



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



Année : 2022

N°MS079/22

## *Mémoire de fin d'études*

*Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité*

**EN CARDIOLOGIE**

*Intitulé*

**L'EFFET DE LA STIMULATION DU VENTRICULE DROIT SUR LA FONCTION SYSTOLIQUE, LE GRADIENT ET L'ÉPAISSEUR DU VENTRICULE GAUCHE CHEZ LES PATIENTS PORTEURS DE LA CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE : À PROPOS DE 07 CAS AVEC REVUE DE LA LITTÉRATURE.**

*Elaboré par :*

**Docteur. JENNANE Ratiba**

*Sous la direction du :*

**Professeur FELLAT Ibtissam**

**Année: 2022**



*Dédicaces*

## *Mes maitres*

*Veillez trouver dans ces quelques lignes, le témoignage de mon grand respect et ma haute considération.*

*A mon maitre et directrice de mémoire :*

*Professeur FELLAT Ibtissam*

*Je vous remercie d'avoir accepté de me confier ce travail riche d'intérêt et me guider à chaque étape de sa réalisation avec la compétence et la rigueur scientifique qui vous caractérisent.*

*Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles et vos engagements.*

*Veillez chère maitre accepter ma reconnaissance et ma profonde et vive gratitude.*



*Liste des figures*

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: les cycles de variations du gradient par rapport aux délais AV illustrant l'importance de la contraction atriale dans la CMH [14].....	22
Figure 2: Fiche d'exploitation des données d'étude .....	31
Figure 3: Répartition des patients selon le sexe.....	35
Figure 4: électrocardiogramme du cas n°4 (H.F) du groupe A.....	37
Figure 5: électrocardiogramme du cas n°3 (E.H) du groupe B.....	37
Figure 6: Schéma représentatif des gradients du groupe A. ....	38
Figure 7: tableaux récapitulatif des patients du groupe témoin .....	41
Figure 8: tableaux récapitulatif des patients du groupe d'étude. ....	42
Figure 9: les étapes chirurgicales de la myomectomie. ....	47
Figure 10: le mécanisme de l'alcoolisation septale [60].....	48
Figure 11: recommandations de la société américaine de cardiologie sur l'indication du traitement invasif chez les patients porteurs de la CMH obstructive [75].....	54
Figure 12 : recommandations de la société européenne de cardiologie sur l'indication de la stimulation chez les patients porteurs de la CMH obstructive [76]. ....	56



*Sommaire*

LISTE DES FIGURES.....	4
SOMMAIRE .....	6
INTRODUCTION.....	10
PERSPECTIVE HISTORIQUE.....	13
PHYSIOPATHOLOGIE .....	15
I. DYSFONCTIONNEMENT DIASTOLIQUE DANS LA CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE :.....	16
II. IMPORTANCE HEMODYNAMIQUE DE LA CONTRACTION AURICULAIRE DANS LA CMH : .....	18
III. INTERRELATIONS ENTRE LA CONTRACTION AURICULAIRE, LE REMPLISSAGE DU VENTRICULE GAUCHE ET L'OBSTRUCTION DANS LA CMH.....	19
IV. IMPLICATIONS POUR LA THERAPIE DE STIMULATION DDD :22	
V. IMPLICATION DE LA THERAPIE TRIPLE CHAMBRE : .....	24
VI. ÉVOLUTION DE LA CMH VERS UN VENTRICULE GAUCHE HYPOKINETIQUE DYSFONCTIONNANT :.....	25
VII. CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE ET TROUBLES CONDUCTIFS NECESSITANT UNE STIMULATION PERMANENTE : 26	
MATERIELS ET METHODES.....	28
I. MATERIELS : .....	29
II. METHODES .....	29
1. Population des patients :.....	29
a. Critères d'inclusion : .....	29
b. Critères d'exclusion : .....	30
2. Données recueillies et mode de recueil :.....	30
a. Protocole De Stimulation .....	30
3. Plan d'étude .....	30

4. Echocardiographie.....	32
5. Suivi : .....	32
RESULTATS .....	33
I. Données de population :.....	34
II. Données épidémiologiques : .....	34
1. Age : .....	34
2. Sexe : .....	34
3. Données de procédures : .....	36
a. Antécédents : .....	36
b. Données cliniques: .....	36
c. Données électriques : .....	36
d. Observations echocardiographiques : .....	38
i. Évolution du gradient :.....	38
ii. Régurgitation mitrale .....	39
iii. Fonction systolique et diamètre du ventricule gauche.....	39
e. Données de suivi : .....	39
i. Evolution et mortalité :.....	39
ii. Complications de la procédure :.....	40
f. Données Thérapeutiques : .....	40
4. Recul :.....	40
DISCUSSION .....	43
I. REDUCTION THERAPEUTIQUE DE L'OBSTRUCTION : .....	44
1. Traitement médicamenteux .....	44
2. Thérapeutiques invasives : .....	45
a. la myomectomie : .....	46
b. Alcoolisation septale : .....	47
c. La Stimulation Cardiaque : .....	48
i. Symptômes :.....	50
ii. Gradient :.....	51
iii. Epaisseur VG.....	51
iv. FEVG : .....	51

3. Nouvelle thérapeutique (Mavacamten) :.....	52
II. RECOMMANDATIONS:.....	53
III. LIMITES DE L'ETUDE:.....	56
CONCLUSION .....	58
RESUMES.....	60
BIBLIOGRAPHIE .....	64



La cardiomyopathie hypertrophique est une maladie cardiaque primitive transmise génétiquement comme un trait autosomique dominant avec une pénétrance variable, par ailleurs, il existe une forte proportion de cas sporadiques non familiaux [1]. Des études de génétique moléculaire ont révélé le locus chromosomique et permis d'isoler plusieurs gènes putatifs conduisant à des mutations de la chaîne lourde de la myosine cardiaque bêta [2]. La pénétrance est hétérogène, tout comme les manifestations phénotypiques. La cardiomyopathie hypertrophique se présente sous diverses formes, dont la forme asymétrique qui est localisée dans les régions sous-aortique, médio-ventriculaire ou apicale et également ailleurs dans les ventricules droit ou gauche [3]. L'hypertrophie est à l'origine de plusieurs conséquences physiopathologiques, notamment un état d'hypercontraction, une dysfonction diastolique [4], une perturbation du flux coronaire avec de l'ischémie [5] et également des réponses anormales du système vasculaire périphérique à l'exercice [6]. Dans la forme obstructive iconographiquement, on distingue à la fois un épaississement septal dans la région sous-aortique et des anomalies fonctionnelles de l'appareil valvulaire mitral dont le mouvement antérieur systolique (SAM) de la cuspside antérieure est le plus important [7].

Deux mécanismes principaux pour le SAM ont été proposés, d'abord le mécanisme de Venturi, par lequel le septum hypertrophié induit une accélération du flux sanguin qui aspire la cuspside antérieure vers lui, entraînant un nouveau rétrécissement de la voie d'éjection du ventricule gauche. Ce phénomène peut être aggravé par des tendons allongés et une valve en excès de souplesse. Tout cela entraîne une obstruction et, par conséquent, un gradient de pression dans la voie d'éjection. Deuxièmement, les altérations anatomiques de l'appareil valvulaire mitral, en particulier le déplacement antérieur du muscle papillaire, le

rapprochement de la cuspside antérieure du septum l'exposant à la traînée du flux, entraînent à nouveau une obstruction [8].

Les observations cliniques ont conduit à une classification hémodynamique de la cardiomyopathie obstructive hypertrophique où l'obstruction peut être persistante (au repos), labile (variable) ou latente (provocable). Les symptômes de la cardiomyopathie obstructive hypertrophique comprennent généralement une dyspnée liée à une dysfonction diastolique, une angine de poitrine due à l'ischémie, une syncope ou un vertige à l'effort causé par l'obstruction, une arythmie et/ou des anomalies de la circulation périphérique. La gravité des symptômes n'est pas nécessairement en corrélation avec le gradient éjecté par le ventricule gauche, cependant, les patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique non obstructive présentent généralement des symptômes moins fréquents et plus légers [3].

Jusqu'à présent, le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive a été soit pharmacologique dans le but de réduire l'obstruction du flux d'éjection et d'améliorer la relaxation ventriculaire et le contrôle du rythme, soit chirurgical offrant une réduction impressionnante du gradient [9, 10].

