

Non-compaction du ventricule gauche (NCVG) (hypertrabéculation ventriculaire gauche)

Centre de référence des maladies cardiaques héréditaires ou rares
(*cardiomyopathies et des troubles du rythme*)
Hôpital de La Timone, APHP, Marseille

Centre de référence des maladies cardiaques héréditaires ou rares
(*cardiomyopathies et des troubles du rythme*)
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris

Version du 8 septembre 2025



Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service communication

2, avenue du Stade-de-France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le collège de la Haute Autorité de Santé
© Haute Autorité de Santé

Date

Date

Sommaire

ABREVIATIONS	6
SYNTHÈSE POUR LE MÉDECIN TRAITANT	7
1. DÉFINITION, EMBRYOLOGIE, CRITÈRES DIAGNOSTIQUES	7
1.1 Définition et épidémiologie	7
1.2 Embryologie	7
1.3 Critères diagnostiques	7
1.4 Génétique de la NCVG	8
2. DIAGNOSTIC	8
2.1 Présentation clinique et circonstances de découverte	8
2.2 Examens paracliniques	8
2.3 Diagnostic différentiel	8
3. COMPLICATIONS	8
3.1 Principales complications	9
3.2 Situations particulières	9
- Grossesse, contraception, accouchement	9
- Pratique sportive, activité physique	9
4. TRAITEMENT	9
TEXTE DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS (PNDS)	10
1. INTRODUCTION	10
1.1 Objectifs principaux	10
1.2 Professionnels impliqués	10
1.3 Méthode de travail	11
2. DÉFINITION, ÉPIDÉMIOLOGIE, EMBRYOLOGIE	11
2.1 Définition	11
2.2 Épidémiologie	12
2.3 Embryologie	13
3. GÉNÉTIQUE DE LA NCVG	14
3.1 Prévalence des mutations génétiques	15
3.2 Corrélations entre le génotype et le phénotype	17
4. DIAGNOSTIC	17
4.1 Présentation clinique. Circonstances de découverte	17
4.2 Examens paracliniques – critères diagnostiques	17

4.3	Diagnostic différentiel	20
4.4	Annonce du diagnostic et information au patient.....	20
5.	COMPLICATIONS.....	20
5.1	Évaluation initiale du pronostic	20
5.2	Insuffisance cardiaque	21
5.3	Complications rythmiques	21
5.4	Complications emboliques	21
6.	SITUATIONS PARTICULIÈRES.....	22
6.1	Grossesse, contraception, accouchement.....	22
6.2	Voyages, Vaccination	22
6.3	Pratique sportive, activité physique	23
6.4	La NCVG de l'enfant ³⁶⁻⁴²	23
7.	PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	24
7.1	Objectifs.....	24
8.	PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	24
8.1	Objectifs.....	24
8.2	Professionnels impliqués	25
8.3	Prise en charge des complications.....	25
8.4	Prise en charge des patients asymptomatiques	26
8.5	Dépistage des apparentés et conseil génétique	26
8.6	Information et éducation thérapeutique	26
9.	SUIVI.....	27
9.1	Objectifs.....	27
9.2	Professionnels impliqués	27
9.3	Rythme et contenu des consultations	27
ANNEXE 1 - GROUPE DES EXPERTS DU PNDS		28
Groupe multidisciplinaire de rédaction		28
Groupe de lecture.....		28
ANNEXE 2 - CONSENSUS D'EXPERTS SUR LES MALADIES CARDIAQUES HEREDITAIRES - CONSEIL GENETIQUE ET TESTS GENETIQUES.		29
ANNEXE 3 - AVIS THERAPEUTIQUE AUPRES D'UN CENTRE DE REFERENCE OU DE COMPETENCE POUR LES MALADIES RARES		30
ANNEXE 4 - LIENS ET OUTILS UTILES.....		30
ANNEXE 5 - GENES IMPLIQUES DANS LA NCVG.....		31
GÈNES FRÉQUEMMENT MUTÉS.....		31
AUTRES GÈNES.....		32

RÉFÉRENCES	33
------------------	----

Table des illustrations

Figure 1 : Exemple de forme sévère de NCVG en échographie (a), à l'IRM cardiaque (b) avec comparaison avec l'anatomie du cœur explanté après greffe cardiaque (c). Notez les importantes trabéculations occupant l'apex du VG.	11
Figure 2 : Distribution des âges au diagnostic de NCVG. Registre français.....	12
Figure 3 : Gènes les plus fréquemment observés dans la méta-analyse de Kayvanpour et al.	15
Figure 4 : Répartition des gènes en fonction du nombre de variants pathogènes identifiés et visualisation de leur localisation cellulaire et de leur fonction dans l'étude multicentrique française	16
Figure 5 : Apport de l'échocardiographie (a) et de l'IRM (b) dans une forme typique de NCVG. Noter la présence de nombreuses trabéculations apicales du ventricule gauche (flèches).....	18
Figure 6 : Critères diagnostiques échocardiographiques de la NCVG.	19
Figure 7 : Critères diagnostiques IRM de la NCVG.	19
Tableau 1 : Conseils de vie.....	22
Tableau 2 : Suivi des patients.....	27

Abréviations	
2D-TTE	Échocardiographie transthoracique bidimensionnelle
CMD	Cardiomyopathie dilatée
CMH	Cardiomyopathie hypertrophique
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
HAS	Haute Autorité de Santé
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LVNC	<i>Left ventricular noncompaction cardiomyopathy</i> (traduction en anglais de NCVG)
NCVG	Non compaction du ventricule gauche
OD	Oreillette droite
OG	Oreillette gauche
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
VD	Ventricule droit
VG	Ventricule gauche

SYNTHÈSE POUR LE MÉDECIN TRAITANT

1. DÉFINITION, EMBRYOLOGIE, CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

1.1 Définition et épidémiologie

La non-compaction du ventricule gauche (NCVG) est une cause rare de cardiomyopathie (maladie du muscle cardiaque) caractérisée par la présence de trabéculations ventriculaires proéminentes, séparées par des récessus intertrabéculaires profonds, principalement situés au niveau de l'apex du ventricule gauche. Cette non-compaction, appelée aussi « hypertrabéculation » touche essentiellement, comme son nom l'indique, le ventricule gauche.

L'incidence de la NCVG est estimée à 0,05 %, avec une prévalence incertaine (les hommes sont légèrement plus touchés que les femmes, avec un ratio de 1,5/1) mais plus élevée chez les enfants, chez qui elle représente la troisième cause de cardiomyopathie après les cardiopathies dilatées (CMD) et hypertrophiques (CMH).

1.2 Embryologie

La non-compaction du ventricule gauche (NCVG) tire son nom de l'hypothèse selon laquelle la présence de trabéculations observées dans le ventricule gauche des patients résulte d'un arrêt du développement du myocarde ventriculaire au cours de l'embryogenèse, expliquant ainsi pourquoi le cœur adulte présente une ressemblance anatomique avec le cœur embryonnaire.

La NCVG serait donc la conséquence d'un arrêt du phénomène embryologique de compaction progressive du myocarde ventriculaire qui se produit normalement entre la 5^e et la 8^e semaine de la vie fœtale, provoquant la persistance, à des degrés divers, de trabéculations proéminentes et de profonds espaces inter trabéculaires.

Il faut cependant noter que l'hypothèse de cet arrêt prématuré de l'embryogénèse n'est pas reconnue par tous. Certains auteurs pensent que la zone compactée du ventricule gauche ne provient pas de la compaction de la zone trabéculée, mais que ces deux zones évoluent pour leur propre compte. La NCVG proviendrait selon ces auteurs de la persistance ou de la prolifération anormale des trabéculations fœtales. C'est pourquoi certains recommandent d'utiliser le terme d'hypertrabéculation de préférence au terme de non-compaction.

1.3 Critères diagnostiques

Les principaux outils diagnostiques pour la NCVG sont l'échocardiographie et l'IRM cardiaque. Les critères échocardiographiques incluent la présence de trabéculations ventriculaires multiples et de récessus profonds inter trabéculaires communiquant avec la cavité ventriculaire.

L'IRM cardiaque est utilisée pour confirmer le diagnostic et pour évaluer l'étendue de la non-compaction. L'IRM permet également de détecter la fibrose myocardique associée, et parfois de thrombi intertrabéculaires qui peuvent avoir des implications pronostiques importantes.

1.4 Génétique de la NCVG

La composante génétique de la NCVG est forte, avec la présence d'une histoire familiale clinique de cardiomyopathie chez 24 % des patients avec NCVG dans une méta-analyse récente.

Des tests génétiques doivent être réalisés pour identifier des variants génétiques pathogènes dans des gènes connus comme étant associés à la NCVG. Ces tests sont particulièrement utiles pour le dépistage familial et la prise en charge des apparentés à risque.

Les variants pathogènes des gènes observés dans la NCVG sont en partie communs avec ceux des cardiomyopathies dilatées, mais avec certains de ces gènes qui semblent plus représentés tels que HCN4, faisant conclure que la NCVG est bien une maladie génétique à part entière.

2. DIAGNOSTIC

2.1 Présentation clinique et circonstances de découverte

Les patients atteints de NCVG peuvent être asymptomatiques ou présenter des complications variées telles que l'insuffisance cardiaque, des arythmies et des événements thromboemboliques. La NCVG peut être découverte à tout âge, mais est souvent diagnostiquée à l'âge adulte lors d'examens de routine ou en raison de symptômes cardiaques aspécifiques, tels que dyspnée, fatigue, palpitations ou syncope. Dans certains cas, la NCVG est diagnostiquée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque réfractaire ou des arythmies ventriculaires malignes.

2.2 Examens paracliniques

L'échocardiographie reste l'examen de référence pour le diagnostic de la NCVG. Elle permet de visualiser les trabéculations proéminentes et les récessus inter trabéculaires caractéristiques. L'IRM cardiaque est recommandée pour confirmer le diagnostic et évaluer l'étendue de la non-compaction. Elle offre une meilleure résolution et un meilleur contraste spontané entre le myocarde et la cavité pour l'exploration des structures myocardiques et permet de détecter la fibrose myocardique associée, qui peut avoir des implications pronostiques.

2.3 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la NCVG inclut d'autres formes de cardiomyopathies et des pathologies présentant une hypertrabéculatation ventriculaire, telles que certaines CMD et CMH. Il est important de distinguer la NCVG de ces autres pathologies pour une prise en charge appropriée. Le diagnostic est particulièrement difficile dans les formes purement apicales, qui doivent être différenciées des cardiomyopathies hypertrophiques apicales, des thrombi intraventriculaires gauches (parfois associés à la NCVG) et de la fibrose endomyocardique.

3. COMPLICATIONS

Les NCVG avec fonction VG préservée ont un excellent pronostic et feront très peu de complications. Ces patients peuvent vivre tout à fait normalement, sous réserve d'une surveillance cardiologique adaptée.

