

# CARDIOLOGIE

## Conférences scientifiques

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES

SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE

CARDIOLOGIE, ST. MICHAEL'S HOSPITAL,

UNIVERSITÉ DE TORONTO

## La cardiomyopathie hypertrophique en 2001

GEOFF PULEY, M.D., ROBERT CHISHOLM, M.D.

La cardiomyopathie hypertrophique est une affection cliniquement hétérogène causée par une grande variété de mutations des gènes codant pour les protéines sarcomériques cardiaques. Ces mutations entraînent finalement une hypertrophie inappropriée du myocarde, touchant habituellement le septum interventriculaire de façon asymétrique. La dysfonction diastolique, l'obstruction dynamique de la voie de chasse du ventricule gauche, la régurgitation mitrale, l'ischémie myocardique et les arythmies sont des conséquences potentielles de l'hypertrophie inappropriée et ensemble, elles produisent une vaste gamme de manifestations cliniques. La pharmacothérapie peut améliorer les symptômes en augmentant le remplissage diastolique et en améliorant l'obstruction, le cas échéant. Pour les patients qui présentent une obstruction importante et sont réfractaires aux médicaments, la myomectomie septale, la cardiostimulation amiculoventriculaire et l'ablation septale chimique percutanée sont d'autres options. Enfin, l'amiodarone et les cardioverters-défibillateurs implantables peuvent jouer un rôle important dans la prévention de la mort subite chez ces patients.

### Définition, pathologie et prévalence

La caractéristique de la cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est l'hypertrophie myocardique qui est hors de proportion avec la charge hémodynamique. Macroscopiquement, il existe en général une augmentation marquée de la masse myocardique et la cavité du ventricule est normale ou son volume est réduit. Le ventricule gauche présente habituellement une atteinte plus importante que le ventricule droit, mais la distribution et le degré de l'hypertrophie varient sensiblement d'un patient à l'autre. Il existe une grande hétérogénéité même dans les sous-groupes de patients présentant des mutations des mêmes gènes<sup>1</sup>. La plupart des patients présentent une atteinte disproportionnée du septum interventriculaire et de la paroi antérolatérale (figure 1), mais l'atteinte prédominante de l'apex (en particulier chez les patients japonais), de la paroi postérieure ou même l'hypertrophie ventriculaire gauche symétrique sont également des variantes bien reconnues<sup>2</sup>.

Microscopiquement, le myocarde affecté présente une désorganisation caractéristique de l'alignement des myocytes cardiaques, orientés le plus souvent autour d'îlots de tissu conjonctif lâche<sup>3</sup>. L'agrandissement de haute puissance des myocytes individuels démontre également un désordre dans l'orientation de leur architecture myofibrillaire (figure 2)<sup>4</sup>. La fibrose est remarquable dans les zones affectées et peut résulter de l'ischémie due aux artères coronaires intramurales épaissies et anormalement petites dans la CMH<sup>5</sup>. Ces changements microscopiques sont présents non seulement dans les zones présentant une hypertrophie macroscopiquement évidente, mais également dans d'autres zones du myocarde qui ne semblent pas atteintes. On a également constaté ces changements à l'autopsie du cœur de patients présentant des antécédents familiaux de CMH, mais qui ne présentaient pas eux-mêmes une hypertrophie manifeste<sup>4</sup>.

La cardiomyopathie hypertrophique est présente dans le monde entier. La prévalence de la manifestation échocardiographique de la CMH en Amérique du Nord est de 0,2 % ou de 1 personne pour 500<sup>6</sup>. Cependant, à mesure que l'on reconnaîtra des manifestations plus subtiles de la maladie et que d'autres progrès seront effectués dans le génotypage et le dépistage, ce taux augmentera probablement.