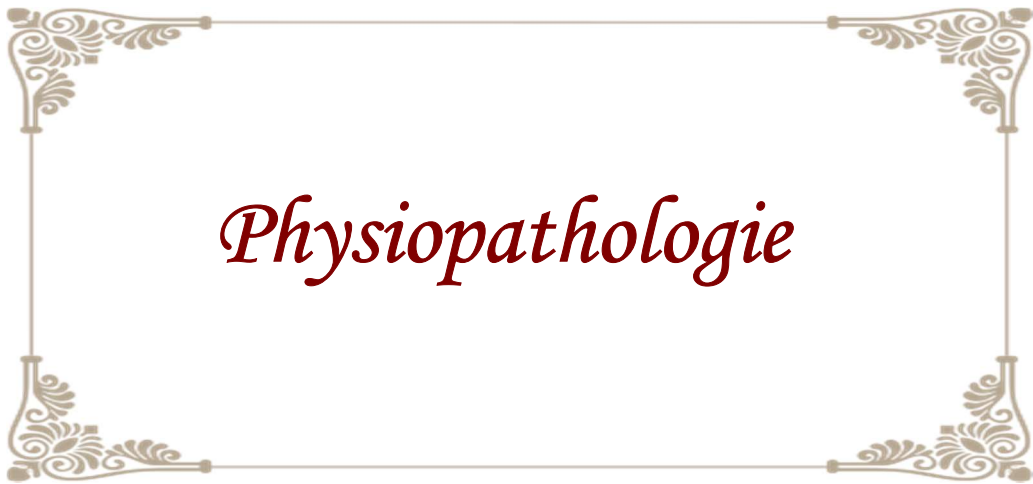
L'observation que la stimulation électrique du cœur a un effet bénéfique sur l'obstruction générée par l'hypertrophie a été rapportée pour la première fois dans des études de stimulation en phase aiguë, un bénéfice symptomatique et une amélioration hémodynamique ont ensuite été obtenus dans des études à long terme. Afin d'étudier rétrospectivement les effets subjectifs et objectifs de la stimulation cardiaque sur les patients porteurs de cardiomyopathie hypertrophique (CMH), nous avons réalisé, une étude en double aveugle, stimulateur cardiaque actif versus absence de stimulateur, chez des patients symptomatiques obstructifs ou non.



*Perspective Historique*

En 1967, Hassenstein et Wolter [11] ont rapporté pour la première fois que la stimulation du ventricule droit entraînait une réduction du gradient de la voie d'éjection du ventricule gauche dans la cardiomyopathie hypertrophique.

Des observations indépendantes similaires ont été faites par la suite par Gilgenkrantz et ses collègues en 1968 [12] et Rothlin et Mocetti en 1971 [13]. Ces réductions de gradient, étaient compliquées par des baisses significatives du volume d'éjection et de la pression aortique. En 1975, Johnson et Daily ont proposé la stimulation auriculo-ventriculaire synchrone pour la cardiomyopathie hypertrophique obstructive suite à l'observation d'une abolition réussie du gradient trans-obstructif chez un patient qui était stimulé par un stimulateur double chambre (DDD) pour le bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de haut degré cardiaque [14]. Dupont et collègues [15] suivis par Duck et ses collègues [16] ont également soutenu ce concept thérapeutique. L'inspiration de ces propositions s'est basée sur la croyance précoce que le bloc de branche gauche induit chirurgicalement était partiellement responsable des bénéfices de la myomectomie septale. Des séries plus importantes de cas similaires provenant d'Irlande (n = 11) [9], suisse (n = 8) [17] et des États-Unis (n = 44) [18] ont suivi, suscitant le début de nombreuses recherches sur l'impact physiologique et clinique de la stimulation double chambre dans la cardiomyopathie hypertrophique [19].



*Physiopathologie*

## **I. DYSFONCTIONNEMENT DIASTOLIQUE DANS LA CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE :**

L'altération du remplissage diastolique du ventricule gauche (VG) est une caractéristique presque constante de la cardiomyopathie hypertrophique (CMH), même chez les patients ne présentant qu'une hypertrophie légère et localisée [20]. Avec l'obstruction dynamique de la voie de sortie du VG, la régurgitation mitrale et l'ischémie myocardique, les anomalies du remplissage diastolique sont les caractéristiques les plus pertinentes de la maladie qui influencent directement l'ampleur des symptômes. Le degré de dysfonctionnement diastolique semble être indépendant de l'importance de l'hypertrophie ventriculaire gauche, mais il augmente progressivement avec l'âge [21]. Cela peut expliquer pourquoi l'histoire naturelle de la CMH est caractérisée par une lente progression des symptômes [22]. Le dysfonctionnement diastolique avec un remplissage ventriculaire altéré est dû à la fois à une relaxation anormale et à une compliance réduite. La réduction de la compliance résulte principalement de l'augmentation de la rigidité passive de la chambre ventriculaire due au dérèglement et à la fibrose myofibrillaire, mais aussi de l'augmentation de la masse myocardique et réduction du volume du ventricule gauche.

Cependant, une relaxation ventriculaire altérée est généralement considérée comme plus pertinente qu'une augmentation de la rigidité passive pour expliquer le remplissage diastolique anormal dans la CMH [7]. Les trois principaux facteurs contrôlant la relaxation ventriculaire (c'est-à-dire les conditions de charge, l'inactivation et la non-uniformité) sont plus ou moins affectés, ce qui entraîne un processus prolongé, inhomogène et incomplet. L'altération des conditions de charge, notamment l'augmentation de la post-charge au début de la systole, contribue à prolonger la relaxation isovolumique et donc à réduire le taux de

remplissage ventriculaire précoce. Malgré des pressions systoliques maximales du ventricule gauche plus élevées, il n'y a pas de preuve que la relaxation isovolumique soit plus altérée chez les patients obstructifs que chez les patients non obstructifs. Ce paradoxe apparent peut probablement être expliqué par le fait qu'une augmentation de la post-charge en fin de systole tend au contraire à accélérer la relaxation isovolumique [23,24]. Par conséquent, chez les patients obstructifs, les effets délétères potentiels de l'augmentation de la pression systolique du VG peuvent être contrebalancés par l'amélioration de la relaxation isovolumique due à la charge systolique tardive. L'altération de l'inactivation résultant de l'ischémie myocardique et peut-être d'anomalies des flux calciques primaires peuvent également contribuer à retarder la relaxation.

Cependant, un rôle majeur est probablement joué par une non-uniformité spatiale et temporelle inappropriée de la charge et de l'inactivation. La géométrie modifiée du ventricule gauche, en particulier dans les formes asymétriques de la CMH, les variations régionales de l'épaisseur de la paroi avec une large hétérogénéité dans la distribution de l'hypertrophie, la fibrose interstitielle et les altérations variables des éléments contractiles du myocarde et des connexions intercellulaires sont autant de facteurs associés à l'asynergie et à l'asynchronisme du mouvement de la paroi ventriculaire pendant la contraction et la relaxation [25]. Il a été clairement démontré que la non-uniformité ou dissimilitude régionale était étroitement liée à l'altération de la relaxation du VG chez les patients atteints de CMH [26,27].

## **II. IMPORTANCE HEMODYNAMIQUE DE LA CONTRACTION AURICULAIRE DANS LA CMH :**

Dans la CMH, la relaxation isovolumique prolongée affecte la phase de remplissage diastolique précoce. Dans la plupart des cas, le taux de remplissage ventriculaire rapide est légèrement réduit. Cependant, la contribution du remplissage précoce aux volumes de remplissage totaux du ventricule gauche est constamment réduite et entraîne une augmentation compensatoire de la contribution auriculaire, ceci est clairement illustré par des études d'échocardiographie Doppler pulsée comparant des patients atteints de CMH à des témoins normaux [28], la vitesse d'écoulement diastolique tardive (onde A) est significativement augmentée chez les patients atteints de CMH, et le rapport entre la vitesse d'écoulement maximale en début de diastole et celle en fin de diastole (E/A) est significativement réduit. Ces études ont confirmé l'absence de différences significatives entre les patients obstructifs et non obstructifs, mais les anomalies diastoliques tardives (vitesse maximale de l'onde A) étaient significativement plus importantes chez les patients CMH symptomatiques par rapport aux patients asymptomatiques, cette caractéristique a été quantifiée plus précisément par Bonow et ses collègues [29] en analysant les courbes de vitesse temporelle du VG pendant l'angiographie par radionucléide. La contribution au volume de remplissage du VG par un remplissage diastolique rapide était significativement réduite chez les patients atteints de CMH (67% +/- 17%) par rapport aux volontaires normaux (83 % +/- 7%).

En revanche, la contribution de la systole auriculaire était augmentée (31%+/-18% vs 16%+/-8%) et était supérieure à la limite supérieure de la normale chez 409 patients, dont certains présentaient un taux de remplissage maximal normal. Chez 1,5 % des patients, la contribution auriculaire était

responsable de 50 % ou plus des volumes de remplissage du VG. Ces données ont des implications cliniques importantes. La dépendance accrue à l'égard de la systole auriculaire pour maintenir un volume de remplissage adéquat du ventricule gauche et préserver le débit cardiaque expose de nombreux patients atteints de CMH à un risque de baisse aiguë et critique du débit cardiaque en cas de perte de la contraction auriculaire synchronisée. Par conséquent, les tachyarythmies auriculaires, et en particulier la conduction auriculaire ou auriculo-ventriculaire (AV), peuvent précipiter une décompensation hémodynamique aiguë et parfois mortelle [30]. Cependant, la détérioration aiguë due à la perte de la contribution auriculaire n'est pas une règle générale. Certains patients atteints de CMH chez qui la dysfonction diastolique résulte principalement d'une augmentation de la rigidité passive des cavités et non d'une altération de la relaxation ventriculaire peuvent ne pas se détériorer de manière significative avec l'apparition d'une fibrillation auriculaire ou d'un bloc AV. Dans ces cas, la systole auriculaire contribue peu au remplissage ventriculaire en raison de pressions ventriculaires télé-diastoliques nettement élevées [7,27].