3.1 Principales complications

- L'insuffisance cardiaque est une complication fréquente de la NCVG, affectant jusqu'à 70 % des patients. L'évaluation de la fonction ventriculaire gauche par échocardiographie ou IRM est essentielle pour déterminer la sévérité de l'insuffisance cardiaque et guider la prise en charge thérapeutique.
- Les arythmies sont courantes chez les patients atteints de NCVG, avec une prévalence pouvant atteindre 40 %. Les arythmies les plus fréquemment observées sont la fibrillation atriale et la tachycardie ventriculaire. Les anomalies de conduction les plus fréquemment observées sont les blocs de branche.
- Les patients atteints de NCVG présentent un risque accru de complications emboliques, accidents vasculaires cérébraux et embolies systémiques. Ce risque est lié à la présence de récessus inter trabéculaires profonds qui favorisent la formation de thrombus. L'utilisation d'anticoagulants est parfois recommandée.

D'une façon générale, la fonction ventriculaire gauche, plus que l'hypertrébéculation, occupe une place majeure dans la NCVG, comme dans toutes les cardiomyopathies. Les patients avec NCVG et dysfonction VG ont un taux de complications élevé, plus élevé que celui des CMD, alors que les patients avec NCVG et fonction VG préservée ont un excellent pronostic.

3.2 Situations particulières

- Grossesse, contraception, accouchement

Une échographie fœtale cardiaque anténatale pour dépister une forme précoce est préconisée. Le suivi d'une femme enceinte atteinte d'une NCVG est similaire à celui d'une autre CMD. Une surveillance cardiologique régulière est recommandée en cas de dysfonction ventriculaire gauche. Une surveillance conventionnelle est suffisante en l'absence de dysfonction ventriculaire.

- Pratique sportive, activité physique

L'activité physique est encouragée et est adaptée à la capacité individuelle du patient. Concernant la pratique sportive, une évaluation clinique et paraclinique préalable, incluant une épreuve d'effort et un Holter rythmique, est nécessaire. Chez les patients avec une fonction ventriculaire gauche normale pas de restriction en absence de trouble du rythme vérifié par une épreuve d'effort et un Holter rythmique. En cas de dysfonction ventriculaire gauche, la pratique sportive n'est pas contre-indiquée mais doit être adaptée aux résultats de ces examens paracliniques et à l'avis du cardiologue traitant.

4. TRAITEMENT

En l'absence de traitement spécifique, le traitement actuel de la NCVG est celui de toute cardiomyopathie, reposant sur les traitements conventionnels de l'insuffisance cardiaque et des troubles du rythme.

TEXTE DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS (PNDS)

1. INTRODUCTION

1.1 Objectifs principaux

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de non-compaction du ventricule gauche (NCVG). Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec les autres médecins, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de NCVG. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

1.2 Professionnels impliqués

- Cardiologues
- Généticiens
- Pédiatres
- Médecins scolaires
- Médecins internistes
- Médecins généraliste ou tout autre médecin traitant
- Médecins du sport
- Gynéco-obstétriciens

1.3 Méthode de travail

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<https://www.filiere-cardiogen.fr>).

L'élaboration de ce PNDS résulte d'un travail conjoint du centre de référence national labellisé, avec la participation de représentants de l'ensemble des centres de compétences. Ce PNDS s'appuie sur les recommandations internationales ou émises par la Société européenne de cardiologie, sur l'expérience des centres de prise en charge, ainsi que sur les avis d'experts publiés.

2. DÉFINITION, ÉPIDÉMIOLOGIE, EMBRYOLOGIE

2.1 Définition

La non-compaction du ventricule gauche (NCVG) est une cause rare de cardiomyopathie (maladie du muscle cardiaque) caractérisée par la présence de trabéculations ventriculaires proéminentes, séparées par des récessus. Cette non-compaction, appelée aussi « hypertrabéculation » a été décrite pour la première fois par Grant en 1926 sous le nom de « myocarde spongieux »,¹ le plus souvent en association avec d'autres malformations congénitales. La première description d'un cas de non-compaction isolée du ventricule gauche est beaucoup plus récente, rapportée en 1984.² La NCVG touche essentiellement, comme son nom l'indique, le ventricule gauche. En effet, si des trabéculations importantes sont pathologiques au sein du ventricule gauche, elles sont tout à fait normales à la pointe du ventricule droit, rendant le diagnostic de non-compaction du ventricule droit difficile voire impossible.

Dans le ventricule gauche, l'apex, est souvent la zone la plus touchée, mais l'hypertrabéculation peut être étendue à d'autres parties du ventricule gauche dans les formes les plus sévères (figure 1).

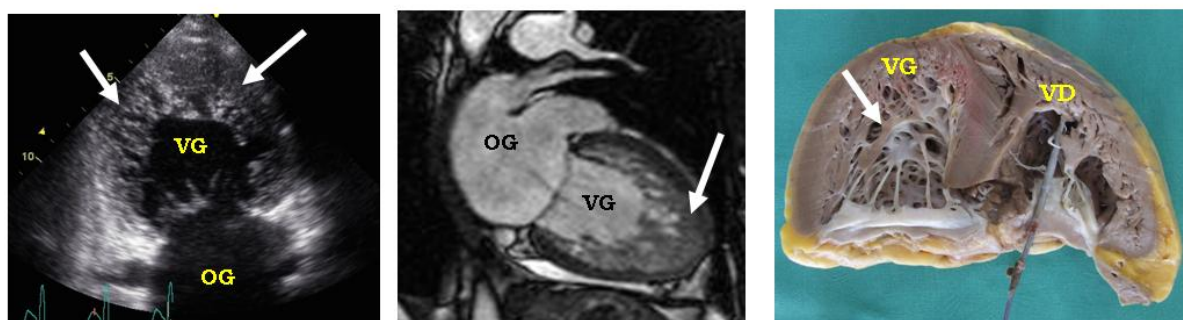


Figure 1 : Exemple de forme sévère de NCVG en échographie (a), à l'IRM cardiaque (b) avec comparaison avec l'anatomie du cœur explanté après greffe cardiaque (c). Notez les importantes trabéculations occupant l'apex du VG.

(VG = ventricule gauche ; VD = ventricule droit ; OG = oreillette gauche)

La NCVG serait secondaire à un défaut de formation de la paroi ventriculaire par arrêt du processus de compaction myocardique durant l'embryogenèse. Cette anomalie confère au ventricule gauche un aspect spongieux, avec une couche myocardique non compactée, composée de trabéculations proéminentes entrelacées, et une couche compactée plus fine, adjacente à l'épicaire.

Les personnes affectées courent un risque d'insuffisance ventriculaire gauche et/ou droite. Les symptômes de l'insuffisance cardiaque peuvent être induits par l'exercice ou persister au repos, comporter des arythmies ventriculaires ou un bloc auriculo-ventriculaire complet, voire la mort subite, mais de nombreux patients sont asymptomatiques.

La classification des NCVG reste discutée : elle est considérée soit comme une maladie génétique (position de l'*American Heart Association*³), soit comme une entité non classée (position de l'*European Society Of Cardiology* en 2008⁴) ; en 2023, l'ESC considère la NCVG comme un trait phénotypique plutôt qu'une cardiomyopathie proprement dite, et préconise le terme « hypertrabéculation » plutôt que NCVG, en particulier lorsque le phénomène est passager ou clairement apparu à l'âge adulte⁵.

Il est important de noter que la NCVG est une anomalie morphologique qui n'implique pas nécessairement une fonction ventriculaire anormale. C'est par exemple le cas lors de la découverte d'une NCVG lors d'un dépistage chez des athlètes.⁶

2.2 Épidémiologie

La prévalence exacte de la NCVG demeure incertaine, en raison de la variabilité des critères diagnostiques et de la difficulté à identifier les formes asymptomatiques. Les estimations de prévalence varient considérablement selon les études, allant de 0,014 % à 1,3 % dans la population générale selon les études échocardiographiques.⁷ Cette large fourchette reflète la complexité du diagnostic et la possibilité de formes infracliniques de la maladie. Il est important de noter que la prévalence de la NCVG peut être plus élevée dans certaines populations spécifiques, comme les patients atteints d'autres cardiomyopathies ou de maladies neuromusculaires. Elle touche préférentiellement les hommes (ratio de 1,5/1). Tous les âges, depuis le fœtus jusqu'au sujet âgé, peuvent être touchés (Fig. 2, Registre français⁸).

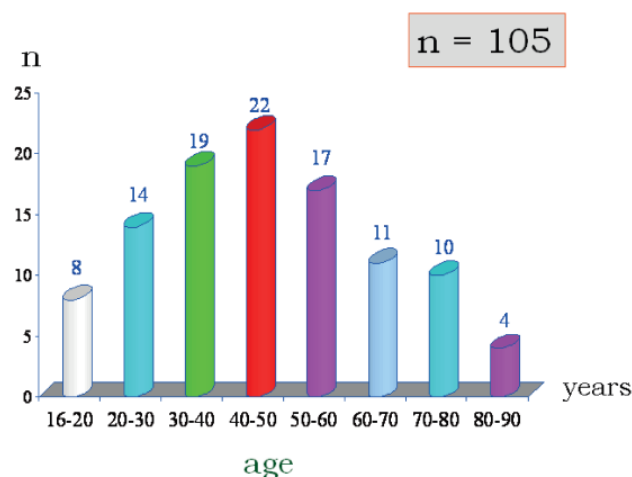


Figure 2 : Distribution des âges au diagnostic de NCVG. Registre français.

La NCVG peut être isolée, c'est-à-dire non associée à d'autres anomalies cardiaques ou systémiques, mais elle peut aussi être associée à diverses affections, notamment d'autres cardiomyopathies, des maladies neuromusculaires, des syndromes génétiques et des anomalies chromosomiques. Cette association avec d'autres pathologies souligne la complexité de la NCVG et l'importance d'une évaluation complète des patients pour identifier d'éventuelles comorbidités. La proportion de cas isolés et de cas associés varie selon les études, mais il semble que la NCVG isolée soit plus fréquente chez les adultes, tandis que les formes associées sont plus fréquentes chez les enfants.

