,9-14}
3: No benefit	B-NR	6. For most patients with HCM, universal restriction from vigorous physical activity or competitive sports is not indicated. ^{5,11-13}
3: Harm	C-EO	7. In patients with HCM, ICD placement for the sole purpose of participation in competitive sports should not be performed. ¹⁰

HCM		
High-intensity exercise and competitive sport should be considered in genotype-positive/phenotype-negative individuals who seek to do so. ^{11,12,14}	IIa	C
High-intensity exercise and competitive sport may be considered in asymptomatic low-risk ^c individuals with morphologically mild hypertrophic cardiomyopathy in the absence of resting or inducible left ventricular outflow obstruction and exercise-induced complex ventricular arrhythmias. ^{11,107,111,113,1125,1126}	IIb	B
High-intensity exercise, including competitive sport, is not recommended in high-risk individuals and in individuals with left ventricular outflow tract obstruction and exercise-induced complex ventricular arrhythmias.	III	C
All cardiomyopathies		
Regular low- to moderate-intensity exercise is recommended in all able individuals with cardiomyopathy.	I	C

Figure 5 : recommandations de l'AHA 2024 (gauche) et ESC 2023 (droite) au sujet de l'activité physique. (3,6)

C. Réadaptation cardiaque

La réadaptation cardiaque (RC) consiste en une prise en charge multidisciplinaire comprenant des programmes structurés et personnalisés d'exercices physiques et d'éducation thérapeutique, des conseils diététiques, du soutien psychosocial, l'ajustement du traitement médical et le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires. (41)

C'est une composante essentielle de la prise en charge globale des patients insuffisants cardiaques.

Il a été montré que l'exercice physique contrôlé améliore les capacités fonctionnelles, la qualité de vie et peut réduire le risque d'hospitalisation chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. (42,43) En effet, chez les patients avec une fraction d'éjection du ventricule gauche réduite, une réduction de la mortalité de 12% a été observée. (38)

Elle est classée comme une thérapie de niveau IIA selon les recommandations européennes pour la prévention des maladies cardiovasculaires, ainsi que pour la maladie cardiaque ischémique ou l'insuffisance cardiaque. Elle présente également des bénéfices dans l'amélioration de la connaissance de la maladie par le patient, via les programmes d'éducation thérapeutique dédiés. (44) Malgré ces bénéfices démontrés, elle reste insuffisamment prescrite et accessible.

D. Réadaptation cardiaque et CMH

La plupart des études portant sur la réhabilitation cardiaque ont été menées sur les patients présentant une dysfonction systolique. Des données semblent toutefois montrer un bénéfice chez les patients présentant principalement une dysfonction diastolique. (45)

Historiquement, les patients porteurs de CMH étaient exclus de ces études, car contre indiqués à l'activité physique et donc à la RC. De plus, cette population exposée à des restrictions sur l'activité physique, est plus sédentaire et présente plus de syndrome métabolique (46,47).

Dans ce contexte, la question de programmes de rééducation cardiaque dédiés aux CMH s'est alors posée.

Des données expérimentales et cliniques ont montré que des programmes structurés de RC, centrés sur des exercices d'intensité modérée et supervisés médicalement, pouvaient améliorer de manière significative la capacité fonctionnelle (VO2 max, METs) et la classe fonctionnelle NYHA chez des patients avec CMH symptomatiques ou à risque faible à modéré. (40) Il a aussi été retrouvé une diminution des scores d'anxiété et de dépression (48), sans augmentation notable des événements indésirables majeurs tels que syncopes, arythmies graves ou mort subite. (42,49) Ces données sont confirmées par une méta-analyse récente. (50)

Néanmoins, malgré ces résultats encourageants, la majorité des études disponibles incluent des patients avec CMH non obstructive et à bas risque limitant la généralisation des conclusions aux formes plus sévères ou obstructives. L'utilisation des inhibiteurs de myosine permettant une réduction des LVOTO et une amélioration fonctionnelle pourrait élargir l'accès à la RC dans cette population.

Enfin, bien que certaines études suggèrent que même l'exercice à haute intensité (35) pourrait être sûr chez certains patients sélectionnés, il est essentiel de personnaliser l'activité physique en fonction du patient (comorbidités, symptômes, obstruction sous aortique, mutation). Les données à ce sujet restent encore peu nombreuses avec des effectifs limités. Au vu des bénéfices potentiels de la RC, il semble nécessaire de poursuivre les recherches, notamment dans la population des CMH obstructives, jusqu'alors peu étudiée.

VII. Objectifs

Dans une population de patients atteints d'une forme obstructive de CMH et traités par MAVACAMTEN, le but de notre travail a été d'évaluer l'évolution du pic de VO₂ après RC.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes également intéressés à l'évolution des autres paramètres de l'EFX, l'évolution de la qualité de vie et le recueil des éventuelles complications, ainsi que les effets cliniques et hémodynamiques du MAVACAMTEN.

MATERIEL ET METHODES

I. Population de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle monocentrique. Cette cohorte était constituée de patients porteurs d'une CMHO traitée par MAVACAMTEN, ayant pour certains réalisé un cycle de RC, selon leur souhait. Les patients étaient tous suivis au CHU de Lille, entre mai 2021 et février 2026. Ils ont été inclus via les dossiers médicaux informatisés.

II. Critères d'inclusion

Les patients inclus devaient présenter une CMH initialement obstructive et symptomatique, justifiant l'introduction d'un traitement spécifique de l'obstruction, selon les recommandations actuelles.

L'obstruction était définie par un gradient sous aortique mesuré au repos en échographie transthoracique ≥ 30 mmHg. Le traitement par MAVACAMTEN était débuté en présence d'un gradient sous aortique ≥ 50 mmHg associé à des symptômes, selon la définition des recommandations internationales (3,6).

Nous avons inclus les patients qui avaient bénéficié de la réalisation d'une EFX avant traitement par MAVACAMTEN. Si plusieurs EFX étaient disponibles, seule la plus récente était retenue.

Une bonne réponse au traitement par MAVACAMTEN était définie par une amélioration symptomatique associée à une réduction du LVOTO < 50 mmHg (idéalement < 30 mmHg), sans altération de la fonction systolique ventriculaire gauche.

En cas d'évolution favorable sous traitement par MAVACAMTEN, nous avons proposé à chaque patient la réalisation d'une RC. Les modalités de réalisation du cycle de RC étaient détaillées lors d'un entretien téléphonique ou d'une consultation.

En cas de refus, ou d'impossibilité à effectuer la RC, les patients ont bénéficié uniquement d'une réévaluation de l'EFX après traitement par MAVACAMTEN. La réalisation de l'une ou l'autre de ces alternatives était indispensable à leur inclusion. Ce critère visait à garantir la disponibilité d'une évaluation fonctionnelle objective après instauration du traitement.

III. Critères de non-inclusion

Les patients mineurs et les femmes enceintes n'ont pas été inclus. En cas de données manquantes concernant l'EFX, l'IRM cardiaque ou l'ETT avant traitement par MAVACAMTEN, les patients n'ont pas été inclus.

IV. Critères d'exclusion

Lorsque l'échocardiographie sous traitement par MAVACAMTEN objectivait la persistance d'une obstruction intra VG, les patients étaient exclus. Ceux n'ayant pas souhaité une réévaluation de l'EFX sous traitement par MAVACAMTEN ont également été exclus de la cohorte finale.

V. Critères de jugement

A. Principal

Dans une cohorte de patients porteurs d'une CMHO et traités par MAVACAMTEN, le critère de jugement principal consistait en l'étude de l'évolution du pic de VO₂ après la réalisation d'un cycle de RC, par rapport aux patients n'ayant pas effectué ce programme.

B. Secondaires

Concernant les critères de jugement secondaires, nous avons étudié dans un premier temps l'évolution des autres paramètres métaboliques de l'EFX dans les deux échantillons de patients (groupe RC vs groupe EFX).

Secondairement, nous nous sommes intéressés uniquement aux patients ayant bénéficié d'une RC et à l'évolution de leurs capacités fonctionnelles avant et après la RC.

La qualité de vie, les données de sécurité (complications, évènements indésirables) durant l'ensemble du suivi ont été recueillies et comparée au sein des différents groupes de patients.

Enfin, nous avons analysé l'évolution sous traitement par MAVACAMTEN de différentes données dans la population totale (paramètres cliniques, métaboliques, évolution fonctionnelle sous traitement).

VI. Différents temps de l'étude

Nous avons défini trois temps d'étude pour le recueil des paramètres de l'EFX de notre population. Le premier temps, nommé T0, correspond au bilan initial réalisé pour l'ensemble de la population d'étude avant introduction du MAVACAMTEN.

Le second temps, T1, correspond à l'évaluation après introduction du traitement, lorsque les patients n'étaient plus obstructifs de manière significative. Ce temps correspond soit à la réalisation d'une EFX seule, soit pour le groupe réalisant une RC, à l'EFX avant entrée dans le programme.

Enfin, le troisième temps, T2, correspond à l'EFX après réalisation du programme de RC.

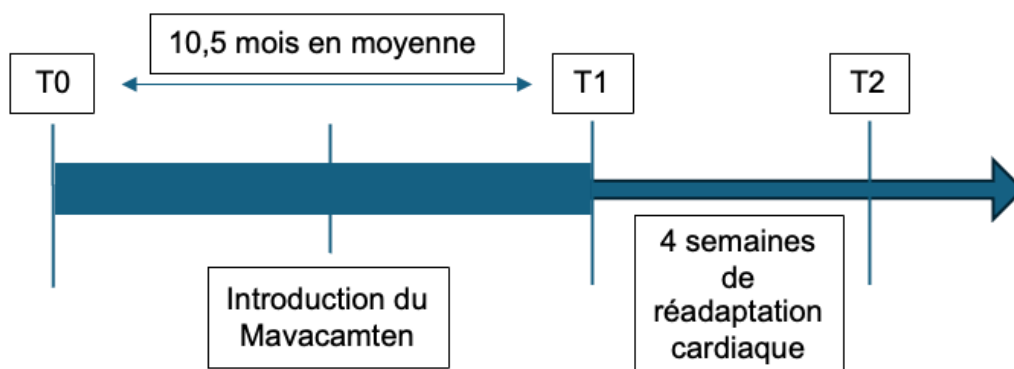


Figure 6 : Frise chronologique des différents temps de l'étude.

VII. Recueil des données

Les données ont été recueillies dans les dossiers médicaux informatisés des patients via le logiciel *Sillage*, utilisé au CHU de Lille.

A. Données cliniques

Pour chaque patient inclus, les données anthropométriques, le traitement médical de l'obstruction (béta-bloquant, inhibiteur calcique bradycardisant, disopyramide, MAVACAMTEN), un antécédent d'alcoolisation septale, le score de risque de mort subite (HCM Risk-SCD score), la présence d'un DAI et la classe NYHA (initiale et après traitement par MAVACAMTEN) ont été recueillis.

B. Données biologiques

Le dosage du Nt-proBNP, de l'hémoglobine et de la créatinine lors du bilan biologique réalisé avant initiation du traitement par MAVACAMTEN étaient collectés, ainsi qu'un second dosage du Nt-pro BNP lors de la réévaluation.

Lorsqu'un bilan génétique avait été réalisé, nous avons détaillé les mutations présentées par les patients.

C. Échographie transthoracique

Les mesures de la FEVG, de l'épaisseur maximale des parois myocardiques, du diamètre de l'oreillette gauche, du gradient d'obstruction et la présence d'un SAM étaient enregistrées lors de l'échographie transthoracique réalisée avant introduction du traitement.

Lors du suivi, des échographies étaient réalisées à intervalles réguliers. Nous avons retenu, pour la mesure du gradient d'obstruction sous aortique post traitement, la valeur de la dernière échographie disponible lors de l'inclusion. Les éventuelles altérations de la FEVG lors du suivi ont été notifiées.

D. Imagerie par résonnance magnétique cardiaque

L'épaisseur maximale des parois en IRM ainsi que la présence de fibrose ont été recueillies.

E. Épreuve d'effort métabolique

Une EFX sur bicyclette ergométrique (ERGO-FIT CARDIOWISE XRCISE MED) avec calibration automatisée des analyseurs de gaz et mesure des volumes échangés en oxygène et dioxyde de carbone cycle par cycle, à l'aide du logiciel VYNTUS CPX était pratiquée avant introduction du traitement. Le délai entre la réalisation de cette EFX et l'introduction du traitement était noté.