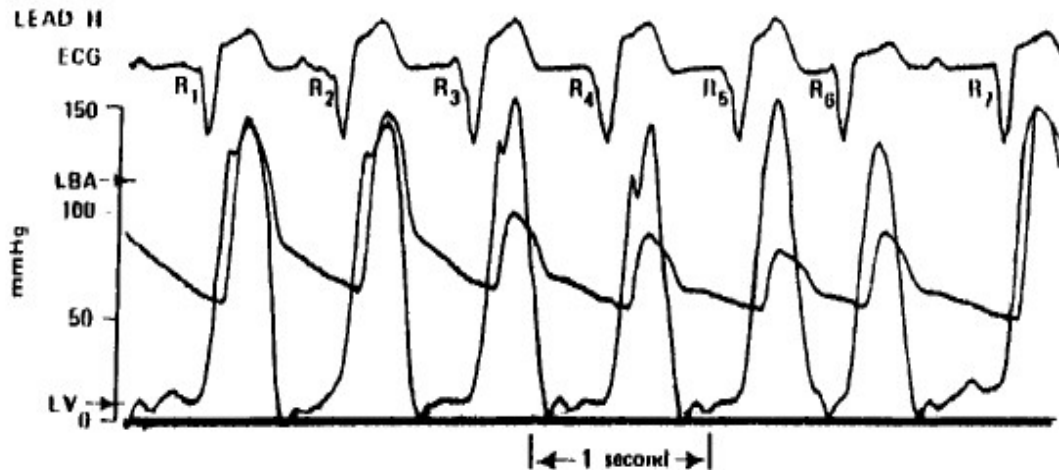
### **III. INTERRELATIONS ENTRE LA CONTRACTION AURICULAIRE, LE REMPLISSAGE DU VENTRICULE GAUCHE ET L'OBSTRUCTION DANS LA CMH**

Les interrelations subtiles entre le remplissage du ventricule gauche et l'obstruction dynamique de la voie d'éjection du ventricule gauche sont bien connues. Il a été pleinement démontré que toutes les conditions qui diminuent de manière aiguë la précharge (hypovolémie à la suite d'une hémorragie, diurèse trop agressive, utilisation de nitrates) peuvent produire une obstruction systolique chez les patients atteints de CMH apparemment non obstructive, ou du moins peuvent augmenter de manière significative le gradient dynamique dans les formes

obstructives [7]. Une occasion unique d'analyser précisément les interrelations entre la contraction auriculaire, le remplissage du ventricule gauche et le phénomène d'obstruction est fournie par l'observation de patients atteints de CMH obstructive et de bloc AV de haut degré [30]. Dans tous les cas rapportés, une variation marquée d'un cycle à l'autre de l'amplitude du gradient trans-VG a été observée, indépendamment de la durée du cycle et des variations de la post-charge. Le gradient était constamment diminué ou progressivement aboli lorsque la systole auriculaire (onde P sur l'ECG de surface et onde A sur le flux sanguin transmitral à l'échocardiographie Doppler) précédait le complexe QRS qui suivait d'un intervalle approprié, la seule explication de ce phénomène était, un remplissage optimisé du ventricule gauche avec une augmentation significative de son volume télédiastolique produit par la contraction auriculaire.

Ainsi, un rapport de cas publié en 1975 par Johnson et Daily [14] présente un intérêt particulier. Un homme de 71 ans s'est vu implanter un stimulateur cardiaque en mode VVI pour un bloc cardiaque complet. Une cardiomyopathie obstructive hypertrophique a été diagnostiquée secondairement. Un cathétérisme cardiaque gauche a été réalisé avec une analyse battement par battement des pressions simultanées du ventricule gauche et de l'artère brachiale gauche. La figure 1 montre sept cycles cardiaques consécutifs numérotés de R1 à R7. R1 à R5 sont des complexes QRS stimulés à un intervalle constant de 850 msec. R6 est un battement ventriculaire prématuré, et R7 est un complexe stimulé d'échappement avec un intervalle RR prolongé. Aux cycles 1 et 2, le complexe QRS est précédé d'une onde P avec un intervalle approprié, et aucun gradient n'apparaît. Aux cycles 3, 4 et 5, l'onde P est progressivement désynchronisée, se produisant immédiatement avant (R3), puis à l'intérieur (R4) et enfin derrière le QRS stimulé. Un gradient trans-VG apparaît immédiatement et augmente

progressivement jusqu'à un maximum de 70 mmHg (R5) lorsque la systole auriculaire se produit derrière le QRS rythmé et se rétracte probablement contre la valve AV fermée. Le plus intéressant est probablement le cycle 7. Normalement, la séquence "cycle court- cycle long" aurait dû produire une augmentation spectaculaire du gradient trans-VG. Dans ce cas, le gradient a été paradoxalement aboli, probablement en raison de la précession aléatoire d'une onde P correctement synchronisée. D'autres preuves des interrelations subtiles entre le processus obstructif et la synchronisation AV ont été récemment fournies par des études avec une stimulation temporaire VVD/DDD chez des patients atteints de CMH obstructive [31] en réduisant progressivement le délai AV, une valeur "optimale" a pu être mesurée chez chaque patient, correspondant à la diminution maximale du gradient trans-VG sans réduction du volume d'éjection. Dans l'étude de Sadoul et al, le délai AV optimal était compris entre 47 et 87 msec, mais chez 9 des 15 patients, le gradient s'est réincarné paradoxalement en réduisant d'avantage le délai AV, cela peut probablement s'expliquer par la perte de la contribution auriculaire due à l'altération de la synchronisation AV, entraînant une diminution significative des volumes de remplissage du ventricule gauche.



*Figure 1: les cycles de variations du gradient par rapport aux délais AV illustrant l'importance de la contraction atriale dans la CMH [14].*

#### **IV. IMPLICATIONS POUR LA THERAPIE DE STIMULATION DDD :**

Au cours des dernières années, la stimulation permanente DDD a été proposée comme traitement initial ou du moins comme alternative à la chirurgie chez les patients atteints de CMH obstructive et présentant des symptômes invalidants réfractaires au traitement médicamenteux conventionnel, y compris les bêtabloquants et le Vérapamil. Les résultats d'études non randomisées [31] sont en parfait accord pour démontrer une amélioration majeure et durable des symptômes associée à une diminution spectaculaire du gradient trans-VG. Bien que les mécanismes précis de cet effet bénéfique restent obscurs, il a été clairement démontré que deux conditions complémentaires étaient requises pour obtenir un résultat optimal. La capture ventriculaire complète et permanente à partir de l'apex même du ventricule droit (VD) est cruciale, mais dans tous les cas, cela peut altérer la synchronisation AV et donc la contribution du VD au remplissage ventriculaire. Un réglage très fin et individuel de la programmation

du délai AV est nécessaire pour atteindre ce double objectif. Dans de nombreux cas, un intervalle AV court est nécessaire pour contourner la conduction intrinsèque, cependant, une telle programmation peut gravement compromettre le bénéfice hémodynamique de la contraction auriculaire, et donc du remplissage du ventricule gauche. Deux sous-groupes de patients sont particulièrement exposés au risque d'altération de la contribution du ventricule gauche pendant une stimulation DDD à court délai AV :

Le premier groupe est constitué de patients présentant un intervalle PR court en rythme sinusal spontané, ce tableau est très fréquent chez les jeunes patients atteints de CMH et entraîne la nécessité de programmer des valeurs ultracourtes de retard AV afin d'atteindre l'objectif d'une capture ventriculaire complète et permanente pendant la stimulation DDD.

Le second groupe est représenté par des patients, généralement plus âgés, présentant une dilatation de l'oreillette gauche, une conductivité auriculaire altérée et des troubles du rythme cardiaque. La programmation d'une valeur de retard AV courte dans cette situation particulière entraîne un risque majeur d'activation et contraction très retardées de l'oreillette gauche, avec risque d'un " syndrome de stimulation DDD " en raison de la perte de toute contribution de l'oreillette gauche, sa contraction se produisant après la fermeture de la valve mitrale par la systole ventriculaire, par conséquent, nous pouvons facilement comprendre pourquoi la stimulation DDD à court délai AV peut entraîner chez certains patients un échec complet, ou plus encore à une détérioration paradoxale, en raison d'une altération majeure de la synchronisation mécanique AV dans le cœur gauche [27].

## **V. IMPLICATION DE LA THERAPIE TRIPLE CHAMBRE :**

Une stratégie alternative à l'ablation pourrait être fournie par un système de stimulation combinant la stimulation synchrone biatriale et la stimulation DDD conventionnelle dans une configuration de stimulateur triple chambre [32] ; le système de stimulation est constitué de trois dérivations, la sonde de l'oreillette droite est conventionnellement placée dans l'oreillette droite haute, l'oreillette gauche est détectée et stimulée par le sinus coronaire à l'aide d'une sonde B spécialement conçue. La sonde ventriculaire est placée à l'apex du Ventricule droit. Les deux sondes auriculaires sont connectées à un adaptateur bifurqué en Y afin d'obtenir une sonde biatriale hybride. La sonde biatriale et la sonde ventriculaire sont connectées aux ports auriculaires et ventriculaires d'un DDD, enfin, un algorithme spécial de resynchronisation auriculaire est chargé dans l'appareil, lorsque l'algorithme est activé, chaque événement atrial détecté déclenche immédiatement la stimulation biatriale, assurant ainsi une resynchronisation atriale efficace et permanente, chaque événement auriculaire, détecté ou stimulé, est suivi d'un stimulus ventriculaire à la fin du délai AV programmé. Dans la situation particulière de la CMH traitée par stimulation DDD, le but de la stimulation synchrone bi-auriculaire est d'avancer la contraction de l'oreillette gauche à partir de l'intervalle de temps correspondant au temps de conduction inter-auriculaire, et donc de permettre la programmation d'un délai AV très court sans altérer la synchronie AV dans le cœur gauche, une indication privilégiée est représentée par les patients présentant des défauts de conduction auriculaire et un temps de conduction interatriale très long qui sont à haut risque de " syndrome du stimulateur DDD ", mais ce système de stimulation peut

contribuer à optimiser la synchronisation AV chez tous les patients nécessitant un court délai AV programmé pour assurer une capture ventriculaire complète [27].