### Génétique

La majorité des cas de CMH (60 % - 80 %) sont clairement familiaux et transmis selon le mode dominant autosomique mendélien dans un seul gène. Jusqu'à présent, neuf gènes responsables et bien plus de 100 mutations spécifiques ont été identifiés<sup>1,2</sup>. Chacun des gènes responsables décrits jusqu'à présent code pour les protéines sarcomériques. Parmi ces gènes, les plus fréquents sont le gène à

### Division de cardiologie

Beth L. Abramson, M.D.  
Wayne Batchelor, M.D.  
Warren Cantor, M.D.  
Luigi Casella, M.D.  
Robert J. Chisholm, M.D.  
Paul Dorian, M.D.  
David Fitchett, M.D.  
Michael R. Freeman, M.D.  
Shaun Goodman, M.D.  
Anthony F. Graham, M.D.  
Robert J. Howard, M.D.  
Stuart J. Hutchison, M.D.  
Victoria Korley, M.D.  
Anatoly Langer, M.D. (rédacteur)  
Gordon W. Moe, M.D.  
Juan Carlos Monge, M.D.  
David Newman, M.D.  
Trevor I. Robinson, M.D.  
Duncan J. Stewart, M.D. (chef)  
Bradley H. Strauss, M.D.  
Kenneth R. Watson, M.D.

St. Michael's Hospital  
30 Bond St.,  
Suite 9-004, Queen Wing  
Toronto, Ont. M5B 1W8  
Télécopieur: (416) 864-5330

Les opinions exprimées sont exclusivement celles des membres de la division. Publié grâce à des subventions sans restrictions.

**SMH**  
ST. MICHAEL'S HOSPITAL



**Figure 1 : Coupe longitudinale du ventricule gauche d'un patient atteint de CMH présentant une hypertrophie asymétrique du septum interventriculaire<sup>38</sup>.**



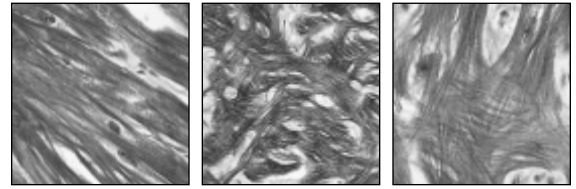
chaînes lourdes de la bêta-myosine (env. 35 % de cas), le gène de la troponine-T cardiaque (env. 15 %) et le gène de la protéine C de liaison à la myosine cardiaque (env. 15 % des cas) (figure 3)<sup>7</sup>. Le dépistage génétique et les algorithmes de décision clinique fondés sur le génotype ne font pas encore partie de la pratique routinière dans la CMH, mais grâce à l'accumulation actuelle de grandes banques de données sur les familles affectées, ces méthodes offrent de grandes possibilités pour les soins futurs des patients atteints de CMH<sup>8</sup>. Il est probable qu'un grand nombre d'autres renseignements importants seront obtenus d'après le génotype des patients en outre des manifestations phénotypiques évidentes qu'ils démontrent. Par exemple, il est connu que certaines mutations du gène à chaînes lourdes de la bêta-myosine et toutes les mutations du gène de la troponine-T sont associées à la mort subite chez jusqu'à 50 % des patients<sup>9</sup>.

Le défi dans les années futures sera de mettre au point des traitements visant à prévenir l'expression de la CMH lorsque l'on aura identifié un défaut génétique. L'explication du processus depuis la mutation des gènes codant pour les protéines contractiles jusqu'à l'apparition d'une hypertrophie inappropriée est donc très importante. Elle a été facilitée par l'élaboration de modèles de souris. L'incorporation de protéines mutantes dans les sarcomères entraîne une augmentation des concentrations de calcium intracellulaire et un stress accru des myocytes. Cela produit une régulation à la hausse des facteurs trophiques et mitotiques sensibles au stress qui sont finalement responsables de la synthèse du collagène, du désordre myocardique et de l'hypertrophie qui sont caractéristiques de la maladie<sup>10</sup>.