Le protocole était triangulaire, avec une charge initiale de 20 Watts durant 2 min puis une incrémentation de 10 Watts par minute. L'épreuve se terminait lorsque les critères de maximalité ou d'arrêt étaient atteints. Par la suite, une phase de surveillance d'une durée minimale de 6 minutes était réalisée. En parallèle, durant toute l'épreuve, la surveillance de l'électrocardiogramme était faite grâce au logiciel GE Healthcare CASE.

Plusieurs paramètres étaient obtenus : la pression artérielle, la présence d'arythmies et l'évolution de la fréquence cardiaque. Le pic de VO_2 , le pourcentage du pic de VO_2 théorique selon la méthode de Wasserman, la pente VE/VCO_2 , la charge maximale en Watts et en METs étaient collectés.

Le premier seuil ventilatoire (SV1) était réévalué et fixé par deux médecins entraînés à l'aide de plusieurs méthodes classiquement utilisées et combinées (la méthode V-slope, la comparaison des courbes VE/VCO_2 et VE/VO_2 et l'augmentation de la $PETCO_2$).

Une seconde épreuve métabolique était réalisée selon la même méthode après traitement si le patient ne bénéficiait pas d'une RC.

Si le patient était inclus dans le programme de RC, il bénéficiait alors d'une EFX à l'entrée et à la sortie du cycle de réadaptation de 4 semaines. Le matériel utilisé, les méthodes de fixation des seuils et les données relevées étaient similaires aux EFX réalisés initialement.

Le protocole d'effort utilisé était différent avec une phase d'échauffement similaire de 2 minutes à 20 W, mais suivi d'incréments par paliers entre 10 et 20 W par minute, fixé en fonction des capacités des patients, leurs symptômes, la gravité de la pathologie et l'importance de la dyspnée, pour un objectif de durée entre 8 et 12 min.

F. Réadaptation cardiovasculaire

- Modalités d'entraînement

Le programme de rééducation d'une durée de 4 semaines était composé de sessions de réentraînement aérobique sur cycloergomètre 3 à 4 fois par semaine associées à des activités gymniques, encadrées par des kinésithérapeutes ou enseignants en activité physique adaptée, avec une surveillance par monitoring cardiaque.

Les sessions de réentraînement aérobique étaient réalisées selon un mode continu, avec un protocole intermédiaire. La puissance était initialement fixée à la charge retrouvée au premier seuil ventilatoire, lors de l'EFX d'entrée dans le programme. Une variation de plus ou moins 10 W par rapport à l'état musculaire périphérique du patient ainsi que les autres tests ayant pu être réalisés pour évaluer le conditionnement musculaire, étaient laissés à l'appréciation des médecins évaluateurs.

Les séances comprenaient un plateau d'effort de 25 minutes, précédé d'une phase d'échauffement d'intensité progressivement croissante de 5 minutes, et suivi d'une phase de récupération d'intensité progressivement décroissante durant 5 minutes, pour une durée totale de 35 minutes. (Figure 7)

Des séances d'intervalles comprenant 5 pics de 1 minute autour de la charge du SV1, en alternance avec des phases de récupération de 4 minutes, pour une durée totale de 33 minutes étaient aussi réalisées. (Figure 8)

En fin de séance, l'évaluation de la pénibilité était réalisée par l'échelle de Borg. Si cette dernière était inférieure à 4/10, l'augmentation de l'intensité de séances en séances était laissée à l'appréciation des thérapeutes, en l'absence de dérive cardiaque et de trouble du rythme lors du monitoring, avec toutefois un contrôle hebdomadaire par une équipe multidisciplinaire.

Les séances d'activités gymniques étaient composées de renforcement segmentaire, de séances de circuit-training ainsi que de cohérence cardiaque.



Figure 7 : Séance continue du protocole intermédiaire.

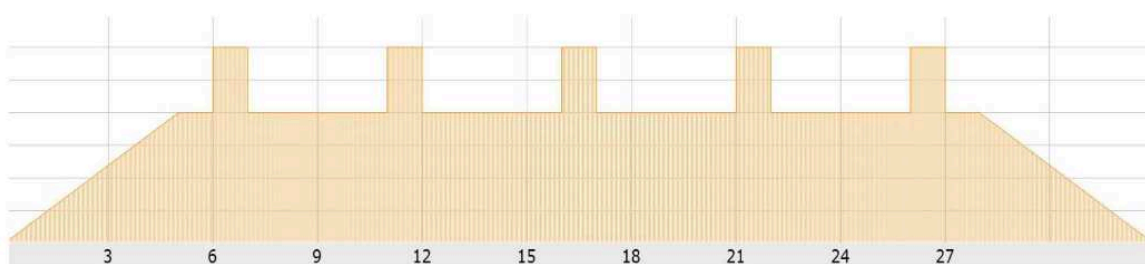


Figure 8 : Séance d'intervalles du protocole intermédiaire.

- Éducation thérapeutique

Les patients participaient à plusieurs ateliers d'éducation thérapeutique, avec pour sujet : comprendre leur cardiopathie, les traitements, les signes d'aggravation et d'alerte, l'activité physique, et la gestion de la pathologie au quotidien (voyages, activités et situations à risque, vie sexuelle, dossier médical).

Les connaissances des patients à ce sujet ont été évaluées, à l'entrée et la sortie du programme, lors d'un entretien avec une infirmière du service, durant lequel était réalisé un questionnaire portant sur : la pathologie, les traitements et leurs indications, l'observance thérapeutique, les signes d'alerte et la manière de réagir en cas de décompensation, l'intérêt d'une activité physique régulière et l'adaptation de la pratique physique à la pathologie.

Des tests physiques et une éducation diététique étaient aussi réalisés.

G. Qualité de vie

Pour les patients ne réalisant pas de RC, l'évaluation de leur qualité de vie avant et après traitement par MAVACAMTEN a été réalisée par le questionnaire EUROQOL (EQ-5D-5L) qu'ils avaient complété dans le cadre du protocole OPTIM en cours au CHU de Lille.

Ce questionnaire, développé par l'EuroQol Group, est un instrument standardisé utilisé pour évaluer l'état de santé lié à la qualité de vie. Il se compose de 2 parties. La première est descriptive, comprenant 5 dimensions : la mobilité, les soins personnels, les activités habituelles, la douleur ou l'inconfort et l'anxiété ou la dépression.

Chacune de ces dimensions est évaluée selon 5 niveaux de sévérité (aucun, léger, modéré, sévère, extrême). La seconde partie est une échelle visuelle analogique, permettant au patient d'évaluer globalement sa santé de 0 à 100, soit du « pire état de santé imaginable » au « meilleur état de santé imaginable ». (51,52)

Pour les patients réalisant la RC, leur qualité de vie était évaluée plus spécifiquement par 3 questionnaires, à l'entrée et à la sortie du programme :

- Le questionnaire SF12, qui est la version abrégée du SF36, score d'auto - évaluation de la qualité de vie non spécifique d'une maladie. Il comprend 12 items, correspondant à 8 dimensions : activité physique, vie et relations avec les autres, douleurs physiques, perception de la santé, de la vitalité, limitations dues à l'état psychique, limitations dues à l'état physique et la santé psychique. Les réponses sont combinées en 2 scores un physique (PCS) et un mental (MCS) allant de 0 à 100. Plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie. (53)
- L'échelle d'anxiété et de dépression (HAD), qui est un auto-questionnaire permettant de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Il est composé de 2 sous parties : HAD-A pour l'anxiété et HAD-D pour la dépression, chacune comportant 7 questions. Chaque item est coté de 0 à 3, donnant un score compris entre 0 et 21 pour chaque sous partie. L'interprétation repose sur des seuils, de 0 à 7 considéré comme normal, de 8 à 10 comme évocateur d'un trouble et de 11 à 21 indiquant un trouble probable. (54)

- Le Minnesota living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), qui est un questionnaire de qualité de vie spécifiquement dédié à l'évaluation des patients atteints d'insuffisance cardiaque. Il se compose de 21 items évaluant la santé physique et mentale. Chaque question est cotée de 0 (aucun problème) à 5 (problème sévère). Plus le score est élevé, plus la qualité de vie est altérée. Le score global est évalué de 0 à 105.

Les questionnaires sont disponibles en annexes 3, 4, 5 et 6.

VIII. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (version 9.4 ou supérieure) et conduites à l'Unité Statistique, Évaluation Économique, Data-management (SEED) du CHU de Lille sous la responsabilité de Hélène Béhal. Tous les tests statistiques ont été bilatéraux avec un risque de première espèce de 5%.

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (i.e. 25ième et 75ième percentiles) dans le cas contraire. La normalité des distributions a été testée par un test de Shapiro-Wilk et vérifiée graphiquement par des histogrammes. La description a été réalisée sur la population générale et par sous-groupe en fonction de l'ajout ou non d'une rééducation cardiovasculaire à la suite du traitement par MAVACAMTEN.

Les changements des capacités fonctionnelles entre l'initiation du traitement, après traitement et après la rééducation (pour le groupe concerné) au sein de chaque groupe et entre les groupes ont été étudiés par des modèles régression linéaires mixtes entre le temps comme mesure répétée.

Le changement dans l'obstruction, le NYHA et le NT pro BNP entre T0 et T1 ont été étudiés par des tests de Student appariés.

Les critères de sécurité entre les groupes ont été comparés par des tests de Student pour les variables quantitatives ou par des tests exacts de Fisher pour les variables qualitatives.

Les comparaisons entre les changements après rééducation et à l'inclusion pour le groupe rééducation et les changements entre après traitement et à l'inclusion pour le groupe sans rééducation ont été étudié par des tests de Student.

RESULTATS

I. Description de la population

A. Schéma de l'étude

Entre mai 2021 et février 2026, trente et un patients porteurs d'une CMHO ont bénéficié d'une EFX, avant introduction du traitement par MAVACAMTEN.

Sous traitement, deux d'entre eux présentaient toujours une obstruction significative et ont été exclus de l'étude. Parmi les 29 patients restants, dix ont réalisé une RC puis une EFX en fin de programme de réadaptation, et douze patients ont bénéficié uniquement d'une réévaluation par EFX. Sept patients n'ont pas souhaité de réévaluation de leurs capacités fonctionnelles par EFX ni de RC et ont été exclus.

Le diagramme de flux est illustré par la figure 9.

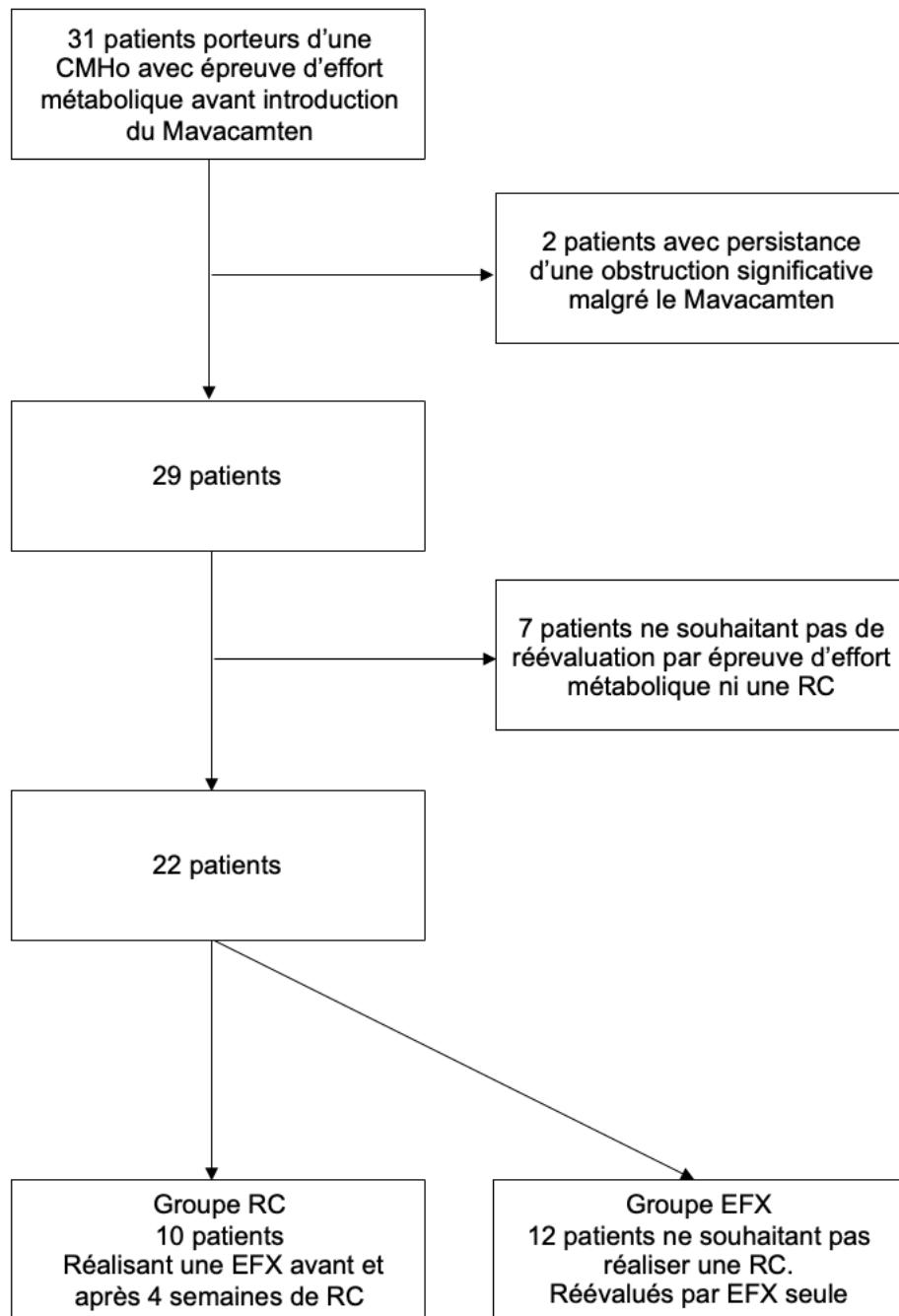


Figure 9 : Diagramme de flux.