## **VI. ÉVOLUTION DE LA CMH VERS UN VENTRICULE GAUCHE HYPOKINETIQUE DYSFONCTIONNANT :**

L'hypokinésie ventriculaire gauche segmentaire ou généralisée peut se développer chez les patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique en l'absence de coronaropathie fixe. Cette hypokinésie peut survenir après un infarctus du myocarde aigu [33,34] ou se développer progressivement sans preuve clinique ou électrocardiographique d'infarctus [35,36,37]. Les patients présentant la forme obstructive de la cardiomyopathie hypertrophique ont un risque plus élevé de développer une hypokinésie ventriculaire gauche segmentaire ou diffuse.

Bien que nous ne soyons pas certains de la raison pour laquelle l'obstruction médio-ventriculaire entraîne une hypokinésie du ventricule gauche chez ces patients, nous suggérons deux mécanismes :

-L'obstruction médio-ventriculaire est associée à un gradient de pression important au niveau du ventricule chez de nombreux patients, cette obstruction à l'éjection pendant la systole pourrait conduire à une hypertrophie apicale compensatrice supplémentaire, qui à elle seule pourrait rendre l'obstruction médio-ventriculaire plus sévère. On atteint un stade où la surcharge de pression dans l'apex entraîne un dysfonctionnement du myocarde avec dilatation [39].

-Un autre mécanisme qui peut être impliqué dans cette situation est lié à la séquence de raccourcissement des fibres myocardiques pendant la systole, bien que le ventricule gauche dans la cardiomyopathie hypertrophique soit hypercontractile, le raccourcissement effectif de l'axe total du ventricule gauche

(jonction de l'aorte et du ventricule gauche à l'apex épicardique) est réduit [38]. On pense que le septum hypercontractile bloque le grand axe du ventricule gauche, empêchant la rétraction apicale, cette incapacité à élever l'apex vers la base peut être plus exagérée en présence de l'obstruction médio-ventriculaire, ce qui entraîne progressivement une dyskinésie et dilatation apicale. Il n'est pas clair si le développement d'une hypokinésie généralisée est lié à la formation d'un anévrisme apical chez ces patients [39].

## **VII. CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE ET TROUBLES CONDUCTIFS NECESSITANT UNE STIMULATION PERMANENTE :**

Dans la CMH, le rythme lent a été considéré comme une complication rare et le BAV comme une complication peu fréquente. Le premier cas de BAV associé à la CMH est celui de Luisada en 1965 [77].

L'implantation d'un stimulateur cardiaque a été occasionnellement rapportée chez des patients atteints de CMH, mais la plupart des implantations sont pour une raison autre que la perturbation primaire de la conduction cardiaque, comme pour une diminution de l'obstruction sous aortique ou des complications après une alcoolisation septale [78]. Adabag et al [79] ont examiné rétrospectivement les résultats du Holter chez 178 patients atteints de CMH et ont constaté que la bradycardie ou les anomalies de conduction ne sont pas rares : la bradycardie sinusale chez 14% des patients, des pauses sinusales chez 6,7% et un bloc auriculo-ventriculaire du second degré chez 3,3%. Plus récemment, dans une étude rétrospective portant sur 451 patients atteints de CMH pendant une durée moyenne de 5,2 ans, Barriales-Villa et al [80] ont montré que 8% des patients ont dû être implantés d'un stimulateur cardiaque en raison d'une dysfonction sinusale ou d'un bloc auriculo-ventriculaire, ce qui n'était pas iatrogène. Certaines

mutations génétiques associées à la CMH (mutations du gène PRKAG2 par exemple) ont été signalées comme provoquant des troubles de la conduction cardiaque dans des familles isolées [81,82].



*Matériels et méthodes*

## **I. MATERIELS :**

Ce travail est basé sur une étude rétrospective comparative entre deux séries de 07 cas chacune.

Une série témoin (A) représentée par des patients porteurs de cardiomyopathie hypertrophique symptomatique n'ayant pas eu de stimulation cardiaque et une série d'étude (B) représentée par des patients ayant subi une implantation d'un stimulateur cardiaque double chambre (DDD) permanent, pour le traitement d'un trouble conducteur symptomatique dans le contexte d'une cardiomyopathie hypertrophique. L'étude a été réalisée dans le but de comparer l'évolution de l'hypertrophie, de la fonction ventriculaire gauche et du gradient entre les deux groupes sus cités.

Ce travail a été saisi au sein du service de cardiologie B de l'hôpital maternité souissi du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina de Rabat durant la période entre l'année 2010 et l'année 2020.

## **II. METHODES**

### **1. Population des patients :**

#### *a. Critères d'inclusion :*

L'inclusion des patients était rétrospective et s'est terminée en 2020. Des protocoles communs de diagnostic et de stratification du risque ont été utilisés. Les critères cliniques d'inclusion étaient donc la limitation fonctionnelle classe II à IV de la New York Heart Association (NYHA) et la syncope. Le critère utilisé pour diagnostiquer la CMH était une épaisseur de paroi du ventricule gauche  $\geq 15$  mm en l'absence de toute autre cause qui aurait pu conduire à une hypertrophie ventriculaire.

### *b. Critères d'exclusion :*

Les patients exclus étaient ceux qui présentaient une cardiopathie valvulaire concomitante significative (sténose aortique, régurgitation aortique ou sténose mitrale), ceux dont on pensait que la régurgitation mitrale était due à une anomalie valvulaire primaire, et ceux dont la fonction ventriculaire gauche était altérée.

## **2. Données recueillies et mode de recueil :**

### *a. Protocole De Stimulation*

Tous les patients ont subi l'implantation d'un stimulateur cardiaque permanent de type pacemaker double chambre. La sonde ventriculaire a été placée à l'apex du ventricule droit. L'intervalle auriculo-ventriculaire (AV) optimal a été défini comme celui permettant d'obtenir une capture ventriculaire complète au repos et à l'effort.

## **3. Plan d'étude**

Nous avons utilisé une fiche d'exploitation (voir Figure 2) comprenant les éléments d'étude suivants :

- Le nom et prénom du patient, son âge et son sexe, ses facteurs de risque cardiovasculaire, ses antécédents, les symptômes cliniques qu'il a présenté dont la dyspnée, syncope, douleur thoracique et palpitations.

- L'aspect de son électrocardiogramme (ECG), les données échographiques caractéristiques de la CMH : épaisseur de la paroi, gradient, SAM, FEVG.

- Le type de stimulation utilisé, son indication ainsi que les complications post implantation.

- Le traitement médical en cours, et l'évolution.



#### **4. Echocardiographie**

Une étude échocardiographique-Doppler a été réalisée pour obtenir le gradient instantané maximal à l'éjection ventriculaire. La régurgitation mitrale a été évaluée par une analyse semi-quantitative basée sur une évaluation visuelle après intégration des données Doppler pulsées, continues et couleur recueillies à différents angles. La fraction d'éjection ventriculaire gauche (VG) a été obtenue par la méthode de Simpson biplan. L'épaisseur de la paroi du ventricule gauche a été mesurée à partir du mode TM sur les parois septale et postérieure du ventricule gauche. Les cardiologues du service ont obtenu tous les enregistrements échocardiographiques.

#### **5. Suivi :**

Les patients suivis ont été soumis (avant l'implantation, et après l'implantation) à une évaluation clinique, une étude échocardiographique. Après la première année du suivi, les patients ont eu un contrôle des paramètres du stimulateur cardiaque et des évaluations cliniques uniquement. Une échocardiographie a été réalisée ultérieurement.

Lors des visites, les patients ont été évalués cliniquement et les stimulateurs cardiaques double chambre ont été interrogés. Des données de suivi supplémentaires ont été obtenues par l'analyse des dossiers médicaux des patients.



*Résultats*

## **I. Données de population :**

Dans le groupe témoin (A) on a exclu : une patiente perdue de vue (manque de données de suivi), une patiente porteuse d'un rétrécissement aortique et deux hommes en dysfonction VG sévère.