### Manifestations cliniques

La majorité des patients atteints de CMH sont asymptomatiques ou seulement légèrement symptomatiques et sont souvent identifiés durant le dépistage de parents d'un patient symptomatique atteint de CMH. Les patients peuvent devenir symptomatiques à n'importe quel âge, de leur petite enfance

**Figure 2 : A : Photomicrographie de myocytes cardiaques normaux. B : Désordre des myocytes, cellules orientées selon un schéma caractéristique en tourbillons. C : Une plus grande puissance montre le désordre myofibrillaire.**

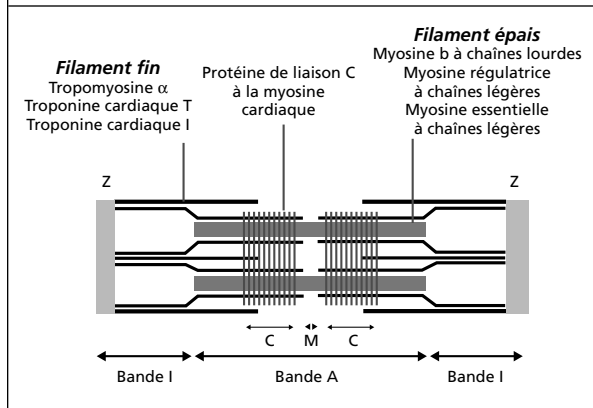


jusque vers 85 ans, mais la majorité d'entre eux présentent leurs premiers symptômes lors de la trentaine ou de la quarantaine. La dyspnée est le symptôme révélateur le plus fréquent. La douleur thoracique, la fatigue, les palpitations et la syncope sont également fréquents. La mort subite est la première manifestation clinique de la maladie chez jusqu'à 10 % des patients. La détérioration clinique est habituellement lente, mais environ 10 à 15 % des patients présentent un amincissement progressif de la paroi et l'image d'une cardiomyopathie dilatée<sup>11</sup>.

La dysfonction diastolique est l'anomalie physiopathologique la plus importante chez les patients atteints de CMH. On la détecte chez plus de 80 % des patients par des études nucléaires ou par une échocardiographie Doppler et elle est en grande partie indépendante de la gravité et de la distribution de l'hypertrophie<sup>12</sup>. La phase de remplissage rapide de la diastole est considérablement prolongée et accompagnée d'une diminution du remplissage ventriculaire avec une augmentation compensatrice de la contribution relative de la contraction auriculaire en télédiastole, d'où l'accélération souvent précipitée des symptômes chez les patients qui développent une fibrillation auriculaire.

Environ 25 % des patients présentent une obstruction dynamique de la voie de chasse du ventricule gauche. Un certain nombre de facteurs (contraction hyperdynamique du VG, dimension réduite de la voie de chasse du VG et déplacement antérieur de la valve mitrale) contribuent à la création d'un gradient de pression intraventriculaire et finalement au soulèvement antérieur de la valve mitrale en systole (SAM) (figure 4). La signification clinique de l'obstruction causée par le SAM a fait l'objet de nombreux débats<sup>13-15</sup>. Certains auteurs pensent que le gradient ne représente pas une obstruction réelle, mais qu'il est plutôt une conséquence inévitable de l'éjection ventriculaire rapide. Ils avancent que l'amélioration clinique obtenue grâce à la disparition de l'obstruction de la voie de chasse par des moyens pharmacologiques ou chirurgicaux est en fait due à l'amélioration de la fonction diastolique que ces interventions permettent d'obtenir. De fait, pour de nombreux patients présentant une obstruction dynamique de la voie de chasse, plus de 80 % de l'éjection ventriculaire est réalisée avant le début du contact mitral-septal. Cependant, lorsque

**Figure 3 : Organisation schématique de certaines protéines sarcomériques associées à la cardiomyopathie hypertrophique familiale (adapté de la référence 1).**



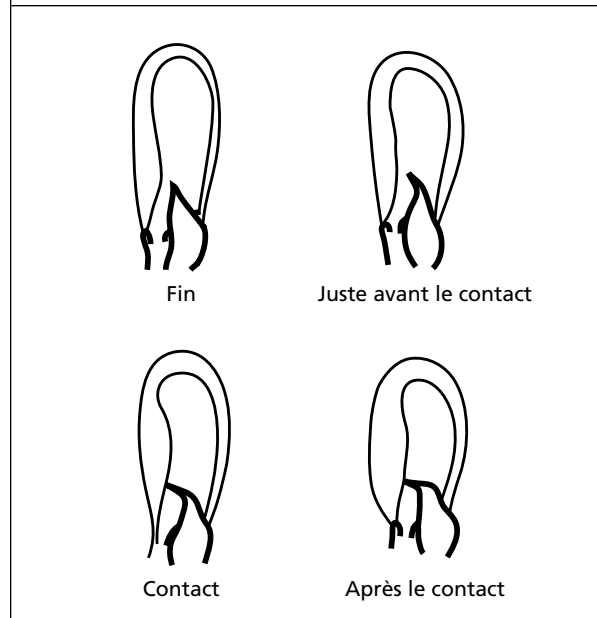
le gradient d'éjection est supérieur à 50 mm Hg, le pourcentage d'éjection ventriculaire avant l'apparition de l'obstruction baisse rapidement<sup>13</sup>.