B. Caractéristiques des patients

Parmi les 22 patients inclus, l'âge médian était de 61,5 ans (44 ; 71), avec une prédominance masculine (31,8% de femmes). La population ayant réalisé une réadaptation était significativement plus jeune (44.0 ans (33.0 ; 57.0) vs 68.0 ans (61.5 ; 74.0) ; $p = 0.007$). On notait également un poids plus élevé dans ce groupe (89.0 kg vs 78.0 kg ; $p = 0.051$) avec un IMC plus élevé (32.3 kg/m² vs 27.6 kg/m² ; $p = 0.065$).

L'ensemble des patients étaient symptomatiques, dont 77,3% en classe II de la NYHA et 22,7% en classe III, avec une répartition similaire pour les 2 groupes ($p = 0.135$). Sur le plan biologique, le taux de NT pro BNP et l'hémoglobine étaient dans les normes.

Une mutation génétique était retrouvée chez 27,2 % des patients, sans différence significative de répartition entre les deux groupes ($p = 1.000$). La majorité des patients présentaient un faible risque de mort subite selon le HCM risk score (77,3%) et six d'entre eux étaient porteurs d'un DAI (27,3%) principalement en prévention primaire.

Les paramètres du bilan morphologique initial ne différaient pas statistiquement entre les deux groupes. La FEVG était préservée avec une médiane à 65% (65 ; 70). L'épaisseur maximale pariétale était de 20 mm (18.0 ; 23.0) en échographie et 20 mm (17.0 ; 24.0) en IRM. Le gradient d'obstruction médian initial était de 91,5 mmHg (68 ; 113). On relevait 81,8% de patients présentant un SAM.

Sur le plan thérapeutique, tous les patients étaient traités par bêtabloquants. La posologie du MAVACAMTEN était de 5.0 mg (5.0 ; 10.0) sans différence significative entre les groupes ($p= 0.40$).

Sur le plan fonctionnel, le pic de VO₂ était numériquement plus élevé pour le groupe réalisant une RC, cependant sans différence statistiquement significative (21.2 ml/kg/min (+/- 6.1) vs 20.0 ml/kg/min (+/- 3.6) ; $p= 0.72$). Le pic de VO₂ par rapport à la VO₂ théorique était supérieur pour le groupe EFX (74 % vs 87% ; $p= 0.15$). Les autres paramètres de l'EFX étaient comparables.

Enfin, le délai médian entre l'épreuve fonctionnelle métabolique initiale et l'introduction du MAVACAMTEN était de 10,5 mois (5 ; 36). Cette valeur était comparable entre les deux groupes ($p = 0,67$).

L'ensemble des caractéristiques cliniques et biologiques sont rapportées dans le tableau 1. Les données morphologiques et fonctionnelles dans le tableau 2 et celles thérapeutiques dans le tableau 3.

Caractéristiques cliniques et biologiques initiales	T0 Population globale (n=22)	T0 Groupe RC (n=10)	T0 Groupe EFX (n=12)	p
Age - années	61,5 (44 ; 71)	44.0 (33.0 ; 57.0)	68.0 (61.5 ; 74.0)	0.007
Sexe féminin – n (%)	7 (31.8)	2 (20.0)	5 (41.7)	0.381
Poids - kg	84,3 (69.0 ; 94.0)	89.0 (82.0 ; 105.0)	78.0 (65.0 ; 86.0)	0.051
Taille - cm	173 (162.0 ; 175.0)	175.0 (166.0 ; 178.0)	171.0 (161.0 ; 175.0)	0.45
IMC - kg/m ²	28,2 (24.6 ; 32.2)	32.3 (24.5 ; 35.7)	27.6 (25.3 ; 28.4)	0.065
NYHA				0.135
I - n (%)	0	0	0	
II - n (%)	17 (77.3)	6 (60.0)	11 (91,7)	
III - n (%)	5 (22.7)	4 (40.0)	1 (8,3)	
IV - n (%)	0	0	0	
NTproBNP - (ng/l)	517.5 (376 ; 1094)	499.5 (376.0 ; 1094)	616.0 (379.5 ; 1252)	0.79
Créatinine - (mg/l)	8,5 (8 ; 11)	9.0 (8.0 ; 11.0)	8.5 (8.0 ; 11.0)	0.66
Hémoglobine - (g/dl)	14,4 (13.8 ; 15.3)	14.5 (14.0 ; 15.5)	14.3 (13.1 ; 15.1)	0.37
Mutations (n=19) - n (%)				1.000
Mutation présente	6 (31.6)	3 (37.5)	3 (27.3)	
MYBPC3	4 (21.1)	2 (25)	2 (18.2)	
MYH7	2 (10.5)	1 (12.5)	1 (9.1)	
Absence de mutation	13 (68.4)	5 (62.5)	8 (72.7)	
HCM risk				0.282
Faible (< 4%) - n (%)	17 (77.3)	6 (60.0)	11 (91.7)	
Intermédiaire (4-6%) - n (%)	2 (9.1)	2 (20.0)	0	
Haut (> 6%) - n (%)	3 (13.6)	2 (20.0)	1 (8.3)	
DAI - n (%)	6 (27.3)	5 (50.0)	1 (8.3)	0.056
Sous cutané	4 (18.2)	4 (40.0)	0	
Epicardique	1 (4.5)	0	1 (8.3)	
Endocavitaire	1 (4.5)	1 (10.0)	0	

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients à T0.

Les paramètres sont présentés par leur médiane (Q1 ; Q3). Dans le cas contraire, la modalité de présentation est précisée.

Caractéristiques morphologiques et fonctionnelles initiales	T0 Population globale (n=22)	T0 Groupe RC (n=10)	T0 Groupe EFX (n=12)	p
Échographie transthoracique initiale				
FEVG - %	65 (65 ; 70)	65.0 (60.0 ; 70.0)	67.5 (65.0 ; 70.0)	0.21
Épaisseur maximale - mm	20 (18.0 ; 23.0)	20.5 (19.0 ; 22.0)	19.0 (17.0 ; 24.3)	0.57
Diamètre OG - mm	40,5 (39 ; 44,8)	41.0 (39.0 ; 45.0)	40.5 (37.8 ; 44.4)	0.74
Présence d'un SAM - n (%)	18 (81,8)	9 (90.0)	9 (75.0)	0.594
Obstruction initiale - mmHg	91,5 (68 ; 113)	72.0 (65.0 ; 110.0)	98.5 (79.0 ; 116.5)	0.36
IRM cardiaque (n= 21)				
Fibrose				
Présence	17 (81)	8 (80.0)	10 (83.3)	0.26
Absence	4 (19)	2 (20.0)	1 (8.3)	
Épaisseur maximale	20 (17.0 ; 24.0)	20.0 (19.0 ; 24.0)	19.0 (16.0 ; 25.0)	0.62
Épreuve d'effort métabolique moyenne +/- écart type				
FC maximale - bpm	117.0 ± 24.2	111.4 ± 20.9	123.6 ± 27.3	0.28
PAS maximale - mmHg	170.7 ± 24.7	183.2 ± 20.0	157.0 ± 22.6	0.15
VO2 pic – ml/kg/min	20.5 ± 4.8	21.2 ± 6.1	20.0 ± 3.6	0.72
% pic VO2 théorique - %	81.9 ± 18.7	75.9 ± 20.6	86.8 ± 16.2	0.15
Charge maximale – Watt	106.1 ± 33.7	117.0 ± 34.0	97.1 ± 32.1	0.22
Mets	5.9 ± 1.4	5.7 ± 1.0	6.0 ± 1.8	0.74
SV1 – ml/kg/min	11.6 ± 1.5	11.8 ± 1.5	11.4 ± 1.7	0.79
SV1 % VO2 théorique - %	48.8 ± 11.5	52.7 ± 10.0	44.2 ± 11.9	0.069
Charge SV1 - Watt	42.1 ± 18.9	42.9 ± 18.6	41.1 ± 20.3	0.86
Quotient respiratoire	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.45
Pente VE/VCO2	31.3 ± 5.2	31.4 ± 4.7	31.2 ± 6.2	0.92
Délais EFX / introduction mavacamten - mois	10,5 (5 ; 36)	22.0 (5.0 ; 36.0)	8.5 (4.5 ; 30.0)	0.67

Tableau 2 : Caractéristiques morphologiques et fonctionnelles à T0.

Les paramètres sont présentés par leur médiane (Q1 ; Q3). Dans le cas contraire, la modalité de présentation est précisée.

Caractéristiques thérapeutiques	T0 Population globale (n=22)	T0 Groupe RC (n=10)	T0 Groupe EFX (n=12)	p
Traitements de l'obstruction				
Bétabloquants - n (%)	22 (100)	10 (100)	12 (100)	1.000
Bisoprolol	14 (63.6)	8 (80.0)	6 (50.0)	
Atenolol	5 (22.7)	2 (20.0)	3 (25.0)	
Propranolol	2 (9.1)	0 (0.0)	2 (16.7)	
Nébivolol	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (8.3)	
Inhibiteur calcique - n (%)	1 (4.5)	1 (10.0)	0 (0.0)	NA
Dysopyramide - n (%)	5 (22.7)	1 (10.0)	4 (33.3)	0.323
Alcoolisation septale - n (%)	2 (9.1)	1 (10.0)	1 (8.3)	1.000
Mavacamten - mg	5.0 (5.0 ; 10.0)	5.0 (5.0 ; 10.0)	5.0 (5.0 ; 5.0)	0.40

Tableau 3 : Caractéristiques des thérapeutiques de l'obstruction à T0.

Les paramètres sont présentés par leur médiane (Q1 ; Q3). Dans le cas contraire, la modalité de présentation est précisée.

II. Suivi des patients

A. Critère de jugement principal

Parmi les vingt-deux patients, dix d'entre eux ont réalisé une RC puis une EFX à l'issue du cycle de RC, et douze patients ont réalisé uniquement une EFX sous traitement par MAVACAMTEN.

- Moyenne du pic de VO₂ aux différents temps de l'étude en population globale et pour chaque groupe

La moyenne du pic de VO₂ est de 20.5 ml/kg/min +/- 4.8 dans la cohorte au T0 et de 21.0 ml/kg/min +/- 4.9 au T1.

Dans le groupe RC, elle passe de 21.2 ml/kg/min +/- 6.1 au T0, à 22.2 ml/kg/min +/- 6.1 au T1 puis à 25.3 ml/kg/min +/- 6.7 au T2.

	T0	T1	T2
Moyenne pic de VO₂ - ml/min/kg			
Population globale de l'étude (n=22)	20.5 ± 4.8	21.0 ± 4.9	
Groupe RC (n=10)	21.2 ± 6.1	22.2 ± 6.1	25.3 ± 6.7
Groupe EFX (n=12)	20.0 ± 3.6	20.1 ± 3.6	

Tableau 4 : Pic de VO₂ moyen lors des 3 EFX du suivi.

Les paramètres sont présentés par leur moyenne +/- la déviation standard.