## **II. Données épidémiologiques :**

### **1. Age :**

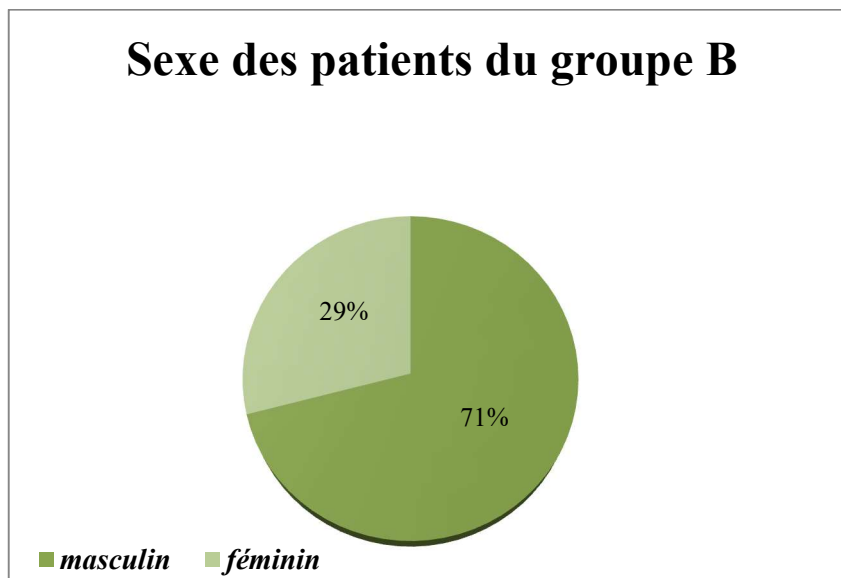
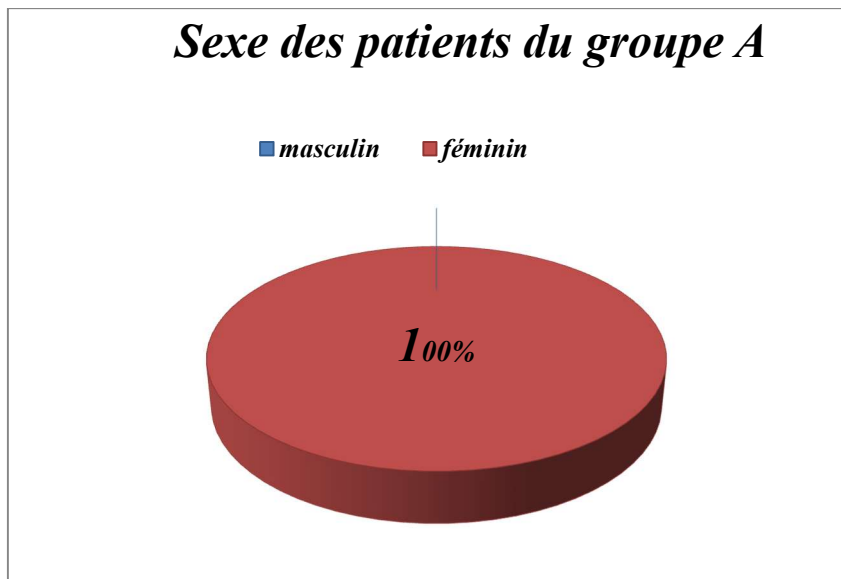
Dans le groupe témoin (A) l'âge moyen était de 50 ans avec des variantes entre 30 et 95 ans.

Dans le groupe d'étude (B) l'âge moyen était de 51 ans avec des variantes entre 24 et 87 ans.

### **2. Sexe :**

Le groupe A : groupe témoin présentant 7 patients, tous de sexe féminin. Le sex-ratio était de 0.

Le groupe B : groupe d'étude présentant 7 patients, 71% hommes, 29% femmes. Le sex-ratio était de 2,5 en faveur du sexe masculin (Figure 3).



*Figure 3: Répartition des patients selon le sexe*

### 3. Données de procédures :

#### *a. Antécédents :*

Dans le groupe témoin comme dans le groupe d'étude trois patients avaient des antécédents de mort subite dans la famille.

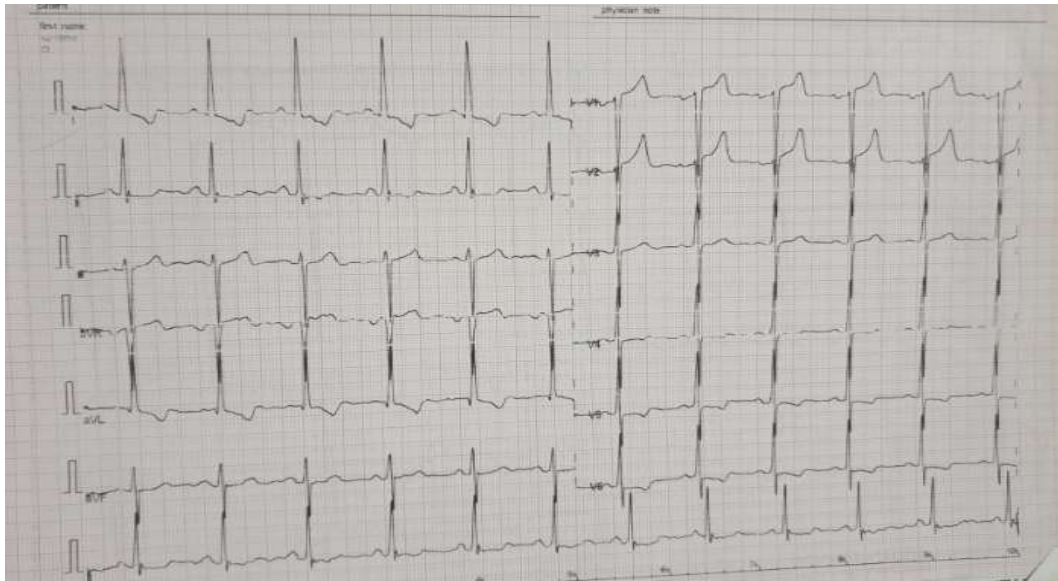
#### *b. Données cliniques:*

Tous les patients du groupe témoin A avaient une gêne fonctionnelle respiratoire (dyspnée stade II devenant stade III de la NYHA au départ sauf un seul patient qui présentait de l'angor avec des palpitations. Après un recul moyen d'un an minimum post implantation, 29 % des patients étaient en classe III, tandis que 71% étaient en classe II. Aucun patient n'était en classe IV. Lors du suivi final, tous les patients étaient en classe I ou II. Deux patientes décédées par mort subite. Les patients du groupe d'étude B présentaient la symptomatologie suivante : 5 patients présentaient des pertes de connaissance (syncope/ lipothymie), un patient avec une dyspnée stade III de la NYHA et un patient qui avait les deux symptomatologies syncope et dyspnée stade III de la NYHA. Lors du suivi final, tous les patients étaient asymptomatiques.

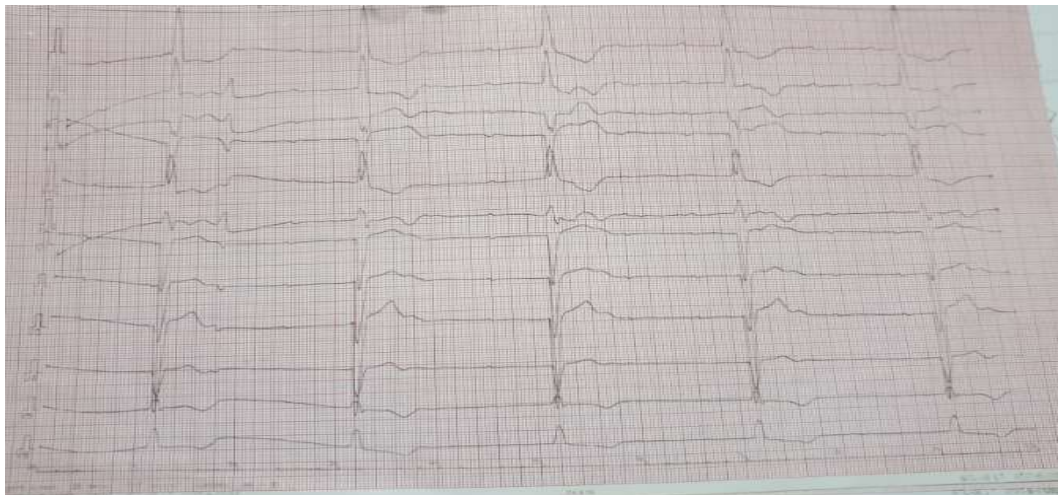
#### *c. Données électriques :*

Tous les patients du groupe témoins A ont été en rythme sinusal a l'électrocardiogramme (Figure 4).

Tous les patients du groupe d'étude B ont subis une implantation d'un stimulateur cardiaque suite a l'apparition d'un trouble conducteur type BAV complet symptomatique (Figure 5)



**Figure 4: électrocardiogramme du cas n°4 (H.F) du groupe A**



**Figure 5: électrocardiogramme du cas n°3 (E.H) du groupe B**

*d. Observations échocardiographiques :*

**i. Évolution du gradient :**

Groupe A :

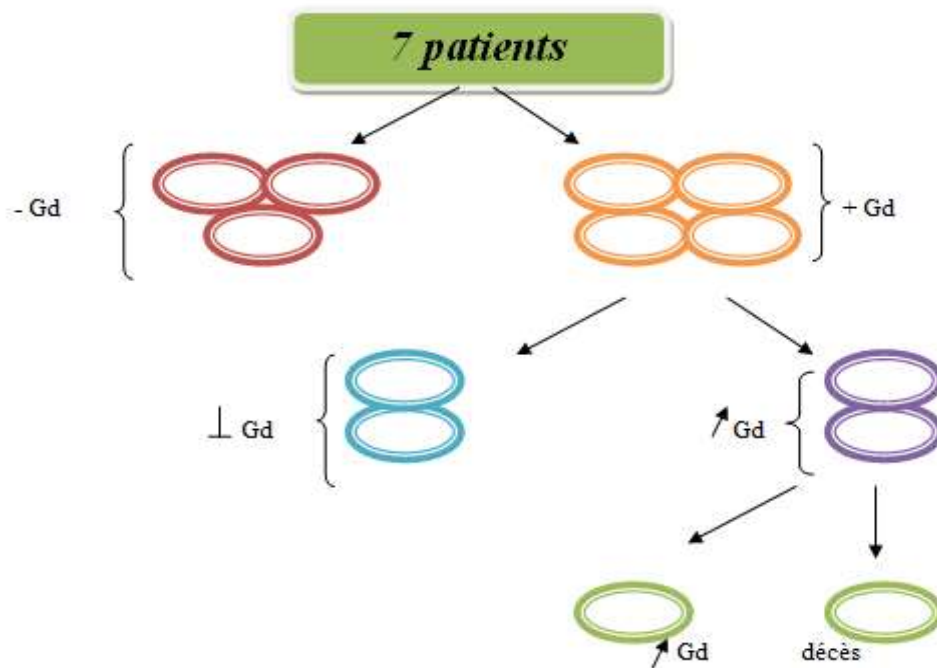
Sur les 7 patients du groupe témoin, 4 avaient initialement un gradient significatif, deux des quatre patients ont eu une augmentation du gradient, la moyenne d'augmentation était de 30 mmHg. Une des deux patientes a fini par décéder d'une mort subite.