### Traitement médical

Les caractéristiques génétiques et cliniques diverses de la CMH ne permettent pas d'établir des lignes directrices précises pour sa prise en charge, rendant ainsi nécessaire l'individualisation du traitement. Cependant, certains principes sont applicables au traitement de nombre de ces patients. Tout d'abord, le principal objectif du traitement médical est d'améliorer le remplissage diastolique du ventricule gauche et deuxièmement, de faire disparaître l'obstruction de la voie de chasse dans le sous-groupe de patients où elle est importante. Le vérapamil et les bêta-bloquants, grâce à leur action inotrope négative et à leur effet réducteur de la fréquence cardiaque, ont permis d'obtenir des effets bénéfiques subjectifs et objectifs chez les patients<sup>16</sup>. Le disopyramide, en tant qu'agent inotrope négatif, a également entraîné l'amélioration des symptômes<sup>17</sup>. Aucune donnée clinique prospective n'a appuyé l'usage de l'un de ces agents de préférence à un autre. De nombreux médecins évitent la réduction de la postcharge obtenue avec le vérapamil chez les patients présentant une obstruction importante. Les agents inotropes (digoxine, bêta-agonistes) et ceux entraînant une diminution de la précharge (diurétiques) doivent être évités, sauf chez les patients qui développent une cardiomyopathie dilatée. Les patients atteints de CMH sont considérés comme présentant un « risque modéré » d'endocardite bactérienne selon les lignes directrices de l'AHA et devraient recevoir une prophylaxie au besoin.

Lorsque le traitement ne permet pas finalement de maîtriser les symptômes, les stratégies thérapeutiques subséquentes sont en grande partie déterminées par la présence ou l'absence d'une obstruction de la voie de chasse. Pour les patients dont la maladie est non obstructive, des options limitées sont offertes. La transplantation cardiaque doit être envisagée chez les patients gravement symptomatiques. Chez les patients présentant une obstruction, dont les symptômes sont réfractaires au

**Figure 4 : Représentation sous forme de diagramme du mouvement antérieur de la valve mitrale durant la systole et du contact mitral-septal.**



traitement pharmacologique, la myomectomie chirurgicale, la cardiostimulation auriculoventriculaire et l'ablation septale chimique percutanée sont des options thérapeutiques.

### Myomectomie chirurgicale

La disparition de l'obstruction de la voie de chasse grâce à l'excision chirurgicale d'une partie du septum interventriculaire basal a été décrite pour la première fois par Morrow en 1978<sup>18</sup>. L'intervention est maintenant réalisée le plus souvent par une approche aortique et permet d'obtenir la disparition quasi complète du gradient de la voie de chasse chez la grande majorité des patients. Les indications de la chirurgie comprennent l'insuffisance cardiaque de la classe III ou IV de la NYHA réfractaire au traitement médical, une épaisseur du septum basal d'au moins 18 mm et un gradient au repos d'au moins 50 mm Hg. La mortalité opératoire dans des centres chirurgicaux expérimentés est de 2 % ou moins<sup>19</sup>. Environ 5 % des patients nécessitent un cardiostimulateur permanent en raison de la présence d'un bloc AV de degré élevé après l'intervention. Bien qu'il n'existe aucune donnée randomisée sur l'intervention par rapport au traitement médical, des études de suivi à court et à long terme de cohortes ayant subi un traitement chirurgical ont montré des mesures subjectives et objectives impressionnantes de l'amélioration qui se sont maintenues pendant de nombreuses années pour la plupart des patients<sup>20,21</sup>.