- Comparaison du pic de VO2 du groupe EFX seule (évalué au T1) et dans le groupe RC (évalué au T2)

Le pic de VO2 moyen atteignait $25,3 \pm 6,7$ ml/kg/min dans le groupe RC (à T2) contre $20,1 \pm 3,6$ ml/kg/min dans le groupe EFX (à T1), soit une différence moyenne de + 5,2 ml/kg/min en faveur du groupe réadaptation ($p = 0,045$).

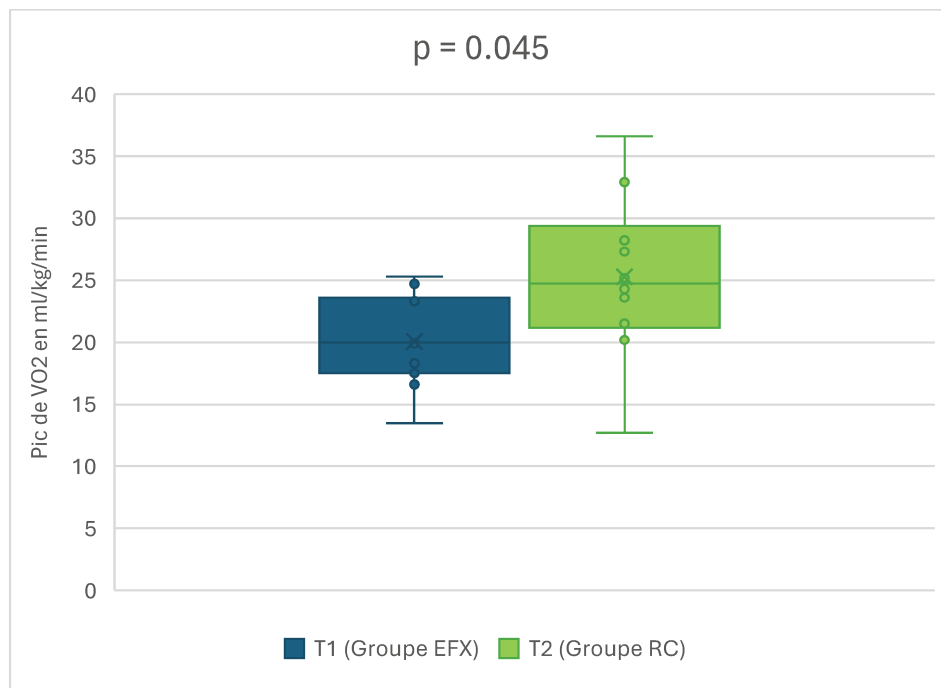


Figure 3 : Pic de VO2 pour le groupe EFX à T1 et à T2 pour le groupe RC.

Le pic de VO2 dans le groupe EFX seule varie de $20.0 \text{ ml/kg/min} \pm 3.6$ à $20,1 \text{ ml/kg/min} \pm 3,6$ entre T0 et T1. Dans le groupe RC, il varie de $21.2 \text{ ml/kg/min} \pm 6.1$ à $25.3 \text{ ml/kg/min} \pm 6.7$ entre T0 et T2.

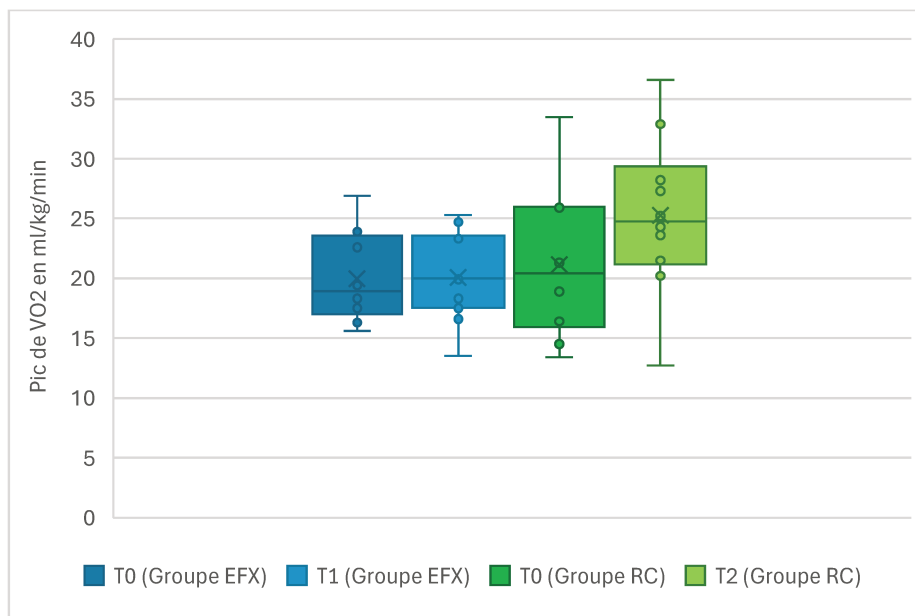


Figure 12 : Évolution du pic de VO2 dans le groupe EFX à T0 et T1 et dans le groupe RC à T0 et T2.

B. Critères de jugement secondaires

1. Comparaison des paramètres de l'EFX entre le groupe EFX seule (évalué au T1) et le groupe RC (évalué au T2).

Entre le groupe EFX et le groupe RC, il n'y a pas de différence statistiquement significative du pic de VO2 par rapport à la VO2 théorique ($95.2 \% \pm 27.1$ vs $93.5 \% \pm 19.2$; $p = 0.8698$). On retrouve une augmentation significative de la charge maximale atteinte en faveur du groupe RC ($152.0 \text{ W} \pm 56.5$ vs $100.83 \text{ W} \pm 30.29$; $p = 0.0229$). Une tendance à l'amélioration pour la VO2 au SV1 ($13.8 \text{ ml/kg/min} \pm 3.0$ vs $12.1 \text{ ml/kg/min} \pm 1.8$; $p = 0.1283$) et la charge au SV1 ($65.0 \text{ W} \pm 30.1$ vs $48.8 \text{ W} \pm 19.6$; $p = 0.1627$) était aussi identifiée dans le groupe RC. Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant les autres paramètres métaboliques ou cliniques.

	T1 Groupe EFX n = 12	T2 Groupe RC n = 10	p
FC maximale - bpm	128.8 ± 22.4	134.7 ± 27.0	0.5907
PAS maximale - mmHg	194.0 ± 31.5	195.9 ± 33.5	0.8932
PAD maximale - mmHg	90.8 ± 9.5	86.6 ± 12.1	0.3807
Pic de VO2 - ml/min/kg	20.1 ± 3.6	25.3 ± 6.7	0.0453
% pic VO2 théorique - %	93.5 ± 19.2	95.2 ± 27.1	0.8698
Charge maximale – Watt	100.83 ± 30.29	152.0 ± 56.5	0.0229
Mets max - Mets	5.7 ± 1.0	7.2 ± 1.9	0.0552
SV1 - ml/min/kg	12.1 ± 1.8	13.8 ± 3.0	0.1283
% VO2 th au SV1 - %	57.4 ± 11.2	53.3 ± 18.4	0.5457
Charge au SV1 - Watt	48.8 ± 19.6	65.0 ± 30.1	0.1627
Quotient respiratoire	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	0.5140
Pente VE/VCO2	32.7 ± 4.5	33.2 ± 4.2	0.7787

Tableau 5 : Analyse des paramètres de l'EFX à T1 pour le groupe EFX et T2 pour le groupe RC.

Les paramètres sont présentés par leur moyenne +/- déviation standard.

2. Comparaison des paramètres de l'EFX, de la qualité de vie et des données de sécurité au sein du groupe RC (évalués au T1 et T2).

- Analyse du pic de VO2

Chez les patients ayant réalisé une RC, le pic de VO₂ augmentait de 3,0 ml/kg/min après le programme (22.2 ml/kg/min ± 6.1 vs 25.3 ml/kg/min ± 6.7 ; p= 0.2958).

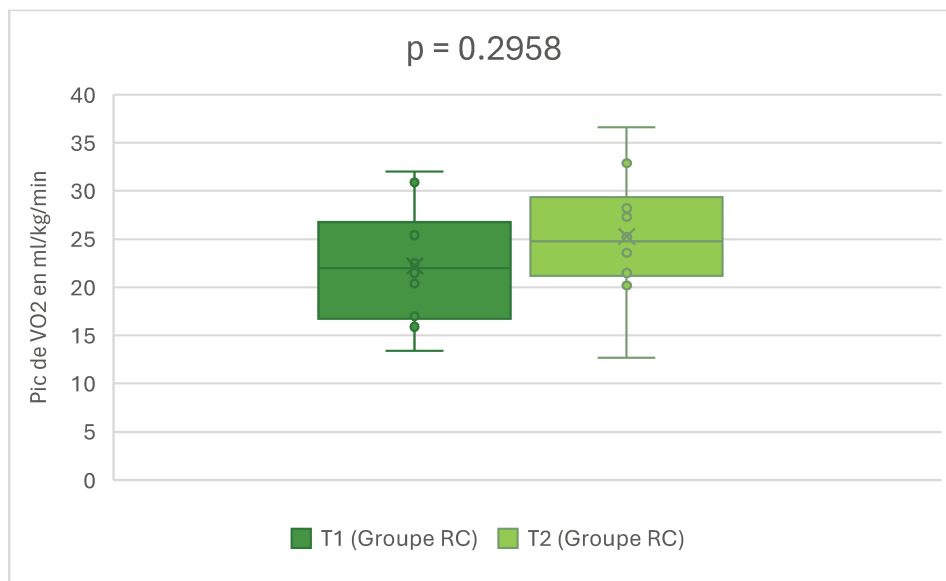


Figure 13 : Pic de VO2 dans le groupe RC à T1 et T2.

Il y avait peu de variation du pic de VO2 entre T0 et T1 (21.2 ± 6.1 ml/kg/min vs 22.2 ml/kg/min ± 6.1 ; $p = 0.7002$). L'augmentation moyenne entre T0 et T2 était de 4.1 ml/kg/min (21.2 ml/kg/min ± 6.1 vs 25.3 ml/kg/min ± 6.7 ; $p = 0.1636$).

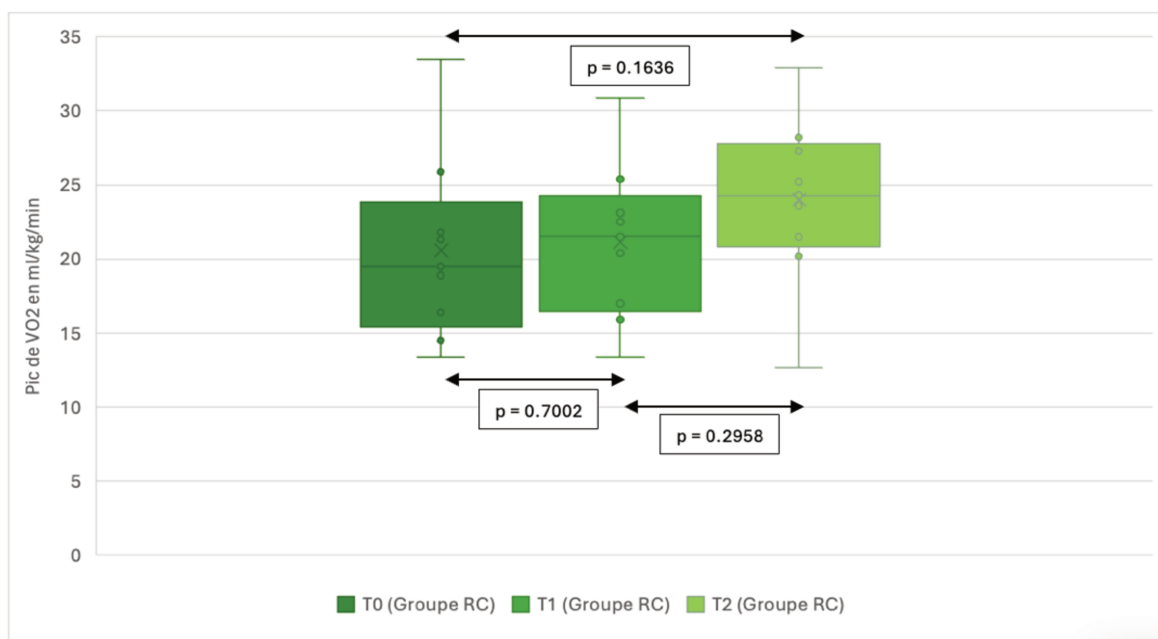


Figure 14: Évolution du pic de VO2 dans le groupe RC à T0, T1 et T2.