Le gradient est resté stable chez les deux autres (variation moyenne de 4 mmHg). L'évaluation s'est faite sur une moyenne de 2 ans (Figure 6).

Il n'y a pas eu d'apparition de gradient chez les non obstructifs au début.

Groupe B :

Tous les patients de ce groupe d'étude étaient non obstructifs avant la stimulation, et il n'y a pas eu d'apparition de gradient après la stimulation permanente.



*Figure 6: Schéma représentatif des gradients du groupe A.*

## **ii. Régurgitation mitrale**

Sur le groupe A, 28% des patients sans insuffisance mitrale (IM), 18% ont aggravé leurs IM, 54% ont gardé leurs IM initiale entre minime a modérée.

L'évolution de la régurgitation mitrale au cours de l'étude du groupe B. Au départ, 42% des patients ont gardé une IM minime. 44 % sans régurgitation mitrale, 14% ont aggravé leurs IM qui est passée de minime a modérée.

## **iii. Fonction systolique et diamètre du ventricule gauche**

Dans le groupe B, le septum interventriculaire, et l'épaisseur de la paroi postérieure n'ont pas franchement diminué après l'implantation du stimulateur cardiaque. La fraction d'éjection finale est restée dans la plage normale chez 57% des patients implantés. Cependant, la fraction d'éjection du ventricule gauche a diminué après l'implantation du stimulateur cardiaque chez 43 % des patients (3 patients) avec une baisse moyenne de 26% de FEVG (variation de baisse entre 21% - 29%) avec amincissement de la paroi du ventricule gauche et installation d'un aspect de cardiomyopathie dilaté aperçu après un recul moyen de 6 ans (3-11 ans). Ces patients ont un pourcentage de stimulation ventriculaire de 100%. (Figure 8).

Dans le groupe A, l'épaisseur de la paroi a légèrement augmentée notamment la paroi septale, et la FEVG est restée stable et conservée avec des variations de 1,8% de FEVG sur un recul moyen de 3 ans et 4 mois (1 an- 7 ans). (Figure7).

## ***e. Données de suivi :***

### **i. Evolution et mortalité :**

Les patients ont été suivis comme décrit ci-dessus.

Lors du suivi final, tous les patients qui avaient reçu un traitement par stimulation étaient dans la classe I et II de la NYHA,

Une tachycardie atriale s'est développée chez un seul sujet au cours du suivi, traitée par choc électrique externe (CEE).

Deux patientes décédées de mort subite du groupe témoin.

#### **ii. Complications de la procédure :**

L'implantation du stimulateur cardiaque s'est compliquée d'un seul épanchement péricardique, qui a été drainé, et d'un déplacement de la sonde atriale qui a été repositionnée. Aucun patient n'a présenté d'autre morbidité importante suite à l'utilisation du stimulateur cardiaque.

#### ***f. Données Thérapeutiques :***

Groupe A : tous les patients étaient sous bêtabloquants. Deux patients sous Amiodarone pour des antécédents de fibrillation et tachycardie atriale traitées par CEE.

Groupe B : un patient sous inhibiteur calcique bradycardisant, le reste étaient sous bêtabloquants, un patient sous Amiodarone pour tachycardie atriale traitée par CEE.

#### **4. Recul :**

Le recul moyen des patients du groupe A a été de 3 ans et 2 mois, avec des extrêmes de 1 an pour minimum et 7 ans pour maximum.

Le recul moyen des patients du groupe B a été de 4 ans, avec des extrêmes de 2 ans comme valeur minimale et 11 ans valeur maximale.

Résumé des observations des patients du groupe A

Patient	Age	Sexe	Antécédent (MS)	symptôme	ECG	SIV (mm)		PP(mm)		Gradient (mmHg)		FEVG (%)		Recul (année)	Traitement
						avt	apres	avt	apres	avt	apres	avt	apres		
<b>Cas<sup>o</sup>1 : D.S</b>	34 ans	F	oui	Dyspnée III → II	RS	21	26	17	15	105	145	70	81	2 ans	BB, Amiodarone
<b>Cas<sup>o</sup>2 : L.H</b>	41 ans	F	Non	Dyspnée III → II	RS	16	14	17	14	26	20	76	68	3 ans	BB, Amiodarone
<b>Cas<sup>o</sup>3 : K.H</b>	95 ans	F	Non	Dyspnée III → III	RS	16	16	12	11	20	16	80	75	3 ans	décédée
<b>Cas<sup>o</sup>4 : H.F</b>	59 ans	F	Non	Douleur thoracique	RS	11	11	09	09	100	98	79	70	3 ans	BB
<b>Cas<sup>o</sup>5 : E.M</b>	30 ans	F	Oui	Dyspnée III → II	RS	16	19	13	13	83	90	75	70	1 an	BB
<b>Cas<sup>o</sup>6 : C.K</b>	54 ans	F	Oui	Dyspnée III → III	RS	14	15	12	12	80	100	75	68	3 ans	décédée
<b>Cas<sup>o</sup>7 : C.N</b>	42 ans	F	Non	Dyspnée III → II	RS	18	20	15	16	-----	-----	64	75	7 ans	BB

**Figure 7: tableaux récapitulatif des patients du groupe témoin**

Résumé des observations des patients du groupe B															
Patient	Age	Sexe	Antécédent (MS)	symptôme	ECG	SIV (mm)		PP(mm)		Gradient significatif (mmHg)		FEVG (%)		Recul	Traitement
						<	>	<	>	<	>	<	>		
Cas <sup>o</sup> 1 : A.Y	24 ans	H	non	lipothymie	BAV	10	11	15	14	----	----	60	59	2 ans	DDD, BB
Cas <sup>o</sup> 2 : A.H	51 ans	H	oui	Dyspnée III → I	BAV	21	11	14	09	----	----	59	35	11 ans	DDD, BB, amiodarone
Cas <sup>o</sup> 3 : E.H	67 ans	F	Oui	Syncope	BAV	15	19	15	17	-----	-----	60	62	3 ans	DDD, BB
Cas <sup>o</sup> 4 : F.F	64 ans	F	Non	Lipothymie	BAV	16	15	12	12	-----	23	70	60	2 ans	DDD, ICB
Cas <sup>o</sup> 5 : F.M	30 ans	H	Non	Syncope	BAV	15	14	11	11	-----	-----	59	30	5 ans	DDD, BB
Cas <sup>o</sup> 6 : G.K	36 ans	H	Oui	Syncope	BAV	13	12	15	16	-----	-----	74	45	3 ans	DDD, BB
Cas <sup>o</sup> 7 : E.M	87 ans	H	Non	Syncope + Dyspnée II → I	BAV	15	14	07	09	-----	-----	50	55	2 ans	DDD

Figure 8: tableaux récapitulatif des patients du groupe d'étude.

NB : (<) avant stimulation et (>) après stimulation



La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est une maladie génétique héréditaire autosomique dominante caractérisée par une hypertrophie compensatrice du ventricule gauche principalement due à un dysfonctionnement des sarcomères. La prévalence de cette maladie dans la population générale est estimée à 0,2 % [40]. L'obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (VG) est une caractéristique classique de la cardiomyopathie hypertrophique, et, est observée chez 25 % des patients [41,42]. Dans notre série 28% des CMH étaient obstructives. L'obstruction est attribuée à une sténose fonctionnelle de la voie d'éjection, qui est déjà réduite par l'hypertrophie septale et aggravée par le mouvement systolique antérieur de la valve mitrale (SAM), elle est donc souvent accompagnée d'une régurgitation mitrale [43,44]. Cette affection est associée à des symptômes plus invalidants, à un pronostic plus défavorable dû à l'insuffisance cardiaque et à un risque plus élevé de décès, essentiellement dû à la progression de l'insuffisance cardiaque et des accidents vasculaires cérébraux [45,46].

## **I. REDUCTION THERAPEUTIQUE DE L'OBSTRUCTION :**

### **1. Traitement médicamenteux**

Chez la plupart des patients, un traitement médicamenteux peut améliorer les symptômes de manière significative. Traditionnellement, la thérapie est basée sur l'utilisation d'inotropes négatifs, tels que les bêtabloquants, les antagonistes des canaux calciques et le disopyramide. En baissant la contractilité, ces médicaments diminuent les vitesses d'écoulement intraventriculaire et retardent l'apparition du SAM, réduisant ainsi le gradient maximal développé de la voie d'éjection [47].