### Cardiostimulation auriculoventriculaire

La possibilité d'améliorer l'obstruction dynamique de la voie de chasse du VG grâce à la stimulation est reconnue depuis plus de 30 ans. La stimulation du ventricule droit à partir de l'apex peut causer une contraction paradoxale ou un

épaississement systolique réduit du septum ventriculaire entraînant une augmentation des dimensions de la voie de chasse du VG. De plus, la contraction asynchrone à partir de l'apex jusqu'à la base peut entraîner une séparation plus marquée du septum et de la valve mitrale pendant la systole (figure 4). On a également suggéré que la stimulation peut avoir des effets chroniques sur le remodelage, augmentant le volume du VG chez les patients atteints de CMH<sup>22</sup>. Au début des années 1990, deux grandes études de cohortes ont montré que la stimulation auriculoventriculaire permettait d'obtenir des résultats favorables<sup>22,23</sup>. Le gradient de la voie de chasse a été réduit de plus de 50 % en moyenne et on a noté une amélioration symptomatique chez 90 % des patients. Cependant, des études contrôlées ultérieures comparant la stimulation AAI et DDD selon une méthode croisée ont suggéré que la majorité des avantages observés étaient dus simplement à un effet placebo<sup>24</sup>. Bien que la stimulation auriculoventriculaire puisse permettre sans aucun doute d'obtenir une certaine réduction du gradient de la voie de chasse du VG, les mesures subjectives et objectives de l'amélioration des symptômes et de la capacité d'effort n'ont pas été significativement modifiées par la stimulation auriculoventriculaire. De plus, une étude comparative non randomisée de la stimulation DDD et de la myomectomie septale (dans laquelle les patients ont choisi leur propre traitement après qu'on leur ait expliqué les risques et les avantages de chaque traitement) a démontré que la chirurgie a entraîné une amélioration significativement plus importante du gradient d'éjection, de la classe de la NYHA et du VO<sub>2</sub> max que celle observée avec la cardio-stimulation<sup>25</sup>.

### Ablation chimique du septum

L'ablation chimique du septum implique la perfusion d'éthanol à 96 % par un cathéter d'angioplastie dans un ou plusieurs branches septales de l'artère interventriculaire antérieure. Cela entraîne un infarctus localisé et l'amincissement du septum interventriculaire proximal. Comme avec tous les traitements pour la CMH, aucune donnée prospective randomisée n'a établi la valeur de l'ablation du septum. Plusieurs études ont documenté une réduction moyenne de 65 % du gradient de la voie de chasse du VG au repos et une amélioration significative des symptômes et de la capacité d'effort qui s'est maintenue pendant un suivi de plus de un an<sup>26,27</sup>. Cependant, d'importantes complications sont associées à cette intervention. Le taux de mortalité dans les essais les plus importants est similaire à celui observé avec les interventions, soit de 4 % au maximum. La majorité des patients conservent des anomalies de la conduction importantes (bloc de branche droit et bloc de branche gauche) et jusqu'à 40 % souffrent d'un bloc AV de degré élevé persistant nécessitant la mise en place d'un cardiostimulateur permanent. L'absence de suivi à long terme ne permet pas de répondre aux questions sur l'effet de l'infarctus du septum sur l'arythmogénicité et le remodelage du ventricule gauche et la fonction systolique.