- Autres paramètres de l'EFX

Au décours du cycle de réadaptation, on retrouvait une tendance à l'amélioration du pic de VO_2 par rapport à la théorique attendue ($95.2 \% \pm 27.1$ vs $83.3 \% \pm 19.1$; $p=0.0844$) et de la charge maximale ($152.0 \text{ W} \pm 56.5$ vs $129.7 \text{ W} \pm 47.7$; $p = 0.1047$). L'amélioration de la VO_2 au SV1 et la charge au SV1 était significative avec respectivement $13.4 \text{ ml/kg/min} \pm 2.7$ vs $13.8 \text{ ml/kg/min} \pm 3$ ($p=0.0343$) et $56.1 \text{ Watts} \pm 28$ vs $65.0 \text{ Watts} \pm 30.1$ ($p= 0.0513$). Les QR et la pente n'étaient pas différents d'un point de vue statistique.

	T1 Groupe RC n = 10	T2 Groupe RC n = 10	p
FC maximale - bpm	126.8 $\pm$ 23.8	134.7 $\pm$ 27.0	0.4939
PAS maximale - mmHg	186.8 $\pm$ 26.8	195.9 $\pm$ 33.5	0.5077
PAD maximale - mmHg	91.0 $\pm$ 16.2	86.6 $\pm$ 12.1	0.4967
Pic de VO_2 - ml/min/kg	22.2 $\pm$ 6.1	25.3 $\pm$ 6.7	0.1636
% pic VO_2 théorique - %	83.3 $\pm$ 19.1	95.2 $\pm$ 27.1	0.0844
Charge maximale – Watt	129.7 $\pm$ 47.7	152.0 $\pm$ 56.5	0.1047
Mets max - Mets	6.3 $\pm$ 1.7	7.2 $\pm$ 1.9	0.1898
SV1 - ml/min/kg	13.4 $\pm$ 2.7	13.8 $\pm$ 3.0	0.0347
% VO_2 th au SV1 - %	53.2 $\pm$ 12.4	53.3 $\pm$ 18.4	0.9914
Charge au SV1 - Watt	56.1 $\pm$ 28.0	65.0 $\pm$ 30.1	0.0513
Quotient respiratoire	11.1 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.1	0.2925
Pente VE/VCO_2	31.8 $\pm$ 5.6	33.2 $\pm$ 4.2	0.4162

Tableau 6 : Analyse des paramètres de l'EFX avant et après RC.

Les paramètres sont présentés par leur moyenne +/- leur écart type.

- Évaluation de la qualité de vie

Parmi les patients du groupe RC, il existait une différence significative concernant le questionnaire Minnesota, avec une diminution moyenne de 11 points ($p = 0.0078$) et une tendance à l'amélioration pour le score HAD, avec une différence de 2.11 pts +/- 3.52 (9.00 +/- 4.97 vs 7.56 +/- 3.61 ; $p = 0.0781$) pour le paramètre anxiété et de 2.11 +/- 2.67 pour le paramètre dépression.

Pour le questionnaire SF12, la dimension mentale s'améliore de 9.16 points en moyenne (50.38 pts +/- 6.12 vs 41.22 pts +/- 16 ; $p = 0.1953$) et de 8 points pour la dimension physique (46.88 +/- 13.83 vs 39.11 +/- 7.99 ; $p = 0.2344$).

Les trois questionnaires utilisés sont disponibles en annexe (3, 4 et 5).

	T1 n = 10	T2 n = 9	Différence	p
HAD				
Anxiété	9.00 +/- 4.97	7.56 +/- 3.61	- 2.11 +/- 3.52	0.0781
Dépression	7.10 +/- 3.41	4.89 +/- 2.37	- 2.11 +/- 2.67	0.0547
Minnesota	27.80 +/- 17.61	18.78 +/- 13.47	- 11.00 +/- 9.17	0.0078
SF12				
Mental	41.22 +/- 16.00	50.38 +/- 6.12	+ 9.16 +/- 17.34	0.1953
Physique	39.11 +/- 7.99	46.88 +/- 13.83	+ 8.00 +/- 16.66	0.2344
ETP	8.89 +/- 3.86	13.11 +/- 3.72	4.22 +/- 2.86	0.0078

Tableau 7 : Analyse des données des questionnaires de qualité de vie dans le groupe RC.

Les paramètres sont présentés par la moyenne +/- déviation standard.

3. Sécurité et complications

- Lors de la RC

Les troubles du rythme à type d'ESV ou TVNS ont concerné quatre patients lors de l'EFX pré-réadaptation et trois patients lors de l'évaluation post rééducation, sans différence significative ($p = 1.000$).

	T1 Groupe RC n = 10	T2 Groupe RC n = 10	p
ESV / TVNS			
Présence – n (%)	4 (40%)	3 (30%)	1.0000
Absence – n (%)	6 (60%)	7 (70%)	

Tableau 8 : Trouble du rythmes identifiés durant les EFX T1 et T2 pour le groupe RC.

Durant le suivi, un patient a reçu un choc électrique interne sur rythme choquable. Cet évènement est survenu deux semaines après la fin du programme de rééducation, sans lien de causalité établi avec la RC.

Par ailleurs, durant le séjour en RC, nous n'avons pas constaté d'évènement clinique notable (insuffisance cardiaque, syncope, FA ...).

- Sous traitement par MAVACAMTEN

Dans le groupe EFX, deux patients ont présenté une altération de la FEVG transitoire ayant récupéré après suspension du MAVACAMTEN. Le traitement a été pu être repris après normalisation de la FEVG.

Nous n'avons pas constaté d'évènement rythmique significatif après l'instauration du MAVACAMTEN et durant le suivi.

Complications	Groupe EFX n = 12	Groupe RC n = 10
CEI par DAI – n (%)	0	0
Altération FEVG - n (%)	2 (16%)	0

Tableau 9 : Complications identifiées durant le suivi pour chaque groupe.

4. Effet du MAVACAMTEN

- Paramètres métaboliques, cliniques et écho-cardiographiques

Après introduction du MAVACAMTEN, on retrouve une diminution significative du gradient d'obstruction passant de $92,2 \pm 30,5$ mmHg à $18,9 \pm 12,3$ mmHg ($\Delta = - 73.32 \pm 32.21$; $p < 0.0001$), ainsi qu'une amélioration de la classe NYHA (77% des patients s'améliorant d'une classe de la NYHA) et une diminution du NTproBNP (816.23 ng/l ± 679.46 vs 376.88 ng/l ± 497.75 ; $p = 0.0395$). Le pic de VO₂ moyen passe de 20.5 ml/kg/min ± 4.8 à 21 ml/kg/min ± 4.9 soit une différence absolue de 0.5 ml/kg/min.

	T0 n = 22	T1 n = 22	Différence	p
LVOTO - mmHg	92.23 $\pm$ 30.52	18.91 $\pm$ 12.33	- 73.32 $\pm$ 32.21	<.0001
NYHA - n (%)				<.0001
I	0	10 (52.6)		
II	17 (77.3)	9 (47.4)		
III	5 (22.7)	0		
IV	0	0		
NTproBNP- ng/L	816.23 $\pm$ 679.46	376.88 $\pm$ 497.75	- 337.12 $\pm$ 673.32	0.0395
Pic VO₂ – ml/kg/min	20.5 $\pm$ 4.8	21 $\pm$ 4.9	0.5	0,444

Tableau 10 : Analyse des paramètres biologiques et échographiques sous MAVACAMTEN.

Les paramètres sont présentés par leur moyenne $\pm$ leur écart type.

- Qualité de vie

Cette variable n'a pu être étudiée que dans le groupe EFX. On n'identifiait pas de différence significative du EuroQOL. Toutefois, nous notions une tendance à l'amélioration du critère santé avec une différence de 11.67 pts (73.18 pts +/- 19.14 vs 56.11 pts +/- 20.43 ; $p = 0.0938$).

Le questionnaire EuroQOL est disponible en annexe 6.

	T0 n = 9	T1 n = 11	Différence	p
EuroQOL				
Mobilité	1.0 +/- 1.00	0.55 +/- 1.04	-0.44 +/- 0.53	0.1250
Autonomie	0.22 +/- 0.67	0.09 +/- 0.30	-0.11 +/- 0.33	1.0000
Activité courante	1.11 +/- 1.17	0.73 +/- 1.01	-0.33 +/- 0.87	0.5000
Douleur	1.00 +/- 1.12	1.09 +/- 0.83	0.00 +/- 1.00	1.0000
Anxiété	0.67 +/- 0.87	0.45 +/- 0.69	-0.44 +/- 1.13	0.3438
Santé	56.11 +/- 20.43	73.18 +/- 19.14	11.67 +/- 19.20	0.0938

Tableau 11 : Analyse des données des questionnaires de qualité de vie dans le groupe EFX.

Les paramètres sont présentés par la moyenne +/- déviation standard.

DISCUSSION

Cette étude rétrospective monocentrique a été réalisée afin de décrire l'évolution des capacités fonctionnelles des patients atteints de CMHO traités par MAVACAMTEN après réalisation d'un programme de RC. A ce jour, nous n'avons pas trouvé d'étude dans la littérature décrivant l'effet de la RC dans cette population. Ce travail original a permis de confirmer l'impact positif du programme de RC mené au CHU de Lille.

I. Population de l'étude

L'âge médian de notre cohorte était de 61,5 ans (44 ; 71). Cette donnée est globalement comparable aux données de la littérature. Par exemple, l'âge moyen de la population dans l'étude RESET-HCM (40) était de 50.3 ans, proche de l'âge de notre population réalisant une RC (44.0 ans [33.0 ; 57.0]). Dans les études portant sur le MAVACAMTEN, l'âge moyen était plus élevé avec 60 ans dans VALOR-HCM, 59 ans dans SEQUOIA-HCM (20,55).

Il faut souligner la différence statistiquement significative dans notre cohorte entre les patients ayant participé à une RC, qui étaient plus jeunes, et ceux n'en ayant pas bénéficié (respectivement, 46 ans (33.0 ; 57.0) versus 68 ans (61.5 ; 74.0), $p = 0,007$). Le choix de la RC s'effectuant sur la base du volontariat, cela explique probablement la différence d'âge entre ces deux groupes. Cette particularité sélectionne ainsi les patients les plus motivés, ou les patients les plus limités sur le plan fonctionnel, recherchant un bénéfice au programme. Ceci constitue un biais sur l'interprétation des observations sur le bénéfice de la RC car, plus les patients sont jeunes, plus les capacités d'amélioration sur le plan fonctionnel sont grandes.

Notre population globale était composée de 31.8% de femmes, dont 41.7% dans le groupe RC. Ceci est comparable à la population de RESET-HCM (40) qui en comportait 41.9%.

L'IMC médian était de 28.2kg/m² pour la population globale de l'étude contre 31.2kg/m² pour RESET-HCM et 30,6 kg/m² pour VALOR-HCM (20,40). On notait cependant que le groupe RC présentait un IMC plus élevé, à 32.3 kg/m².

Une mutation sarcomérique était identifiée chez 31.6% de la population contre 24% dans VALOR-HCM, et 17% dans SEQUOIA-HCM (20,55).

Le gradient d'obstruction à l'inclusion s'élevait à 91 mmHg (68 ; 113) dans l'ensemble de la population, contre 72,4 mmHg dans EXPLORER-HCM (18). Cette donnée témoigne de la gravité hémodynamique initiale de notre population.

Concernant la dyspnée, 77.3% de notre population était NYHA II et 22.7% NYHA III, soit une répartition comparable à celle de EXPLORER-HCM (73% NYHA II et 27% NYHA III) et de SEQUOIA-HCM (76% NYHA II et 24% NYHA III) (18,55). Les patients de RESET-HCM étaient moins symptomatiques, avec 66.2% en classe I et 33.8% en classe II ou III (40). Cette constatation peut s'expliquer car les patients inclus dans RESET-HCM étaient porteurs d'une CMH non obstructive.

Dans le groupe RC, nous avons relevé 60% de patients NYHA II et 40% de patients NYHA III. Or, dans le groupe EFX seule, le pourcentage de patients en classe II de la NYHA s'élevait à 91,7%. Cette différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0.135$), mais met en relief que les patients acceptant la RC ont tendance à se définir plus symptomatiques que les patients du groupe EFX motivant possiblement leur participation à la RC.

Sur le plan thérapeutique, la totalité de nos patients étaient traités par bêtabloquant, contre 77% dans VALOR-HCM et 61% dans SEQUOIA-HCM (20,55).