2.3 Embryologie

La NCVG tire son nom de l'hypothèse selon laquelle la présence de trabéculations observées dans le ventricule gauche des patients résulte d'un arrêt du développement du myocarde ventriculaire au cours de l'embryogenèse, expliquant ainsi pourquoi le cœur adulte présente une ressemblance anatomique avec le cœur embryonnaire.⁹

Pour comprendre cette relation entre le cœur embryonnaire et la NCVG, il faut reprendre les étapes du développement embryonnaire au cours desquelles le cœur passe d'un simple tube en un organe complexe à quatre cavités, deux oreillettes et deux ventricules. Le tube cardiaque va augmenter de volume et s'allonger pour donner naissance aux oreillettes et aux ventricules puis se courber pour aligner les quatre cavités correctement qui seront ensuite séparées par des valves. La croissance des ventricules s'effectue par ballonnement, c'est-à-dire un gonflement de la paroi du tube cardiaque vers l'extérieur.¹⁰

Au cours de la croissance de la paroi ventriculaire, des excroissances, nommées trabéculations, apparaissent à la surface interne pour ainsi former une paroi en deux couches, une couche interne trabéculée et une zone externe compacte.¹¹ La zone compacte prolifère de manière exponentielle au cours du développement alors que la zone trabéculée stoppe de croître et est progressivement incorporée à la zone compacte au cours du développement ce qui conduit à la disparition des trabéculations dans le cœur adulte.¹²

La présence de trabéculations dans le cœur adulte peut ainsi provenir d'un défaut de « compaction » dus à des troubles de la prolifération ou à une mauvaise intégration de la zone trabéculée à la zone compacte¹³⁻¹⁴

La NCVG serait donc la conséquence d'un arrêt du phénomène embryologique de compaction progressive du myocarde ventriculaire qui se produit normalement entre la 5^e et la 8^e semaine de la vie fœtale, provoquant la persistance, à des degrés divers, de trabéculations proéminentes et de profonds espaces intertrabéculaires.

Il faut aussi s'intéresser à l'aspect fonctionnel des trabéculations. L'efficacité des ventricules repose à la fois sur la force de leur contraction et la synchronisation de leur battement. Au cours du développement embryonnaire ces deux fonctions sont assurées par tous les cardiomyocytes du tube cardiaque puis se distinguent dans les zones trabéculées et compactes. La zone compacte assure la fonction contractile alors que les trabéculations sont plutôt conductrices, c'est-à-dire qu'elles transmettent l'activité électrique rapidement et de manière coordonnée afin d'assurer la synchronisation des battements cardiaques.¹⁵

Au cours du développement embryonnaire, les trabéculations donnent naissance progressivement au myocarde contractile et au système de conduction ventriculaire qui représente le réseau électrique des ventricules.¹³ Les trabéculations ventriculaires acquièrent dans le cœur adulte le même niveau de maturation que des cardiomyocytes de la zone compacte.¹² Cependant ces deux types de cardiomyocytes pourraient répondre différemment à un stress physiologique. Un défaut fonctionnel des trabéculations, que ce soit au niveau contractile ou conducteur, peut expliquer la disparité des symptômes liés à la NCVG.

Il faut cependant noter que l'hypothèse de cet arrêt prématuré de l'embryogénèse n'est pas reconnue par tous, car elle n'explique pas certains cas de régression partielle ou complète de l'hypertrabéculation et l'observation de cas sporadiques dans certaines situations (grossesse, athlètes de haut niveau, drépanocytose). Certains auteurs pensent que la zone compactée du ventricule gauche ne provient pas de la compaction de la zone trabéculée, mais que ces deux zones évoluent pour leur propre compte. La NCVG proviendrait selon ces auteurs de la persistance ou de la prolifération anormale des trabéculations fœtale.¹² C'est pourquoi certains recommandent d'utiliser le terme d'hypertrabéculation de préférence au terme de non-compaction.

3. GÉNÉTIQUE DE LA NCVG

La composante génétique de la NCVG est forte, avec la présence d'une histoire familiale clinique de cardiomyopathie chez 24 % des patients avec NCVG dans une méta-analyse de 2271 patients avec NCVG.¹⁶ De façon intéressante les apparentés peuvent présenter une NCVG mais parfois une cardiomyopathie dilatée, plus rarement une cardiomyopathie hypertrophique.

La compréhension de la composante génétique de la NCVG a considérablement progressé, mais de nombreuses questions subsistent quant au lien causal entre certains gènes et la NCVG, et quant à la relation entre génotype et phénotype.

L'une des difficultés est l'hétérogénéité des cohortes selon l'âge des patients (cohorte pédiatrique versus adulte), la présence d'une atteinte extracardiaque ou pas, la nature de l'atteinte cardiaque associée ou pas. Dans la méta-analyse précédemment citée,¹⁶ **Erreur ! Signet non défini.** 7% des patients avaient une cardiopathie congénitale associée, 5 % des patients avaient une atteinte neuromusculaire associée, des troubles de conduction cardiaque étaient présents chez 26% des patients.¹⁶

L'origine génétique est en cause chez au moins 30 à 50 % des patients. La NCVG est une maladie génétiquement hétérogène, avec des mutations identifiées dans plus de 110 gènes de l'ADN nucléaire (ADNn) et de l'ADN mitochondrial (ADNmt).¹⁷ Ces gènes sont impliqués dans diverses fonctions cardiaques, notamment la structure du sarcomère, les canaux ioniques, la signalisation cellulaire et le métabolisme. Dans le cas d'une NCVG associée à une cardiopathie congénitale, la perturbation de la voie de signalisation NOTCH semble une

dernière voie commune à cette forme de la maladie. La fonction mitochondriale perturbée et les anomalies métaboliques jouent également un rôle causal.¹⁸ Cependant, une relation causale définitive entre ces variants et la NCVG n'a pas encore été établie, soulignant la complexité de la pathogenèse de cette maladie.

3.1 Prévalence des mutations génétiques

Dans la méta-analyse précédemment citée¹⁶, neuf études comportant une analyse génétique, avec un nombre de gènes analysés variable, et des modalités d'interprétation plus ou moins restrictives. Un variant pathogène ou probablement pathogène était identifié dans 38 à 59 % de ces études.¹⁶ Les gènes en cause sont nombreux, et les trois principaux étaient *TTN*, *MYH7*, et *MYBPC3* (figure 3, méta-analyse de Kayvanpour et al¹⁶).

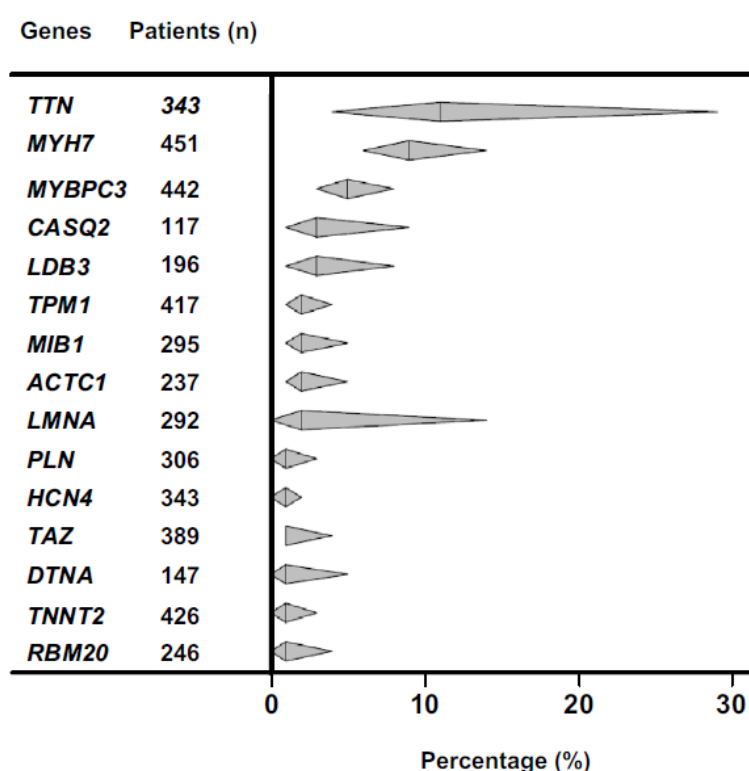


Figure 3 : Gènes les plus fréquemment observés dans la méta-analyse de Kayvanpour et al.

Dans l'étude prospective française,¹⁹ qui est postérieure à la méta-analyse, 95 patients adultes non apparentés ont été étudiés par l'analyse de 107 gènes impliqués dans les cardiomyopathies et les arythmies. Cinquante-deux variants pathogènes ou probablement pathogènes ont été identifiés chez 42 % des patients, dont 9 patients qui avaient plusieurs variants (9,5 %). Les gènes les plus répandus dans la cohorte française étaient en premier lieu le gène de la *Titine* (*TTN*), puis *HCN4*, *MYH7* et *RYR2*. La distribution comprenait 13 gènes précédemment rapportés dans la NCVG et 10 gènes candidats supplémentaires. Le spectre génétique était proche de celui observé dans la cardiomyopathie dilatée mais avec des gènes spécifiques tels que *HCN4*, faisant conclure que la NCVG était bien une maladie génétique à part entière (Figure 4).

Parmi les nombreux gènes possiblement impliqués dans la pathogenèse de la NCVG, on trouve le plus fréquemment des gènes codant pour des protéines du sarcomère (56%), des canaux ioniques (21%) puis plus rarement des gènes du cytosquelette, des desmosomes et des facteurs de transcription. Les mutations dans ces gènes peuvent perturber divers processus cellulaires essentiels au développement et à la fonction cardiaques, tels que la prolifération, la différenciation, la migration et la contraction des cardiomyocytes. La figure 4 montre le spectre de gènes mutés retrouvés dans l'étude multicentrique française¹⁹.

Les gènes les plus souvent rapportés comme responsables de la NCVG dans la littérature sont détaillés dans l'annexe 5.