### La mort subite dans la CMH

La mort cardiaque subite est la caractéristique initiale chez jusqu'à 10 % des patients atteints de CMH. Le risque de mort subite de 2 % à 4 % par année souvent mentionné chez les patients atteints de CMH est probablement significativement surestimé en raison des biais que comporte l'orientation des patients dans des centres de soins tertiaires sur lesquels sont fondées ces données. Les facteurs de risque de mort cardiaque subite comprennent : l'arrêt cardiaque ayant fait l'objet d'une réanimation, les antécédents familiaux de mort cardiaque subite, la syncope inexplicée et une réponse hypotensive à l'effort<sup>28,29</sup>. Une étude prospective récente examinant la relation entre l'épaisseur maximale de la paroi du ventricule gauche et le risque de mort cardiaque subite a montré que l'augmentation de l'épaisseur de la paroi entraînait un risque supplémentaire important. La mort subite est survenue chez moins de 1 % des patients dont l'épaisseur maximale de la paroi était < 20 mm et chez 16 % des patients dont l'épaisseur maximale de la paroi était > 30 mm pendant un suivi moyen de 7 ans<sup>30</sup>. Ni la gravité des symptômes ni la présence d'une obstruction de la voie de chasse n'ont permis de prévoir la mort cardiaque subite. En fait, 21 des 23 (91 %) patients dans l'étude ci-dessus qui sont décédés subitement ne présentaient aucun symptôme ou que des symptômes légers. La tachycardie ventriculaire non soutenue est fréquente chez les patients atteints de CMH et, bien que cela soit controversé, il n'a pas été démontré qu'elle était un facteur prédictif indépendant de la mort cardiaque subite<sup>31,32</sup>. L'identification de la tachycardie ventriculaire non soutenue semble avoir une faible valeur prédictive positive mais une forte valeur prédictive négative de la mort cardiaque subite. Cependant, cela peut être dû également à des biais d'orientation et ne pas refléter la signification de la tachycardie ventriculaire non soutenue dans la population de patients plus importante atteinte de CMH. Enfin, la possibilité d'induire des arythmies ventriculaires dans des études électrophysiologiques ne s'est pas révélée être systématiquement utile pour prédire la mort cardiaque subite dans la CMH<sup>33,34</sup>.

### L'amiodarone et les cardiovertisseurs-défibrillateurs à synchronisation automatique implantables

Le rôle de l'amiodarone dans la prévention de la mort cardiaque subite est controversé. Dans une étude non randomisée sur l'amiodarone comparativement à un antiarythmique de classe 1a + un bêta-bloquant chez les patients atteints de CMH et de tachycardie ventriculaire non soutenue, McKenna et ses collègues ont signalé une amélioration de la survie avec l'amiodarone<sup>35</sup>. Cependant, les taux des événements étaient faibles et on se posait la question de savoir si « l'avantage » était en fait lié à l'effet proarythmique des agents de la classe 1a. Certains auteurs ont même remis en question l'innocuité de l'amiodarone chez ces patients<sup>36</sup>. Des données

provenant d'études prospectives randomisées examinant le rôle de l'amiodarone chez les patients à haut risque sont nécessaires avant que l'on puisse faire des recommandations utiles.

Récemment, le rôle des cardioverters-déibrillateurs à synchronisation automatique implantables dans la prévention de la mort subite chez les patients atteints de CMH a suscité un intérêt considérable. Malheureusement, il existe peu de données cliniques contrôlées examinant cette question. Les meilleures données actuelles proviennent de l'examen des taux de cardioversion/déibrillation appropriée dans des séries rétrospectives. La plus grande de ces études a été publiée récemment par Maron et ses collaborateurs<sup>37</sup>. Le choix d'un cardioverters-déibrillateur à synchronisation automatique implantable après un arrêt cardiaque ayant fait l'objet d'une réanimation (prévention secondaire) est évident : 44 % de ces patients étaient cardioversés de façon appropriée après un suivi moyen de 4 ans (11 %/année). Douze pour cent des patients qui ont reçu un cardioverters-déibrillateur à synchronisation automatique implantable à titre de prévention primaire étaient cardioversés de façon appropriée après un suivi moyen de 2,6 ans (5 %/année). Ces taux de réanimation sont inférieurs à ceux observés chez les patients atteints de cardiopathie ischémique, mais les patients atteints de CMH sont plus jeunes et ont potentiellement un plus grand nombre d'années à vivre. Dans leur discussion, les auteurs extrapolent le taux de réanimation dans le cadre de la prévention primaire et prédisent qu'à 10 ans, 50 % des patients recevant un cardioverters-déibrillateur à synchronisation automatique implantable à titre de prévention primaire seront réanimés par ces appareils. Une telle extrapolation n'est toutefois pas statistiquement fondée étant donné qu'elle suppose un risque constant parmi la population avec le temps.

Peu de cliniciens contesteraient la capacité du cardioverters-déibrillateur à synchronisation automatique implantable à sauver des vies lorsqu'il est utilisé chez une population appropriée à haut risque. L'identification du profil clinique et génétique du patient à haut risque sera la démarche la plus importante pour appliquer cette technologie de façon efficace à la population de patients atteints de CMH.