Sur le plan des capacités fonctionnelles initiales, le pic de VO₂ moyen était de 21.2 ml/kg/min dans le groupe réalisant une RC, ce qui est cohérent avec les patients inclus dans l'étude RESET-HCM (21.9 ml/kg/min) (40).

II. Principaux résultats

A. Paramètres au pic (VO₂ et % de la théorique)

- Comparaison entre les groupes RC et EFX seule

Nos résultats montrent que la RC est associée à une amélioration des capacités fonctionnelles, avec un gain moyen de 5,2 ml/kg/min de pic de VO₂ comparativement aux patients n'ayant pas réalisé de programme de réadaptation.

Ce résultat est à nuancer car le groupe EFX était plus âgé et leur pic de VO₂ était moins élevé en valeur absolue de manière physiologique, ce qui accentue la différence de pic de VO₂ entre les deux groupes. Cependant, lors de l'EFX initiale (T0), le pic de VO₂ dans le groupe EFX était inférieur à celui du groupe RC, respectivement à 20 ml/kg/min contre 21.2 ml/kg/min, mais sans significativité statistique ($p = 0.72$).

Le pourcentage du pic de VO₂ par rapport à la théorique était meilleur dans le groupe EFX seule que dans le groupe RC (86.8 +/- 16.4 vs 75.9 % +/- 20.7 ; $p = 0.15$). Cela reflète un meilleur conditionnement rapporté à l'âge des patients dans le groupe EFX.

De ce fait, leur marge de progression était limitée, car il est plus difficile d'améliorer les capacités de patients avec un conditionnement proche de la norme qu'avec un déconditionnement plus important. L'amélioration dans le groupe RC peut s'expliquer également par leur âge plus jeune et un potentiel d'amélioration plus élevé.

En raison de caractéristiques cliniques et métaboliques significativement différentes (notamment l'âge et les paramètres EFX à T0) entre les deux groupes constitués au début de l'étude (EFX seule vs RC), nous avons fait le choix de comparer dans un deuxième temps l'évolution des paramètres de l'EFX après et avant RC, uniquement au sein du groupe RC. Cette seconde analyse nous permet de s'affranchir des biais de sélection des patients (entre EFX et RC) puisque chaque patient est son propre témoin.

- Comparaison dans le groupe RC

On observe que la RC améliore plus le pic de VO₂ que le traitement par MAVACAMTEN seul. En effet, le pic de VO₂ dans le groupe RC varie de + 0.8 ml/kg/min (21.2 ml/kg/min +/- 6.1 vs 22.0 ml/kg/min +/- 6.1) entre T0 et T1, contre une variation de + 3.1 ml/kg/min entre T1 et T2 (22.2 ml/kg/min +/- 6.1 vs 25.3 ml/kg/min +/- 6.7).

Ces résultats sont supérieurs à ceux retrouvés dans RESET-HCM (40), retrouvant une amélioration de 1.35 mL/kg/min (95% CI, 0.50 à 2.21) pour les patients porteurs d'une CMH non obstructive réalisant une RC. De même, dans l'étude HF-ACTION, étudiant des patients présentant une insuffisance cardiaque à FEVG altérée, on retrouvait une l'amélioration du pic de VO₂ de 0.7 ml/kg/min dans le groupe réalisant une RC (42).

On peut tenter d'expliquer cette nette amélioration par rapport aux données de la littérature par l'organisation du séjour en petit groupe de 5 personnes permettant un accompagnement individualisé, favorisant la cohésion du groupe, moteur de leur motivation. Cette franche progression peut également être reliée à la levée de l'appréhension à l'activité physique après leur séjour en RC.

Le pourcentage de la VO₂ théorique au pic, lui, s'améliore à la fois entre T0 et T1 et entre T1 et T2, mais cette variation semble plus importante entre T1 et T2 avec un delta de + 11.9 % versus + 7.4 %. Cette différence est d'autant plus notable que notre programme s'étendait sur seulement 4 semaines, alors que les programmes de RC évalués dans les études RESET-HCM et HF-ACTION avaient respectivement une durée de 16 et 12 semaines. (40,42)

B. Paramètres au premier seuil ventilatoire

A l'inclusion (T0), les données au premier seuil étaient comparables en termes de VO₂ indexée au poids (11.8 ± 1.5 vs 11.4 ± 1.7 ; 0.79) et de charge (42.9 ± 18.6 vs 41.1 ± 20.3 ; $p = 0.86$), mais différaient par rapport au pourcentage de la VO₂ théorique (52.7 ± 10.0 vs 44.2 ± 11.9 ; $p = 0.069$), probablement pour les mêmes raisons évoquées dans le paragraphe précédent.

En comparant les groupes RC et EFX seule, l'amélioration de la VO₂ (12.1 ml/kg/min +/- 1.8 vs 13.8 ml/kg/min +/- 3 ; $p = 0.1283$) et la charge (48.8 W +/- 19.6 vs 65 W +/- 30.1 ; $p = 0.1627$) au SV1 semblent plus importantes dans le groupe RC.

De même, dans le groupe RC, en comparant les paramètres au SV1 avant et après le programme, on retrouve une amélioration de la VO₂ (13.4 ml/kg/min +/- 2.7 vs 13.8 +/- 3 ; p = 0.0347) et de la charge (56.1 watts +/- 28 vs 65 +/- 30.1 p = 0.0513).

Cette amélioration apportée par la réadaptation est en partie expliquée par le fait que la consommation maximale d'oxygène dépend à la fois du débit cardiaque et de l'extraction périphérique de l'oxygène. Alors que le MAVACAMTEN agit principalement sur la composante cardiaque en améliorant l'hémodynamique, la RC agit essentiellement sur les déterminants périphériques de la performance à l'effort, notamment la fonction musculaire squelettique, la densité mitochondriale, la capillarisation musculaire et l'efficacité métabolique.

L'amélioration des paramètres de l'EFX au SV1 constitue un déterminant majeur de la qualité de vie des patients au quotidien. Contrairement au pic de VO₂ qui reflète la capacité à fournir un effort maximal, les paramètres mesurés au SV1 sont davantage représentatifs d'un effort d'intensité modérée et soutenable sur une période prolongée avant l'apparition des symptômes. L'atteinte du SV1 pour des charges plus élevées permet des efforts plus intenses sans majoration du risque rythmique (secondaire à l'augmentation de la stimulation adrénergique et des concentrations circulantes de catécholamines observée au-delà du SV1).

C. Qualité de vie

Une amélioration de la qualité de vie perçue par les patients était aussi mise en évidence dans le groupe RC, avec une diminution de 11 points du questionnaire Minnesota (27.80 +/- 17.61 vs 18.78 +/- 13.47 ; $p = 0.0078$) et une tendance à l'amélioration du score HAD. Dans RESET-HCM, le score Minnesota dans le groupe réalisant une RC diminuait de 3.4 points (- 6.6 ; 0.2) sans significativité statistique, ni clinique, en considérant qu'un changement de 5 points était nécessaire pour qu'un bénéfice soit perçu par le patient.

Il n'a pas été mis en évidence d'impact significatif sur le questionnaire EuroQOL dans le groupe EFX.

Du fait du caractère rétrospectif de l'étude, nous avons utilisé les questionnaires disponibles dans les dossiers. Ces évaluations étaient différentes pour chaque groupe, limitant la comparabilité de ces résultats. Cependant, ces données montrent une tendance à l'amélioration nette de la qualité de vie dans notre cohorte, indépendamment du type de questionnaire utilisé.

D. Complications et sécurité

Sur le plan de la sécurité, il n'était pas identifié d'évènement cardiovasculaire grave directement imputable à la réadaptation. Bien que l'effectif limité ne permette de conclure définitivement à la sécurité de la RC dans cette population, cette observation apparaît rassurante et cohérente avec les données récentes de la littérature concernant l'exercice physique supervisé chez les patients atteints de CMH.

E. Effet du MAVACAMTEN

Après traitement par MAVACAMTEN, on observe dans la population globale de l'étude une amélioration moyenne du pic de VO_2 de + 0.5 ml/kg/min (20.5 ml/kg/min +/- 4.8 vs 21.0 ml/kg/min +/- 4.9), un résultat inférieur au + 1.4 ml/kg/min retrouvé dans EXPLORER-HCM (18). Cette moindre amélioration peut être expliquée par le délai variable entre la réalisation de l'EFX initiale et l'introduction du MAVACAMTEN dans notre population. Les paramètres de l'EFX dix mois avant n'étaient probablement pas identiques à ceux le jour de l'introduction du traitement. Le MAVACAMTEN n'étant disponible en France que depuis 2024, les patients diagnostiqués avant cette date ont débuté le traitement plus tardivement par rapport à l'EFX initiale.

Sur le plan de la dyspnée, une amélioration d'au moins un stade de la NYHA était observée pour 73.7% de notre population, contre 65% des patients étudiés dans EXPLORER-HCM (18).

Sur le plan de l'obstruction, on retrouvait une réduction significative après introduction du MAVACAMTEN de 73.32 mmHg +/- 32.21, passant de 92.23 +/- 30.52 mmHg à 18.91 +/- 12.33 mmHg ($p < 0.001$). Dans EXPLORER-HCM (18), la réduction était de 47 mmHg +/- 40.

Cette réduction majeure de l'obstruction pourrait permettre aux patients de reprendre une activité physique dans des conditions hémodynamiques plus favorables. La RC interviendrait alors comme une stratégie complémentaire au traitement pharmacologique, visant à restaurer les capacités fonctionnelles altérées par une longue période de limitation de l'effort.

III. Limites de l'étude

Il existe certaines limites à notre étude. Tout d'abord, il s'agit d'une étude monocentrique avec un recueil rétrospectif des données.

Le nombre limité de patients dans la cohorte peut s'expliquer par le caractère rare de la pathologie, ainsi que par le petit nombre de patients ayant bénéficié d'une EFX initiale, limitant l'inclusion. La taille limitée de cet effectif réduit la puissance statistique. Cependant, cet effectif est comparable à ceux des études portant sur la RC dans cette population.

La comparaison non randomisée et non appariée de deux groupes de patients expose, notamment, à un biais de sélection et à un biais de confusion. Les différences de caractéristiques initiales de notre cohorte, imputable au caractère volontaire de l'entrée en RC, limitent l'interprétation des résultats.

En raison de l'absence de suivi après la RC, nous ne détenons pas d'information concernant le maintien à moyen et long terme des améliorations constatées des capacités fonctionnelles et la qualité de vie.

VI. Perspectives

Ce travail suggère qu'une stratégie associant MAVACAMTEN puis RC pourrait permettre d'optimiser les capacités fonctionnelles et la qualité de vie des patients atteints de CMHO. En effet, la réalisation d'une RC après traitement de l'obstruction rend éligible de nouveaux patients. Afin de valider nos différentes observations, la réalisation d'une étude prospective à plus grande échelle et avec une durée de suivi plus longue pourrait être envisagée.

La RC des patients porteurs d'une CMH, et d'autant plus d'une CMHO, reste encore peu étudiée. Les études existantes sont principalement observationnelles sur des populations limitées. Ainsi, la réalisation d'un essai randomisé sur le sujet pourrait être intéressante.

De plus, nous n'avons pas étudié d'autres paramètres tels que la lutte contre la sédentarité, le syndrome métabolique et l'obésité qui sont pourtant fréquents dans cette population et pourraient être améliorés par les programmes de RC. L'étude REHAB (56) étudiant la RC chez les porteurs de CMH présentant un syndrome métabolique est en cours.

CONCLUSION

Dans notre travail, la réadaptation cardiaque était associée à une amélioration des capacités fonctionnelles. Ceci s'accompagnait d'une amélioration de la qualité de vie, sans signal de sécurité identifié. Ces résultats suggèrent que la RC pourrait représenter une étape complémentaire de la prise en charge des patients atteints de CMHO traités par MAVACAMTEN après lever de l'obstacle hémodynamique. Ces données préliminaires justifient la réalisation d'études prospectives dédiées afin de confirmer cette stratégie thérapeutique combinée.

REFERENCES

1. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New Perspectives on the Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* mars 2015;65(12):1249-54.
2. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 14 oct 2014;35(39):2733-79.
3. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 1 oct 2023;44(37):3503-626.
4. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 1 févr 2022;79(4):372-89.
5. Dorobantu M, Popa-Fotea NM, Micheu M, Onciul S, Scafa-Udriste A, Ticulescu R, et al. La cardiomyopathie hypertrophique – une maladie génétique en développement continu. *Bull Académie Natl Médecine.* 1 janv 2022;206(1):100-8.
6. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, Balaji S, Burke MA, Day SM, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 4 juin 2024 [cité 28 mars 2025];149(23). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001250>
7. Chou C, Chin MT. Pathogenic Mechanisms of Hypertrophic Cardiomyopathy beyond Sarcomere Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 19 août 2021;22(16):8933.
8. Burke MA, Cook SA, Seidman JG, Seidman CE. Clinical and Mechanistic Insights into the Genetics of Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 27 déc 2016;68(25):2871-86.
9. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation.* oct 1995;92(7):1680-92.
10. Maron BJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 16 août 2018;379(7):655-68.
11. Vaidya K, Semsarian C, Chan KH. Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Heart Lung Circ.* sept 2017;26(9):975-82.