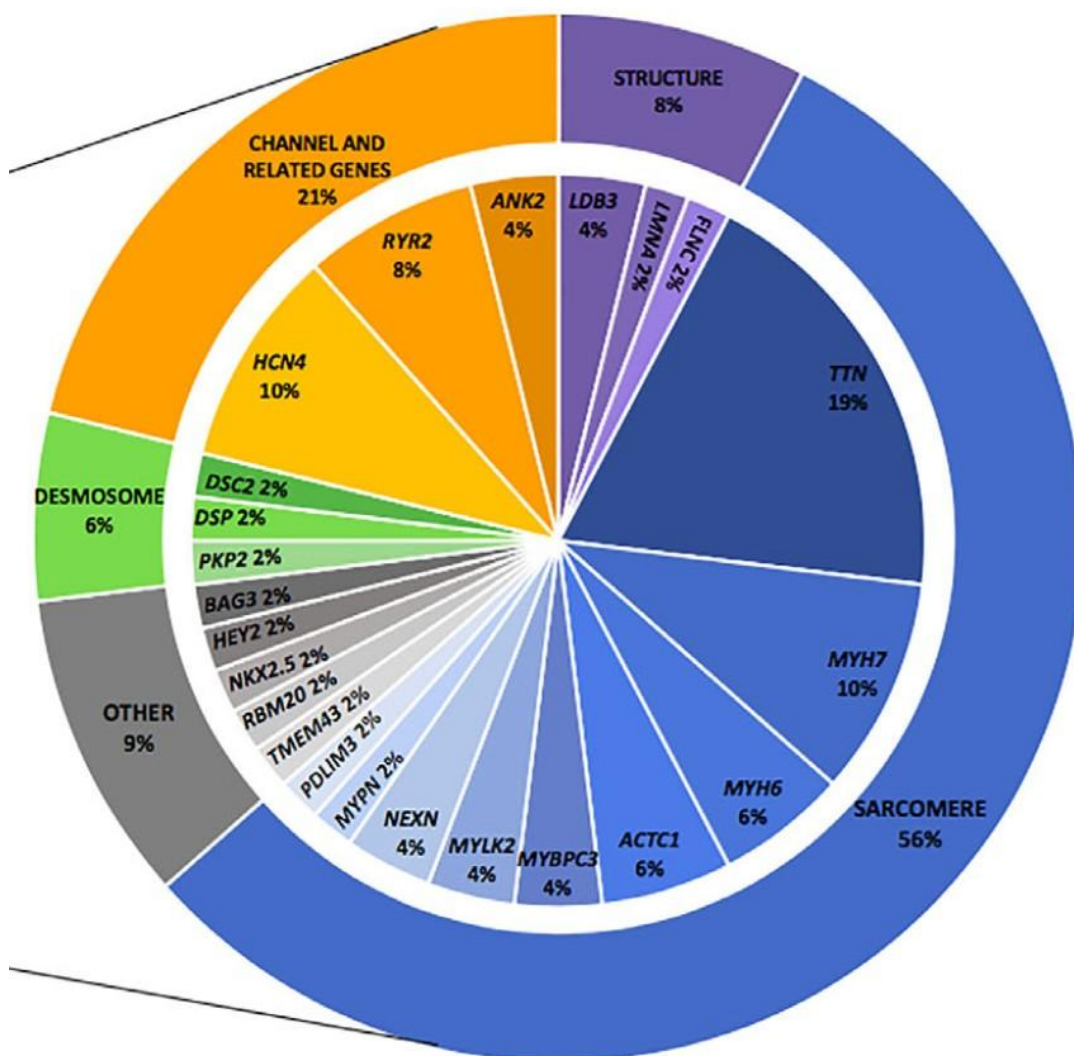


Figure 4 : Répartition des gènes en fonction du nombre de variants pathogènes identifiés et visualisation de leur localisation cellulaire et de leur fonction dans l'étude multicentrique française.

Channel genes : gènes des canaux ioniques.

3.2 Corrélations entre le génotype et le phénotype

L'établissement de corrélations entre le génotype et le phénotype dans la NCVG s'est avéré difficile en raison de l'hétérogénéité génétique de la maladie et de la variabilité de son expression clinique. Certaines études ont suggéré que les mutations dans certains gènes, tels que *LMNA* et *RBM20*, pourraient être associées à un pronostic plus défavorable, tandis que les mutations dans d'autres gènes, tels que *TTN*, pourraient être associées à un risque plus faible d'événements cardiovasculaires majeurs. Cependant, d'autres études n'ont pas réussi à établir de telles corrélations, ce qui souligne la nécessité de poursuivre les recherches dans ce domaine.

Dans la cohorte française, il a été montré²⁰ que les patients présentant une mutation dans un gène de canal ionique (dont *RYR2*, *HCN4*) avaient une fraction d'éjection VG médiane plus élevée (60 contre 40 % ; $P < 0,001$) et une non-compaction biventriculaire plus fréquente (53 contre 18 % ; $P < .001$). Les patients avec mutation du gène *HCN4* ont de plus la particularité d'être associées à une bradycardie sinusale qui peut être très marquée.

Par ailleurs, le gène *Tafazzin* lié au chromosome X et codant pour la tafazzine responsable du syndrome de Barth (maladie du métabolisme des phospholipides) associe une cardiomyopathie fréquemment de type NCVG, avec une dysfonction systolique, avec myopathie squelettique, neutropénie, retard de croissance et acidurie organique²¹

4. DIAGNOSTIC

4.1 Présentation clinique. Circonstances de découverte

Les symptômes de la NCVG sont les mêmes que ceux des cardiomyopathies dilatées (CMD). L'insuffisance cardiaque, se manifestant par une dyspnée, une fatigabilité à l'effort, voire un œdème pulmonaire, représente la manifestation la plus fréquente. Cependant, quand elle ne s'accompagne pas de dysfonction ventriculaire gauche, la NCVG peut être très bien supportée et autoriser une vie normale. Certains patients ne ressentent ainsi aucune limitation physique dans leur vie quotidienne. Le diagnostic peut donc être tardif et n'être fait qu'à l'occasion d'un examen médical fortuit ou motivé par une enquête familiale (devant un apparenté malade). Des palpitations, voire des syncopes, peuvent également révéler la maladie. Des manifestations thrombo-emboliques liées à la migration d'un thrombus intra-cardiaque sont également parfois révélatrices de la NCVG.

4.2 Examens paracliniques – critères diagnostiques

L'électrocardiogramme peut être normal ou montrer des signes non spécifiques de surcharge ventriculaire. Les anomalies les plus fréquemment retrouvées dans le Registre français⁸ étaient l'hypertrophie ventriculaire gauche dans 18 % des cas, le bloc de branche gauche dans 15 % des cas et la fibrillation atriale dans 6 % des cas.

L'échocardiographie et l'IRM cardiaque sont les examens-clés pour le diagnostic de NCVG (figure 5).

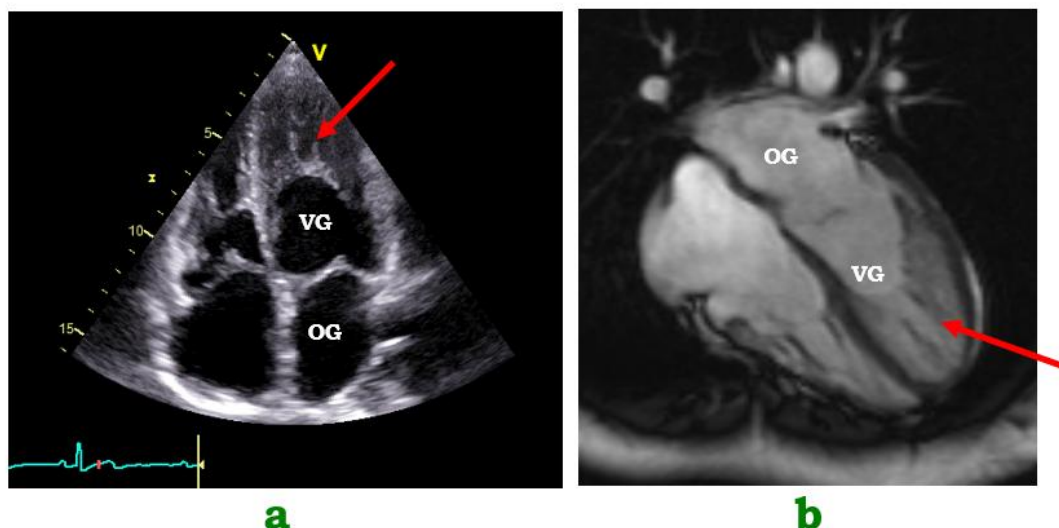


Figure 5 : Apport de l'échocardiographie (a) et de l'IRM (b) dans une forme typique de NCVG. Noter la présence de nombreuses trabéculations apicales du ventricule gauche (flèches).

(VG : ventricule gauche. OG : oreillette gauche)

L'échocardiographie permet le diagnostic de NCVG (figure 6) sur les critères suivants : ²²

- 1 - présence de trabéculations ventriculaires gauches multiples, avec un rapport zone non compactée / zone compactée > 2 ;
- 2 - présence de récessus inter trabéculaires circulants au doppler couleur ;
- 3 – absence de cardiopathie associée.

L'IRM est le deuxième examen fondamental pour l'évaluation d'une NCVG. Il confirme les données de l'échocardiographie et apporte des éléments supplémentaires comme la présence ou l'absence d'une fibrose myocardique ainsi qu'une meilleure visualisation des thrombi dans les cavités cardiaques. L'IRM est particulièrement utile dans les cas où les images échocardiographiques obtenues sont de qualité imparfaite. L'IRM présente en outre une valeur pronostique importante, comme dans toute cardiomyopathie ²³. Dans tous les cas, les deux examens sont complémentaires et doivent être pratiqués chez les patients présentant une suspicion de NCVG.

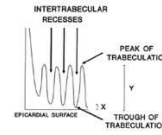
La définition elle-même de la NCVG reste cependant débattue, puisque trois définitions échocardiographiques et deux définitions IRM existent ^{22, 24-27} (figures 6 et 7), avec une mauvaise corrélation entre ces critères chez un même patient ²⁸, témoignant bien de l'imperfection de chacune d'entre elles.

Critères diagnostiques échocardiographiques

Chin 1990



1. Trabéculations multiples
2. Structure à double couche
3. Rapport X/Y ratio < 0.5
4. Incidences petit-axe et apicales



Jenni 2001



1. Trabéculations multiples
2. Récessus inter-trabéculaires
3. Structure à double couche
4. Rapport NC/C > 2 (en systole)
5. Incidence petit axe parasternale



Stöllberger 2002



1. > 3 trabéculations
2. Au-delà des muscles papillaires
3. Récessus intertrabéculaires
4. Incidence apicale



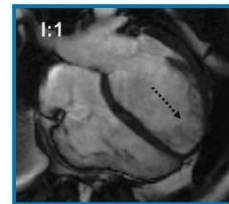
Figure 6 : Critères diagnostiques échocardiographiques de la NCVG.

Critères diagnostiques IRM de NCVG

Petersen 2005



1. Trabéculations multiples
2. Rapport NC/C > 2,3
3. Mesure en diastole



Jacquier 2010



1. Trabéculations multiples
2. Masse trabéculée > 20% de la masse VG globale
3. Mesure en diastole

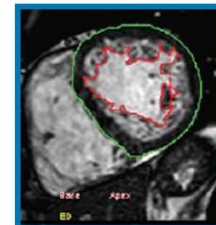


Figure 7 : Critères diagnostiques IRM de la NCVG.

D'autres examens paracliniques sont fréquemment recommandés dans le bilan des NCVG. L'électrocardiogramme et le Holter rythmique permettent la détection de divers troubles du rythme cardiaque parfois non ressentis par le patient mais qui peuvent justifier un traitement spécifique. L'épreuve d'effort, l'échographie d'effort ou épreuve d'effort métabolique (VO_2), permettent d'évaluer les capacités fonctionnelles du patient et la sévérité de la maladie. Enfin, un bilan biologique régulier est conseillé, incluant notamment le dosage du BNP ou du NT-proBNP, témoin de la sévérité de l'insuffisance cardiaque.

4.3 Diagnostic différentiel

La principale difficulté, en échographie comme en IRM, est de différencier une hypertrabéculatation « physiologique », observée fréquemment dans certaines cardiomyopathies primitives, certaines ethnies et après des activités sportives intenses, des réelles non-compactions²⁸. Il a été noté chez des athlètes sains que 8,1 % des Africains/Afro-caribéens avaient les critères échocardiographiques de la NCVG, sans évènement indésirable réel au suivi longitudinal sur 4 ans ($48,6 \pm 14,6$ mois).⁶ L'utilisation des deux techniques (imagerie multimodale) est conseillée dans les formes douteuses, ainsi que l'avis d'un centre expert.