## Résumé

La cardiomyopathie hypertrophique est une affection relativement fréquente qui est habituellement transmise selon le mode dominant autosomique et provient de mutations des protéines sarcomériques cardiaques. Sa présentation, ses manifestations et son pronostic sont divers sur le plan génotypique et phénotypique. La plupart des patients symptomatiques peuvent être traités à l'aide d'agents chronotropes et inotropes négatifs qui entraînent une amélioration de la fonction diastolique. Pour le sous-groupe de patients présentant une obstruction de la voie de chasse du VG, la myomectomie chirurgicale et l'ablation chimique percutanée du septum offrent des avantages

éprouvés. La cardiostimulation amiculoventriculaire n'est pas aussi efficace que ces mesures, mais elle semble plutôt avoir un effet placebo important. Enfin, les facteurs prévisionnels génotypiques et cliniques de la mort cardiaque subite doivent être clarifiés davantage avant que l'on puisse élaborer des lignes directrices précises sur le rôle de l'amiodarone et des cardioverters-déibrillateurs à synchronisation automatique implantables.

## Références

1. Bonne G, Carrier L, Richard P, Hainque B, Schwartz K. Familial hypertrophic cardiomyopathy: from mutations to functional defects. *Circ Res* 1998; 83(6):580-593.
2. Davies MJ. The cardiomyopathies: An overview. *Heart* 2000; 83(4):469-474.
3. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol* 1993;18:639.
4. Davies MJ, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy: An introduction to pathology and pathogenesis. *Br Heart J* 1994; 72:S2.
5. Factor S, Butany J, Sole MJ. Pathologic fibrosis and matrix connective tissue in the subaortic myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1343.
6. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. *Circulation* 1995;92:785-789.
7. Spirito P, Seidman C, McKenna W, Maron B. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *NEJM* 1997;336(11):775-785.
8. Doevendans PA. Hypertrophic cardiomyopathy: Do we have the algorithm for life and death? *Circulation* 2000;101(11):1224.
9. Marian AJ, Roberts R. Familial hypertrophic cardiomyopathy: A paradigm of the hypertrophic response to injury. *Ann Med* 1998;30(suppl 1):24-32.
10. Marian AJ. Pathogenesis of diverse clinical and pathological phenotypes in hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2000;355: 58-60.
11. Spirito P, Bellone P. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994;72:S10.
12. Hayashida W, Kumada T, Kohno F. Left ventricular regional relaxation and its nonuniformity in hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1991;84:1496.
13. Sherrid MV. Dynamic left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy revisited. *significance, pathogenesis and treatment. From: Cardiology in Review* 1998;6:135-145. Lippincott, Williams & Wilkins.
14. Conti CR. Why do patients with hypertrophic cardiomyopathy have heart failure symptoms? *Clin Cardiol* 1999;22:443-444.
15. Criley JM, Siegel RJ. Obstruction is unimportant in the pathophysiology of hypertrophic cardiomyopathy. *Postgrad Med J* 1986;62:515-529.
16. Gilligan DM, Chan WL, Joshi J et al. A double-blind, placebo-controlled crossover trial of nadolol and verapamil in mild and moderately symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21(7):1672-1679.
17. Fifer MA, O'Gara PT, McGovern BA, Semigran MJ. Effects of disopyramide on left ventricular diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994;74:405-408.
18. Morrow AG. Hypertrophic subaortic stenosis. Operative methods utilized to relieve left ventricular outflow obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;76:423-430.
19. Weerasena N, Williams WC, Wigle DE, Rakowski H, Freedom RM. Septal myectomy for relief of obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1994;Suppl I: I-586.
20. McCully RB, Nishimura RA, Tajik AJ, Schaff HV, Danielson GK. Extent of clinical improvement after surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1996;94 (3):467-471.
21. Schönbeck MH, Brunner-La Rocca H, Vogt PR et al. Long-term follow-up in hypertrophic obstructive cardiomyopathy after septal myectomy. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1207-1214.