Les propriétés chronotropes négatives des bétabloquants et des antagonistes des canaux calciques apportent également un soulagement en augmentant le temps de remplissage diastolique. Les bétabloquants sont souvent le premier médicament de choix pour traiter les symptômes en présence d'une obstruction de la voie d'éjection, ils peuvent également être particulièrement bénéfiques si l'obstruction est labile ou latente grâce à l'antagonisme du système sympathique [7].

Le disopyramide est un inotrope négatif et un antiarythmique de classe Ia, améliore également la relaxation ventriculaire en présence d'une obstruction [48]. Toutefois, ses effets peuvent diminuer avec le temps et être associés à un raccourcissement de la conduction auriculo-ventriculaire, ce qui peut être préjudiciable chez les personnes souffrant de fibrillation auriculaire paroxystique, ces personnes peuvent bénéficier de l'utilisation concomitante du disopyramide et des bétabloquants. Le disopyramide possède également des effets secondaires anticholinergiques qui peuvent être intolérables.

La cibenzoline, un autre antiarythmique de classe Ia dont l'activité anticholinergique est réduite, a été proposée comme alternative au Disopyramide[49].

Le Vérapamil est également efficace pour améliorer le temps de remplissage diastolique et améliorer les symptômes [50], cependant, il faut être prudent dans son utilisation car ses actions vasodilatatrices périphériques potentielles peuvent aggraver le degré d'obstruction [19].

## **2. Thérapeutiques invasives :**

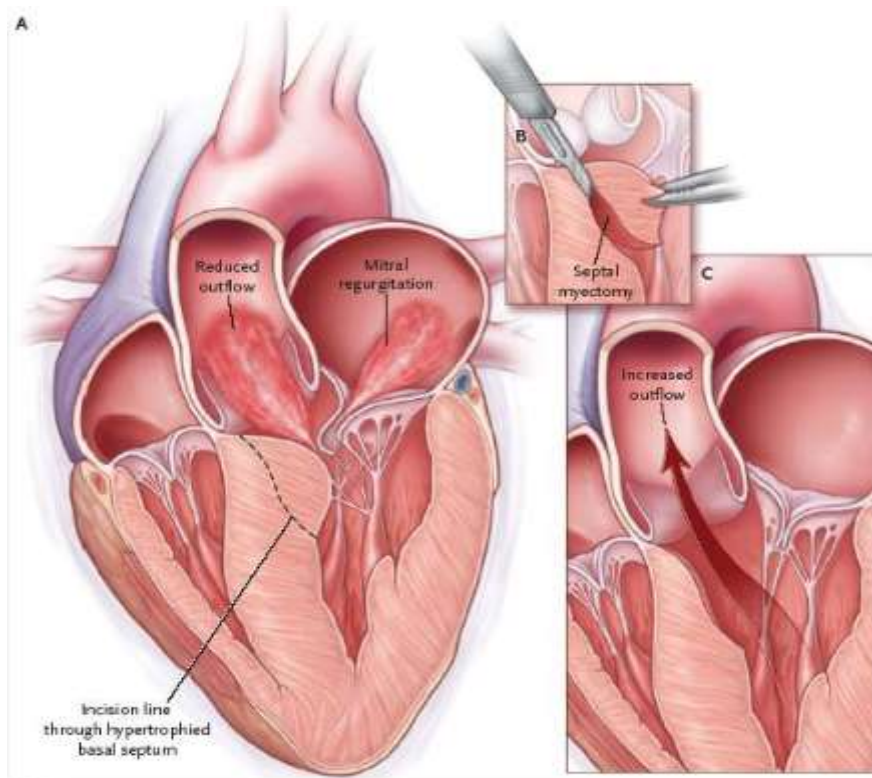
Un bon nombre de patients continueront à présenter des symptômes invalidants malgré un traitement médical optimisé. La myomectomie chirurgicale et l'alcoolisation septale se sont avérées efficaces pour réduire le gradient et améliorer les symptômes des patients. Néanmoins, ces procédures ne sont pas

exemptes de complications et nécessitent une préparation minutieuse et une grande expérience de l'opérateur.

*a. la myomectomie :*

Le traitement invasif le plus ancien de la CMH est la chirurgie, décrite par Morrow [51], l'exérèse du muscle septal sous-aortique permet d'élargir la voie d'éjection du ventricule gauche (Figure 9). De nombreuses séries de malades ont rapporté une différence significative entre le gradient de pression préopératoire et postopératoire qui persiste avec un suivi de plus de 20 ans [52,53]. La CIV postopératoire reste exceptionnelle pour un opérateur entraîné. Le remplacement valvulaire mitral, proposé par Cooley dans les années 1970 [53], permet d'abolir dans le même temps le gradient de pression, le SAM et de corriger les particularités anatomiques de l'appareil mitral des CMH.

La myectomie chirurgicale réalisée sous la supervision de chirurgiens spécialisés améliore clairement les symptômes chez plus de 90 % des patients. Il a été suggéré que le gradient d'éjection à travers la chambre de chasse du ventricule gauche tombe en dessous de 10 à 20 mm Hg par rapport à un gradient résiduel d'environ 30 mm Hg avec la stimulation ventriculaire. Un suivi à long terme sur plus de 20 ans a montré un soulagement durable des symptômes chez la plupart des patients, sans détérioration de la fonction systolique [54].



**Figure 9: les étapes chirurgicales de la myomectomie.**

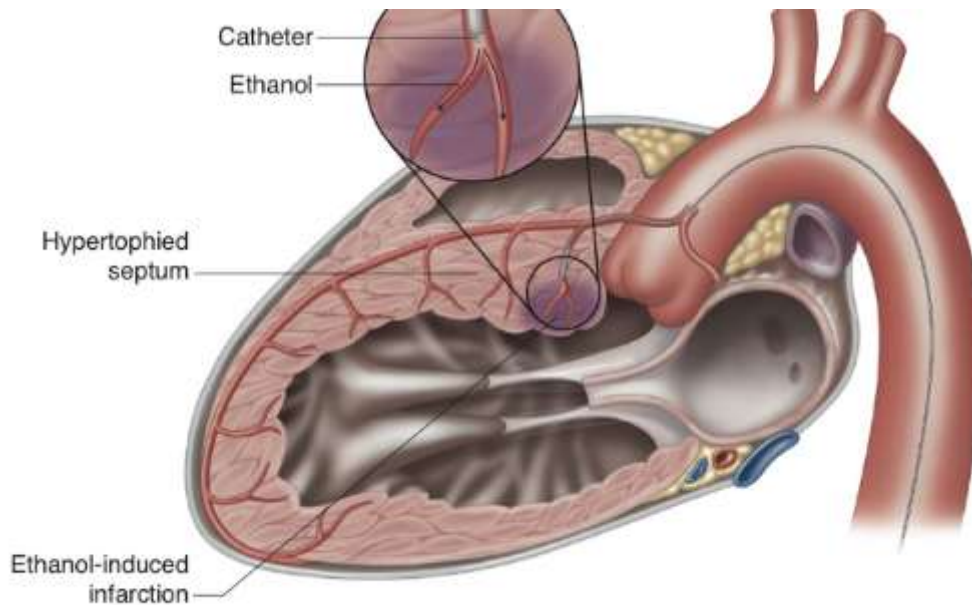
*A : CMH obstructive avec le bourrelet septal, B : exérèse du muscle obstructif, C : résultat final [55]*

***b. Alcoolisation septale :***

La nécrose septale par ablation à l'alcool est une technique percutanée qui produit un infarctus localisé du myocarde septal par injection d'alcool dans l'artère septale appropriée, ce qui donne une zone musculaire fibreuse immobile dégageant la voie d'éjection du VG (Figure 10).

En termes de morbidité et de mortalité, la nécrose septale provoquée par l'ablation à l'alcool est similaire à celle de la chirurgie. En outre, une complication assez fréquente de cette procédure est le bloc auriculo-ventriculaire (BAV) [56,57], a cet égard, Delgado et al [58] ont rapporté une prévalence élevée de BAV complet

allant jusqu'à 20 %. Cette thérapeutique est associée à un risque significatif de complications et devrait être réservée à des patients sélectionnés, en particulier ceux qui sont plus âgés et ceux qui présentent des comorbidités [59].



*Figure 10: le mécanisme de l'alcoolisation septale [60].*

### *c. La Stimulation Cardiaque :*

Une troisième alternative est l'utilisation de stimulateurs cardiaques avec stimulation séquentielle, une technique introduite pour la première fois dans les années 1970, parce qu'elle préexcite l'apex du ventricule droit, la stimulation produit un mouvement paradoxal du septum interventriculaire qui entraîne une contraction ventriculaire moins uniforme et moins efficace, ce qui réduit le gradient d'éjection du VG, le mouvement antérieur de la valve mitrale et le degré de régurgitation mitrale, elle semble même réduire l'épaisseur de la paroi

ventriculaire à long terme dans le cadre du remodelage inverse, un fait contesté par l'étude M-PATHY [61].

Chez des patients sélectionnés souffrant de CMH obstructive et de symptômes très sévères réfractaires à un traitement optimisé, les stimulateurs cardiaques peuvent être efficaces et améliorer à la fois les symptômes cliniques et le gradient d'éjection à travers la chambre de chasse du VG [62], cependant, leur bénéfice réel a été remis en question car les stimulateurs cardiaques ont un effet placebo avéré [59], la possibilité que les avantages cliniques de la stimulation puissent être expliqués par un effet placebo significatif a également été observé dans un essai indépendant réalisé à la Mayo Clinic [63].