Le diagnostic de NCVG peut également être difficile dans les formes localisées. Le diagnostic est particulièrement difficile dans les formes purement apicales, qui doivent être différenciées des cardiomyopathies hypertrophiques apicales, des thrombi intraventriculaires gauches (parfois associés à la NCVG) et des fibroses endomyocardiques. Une difficulté supplémentaire est que la NCVG peut être observée en association avec d'autres pathologies (CMD, CMH, CM restrictive, maladie de Fabry,...)

4.4 Annonce du diagnostic et information au patient

L'annonce du diagnostic de NCVG doit être effectuée avec soin et sensibilité. Il est important d'expliquer clairement la nature de la maladie, ses implications génétiques et les options de traitement disponibles. Les patients doivent être informés des risques de complications, ainsi que des mesures de surveillance nécessaires.

5. COMPLICATIONS

Les principales complications de la NCVG sont l'insuffisance cardiaque, les arythmies (y compris la mort subite) et les événements emboliques systémiques.

5.1 Évaluation initiale du pronostic

L'évolution est variable d'un patient à l'autre, parfois même au sein d'une même famille. Bien que la NCVG soit réputée de mauvais pronostic, il n'était jusqu'à présent pas prouvé que celui-ci diffère de celui des autres formes de CMD. Une revue systématique avec méta-analyse des études observationnelles (28 études, 2501 patients)²⁹ a évalué la signification pronostique de la NCVG. Les résultats montrent une variabilité considérable des manifestations cliniques et du pronostic à long terme, ce qui implique une approche personnalisée pour chaque patient.

Une des principales questions concernant le pronostic des NCVG est de savoir si elles s'accompagnent d'un pronostic différent des autres cardiomyopathies, notamment des CMD. Une étude pronostique française a essayé de répondre à cette question.³⁰ À partir d'un registre français prospectif⁸, le pronostic de 98 patients porteurs d'une NCVG a été comparé à celui de 65 patients porteurs d'une CMD. Le critère de jugement principal était un critère composite incluant la mortalité, la survenue d'une greffe cardiaque ou d'une hospitalisation pour cause cardiaque. Parmi les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche

(FEVG < 45 %), la survenue du critère de jugement principal était plus fréquente dans les NCVG que dans les CMD, particulièrement les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Par contre dans les NCVG avec fraction d'éjection > 45 %, le taux de complications était extrêmement faible. Cette étude permet de conclure que la fonction VG occupe une place majeure dans la NCVG, comme dans toutes les cardiomyopathies.

- Les patients avec NCVG et dysfonction VG ont un taux de complications élevé, plus élevé que celui des CMD
- Les NCVG avec fonction VG préservée ont un excellent pronostic et feront très peu de complications.

5.2 Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est la complication la plus fréquente des NCVG. Les résultats récents d'une étude française comparant des NCVG à des CMD ont montré que le risque d'insuffisance cardiaque et de trouble rythmique est légèrement plus élevé dans la NCVG que dans la CMD, quand la fonction ventriculaire gauche, appréciée par la FEVG, est altérée ³⁰.

5.3 Complications rythmiques

Les troubles du rythme cardiaque sont fréquents dans la NCVG. Si le risque rythmique des NCVG semble légèrement supérieur à celui des CMD, aucune étude n'a montré l'intérêt d'une attitude plus agressive pour la prévention du risque rythmique des NCVG. Notamment, les recommandations européennes sur la prise en charge des troubles du rythme et la prévention de la mort subite recommandent d'appliquer les mêmes critères d'implantation d'un défibrillateur dans les NCVG que dans les CMD.³¹

5.4 Complications emboliques

Les embolies d'origine cardiaque s'observeraient ainsi un peu plus fréquemment dans les NCVG que dans les CMD. Les résultats récents d'une étude française comparant des NCVG à des CMD ont cependant montré que le risque embolique n'était pas plus élevé dans la NCVG ³⁰. Là aussi, l'attitude vis-à-vis du traitement anticoagulant dans les NCVG doit être la même que dans les CMD.

En résumé, l'incidence des complications est très variable d'une étude à l'autre, dépendant notamment des critères d'inclusion. Dans le premier registre français publié en 2010,⁸ ainsi que dans plusieurs autres anciennes études, le pronostic global de la NCVG était sombre, avec un taux élevé de complications. Dans les travaux les plus récents et notamment les résultats du second registre français,³⁰ les complications sont plus rares, et surtout étroitement liées à la fonction ventriculaire gauche, les complications s'observant essentiellement chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche, alors que les NCVG avec fonction ventriculaire gauche conservée ont un excellent pronostic et peuvent mener une vie normale. Néanmoins, à fraction d'éjection égale, la survenue d'une complication, particulièrement une hospitalisation pour insuffisance cardiaque, apparaît plus fréquente dans les NCVG que dans les CMD, dans l'étude française ³⁰. Des résultats similaires ont été rapportés dans une étude américaine récemment publiée ³².

6. SITUATIONS PARTICULIÈRES

6.1 Grossesse, contraception, accouchement

Chez la femme en âge de procréer, l'attitude est identique à celle adoptée pour les autres types de cardiomyopathies.

- La contraception doit être discutée et adaptée en tenant compte des risques et des bénéfices des différentes options contraceptives. La patiente doit être avertie de la nécessité d'une évaluation préconceptionnelle avant tout arrêt de la contraception. Toute grossesse doit être planifiée avec une équipe multidisciplinaire de cardiologues spécialistes et obstétriciens en raison du risque de complications pendant la grossesse ou le péripartum. Une contre-indication à la grossesse pourra être posée au cas par cas, notamment les plus sévères ou à risque rythmique élevé.

- Une particularité de la grossesse dans la NCVG, cependant, est qu'il est préconisé une échographie fœtale cardiaque anténatale pour dépister une forme précoce anténatale. Pour le reste, le suivi d'une femme enceinte atteinte d'une NCVG est similaire à celui d'une autre CMD. Une surveillance cardiologique régulière est recommandée en cas de dysfonction ventriculaire gauche. Une surveillance conventionnelle est suffisante en l'absence de dysfonction ventriculaire.

6.2 Voyages, Vaccination

Les patients atteints de NCVG peuvent voyager, mais ils doivent prendre certaines précautions pour éviter les complications liées aux voyages. Il faut leur recommander de consulter un cardiologue avant de voyager pour évaluer les risques individuels et obtenir des conseils spécifiques. La conduite automobile, à titre personnel et non professionnelle, est autorisée. La NCVG ne contre-indique pas en soi le voyage en avion. Les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque sont particulièrement recommandées.

Tableau 1 : Conseils de vie.

Conseils de vie

- Le sport de compétition est déconseillé en cas de fraction d'éjection altérée, de troubles du rythme, de symptômes ou de fibrose myocardique à l'IRM. Le sport de loisir est à moduler au cas par cas.
- Une alimentation équilibrée est recommandée, en évitant la surcharge hydrosodée, une consommation œnologique excessive et des repas copieux.
- La vie sexuelle du patient peut être perturbée par le traitement bêtabloquant.
- La NCVG ne contre-indique pas la majorité des métiers, sauf en cas de FEVG basse et de signes cliniques d'insuffisance cardiaque ou d'arythmies notamment ventriculaire, ceux avec activité physique/sportive intensive (athlète, armée, manutentions avec port de charges lourdes) ou avec poste de sécurité (pilote, conducteur).

6.3 Pratique sportive, activité physique

En cas de NCVG avec FEVG normale, seule la surveillance cardiologique est préconisée. Concernant les activités sportives, l'attitude en termes de restriction doit être adaptée au cas par cas. Une vie normale peut être autorisée, sous réserve d'une évaluation paraclinique rassurante incluant une épreuve d'effort et un Holter rythmique.

En cas de dysfonction ventriculaire gauche, l'activité physique n'est pas contre-indiquée mais doit être adaptée aux résultats des examens paracliniques. La rééducation cardiaque et l'activité physique modérée sont recommandées en cas d'insuffisance cardiaque stable, mais les modalités doivent être dictées par les résultats des examens paracliniques de surveillance et les conseils du cardiologue traitant. Le sport de compétition est déconseillé en cas de fraction d'éjection altérée, de troubles du rythme, de symptômes ou de fibrose myocardique à l'IRM.

Les recommandations américaines^{33, 34} sur la pratique sportive en cas de NCVG insistent sur la faible connaissance de cette pathologie chez le sportif. Elles recommandent néanmoins d'accepter la pratique sportive de compétition chez les patients porteurs d'une NCVG avec fonction ventriculaire conservée et asymptomatiques, sous réserve d'une épreuve d'effort et/ou un Holter rythmiques normaux. L'activité sportive de compétition doit être évitée en cas de dysfonction ventriculaire gauche. Les recommandations européennes³⁵ sur la pratique sportive donnent des recommandations similaires. Elles soulignent en outre la nécessité d'une évaluation cardiologique annuelle chez les patients atteints de NCVG, y compris chez les patients porteurs d'une mutation génétique mais phénotypiquement non atteints. Elles rappellent enfin la fréquence d'une hypertrabéculation « physiologique » chez les athlètes³⁵.

6.4 La NCVG de l'enfant³⁶⁻⁴².

La non-compaction du ventricule gauche chez l'enfant est une pathologie très rare, elle représente 9% des cardiomyopathies et son incidence est $>1/100\ 000$ enfant. Chez le nourrisson, elle doit faire suspecter en premier lieu une étiologie métabolique surtout si elle est associée avec un aspect hypertrophié du myocarde (maladie mitochondriale ou autre maladie du métabolisme). Un hyper voltage important des QRS à l'ECG et un PR court sont des arguments en faveur d'une étiologie métabolique. Une cause métabolique est retrouvée dans 25% des formes de non-compaction du nourrisson. Les causes métaboliques retrouvées dans les non-compactions du ventricule gauche les plus fréquentes sont :

- les cytopathies mitochondriales,
- le syndrome de Barth qui touche les garçons (lié à l'X).

Un bilan métabolique doit être prélevé à jeun (lactatémie, CPK, profil des acylcarnitines plasmatiques, chromatographie des acides organiques urinaires, ammoniémie, glycémie), NFS à la recherche de neutropénie.

Sur le plan clinique, on distingue les formes non compactées avec dilatation et dysfonction systolique du ventricule gauche et les formes non compactées sans dilatation ni dysfonction systolique du ventricule gauche mais une dysfonction diastolique avec une dilatation de

l'oreillette gauche. La prise en charge thérapeutique dépend du type d'atteinte diastolique ou systolique. Dans les atteintes de la fonction systolique, les traitements sont similaires à ceux proposés dans les cardiomyopathies dilatées. Dans les dysfonctions diastoliques, il est important de quantifier les pressions pulmonaires et le retentissement clinique. Des pressions pulmonaires élevées sont un signe de gravité. Ces formes s'apparentent aux formes restrictives de cardiomyopathies hypertrophiques et sont traitées par de la même manière (bétabloquant à visée anti-arythmique et ralentisseur de la fréquence cardiaque et diurétiques en fonction des symptômes). Les formes restrictives sont les plus sévères chez l'enfant suivies par les formes dilatées. Les formes isolées de non-compaction sont de meilleur pronostic, suivies de formes associées à une hypertrophie myocardique.