22. Fananapazir L, Epstein N, Rodolfo V, Panza J, Tripodi D, McAreavey D. Long-term results of dual-chamber pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90(6):2731-2742.
23. Fananapazir L, Cannon RO III, Tripodi D, Panza J. Impact of dual-chamber permanent pacing in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and beta-adrenergic blocker therapy. *Circulation* 1992;85:2149-2161.
24. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kievit RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999; 99(22):2927-2933.
25. Ommen SR, Nishimura RA, Squires RW, Schaff HV, Danielson GK, Tajik J. Comparison of dual-chamber pacing versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(1):191-196.
26. Lakkis NM, Nagueh SF, Dunn K, Killip D, Spencer WH. Nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(3):852-855.
27. Gietzin FH, Leuner CJ, Raute-Kreinsen U et al. Acute and long-term results after transcatheter ablation of septal hypertrophy (TASH). *Eur Heart J* 1999;20:1342-1354.
28. McKenna WJ, Camm AJ. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: assesment of patients at high risk. *Circulation* 1989;80:1489-1492.
29. Olivetto I, Maron BJ, Monteregeggi A, Mazzuoli F, Dolara A, Cecci F. Prognostic value of systemic blood pressure response during exercise in a community-based patient population with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2044-2051.
30. Spirito P, Bellone P, Harris K, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *NEJM* 2000;342:1778-1785.
31. Spirito P, Rapezzi C, Autore C. Prognosis of asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy and non-sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 1994;90:2743-2747.
32. Cecchi F, Olivetto I, Monteregeggi A, Squillatini G, Dolara A, Maron BJ. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 1998;79(4):331-336.
33. Fananapazir L, Chang A, Epstein S, McAreavey D. Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy. Prospective evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, holter, hemodynamic, and electrophysiological findings. *Circulation* 1992;86:730.
34. Zhu DW, Sun H, Hill R, Roberts R. The value of electrophysiology study and prophylactic implantation of cardioverter defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing & Clin Electro* 1998; 21(1 Pt 2):299-302.
35. McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM. Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985;26:1529-36.
36. Fananapazir L, Leon MB, Bonow RO. Sudden death during empiric amiodarone therapy in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991;67:169-174.
37. Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, Bardy GH, Favale S, Rea RF, Boriani G, Estes NA, Spirito P, Casey S, Stanton MS, Betocchi S. Efficacy of Implantable Cardioverter-Defibrillator for the Prevention of Sudden Death in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *NEJM* 2000;342(6):365-373.
38. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy: A review. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;28:1.

## Réunions scientifiques à venir

18-21 mars 2001

### 50<sup>e</sup> réunion scientifique annuelle de l'American College of Cardiology Orlando, FL

Personne ressource :

American College of Cardiology,  
9111 Old Georgetown Road, Bethesda, MD  
20814,  
Tél. : (301) 897-5400  
Fax : (301) 897-9745

31 mars - 1 avril 2001

### Toronto Vascular Imaging and Interpretation Toronto, ON

Personne ressource :

D<sup>r</sup> Bernice Capusten  
Tél. : (403) 343-6172  
Fax : (403) 342-1088  
Courriel : capusten@telusplanet.net

27 mai - 1 juin 2001

### 3<sup>e</sup> Congrès mondial de la cardiologie pédiatrique et chirurgie cardiovasculaire

Toronto, Ontario

Personne ressource :

D<sup>r</sup> Robert Freedom  
Fax : (416) 813-7547

6 - 11 juillet 2001

### 17<sup>e</sup> Congrès mondial de la société internationale de recherche cardiologique

Winnipeg, Manitoba

Personne ressource :

Tél : (204) 235-3421  
Fax : (204) 233-6723  
Courriel : ishr@cc.umanitoba.ca

1 - 5 septembre 2001

### 23<sup>e</sup> Congrès annuel de la société européenne de cardiologie

Stockholm, Suède

Personne ressource :

Maison du coeur européen  
Tél : +33 (0) 492 9476 00  
Fax : +33 (0) 492 9476 01  
Courriel : reception@escardio.org

La version française a été révisée par le D<sup>r</sup> George Honos, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

# AstraZeneca Canada Inc.