12. Finocchiaro G, Westaby J, Sheppard MN, Papadakis M, Sharma S. Sudden Cardiac Death in Young Athletes. *JACC*. 16 janv 2024;83(2):350-70.
13. Vriesendorp PA, Schinkel AFL, Liebrechts M, Theuns DAMJ, van Cleemput J, Ten Cate FJ, et al. Validation of the 2014 European Society of Cardiology guidelines risk prediction model for the primary prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. août 2015;8(4):829-35.
14. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvin JT, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 21 nov 2006;114(21):2232-9.
15. Dynamic obstruction in hypertrophic cardiomyopathy - PubMed [Internet]. [cité 17 févr 2026]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26165376/>
16. Scholz H. Pharmacological aspects of calcium channel blockers. *Cardiovasc Drugs Ther*. janv 1997;10 Suppl 3:869-72.
17. Braunwald E, Saberi S, Abraham TP, Elliott PM, Olivetto I. Mavacamten: a first-in-class myosin inhibitor for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 21 nov 2023;44(44):4622-33.
18. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 12 sept 2020;396(10253):759-69.
19. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Naidu SS, Smedira NG, et al. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. *J Am Coll Cardiol*. juill 2022;80(2):95-108.
20. Desai MY, Owens A, Wolski K, Geske JB, Saberi S, Wang A, et al. Mavacamten in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction: Week 56 Results From the VALOR-HCM Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 1 oct 2023;8(10):968-77.
21. Masri A, Lester SJ, Stendahl JC, Hegde SM, Sehnert AJ, Balaratnam G, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Mavacamten in Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Interim Results of the PIONEER-OLE Study. *J Am Heart Assoc*. 16 avr 2024;13(8):e030607.
22. camzyos-epar-product-information_en.pdf [Internet]. [cité 20 mai 2026]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/camzyos-epar-product-information_en.pdf
23. Cohen-Solal A, Carré F. Guide pratique des épreuves d'effort cardiorespiratoires. London: Elsevier Health Sciences France; 2011. 189 p.

24. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. mars 1991;83(3):778-86.
25. Erez Y, Ghantous E, Shetrit A, Zamanzadeh RS, Zahler D, Granot Y, et al. Exercise limitation in hypertrophic cardiomyopathy: combined stress echocardiography and cardiopulmonary exercise test. *ESC Heart Fail*. 18 avr 2024;11(4):2287-94.
26. Bayonas-Ruiz A, Muñoz-Franco FM, Ferrer V, Pérez-Caballero C, Sabater-Molina M, Tomé-Esteban MT, et al. Cardiopulmonary Exercise Test in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 25 mai 2021;10(11):2312.
27. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, Dhutia H, Steriotis AK, Tome M, et al. Etiology of Sudden Death in Sports: Insights From a United Kingdom Regional Registry. *J Am Coll Cardiol*. 10 mai 2016;67(18):2108-15.
28. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Link MS, Lesser JR, Chan RHM, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in Adulthood Associated With Low Cardiovascular Mortality With Contemporary Management Strategies. *JACC*. 12 mai 2015;65(18):1915-28.
29. Finocchiaro G, Bhatia RT, Westaby J, Behr ER, Papadakis M, Sharma S, et al. Sudden Cardiac Death During Exercise in Young Individuals With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol*. juin 2023;9(6):865-7.
30. Petek BJ, Churchill TW, Moulson N, Kliethermes SA, Baggish AL, Drezner JA, et al. Sudden Cardiac Death in National Collegiate Athletic Association Athletes: A 20-Year Study. *Circulation*. 9 janv 2024;149(2):80-90.
31. Zampieri M. Hypertrophic cardiomyopathy: changing the paradigm of exercise prescription and competitive sport participation.
32. Sudden Cardiac Death During Exercise in Young Individuals With Hypertrophic Cardiomyopathy - PubMed [Internet]. [cité 17 févr 2026]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37141615/>
33. Gati S, Sharma S. Exercise prescription in individuals with hypertrophic cardiomyopathy: what clinicians need to know. *Heart Br Card Soc*. 24 nov 2022;108(24):1930-7.
34. Kwon S, Lee HJ, Han KD, Kim DH, Lee SP, Hwang IC, et al. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality in 7666 adults with hypertrophic cardiomyopathy (HCM): more physical activity is better. *Br J Sports Med*. 1 sept 2021;55(18):1034-40.

35. Lampert R, Ackerman MJ, Marino BS, Burg M, Ainsworth B, Salberg L, et al. Vigorous Exercise in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol.* 1 juin 2023;8(6):595-605.
36. Pelliccia A, Lemme E, Maestrini V, Di Paolo FM, Pisicchio C, Di Gioia G, et al. Does Sport Participation Worsen the Clinical Course of Hypertrophic Cardiomyopathy? Clinical Outcome of Hypertrophic Cardiomyopathy in Athletes. *Circulation.* 30 janv 2018;137(5):531-3.
37. Francia P, Ziacchi M, Migliore F, De Filippo P, Dello Russo A, Viani S, et al. Subcutaneous Implantable Defibrillators in Young Patients: Arrhythmias, Complications, and Physical Activity. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* mars 2025;18(3):e013365.
38. Molloy CD, Long L, Mordi IR, Bridges C, Sagar VA, Davies EJ, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure – 2023 Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(12):2263-73.
39. Pelliccia A, Borrazzo C, Caselli S, Lemme E, Musumeci MB, Maestrini V, et al. Neither Athletic Training nor Detraining Affects LV Hypertrophy in Adult, Low-Risk Patients With HCM. *JACC Cardiovasc Imaging.* 1 janv 2022;15(1):170-1.
40. Saberi S, Wheeler M, Bragg-Gresham J, Hornsby W, Agarwal PP, Attili A, et al. Effect of Moderate-Intensity Exercise Training on Peak Oxygen Consumption in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 4 avr 2017;317(13):1349-57.
41. Emmanuel C. Critères d'orientation en réadaptation cardiaque et vasculaire. 2024;
42. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 8 avr 2009;301(14):1439-50.
43. Exercise-Based Rehabilitation for Heart Failure: Cochrane Systematic Review, Meta-Analysis, and Trial Sequential Analysis - PubMed [Internet]. [cité 31 mars 2026]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31302050/>
44. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 21 sept 2021;42(36):3599-726.
45. Edelmann F, Bobenko A, Gelbrich G, Hasenfuss G, Herrmann-Lingen C, Duvinage A, et al. Exercise training in Diastolic Heart Failure (Ex-DHF): rationale and design of a multicentre, prospective, randomized, controlled, parallel group trial. *Eur J Heart Fail.* août 2017;19(8):1067-74.

46. Fumagalli C, Maurizi N, Day SM, Ashley EA, Michels M, Colan SD, et al. Association of Obesity With Adverse Long-term Outcomes in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol.* 1 janv 2020;5(1):65-72.
47. Reineck E, Rolston B, Bragg-Gresham JL, Salberg L, Baty L, Kumar S, et al. Physical activity and other health behaviors in adults with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1 avr 2013;111(7):1034-9.
48. Basu J, Nikolettou D, Miles C, MacLachlan H, Parry-Williams G, Tilby-Jones F, et al. High intensity exercise programme in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a randomized trial. *Eur Heart J.* 3 mars 2025;46(19):1803-15.
49. Klempfner R, Kamerman T, Schwammenthal E, Nahshon A, Hay I, Goldenberg I, et al. Efficacy of exercise training in symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy: Results of a structured exercise training program in a cardiac rehabilitation center. *Eur J Prev Cardiol.* 1 janv 2015;22(1):13-9.
50. Correia VM, Morales Ribeiro V, Henkes Machado R, Defante MLR, de Souza K, de Oliveira Silva Filho JR, et al. Exercise training in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomised trials with trial sequential analysis. *Heart Br Card Soc.* 30 nov 2025;heartjnl-2025-326377.
51. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen MF, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res.* 2011;20(10):1727-36.
52. Ramos-Goñi JM, Oppe M, Slaap B, Busschbach JJV, Stolk E. Quality Control Process for EQ-5D-5L Valuation Studies. *Value Health.* mars 2017;20(3):466-73.
53. Ware J, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care.* mars 1996;34(3):220-33.
54. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70.
55. Coats CJ, Maron MS, Abraham TP, Olivotto I, Lee MMY, Arad M, et al. Exercise Capacity in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: SEQUOIA-HCM Baseline Characteristics and Study Design. *JACC Heart Fail.* janv 2024;12(1):199-215.
56. Cheung M, Moulson N, Gelinas JC, Daraei A, Bradwell SM, Taylor C, et al. The design and rationale of the cardiac REHABilitation to improve metabolic health in Hypertrophic CardioMyopathy (REHAB-HCM) Study. *Am Heart J Plus Cardiol Res Pract.* févr 2025;50:100501.

ANNEXES

	T0 n = 22	T1 n = 22	T2 n = 10
FC maximale - bpm	117.0 ± 24.2	127.9 ± 22.5	134.7 ± 27.0
PAS maximale - mmHg	170.7 ± 24.7	190.7 ± 29.0	195.9 ± 33.5
PAD maximale - mmHg	83.7 ± 10.0	90.9 ± 12.6	86.6 ± 12.1
Pic de VO2 - ml/min/kg	20.5 ± 4.8	21.0 ± 4.9	25.3 ± 6.7
% pic VO2 théorique - %	81.9 ± 18.7	88.9 ± 19.4	95.2 ± 27.1
Charge maximale – Watt	106.1 ± 33.7	114.0 ± 40.9	152.0 ± 56.5
Mets max - Mets	5.9 ± 1.4	6.0 ± 1.4	7.2 ± 1.9
SV1 - ml/min/kg	11.6 ± 1.5	12.7 ± 2.3	13.8 ± 3.0
% VO2 th au SV1 - %	48.8 ± 11.5	55.6 ± 11.6	53.3 ± 18.4
Charge au SV1 - Watt	42.1 ± 18.9	51.9 ± 23.2	65.0 ± 30.1
Quotient respiratoire	1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1
Pente VE/VCO2	31.3 ± 5.2	32.3 ± 4.9	33.2 ± 4.2

Annexe 1 : Évolution des paramètres de l'EFX lors des 3 évaluations.

Les paramètres sont présentés par la moyenne +/- déviation standard.

	Δ T0 – T1 Groupe EFX n = 12	Δ T0 – T2 Groupe RC n = 10	p
FC maximale - bpm	17.42 +/- 17.81	11.10 +/- 12.97	0.0003
PAS maximale - mmHg	14.45 +/- 35.14	38.90 +/- 23.18	0.0019
PAD maximale - mmHg	5.36 +/- 13.50	5.50 +/- 14.32	0.0947
Pic de VO2 - ml/min/kg	0.09 +/- 3.04	4.10 +/- 4.36	0.1114
% pic VO2 théorique - %	6.67 +/- 15.54	19.3 +/- 15.46	0.0020
Charge maximale – Watt	3.75 +/- 16.39	35.00 +/- 40.14	0.0149
Mets max - Mets	0.02 +/- 0.91	1.11 +/- 1.24	0.1253
SV1 - ml/min/kg	0.33 +/- 1.78	2.40 +/- 2.04	0.0163
% VO2 th au SV1 - %	4.75 +/- 11.88	9.10 +/- 10.38	0.0099
Charge au SV1 - Watt	5.83 +/- 10.63	23.89 +/- 27.25	0.0049
Quotient respiratoire	0.06 +/- 0.09	0.05 +/- 0.12	0.0196
Pente VE/VCO2	1.32 +/- 4.47	1.36 +/- 5.35	0.2538

Annexe 2 : Analyse des différences entre T0 et T1 pour le groupe EFX versus entre T0 et T2 pour le groupe RC.

Les paramètres sont présentés par leur moyenne +/- déviation standard.