La non-compaction du ventricule gauche est également fréquente dans les cardiopathies congénitales la plus fréquente étant la maladie d'Ebstein mais également la tétralogie de Fallot, le tunnel VG aorte, etc.). Dans ces formes associées aux cardiopathies congénitales, le rendement des panels génétiques est plus élevé que dans les formes isolées et doit donc être proposé.

Sur le plan génétique, les NCVG pédiatriques associées à un phénotype dilaté, hypertrophié ou une cardiopathie congénitale sont plus souvent la conséquence de variants génétiques multiples (codominance) ou de néomutations. L'analyse génétique peut conduire à du conseil génétique et doit donc être proposée systématiquement.

7. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

7.1 Objectifs

Le traitement de la NCVG est identique à celui des autres CMD. Dans l'état actuel de nos connaissances, il n'y a pas d'argument pour traiter différemment les patients porteurs d'une NCVG, notamment en termes de traitement anticoagulant ou de prévention des complications rythmiques, y compris l'indication de mise en place d'un défibrillateur implantable.

Les principaux traitements médicamenteux de l'insuffisance cardiaque (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, gliflozines, anti-aldostérones, bétabloquants) s'appliquent à la NCVG en cas de dysfonction ventriculaire gauche, ainsi que les diurétiques en cas d'insuffisance cardiaque. Les anticoagulants sont fréquemment utilisés en cas de fibrillation

8. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

8.1 Objectifs

Le traitement de la NCVG est identique à celui des autres CMD. Dans l'état actuel de nos connaissances, il n'y a pas d'argument pour traiter différemment les patients porteurs d'une NCVG, notamment en termes de traitement anticoagulant ou de prévention des complications rythmiques, y compris l'indication de mise en place d'un défibrillateur implantable.

Les principaux traitements médicamenteux de l'insuffisance cardiaque (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, gliflozines, anti-aldostérones, bêtabloquants) s'appliquent à la NCVG en cas de dysfonction ventriculaire gauche, ainsi que les diurétiques en cas d'insuffisance cardiaque. Les anticoagulants sont fréquemment utilisés en cas de fibrillation atriale.

Les patients qui n'ont pas de dysfonction ventriculaire gauche et pas de symptômes d'insuffisance cardiaque n'ont pas nécessairement besoin d'un traitement médical, mais doivent être surveillés régulièrement.

8.2 Professionnels impliqués

- Cardiologues
- Généticiens
- Pédiatres
- Médecins internistes
- Médecins généralistes ou tout autre médecin traitant
- Gynéco-obstétriciens

8.3 Prise en charge des complications

Comme dans toutes les cardiomyopathies, quand les traitements médicamenteux ne sont plus suffisants, d'autres thérapeutiques peuvent devenir nécessaires : implantation d'un stimulateur cardiaque, resynchronisation, mise en place d'un défibrillateur automatique implantable, voire assistance ou greffe cardiaque dans les formes les plus graves. Bien entendu, toutes ces mesures doivent être décidées par des équipes multidisciplinaires dans des centres hautement spécialisés

En présence d'une dysfonction systolique du ventricule gauche, le traitement est identique à celui des autres CMD. À ce jour, il n'y a pas d'argument pour traiter différemment les patients porteurs d'une NCVG, notamment en termes de traitement anticoagulant ou de prévention des complications rythmiques.

Les indications de mise en place d'un défibrillateur implantable obéissent aux recommandations habituelles de prise en charge des CMD.

Bien que la NCVG soit réputée de plus mauvais pronostic que les autres formes de cardiomyopathies, son évolution est très variable et en fait mal connue. Si la NCVG avec dysfonction VG s'accompagne classiquement d'un risque embolique et rythmique élevé, il n'est pas prouvé que son pronostic soit différent de celui des autres CMD. Si l'atteinte sévère de la fonction VG systolique et la présence d'un flux restrictif au Doppler constituent un critère péjoratif, le pronostic à long terme des patients présentant une fonction systolique préservée est mal connu. Le rôle potentiel du 2D strain est en cours d'étude.

En ce qui concerne le risque embolique et l'utilisation d'un traitement anticoagulant préventif, celui-ci n'est pas particulièrement recommandé dans les NCVG, mais doit être utilisé, comme dans les autres cardiomyopathies, en cas de fibrillation auriculaire, particulièrement en cas d'accident embolique et/ou de dysfonction ventriculaire gauche.

En cas de NCVG avec fraction d'éjection VG normale, seule la surveillance cardiologique est préconisée. Concernant les activités sportives, l'attitude en termes de restriction doit être adaptée au cas par cas. Une vie normale peut être autorisée, sous réserve d'une évaluation paraclinique rassurante incluant une épreuve d'effort et un Holter rythmique.

8.4 Prise en charge des patients asymptomatiques

Les patients asymptomatiques atteints de NCVG doivent être surveillés régulièrement pour détecter toute évolution de la maladie. Les examens d'imagerie cardiaque sont importants pour évaluer le risque de complications futures.

8.5 Dépistage des apparentés et conseil génétique

La NCVG est une affection dont l'origine génétique est fréquente (10 à 40 % de formes familiales), et de nombreuses mutations ont été identifiées sur plusieurs gènes. De plus la NCVG semble pouvoir coexister dans certaines familles avec d'autres types de cardiomyopathies comme une CMD ou plus rarement une CMH.

Le diagnostic de NCVG impose donc d'adresser le patient à un centre de Référence ou de Compétence des cardiomyopathies rares afin de prodiguer un conseil génétique adapté et préconiser une analyse génétique (Cf. Annexe 2)⁴³.

En raison de la possibilité de formes familiales, un dépistage échocardiographique systématique des apparentés du 1^{er} degré est recommandé dès la naissance. Il est préconisé de poursuivre la surveillance cardiologique de façon espacée même si le premier bilan cardiologique est normal, du fait du recouvrement possible dans les familles avec cardiomyopathie dilatée ou hypertrophique, ou du fait de rares formes d'expression cardiaque retardée de NCVG.

Un test génétique est préconisé chez le cas index, en particulier si une dysfonction systolique est associée ou s'il existe une forme familiale de cardiomyopathie. Si une mutation est identifiée chez le cas index, une analyse génétique doit être pratiquée chez les apparentés du 1^{er} degré et orientera ainsi leur surveillance cardiologique ultérieure (à poursuivre ou pas selon le résultat génétique de l'apparenté). En l'absence de variant génétique identifié chez ce cas index, la poursuite d'une surveillance cardiologique avec un ECG et une échocardiographie est à conseiller chez tous les apparentés au premier degré surtout si plusieurs cas de cardiomyopathies (NCVG, CMD, CMH) ont déjà été identifiés dans la famille.

8.6 Information et éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique du patient et de sa famille est essentielle pour une gestion efficace de la maladie. Les patients doivent être formés à reconnaître les signes de complications et à suivre un traitement médical approprié. Un suivi régulier avec des examens d'imagerie et des consultations spécialisées est recommandé pour surveiller l'évolution de la maladie et ajuster le traitement en conséquence.

9. SUIVI

9.1 Objectifs

Le suivi a pour objectif de surveiller la fonction myocardique et de dépister des troubles du rythme ventriculaire.

9.2 Professionnels impliqués

- Cardiologues
- Pédiatres
- Médecins internistes
- Médecins généraliste ou tout autre médecin traitant
- Médecins du sport
- Généticiens

9.3 Rythme et contenu des consultations

La surveillance d'un patient porteur d'une NCVG a pour objectif de surveiller la fonction myocardique et dépister des troubles du rythme ventriculaire. Les modalités de surveillance en cas de dysfonction systolique VG sont similaires à celles des patients avec une CMD : examen clinique par un cardiologue au minimum une fois par an, de manière plus rapprochée en cas de nouveau symptômes ou de nécessité d'ajustements thérapeutiques. Les examens préconisés sont mentionnés ci-dessous (tableau 2) :

Tableau 2 : Suivi des patients.

Suivi des patients
• Examen clinique • ECG • Échocardiographie • Épreuve d'effort métabolique (VO_2) • Holter ECG des 24h • BNP ou NT-proBNP (selon le contexte)

Annexe 1 - Groupe des experts du PNDS

Groupe multidisciplinaire de rédaction

- Pr Gilbert HABIB (Hôpital La Timone, APMH, Marseille)
- Pr Philippe CHARRON (APHP, Paris)
- Dr Miquerol LUCILE (Embryologie, Marseille)
- Dr Diala KHRAICHE (APHP, Hôpital Necker)

Groupe de lecture

- Pr Erwan DONAL (Rennes)
- Pr Olivier LAIREZ (Toulouse)
- Dr Jean-Christophe EICHER (Dijon)
- Pr Stéphane ZAFFRAN (Marseille)
- Dr Damien LOGEART (Paris)
- Dr Pascale RICHARD (APHP, Paris)
- Dr Olivier HUTTIN (Nancy)
- Pr Damien BONNET (APHP, Hôpital Necker)
- Pr Vincent PROBST (Nantes)
- Pr Patricia REANT (Bordeaux)

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence.

Annexe 2 - Consensus d'experts sur les maladies cardiaques héréditaires - Conseil génétique et tests génétiques.