QUESTIONNAIRE DE QUALITÉ DE VIE - SF12

Nom :

☐ Avant programme

Prénom :

☐ Après programme

Date :

1 Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

☐ 1 Excellente ☐ 2 Très bonne ☐ 3 Bonne ☐ 4 Médiocre ☐ 5 Mauvaise

En raison de votre état de santé actuel, êtes-vous limité pour :

2. des efforts physiques modérés (déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules...) ?

☐ 1 Oui, beaucoup limité ☐ 2 Oui, un peu limité ☐ 3 Non, pas du tout limité

3. monter plusieurs étages par l'escalier ?

☐ 1 Oui, beaucoup limité ☐ 2 Oui, un peu limité ☐ 3 Non, pas du tout limité

Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique :

4. avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?

☐ 1 Oui ☐ 2 Non

5. avez-vous été limité pour faire certaines choses ?

☐ 1 Oui ☐ 2 Non

Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir

triste, nerveux ou déprimé) :

6. avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?

☐ 1 Oui ☐ 2 Non

7. avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude ?

☐ 1 Oui ☐ 2 Non

8. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité dans votre travail ou vos activités domestiques ?

☐ 1 Pas du tout ☐ 2 Un petit peu ☐ 3 Moyennement ☐ 4 Beaucoup ☐ 5 Énormément

Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti au cours de ces 4 dernières

semaines. Pour chaque question, indiquez la réponse qui vous semble la plus appropriée.

	Toujours	la plupart du temps	souvent	parfois	rarement	jamais
9. y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti calme et détendu ?						
10. y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti débordant d'énergie ?						
11. y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti triste et abattu ?						

12. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé physique ou émotionnel vous a gêné dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

☐ 1 Toujours ☐ 2 La plupart du temps ☐ 3 Souvent ☐ 4 Parfois ☐ 5 Jamais

Calcul du score physique et mental : <http://orthotoolkit.com/sf-12/>

Annexe 3 : Questionnaire de qualité de vie SF12

Échelle HAD : *Hospital Anxiety and Depression scale*

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

- | | |
|---|--|
| <p>1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)</p> <ul style="list-style-type: none"> - La plupart du temps 3 - Souvent 2 - De temps en temps 1 - Jamais 0 <p>2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oui, tout autant 0 - Pas autant 1 - Un peu seulement 2 - Presque plus 3 <p>3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oui, très nettement 3 - Oui, mais ce n'est pas trop grave 2 - Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1 - Pas du tout 0 <p>4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autant que par le passé 0 - Plus autant qu'avant 1 - Vraiment moins qu'avant 2 - Plus du tout 3 <p>5. Je me fais du souci</p> <ul style="list-style-type: none"> - Très souvent 3 - Assez souvent 2 - Occasionnellement 1 - Très occasionnellement 0 <p>6. Je suis de bonne humeur</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jamais 3 - Rarement 2 - Assez souvent 1 - La plupart du temps 0 <p>7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oui, quoi qu'il arrive 0 - Oui, en général 1 - Rarement 2 - Jamais 3 <p>8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presque toujours 3 - Très souvent 2 - Parfois 1 - Jamais 0 | <p>9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jamais 0 - Parfois 1 - Assez souvent 2 - Très souvent 3 <p>10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plus du tout 3 - Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2 - Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1 - J'y prête autant d'attention que par le passé 0 <p>11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oui, c'est tout à fait le cas 3 - Un peu 2 - Pas tellement 1 - Pas du tout 0 <p>12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autant qu'avant 0 - Un peu moins qu'avant 1 - Bien moins qu'avant 2 - Presque jamais 3 <p>13. J'éprouve des sensations soudaines de panique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vraiment très souvent 3 - Assez souvent 2 - Pas très souvent 1 - Jamais 0 <p>14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision</p> <ul style="list-style-type: none"> - Souvent 0 - Parfois 1 - Rarement 2 - Très rarement 3 |
|---|--|

Annexe 4 : Questionnaire HAD

Questionnaire de Qualité de Vie du Minnesota

ALSO

A l'aide de ce questionnaire, nous cherchons à savoir dans quelle mesure vos problèmes cardiaques vous ont empêché de vivre comme vous l'auriez voulu au cours du mois dernier. Les phrases ci-dessous décrivent différents types d'atteintes dont peuvent souffrir certaines personnes. Si vous êtes sûr que ce que décrit la phrase ne s'applique pas à vous ou n'est pas lié à votre insuffisance cardiaque, entourez le 0 (Non) et passez à la phrase suivante. Lorsqu'au contraire vous considérez que la phrase s'applique à votre cas, entourez le chiffre qui vous paraît le mieux correspondre à votre état. (de 1 : un peu à 5 : énormément).

Attention, rappelez-vous de ne considérer que les 4 semaines qui viennent de passer.

Au cours des 4 dernières semaines, est-ce que votre Insuffisance Cardiaque vous a empêché de vivre comme vous l'auriez voulu : I

1	En faisant enfler vos chevilles, vos jambes, etc	0	1	2	3	4	5
2	En rendant difficiles vos activités habituelles à la maison au jardin ?	0	1	2	3	4	5
3	En rendant difficiles les relations ou les activités avec vos amis ou votre famille ?	0	1	2	3	4	5
4	En vous obligeant à vous asseoir ou à vous allonger pour vous reposer pendant la journée ?	0	1	2	3	4	5
5	En provoquant chez vous de la fatigue, de la lassitude ou un manque d'énergie ?	0	1	2	3	4	5
6	En rendant difficile de gagner sa vie ?	0	1	2	3	4	5
7	En rendant difficile pour vous la marche ou la montée d'escalier ?	0	1	2	3	4	5
8	En vous rendant essoufflé ?	0	1	2	3	4	5
9	En vous empêchant de bien dormir la nuit ?	0	1	2	3	4	5
10	En vous obligeant à vous limiter sur vos plats préférés ?	0	1	2	3	4	5
11	En vous rendant difficiles vos déplacements hors de chez vous ?	0	1	2	3	4	5
12	En rendant difficile votre vie sexuelle ?	0	1	2	3	4	5
13	En rendant difficiles vos loisirs, la pratique de sports ou de vos passe-temps favoris ?	0	1	2	3	4	5
14	En vous empêchant de vous concentrer ou en vous rendant difficile de vous rappeler certaines choses ?	0	1	2	3	4	5
15	En provoquant chez vous des effets indésirables liés aux médicaments ?	0	1	2	3	4	5
16	En vous rendant soucieux préoccupé ?	0	1	2	3	4	5
17	En vous rendant déprimé ?	0	1	2	3	4	5
18	En vous occasionnant des dépenses supplémentaires ?	0	1	2	3	4	5
19	En vous donnant le sentiment d'être moins le maître de ce qui vous arrive ?	0	1	2	3	4	5
20	En vous obligeant à faire des séjours à l'hôpital ?	0	1	2	3	4	5
21	En vous donnant l'impression d'être une charge ou un fardeau pour votre famille ou vos amis ?	0	1	2	3	4	5

La somme donne un score entre 0 et 105 :

SCORE : _ / _ / _ / _ /

Annexe 5 : Questionnaire Minnesota

Questionnaire de qualité de vie (EQ5D-5L-QoL)

Questionnaire sur la santé TC "Health Questionnaire"

Version française

France (French) v.2 © 2010 EuroQol Group. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

Pour chaque rubrique, veuillez cocher UNE case, celle qui décrit le mieux votre santé AUJOURD'HUI.

MOBILITE

- Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied ☐
- J'ai des problèmes légers pour me déplacer à pied ☐
- J'ai des problèmes modérés pour me déplacer à pied ☐
- J'ai des problèmes sévères pour me déplacer à pied ☐
- Je suis incapable de me déplacer à pied ☐

AUTONOMIE DE LA PERSONNE

- Je n'ai aucun problème pour me laver ou m'habiller tout seul ☐
- J'ai des problèmes légers pour me laver ou m'habiller tout seul ☐
- J'ai des problèmes modérés pour me laver ou m'habiller tout seul ☐
- J'ai des problèmes sévères pour me laver ou m'habiller tout seul ☐
- Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e) ☐

ACTIVITES COURANTES (exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)

- Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes ☐
- J'ai des problèmes légers pour accomplir mes activités courantes ☐
- J'ai des problèmes modérés pour accomplir mes activités courantes ☐
- J'ai des problèmes sévères pour accomplir mes activités courantes ☐
- Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes ☐

DOULEURS / GENE

- Je n'ai ni douleur, ni gêne ☐
- J'ai des douleurs ou une gêne légère(s) ☐
- J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s) ☐
- J'ai des douleurs ou une gêne sévère(s) ☐
- J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s) ☐

ANXIETE / DÉPRESSION

- Je ne suis ni anxieux(se), ni déprimé(e) ☐
- Je suis légèrement anxieux(se) ou déprimé(e) ☐
- Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e) ☐
- Je suis sévèrement anxieux(se) ou déprimé(e) ☐

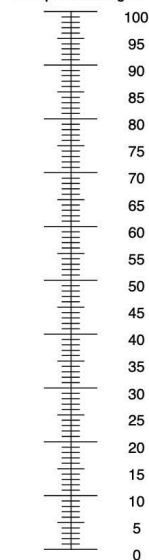
Nous aimerions savoir dans quelle mesure votre santé est bonne ou mauvaise AUJOURD'HUI.

- Cette échelle est numérotée de 0 à 100.
- 100 correspond à la meilleure santé que vous puissiez imaginer.
- 0 correspond à la pire santé que vous puissiez imaginer.
- Veuillez faire une croix (X) sur l'échelle afin d'indiquer votre état de santé AUJOURD'HUI.

Maintenant, veuillez noter dans la case ci-dessous le chiffre que vous avez coché sur l'échelle

VOTRE SANTÉ AUJOURD'HUI =

La meilleure santé que vous puissiez imaginer



La pire santé que vous puissiez imaginer

Annexe 6 : Questionnaire de qualité de vie QOL

AUTEURE : Nom : RIMBAUD

Prénom : Margaux

Date de soutenance : 26 juin 2026

Titre de la thèse : Impact de la réadaptation cardiaque chez les patients porteurs d'une cardiomyopathie hypertrophique obstructive traités par Mavacamten.

Thèse - Médecine - Lille « 2026 »

Cadre de classement : Cardiologie

DES + FST/option : Médecine cardiovasculaire

Mots-clés : cardiopathie hypertrophique, réadaptation cardiaque, Mavacamten

Résumé :

Contexte : La cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHO) est une pathologie rare caractérisée par une épaisseur ventriculaire gauche augmentée associée à une obstruction à l'éjection systolique pouvant être responsable d'une limitation fonctionnelle. Le MAVACAMTEN, inhibiteur de la myosine cardiaque, réduit l'obstruction sous-aortique et améliore les symptômes. L'impact d'une réadaptation cardiaque dans cette population reste peu étudié principalement du fait du risque rythmique et hémodynamique, qui contre indiquait les patients à l'activité physique jusqu'à récemment.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée au CHU de Lille entre 2021 et 2026. Les patients présentant une CMHO symptomatique sous MAVACAMTEN étaient inclus. Après régression de l'obstruction, ils bénéficiaient soit d'un programme de RC avec EFX initiale et finale, soit d'une réévaluation fonctionnelle par EFX. Le critère de jugement principal était l'évolution du pic de consommation d'oxygène (VO_2 pic) dans le groupe EFX seule vs après RC.

Résultats : Vingt-deux patients ont été inclus, dont 10 ayant réalisé une RC. Le MAVACAMTEN a permis une réduction significative du gradient obstructif ($92,2 \pm 30,5$ à $18,9 \pm 12,3$ mmHg ; $p < 0,0001$). Après prise en charge en RC, le VO_2 pic était significativement plus élevé dans le groupe RC que dans le groupe EFX ($25,3 \pm 6,7$ vs $20,1 \pm 3,6$ ml/kg/min ; $p = 0,045$). Une amélioration du premier seuil ventilatoire et de la qualité de vie (Minnesota : -11 points ; $p = 0,0078$) était également observée. Aucun événement cardiovasculaire grave imputable à la RC n'a été rapporté.

Conclusion : Chez les patients atteints de CMHO traités par MAVACAMTEN, la réadaptation cardiaque améliore significativement les capacités fonctionnelles et la qualité de vie, sans sur risque cardiovasculaire. Ces résultats suggèrent un effet complémentaire de la réduction pharmacologique de l'obstruction, puis du réentraînement à l'effort.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Pr LAMBLIN Nicolas

Assesseurs : Monsieur le Dr DE GROOTE Pascal

Madame le Dr RIDON Helene

Madame le Dr DUCHEINE Clément

Directeur de thèse : Madame le Dr DELOBELLE Marie