Ce récent consensus d'expert (diffusé en mai 2024)

1) précise :

- qui peut bénéficier d'une consultation de génétique et quels sont les objectifs ;
- qui peut prescrire un test génétique ;
- comment interpréter le résultat d'un test génétique ;

2) présente :

- la classification des variants génétiques
- la législation encadrant le test génétique

Ce consensus est en lecture et téléchargement libres à l'aide du lien suivant ⁴³ :

https://www.filiere-cardiogen.fr/wp-content/uploads/2024/09/consensus-dexpert-Conseil-genetique_09.2024_VF_WEB.pdf

Annexe 3 - Avis thérapeutique auprès d'un centre de référence ou de compétence pour les maladies rares

Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares, site coordinateur :

Paris, CHU Pitié Salpêtrière
Pr Ph. CHARRON

APHP Ambroise-Paré Centre de référence constitutif Paris
Pr Nicolas MANSENCAL

APHP Bichat Centre de référence constitutif Paris
Pr Fabrice EXTRAMIANA

APHP HEGP Centre de référence constitutif Paris
Pr Albert HAGEGE

Henri Mondor Centre de référence constitutif Paris
Pr Thibaud DAMY

APHP Necker Centre de référence constitutif Paris
Dr Diala KRAICHE

CHU de Nantes Centre de référence constitutif
Dr. Nicolas PIRIOU

CHU de Bordeaux Centre de référence constitutif
Dr. Patricia REANT

CHU de Toulouse Centre de référence constitutif
Dr. Philippe MAURY

AP-HM La Timone Centre de référence constitutif Marseille
Pr. Gilbert HABIB

CHU de Rennes Centre de référence constitutif
Pr. Erwan DONAL

Les coordonnées des centres peuvent être trouvées dans l'annuaire de

<https://www.filiere-cardiogen.fr/public/annuaire/>

Annexe 4 - Liens et outils utiles

- **Site internet de la Filière Cardiogen :** <https://www.filiere-cardiogen.fr>

Pour plus
d'informations



Coordination Pr Philippe Charron
CHU Pitié-Salpêtrière
47-83 boulevard de l'hôpital
75013 PARIS

☎ 01 42 16 12 88
✉ contact@filiere-cardiogen.fr
🌐 www.filiere-cardiogen.fr

- Il comporte diverses informations ou documents, dont les coordonnées des centres experts en France.
- Le **Centre National de Ressources Psychologiques** : on peut contacter une psychologue de la Filiale Cardiogen pour toutes questions sur l'accompagnement psychologique ou conseils d'orientation au 01 42 16 13 62 ou par mail à : psychologues@filiere-cardiogen.fr
- **Information du grand public sur la NCVG** : <https://www.filiere-cardiogen.fr/public/pathologies/non-compactation-du-ventricule-gauche/>
- **Associations de patients rattachées à la filière nationale de santé CARDIOGEN** : <http://www.filiere-cardiogen.fr/public/qui-sommes-nous/association-de-patients-bis/>
- **Association des porteurs de défibrillateur cardiaque** : www.apodec.fr
- **Association de patients** :
La **Ligue contre la Cardiomyopathie** est l'unique association dédiée aux malades atteints de tous types de cardiomyopathies.
<https://alliance-maladies-rares.org/association/ligue-contre-la-cardiomyopathie/>
Contact :
Fanny CLAVIER, Responsable animation du réseau, 01 56 53 69 98

Annexe 5 - Gènes impliqués dans la NCVG

GÈNES FRÉQUEMMENT MUTÉS

- **TTN (titine)** : Le gène TTN, qui code pour la titine, la plus grande protéine connue, est le gène le plus fréquemment muté dans la NCVG, représentant environ **10 à 19 % des cas**.
 - La titine joue un rôle crucial dans l'élasticité et la stabilité du sarcomère, l'unité contractile de base du muscle cardiaque.

- Les mutations de TTN peuvent entraîner un large éventail de phénotypes de cardiomyopathie, notamment la **NCVG**, la cardiomyopathie dilatée (CMD) et la cardiomyopathie hypertrophique (HCM).
 - La plupart des mutations de TTN associées à la **NCVG** sont des mutations tronquantes, qui entraînent la production d'une protéine titine raccourcie et non fonctionnelle.
- **MYH7** : ce gène, qui code pour la chaîne lourde de la β -myosine cardiaque, est le deuxième gène le plus fréquemment muté dans la **NCVG**, représentant environ **3 à 13 % des cas**.
- La chaîne lourde de la β -myosine cardiaque est la principale protéine contractile du muscle cardiaque.
 - Les mutations du gène MYH7 sont principalement associées à l'HCM, mais elles ont également été identifiées dans des cas de NCVG et de CMD.
- **MYBPC3** : ce gène, qui code pour la protéine C de liaison à la myosine cardiaque, est muté dans environ **4 à 8 %** des cas de NCVG.
- La protéine C de liaison à la myosine cardiaque est une protéine qui régule l'interaction entre l'actine et la myosine dans le sarcomère.
 - Les mutations du gène MYBPC3 sont principalement associées à la CMH, mais elles ont également été liées à la NCVG.
- **RBM20** : le gène RBM20, qui code pour la protéine 20 de liaison à l'ARN, est muté dans environ **1 à 4 %** des cas de NCVG.
- La protéine 20 de liaison à l'ARN est une protéine qui régule l'épissage alternatif de l'ARNm de la titine.
 - Les mutations du gène RBM20 sont principalement associées à la CMD, mais elles ont également été reliées à la NCVG.

AUTRES GÈNES

- **Gènes codant pour des protéines de l'enveloppe nucléaire** : des mutations dans des gènes codant pour des protéines de l'enveloppe nucléaire, telles que **LMNA** (lamine A/C) et **DTNA** (α -dystrobrevine), ont été associées à la NCVG.
- **Gènes codant pour des canaux ioniques** : des mutations dans ces gènes, tels que **HCN4** (canal potassique à nucléotide cyclique activé par l'hyperpolarisation) et **SCN5A** (sous-unité alpha du canal sodique de type V à déclenchement de tension, dont les mutations sont aussi associées au syndrome de Brugada, au syndrome du QT long de type 3 et à d'autres troubles du rythme cardiaque), ont été associées à la NCVG.
- **Gènes codant pour des protéines mitochondriales** : des mutations dans ces gènes, telles que **TAZ** (tafazzine, mutations associées au syndrome de Barth), ont été associées à la NCVG.
- **Autres gènes** : d'autres gènes, tels que ceux codant pour des facteurs de transcription ont également été associés à la NCVG :

- **NKX2-5**, facteur de transcription essentiel pour le développement cardiaque précoce, impliqué dans la communication interauriculaire et la tétralogie de Fallot) ;
 - **TBX20**, dont les mutations sont associées à la NCVG et la CMD entre autres. TBX20 joue un rôle clé dans la régulation de l'expression de gènes impliqués dans le développement et la fonction cardiaques ;
 - **GATA4**, dont les mutations sont associées à diverses malformations cardiaques congénitales, dont la communication interauriculaire et la persistance du canal artériel.
- Outre ces gènes fréquemment mutés, un certain nombre d'autres gènes ont été associés à la NCVG, soit dans des formes beaucoup plus rares, soit dans des gènes dont le rôle exact dans la maladie reste mal établi.

RÉFÉRENCES

1. Grant RT. An unusual anomaly of the coronary vessels in the malformed heart of a child. *Heart* 1926; 13: 273–83.
2. Engberding R, Bender F. Identification of a rare congenital anomaly of the myocardium by two-dimensional echocardiography: persistence of isolated myocardial sinusoids. *Am J Cardiol*. 1984 Jun 1;53(11):1733-4. doi: 10.1016/0002-9149(84)90618-0. PMID: 6731322.
3. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006 Apr 11;113(14):1807-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287. Epub 2006 Mar 27. PMID: 16567565.
4. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühn U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(2):270-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehm342. Epub 2007 Oct 4. PMID: 17916581
5. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, Bezzina CR, Biagini E, Blom NA, de Boer RA, De Winter T, Elliott PM, Flather M, Garcia-Pavia P,

-
- Haugaa KH, Ingles J, Jurcut RO, Klaassen S, Limongelli G, Loeys B, Mogensen J, Olivotto I, Pantazis A, Sharma S, Van Tintelen JP, Ware JS, Kaski JP; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3503-3626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194. PMID: 37622657
6. Gati S, Chandra N, Bennett RL, Reed M, Kervio G, Panoulas VF, Ghani S, Sheikh N, Zaidi A, Wilson M, Papadakis M, Carre´ F, Sharma S. Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction in athletes? *Heart* 2013;99:401408.
 7. Sandhu R, Finkelhor RS, Gunawardena DR, Bahler RC. Prevalence and characteristics of left ventricular noncompaction in a community hospital cohort of patients with systolic dysfunction. *Echocardiography* 2008;25:8-12.
 8. Habib G, Charron P, Eicher JC, Giorgi R, Donal E, Laperche T, Boulmier D, Pascal C, Logeart D, Jondeau G, Cohen-Solal A; Working Groups 'Heart Failure and Cardiomyopathies' and 'Echocardiography' of the French Society of Cardiology. Isolated left ventricular non-compaction in adults: clinical and echocardiographic features in 105 patients. Results from a French registry. *Eur J Heart Fail*. 2011 Feb;13(2):177-85. doi: 10.1093/eurjhf/hfq225. Epub 2010 Dec 29. PMID: 21193437.
 9. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):813-25. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61282-4. Epub 2015 Apr 9. PMID: 25865865
 10. Christoffels VM, Habets PE, Franco D, Campione M, de Jong F, Lamers WH, Bao ZZ, Palmer S, Biben C, Harvey RP, Moorman AF. Chamber formation and morphogenesis in the developing mammalian heart. *Dev Biol*. 2000 Jul 15;223(2):266-78. doi: 10.1006/dbio.2000.9753. Erratum in: *Dev Biol* 2000 Sep 1;225(1):266. PMID: 10882515.
 11. Sedmera D, Pexieder T, Vuillemin M, Thompson RP, Anderson RH. Developmental patterning of the myocardium. *Anat Rec*. 2000 Apr 1;258(4):319-37. doi:10.1002/(SICI)1097-0185(20000401)258:4<319::AID-AR1>3.0.CO;2-O. PMID: 10737851.
 12. Petersen SE, Jensen B, Aung N, Friedrich MG, McMahon CJ, Mohiddin SA, Pignatelli RH, Ricci F, Anderson RH, Bluemke DA. Excessive Trabeculation of the Left Ventricle: JACC: Cardiovascular Imaging Expert Panel Paper. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023 Mar;16(3):408-425. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.12.026. Epub 2023 Feb 8. PMID: 36764891; PMCID: PMC9988693.
 13. Choquet C, Kelly RG, Miquerol L. Defects in Trabecular Development Contribute to Left Ventricular Noncompaction. *Pediatr Cardiol*. 2019 Oct;40(7):1331-1338. doi: 10.1007/s00246-019-02161-9. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31342111
 14. Tian X, Li Y, He L, Zhang H, Huang X, Liu Q, Pu W, Zhang L, Li Y, Zhao H, Wang Z, Zhu J, Nie Y, Hu S, Sedmera D, Zhong TP, Yu Y, Zhang L, Yan Y, Qiao Z, Wang QD, Wu SM, Pu WT, Anderson RH, Zhou B. Identification of a hybrid myocardial zone in the mammalian heart after birth. *Nat Commun*. 2017 Jul 20;8(1):87. doi: 10.1038/s41467-017-00118-1. PMID: 28729659; PMCID: PMC5519540.
 15. Olejníčková V, Šaňková B, Sedmera D, Janáček J. Trabecular Architecture Determines Impulse Propagation Through the Early Embryonic Mouse Heart. *Front Physiol*. 2019 Jan 8;9:1876. doi: 10.3389/fphys.2018.01876. PMID: 30670981; PMCID: PMC6331446.
 16. Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Gi WT, Tugrul OF, Amr A, Haas J, Zhu F, Ehlermann P, Uhlmann L, Katus HA, Meder B. Clinical and genetic insights into non-

compaction: a meta-analysis and systematic review on 7598 individuals. *Clin Res Cardiol*. 2019 Nov;108(11):1297-1308. doi: 10.1007/s00392-019-01465-3. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30980206.

17. Finsterer J, Stöllberger C. Left Ventricular Noncompaction Syndrome: Genetic Insights and Therapeutic Perspectives. *Curr Cardiol Rep*. 2020 Jul 9;22(9):84. doi: 10.1007/s11886-020-01339-5. PMID: 32648009.
18. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):813-25. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61282-4. Epub 2015 Apr 9. PMID: 25865865.
19. Richard P, Ader F, Roux M, Donal E, Eicher J, Aoutil N, et al. Targeted panel sequencing in adult patients with left ventricular non-compaction reveals a large genetic heterogeneity. *Clin Genet* 2019;95:356–367.
20. Cambon-Viala M, Gerard H, Nguyen K, Richard P, Ader F, Prunty JF, Donal E, Eicher JC, Huttin O, Selton-Suty C, Raud-Raynier P, Jondeau G, Mansencal N, Sawka C, Casalta AC, Michel N, Donghi V, Martel H, Faivre L, Charron P, Habib G. Phenotype/Genotype Relationship in Left Ventricular Noncompaction: Ion Channel Gene Mutations Are Associated With Preserved Left Ventricular Systolic Function and Biventricular Noncompaction: Phenotype/Genotype of Noncompaction. *J Card Fail*. 2021 Jun;27(6):677-681. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.007. PMID: 34088380.
21. Pang J, Bao Y, Mitchell-Silbaugh K, Veevers J, Fang X. Barth Syndrome Cardiomyopathy: An Update. *Genes (Basel)*. 2022 Apr 8;13(4):656. doi: 10.3390/genes13040656. PMID: 35456462; PMCID: PMC9030331.
22. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart*. 2001 Dec;86(6):666-71. doi:10.1136/heart.86.6.666. PMID: 11711464; PMCID: PMC1730012
23. Grigoratos C, Barison A, Ivanov A, Andreini D, Amzulescu MS, Mazurkiewicz L, De Luca A, Grzybowski J, Masci PG, Marczak M, Heitner JF, Schwitter J, Gerber BL, Emdin M, Aquaro GD. Meta-Analysis of the Prognostic Role of Late Gadolinium Enhancement and Global Systolic Impairment in Left Ventricular Noncompaction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Nov;12(11 Pt 1):2141-2151. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.12.029. Epub 2019 Mar 13.
24. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium : a study of eight cases. *Circulation* 1990 ; 82 : 507-513.
25. Stollberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation, noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. *Am J Cardiol* 2002; 90:899–902.
26. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH, Watkins H, Neubauer S. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jul 5;46(1):101-5. doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.045. PMID: 15992642.
27. Jacquier A, Thuny F, Jop B, Giorgi R, Cohen F, Gaubert JY, Vidal V, Bartoli JM, Habib G, Moulin G. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J*. 2010 May;31(9):1098-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehp595. Epub 2010 Jan 19. PMID: 20089517.

-
28. Kohli SK, Pantazis AA, , Shah SJ , Adeyemi B, Jackson G, McKenna WJ, Sharma S, Elliott PM. Diagnosis of left-ventricular non-compaction in patients with left-ventricular systolic dysfunction: time for a reappraisal of diagnostic criteria? *European Heart Journal* (2008) 29, 89–95
 29. Aung N, Doimo S, Ricci F, Sanghvi MM, Pedrosa C, Woodbridge SP, Al-Balah A, Zemrak F, Khanji MY, Munroe PB, Naci H, Petersen SE. Prognostic Significance of Left Ventricular Noncompaction: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020 Jan;13(1):e009712. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009712. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31959004; PMCID: PMC7012350.
 30. Gerard H, Iline N, Martel H, Nguyen K, Richard P, Donal E, Eicher JC, Huttin O, Selton-Suty C, Raud-Raynier P, Jondeau G, Mansencal N, Sawka C, Ader F, Prunty JF, Casalta AC, Michel N, Donghi V, Faivre L, Giorgi R, Charron P, Habib G. Prognosis of Adults With Isolated Left Ventricular Non-Compaction: Results of a Prospective Multicentric Study. *Front Cardiovasc Med*. 2022 May 2;9:856160. doi: 10.3389/fcvm.2022.856160. eCollection 2022
 31. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Dagres N, de Chillou C, Eckardt L, Friede T, Haugaa KH, Hocini M, Lambiase PD, Marijon E, Merino JL, Peichl P, Priori SG, Reichlin T, Schulz-Menger J, Sticherling C, Tzeis S, Verstraël A, Volterrani M; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022 Oct 21;43(40):3997-4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262. PMID: 36017572.
 32. Vaidya VR, Lyle M, Miranda WR, Farwati M, Isath A, Patlolla SH, Hodge DO, Asirvatham SJ, Kapa S , Deshmukh AJ, Foley TA, Michelena MI, Connolly HM, Melduni RM. Long-Term Survival of Patients With Left Ventricular Noncompaction. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e015563. DOI: 10.1161/JAHA.119.015563
 33. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, Nishimura RA, Ackerman MJ, Estes NA 3rd, Cooper LT Jr, Link MS, Maron MS; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee of Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and American College of Cardiology. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2015 Dec 1;132(22):e273-80. doi: 10.1161/CIR.0000000000000239. Epub 2015 Nov 2. PMID: 26621644
 34. Kim JH, Baggish AL, Levine BD, Ackerman MJ, Day SM, Dineen EH, Guseh Ii JS, La Gerche A, Lampert R, Martinez MW, Papadakis M, Phelan DM, Shafer KM; American Heart Association Leadership Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Basic Cardiovascular Sciences; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Peripheral Vascular Disease; American College of Cardiology; Allen LA, Börjesson M, Braverman AC, Brothers JA, Castelletti S, Chung EH, Churchill TW, Claessen G, D'Ascenzi F, Darden D, Dean PN, Dickert NW, Drezner JA, Economy KE, Eijssvogels TMH, Emery MS, Etheridge SP, Gati S, Gray B, Halle M, Harmon KG, Hsu JJ, Kovacs RJ, Krishnan S, Link MS, Maron M, Molossi

S, Pelliccia A, Salerno JC, Shah AB, Sharma S, Singh TK, Stewart KM, Thompson PD, Wasfy MM, Wilhelm M. Clinical Considerations for Competitive Sports Participation for Athletes With Cardiovascular Abnormalities: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2025 Mar 18;85(10):1059-1108. doi: 10.1016/j.jacc.2024.12.025. Epub 2025 Feb 20. PMID: 39976316

35. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, Collet JP, Corrado D, Drezner JA, Halle M, Hansen D, Heidbuchel H, Myers J, Niebauer J, Papadakis M, Piepoli MF, Prescott E, Roos-Hesselink JW, Graham Stuart A, Taylor RS, Thompson PD, Tiberi M, Vanhees L, Wilhelm M; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021 Jan 1;42(1):17-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa605. PMID: 32860412
36. Miller EM, Hinton RB, Czosek R, Lorts A, Parrott A, Shikany AR, Ittenbach RF, Ware SM. Genetic Testing in Pediatric Left Ventricular Noncompaction. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017 Dec;10(6):e001735. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.117.001735. PMID: 29212898; PMCID: PMC8428628.
37. Vermeer AM, van Engelen K, Postma AV, Baars MJ, Christiaans I, De Haij S, Klaassen S, Mulder BJ, Keavney B. Ebstein anomaly associated with left ventricular noncompaction: an autosomal dominant condition that can be caused by mutations in MYH7. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013 Aug;163C(3):178-84. doi: 10.1002/ajmg.c.31365. Epub 2013 Jun 21. PMID: 23794396.
38. Amor-Salamanca A, Santana Rodríguez A, Rasoul H, Rodríguez-Palomares JF, Moldovan O, Hey TM, Delgado MG, Cuenca DL, de Castro Campos D, Basurte-Elorz MT, Macías-Ruiz R, Fuentes Cañamero ME, Galvin J, Bilbao Quesada R, de la Higuera Romero L, Trujillo-Quintero JP, García-Cruz LM, Cárdenas-Reyes I, Jiménez-Jáimez J, García-Hernández S, Valverde-Gómez M, Gómez-Díaz I, Limeres Freire J, García-Pinilla JM, Gimeno-Blanes JR, Savattis K, García-Pavía P, Ochoa JP. Role of *TBX20* Truncating Variants in Dilated Cardiomyopathy and Left Ventricular Noncompaction. *Circ Genom Precis Med*. 2024 Apr;17(2):e004404. doi: 10.1161/CIRCGEN.123.004404. Epub 2024 Feb 14. PMID: 38353104; PMCID: PMC11019988.
39. Jefferies JL, Wilkinson JD, Sleeper LA, Colan SD, Lu M, Pahl E, Kantor PF, Everitt MD, Webber SA, Kaufman BD, Lamour JM, Canter CE, Hsu DT, Addonizio LJ, Lipshultz SE, Towbin JA; Pediatric Cardiomyopathy Registry Investigators. Cardiomyopathy Phenotypes and Outcomes for Children With Left Ventricular Myocardial Noncompaction: Results From the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *J Card Fail*. 2015 Nov;21(11):877-84. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.06.381. Epub 2015 Jul 9. PMID: 26164213; PMCID: PMC4630116.
40. Stähli BE, Gebhard C, Biaggi P, Klaassen S, Valsangiacomo Buechel E, Attenhofer Jost CH, Jenni R, Tanner FC, Greutmann M. Left ventricular non-compaction: prevalence in congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 10;167(6):2477-81. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.095. Epub 2012 Jun 15. PMID: 22704867.
41. Towbin JA, Jefferies JL. Cardiomyopathies Due to Left Ventricular Noncompaction, Mitochondrial and Storage Diseases, and Inborn Errors of Metabolism. *Circ Res*. 2017 Sep 15;121(7):838-854. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310987. PMID: 28912186.
42. Steven E. Lipshultz, MD, FAHA, Chair, Yuk M. Law, MD, Vice Chair, Alfred Asante-Korang, MD, Eric D. Austin, MD, MSCI, Anne I. Dipchand, MD, Melanie D. Everitt, MD, Daphne T. Hsu, MD, FAHA, Kimberly Y. Lin, MD, Jack

F. Price, MD, James D. Wilkinson, MD, MPH, and Steven D. Colan, MD.
FAHA Cardiomyopathy in Children: Classification and Diagnosis: A Scientific Statement
From the American Heart Association

- 43.** Filière Nationale de Santé Maladies Rares CARDIOGEN ; endossé par l'Association Française des Conseillers en Génétique (AFCG). 2024. Conseil Génétique et Tests Génétiques.

https://www.filiere-cardiogen.fr/wp-content/uploads/2025/01/consensus-dexpert-Conseil-genetique-2024_VF_WEB.pdf.