La durée de la stimulation reste très importante, car la courte durée du suivi peut ne pas avoir permis à l'effet hémodynamique complet de la stimulation DDD de se produire, il peut y avoir un processus de remodelage avec le temps. Fananapazir et al. [18, 64] ont montré que le gradient continue de diminuer même après l'arrêt temporaire du stimulateur cardiaque, ce qui suggère un processus de remodelage du ventricule gauche.

L'un des avantages de la stimulation est qu'elle n'empêche pas l'utilisation des autres traitements disponibles et qu'elle est réversible puisque les sondes et les stimulateurs cardiaques peuvent être retirés ; ceci est en contraste avec l'ablation chimique où il y a inévitablement une zone infarctée irréversible. L'échec de la stimulation cardiaque permet toujours d'envisager une intervention chirurgicale [10] Galve et al [46], en appliquant une stratégie thérapeutique commençant par la Stimulation, ont indiqué que seuls 18% des patients nécessitaient une procédure plus invasive (ablation septale et/ou myomectomie chirurgicale) [65]. Cependant, le traitement par stimulateur cardiaque n'est pas sans complications, le niveau relativement élevé de complications peut s'expliquer par le fait que les ventricules

hypercontractiles des cœurs atteints de cardiomyopathie obstructive hypertrophique sont plus susceptibles d'être associés à des déplacements d'électrodes [10].

En revanche, l'implantation d'un stimulateur cardiaque DDD reste simple, largement disponible et associée à un taux relativement faible de complications majeures à court et à long terme, contrairement aux autres traitements, la stimulation DDD a été évaluée dans trois études contrôlées, qui ont utilisé des critères fonctionnels et ont donné des résultats contradictoires. Dans une petite étude pilote de la Mayo Clinic, la stimulation DDD a été associée à un gradient trans-VG significativement plus faible que le contrôle (stimulation AAI), bien qu'elle n'ait conféré aucun avantage clinique significatif [63]. Une étude multicentrique similaire comparant la stimulation DDD à la stimulation AAI chez 83 patients a observé une diminution significativement plus importante du gradient ainsi que de la classe fonctionnelle NYHA et du score de qualité de vie conférée par la stimulation DDD, bien qu'elle n'ait eu aucun effet significatif sur la capacité d'exercice, qui était le critère principal de l'étude [10]. Enfin, dans une autre étude de conception similaire, aucune différence significative n'a été observée entre la stimulation DDD et la stimulation AAI en ce qui concerne la classe fonctionnelle NYHA, la consommation d'O<sub>2</sub> à l'effort maximal et la qualité de vie [61]. Ces études ont souffert de plusieurs limitations [66].

Notre étude a eu pour but de comparer deux groupes, un groupe témoin porteur de cardiomyopathie hypertrophique et un groupe d'étude de CMH stimulés sur le ventricule droit, dont l'indication était pour le trouble de conduction et non pas pour la réduction de l'obstruction.

#### **i. Symptômes :**

Les résultats initiaux étaient concordants avec la plupart des études [66, 10,

67,44] sur le sujet en confirmant l'amélioration des symptômes atténués après la stimulation ventriculaire droite. La question qui se pose est de savoir est ce que la symptomatologie initiale était en rapport avec le trouble conducteur ou avec la cardiopathie hypertrophique (l'implantation des patients s'est faite sur le critère d'un BAV complet symptomatique).

#### **ii. Gradient :**

Deuxième point en ce qui concerne l'étude du gradient avant et après implantation, la plupart des études [66, 59, 63, 10, 68, 69, 70] confirment la baisse franche du gradient intra-VG suite à la stimulation par le mécanisme expliqué précédemment, mais, là encore sur notre série les patients CMH symptomatiques n'étaient pas obstructifs, mais n'ont pas installé d'obstruction après implantation.

#### **iii. Epaisseur VG**

Troisième point, l'étude de l'épaisseur du VG a prôné des résultats identiques à ceux des études de Lucon et al [66] et Galve et al [71], confirmant l'absence d'un remodelage inverse et que l'épaisseur n'a pas diminuée après stimulation, par contre sur le groupe d'étude, trois patients ont eu un VG dilaté et une épaisseur diminuée avec le temps et installation d'une cardiomyopathie dilatée.

#### **iv. FEVG :**

Quatrième point est l'étude de la fonction systolique du VG, le résultat final décrivait que chez les CMH non stimulés la FEVG est restée inchangée alors que chez les CMH implantées, 42 % ont installé une dysfonction VG sévère, ceci peut être expliqué par la progression de la stimulation ventriculaire permanente. En effet la plupart des études [44, 59, 65, 66,68] confirment l'absence d'altération de la FEVG après stimulation chez les CMH obstructives symptomatiques ou plutôt une baisse légère progressive mais reste dans la plage normale. Il n'ya que quelques études [72, 73], qui expriment une altération de la FEVG après

stimulation sans dilatation du ventricule gauche.

Notre étude reste un petit échantillon, qui exploite des patients implantés après un trouble conducteur et non dans le but du traitement alternatif de la CMH, probablement le résultat aurait été différent si la série était sur une durée d'étude suffisante pour évaluer de manière fiable le développement d'un éventuel remodelage ventriculaire ou dysfonction ventricule gauche secondaire à la stimulation.

### **3. Nouvelle thérapeutique (Mavacamten) :**

L'un des principaux objectifs du traitement des patients symptomatiques atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive est de soulager leurs symptômes afin d'améliorer leur fonction et leur qualité de vie. Les lignes directrices 2020 de l'American Heart Association/American College of Cardiology pour le traitement des patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique ont identifié un besoin clair et non satisfait de nouveaux modèles d'essais.

L'essai EXPLORER-HCM a montré des avantages substantiels du traitement par le Mavacamten, qui est un nouvel inhibiteur de la myosine, il est associé à des améliorations substantielles de la fonction physique, des symptômes et de la qualité de vie, étudiés par le Questionnaire de Kansas City sur la cardiomyopathie (KCCQ) sur une durée de 30 semaines d'essai chez les patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive symptomatique. La proportion de patients présentant des améliorations très importantes de leur score (KCCQ) était beaucoup plus importante que celle des patients affectés aléatoirement au placebo [83].

Le Mavacamten a été associé à une réduction significative du gradient post-exercice par rapport au placebo à 30 semaines, qui s'est maintenue à 48 semaines. L'imagerie par résonance magnétique cardiaque a montré que le Mavacamten

était associé à un remodelage favorable par rapport au placebo, mais il existe une certaine hétérogénéité des bénéfices du traitement, par exemple l'inhibiteur direct de la myosine a entraîné chez certains patients une fraction d'éjection transitoire inférieure à 50 %, mais les bénéfices du (KCCQ) chez ces patients étaient encore substantiels [84].

## **II. RECOMMANDATIONS:**

Cependant, les récentes directives de pratique publiées par les sociétés professionnelles nord-américaines concernant la prise en charge de la CMH obstructive chez les patients symptomatiques pour lesquels la chirurgie est contre-indiquée ou le risque est considéré comme inacceptable en raison des comorbidités graves ou d'un âge avancé, l'alcoolisation septale, lorsqu'elle est réalisable et effectuée dans des centres expérimentés, devient la stratégie invasive privilégiée pour soulager l'obstruction.

Cette recommandation est basée sur l'expérience de plusieurs institutions médicales qui ont trouvé ces deux thérapies très efficaces pour soulager les symptômes et l'obstruction ventriculaire. La supériorité de la myomectomie chirurgicale par rapport à l'ablation par cathéter n'est toujours pas prouvée. Plusieurs méta-analyses n'ont pas montré de différences significatives entre ces deux thérapies en termes de mortalité toutes causes confondues ou de risque de tachyarythmie ventriculaire soutenue. La seule différence significative concerne le risque de bloc AV et la nécessité d'implanter un stimulateur cardiaque, qui est nettement plus élevé après une ablation par cathéter (10-20 %) qu'après une myomectomie (2 %) [74]. Il est recommandé de pratiquer l'une ou l'autre des interventions dans des centres médicaux expérimentés afin de limiter le risque de complications majeures et d'obtenir des résultats optimaux et reproductibles.

Certains patients atteints de CMH obstructive et présentant des symptômes graves pourraient choisir la Stimulation comme alternative à l'escalade de la prise en charge médicale après avoir été pleinement informés des risques/bénéfices par une prise de décision partagée.

Il n'existe pas de données définitives suggérant un bénéfice de la Stimulation chez les patients adultes atteints de CMH qui sont asymptomatiques avec une tolérance à l'exercice normale ou ceux dont les symptômes sont facilement minimisés par un traitement médical optimal [75].

COR	LOE	RECOMMENDATIONS
1	B-NR	1. In patients with obstructive HCM who remain severely symptomatic despite GDMT, SRT in eligible patients,* performed at experienced centers,† is recommended for relieving LVOTO <sup>1-3</sup> (Table 3 and Table 4).
1	B-NR	2. In symptomatic patients with obstructive HCM who have associated cardiac disease requiring surgical treatment (eg, associated anomalous papillary muscle, markedly elongated anterior mitral leaflet, intrinsic mitral valve disease, multivessel CAD, valvular aortic stenosis), surgical myectomy, performed at experienced centers,† is recommended <sup>4-7</sup> (Table 3 and Table 4).
1	C-LD	3. In adult patients with obstructive HCM who remain severely symptomatic, despite GDMT and in whom surgery is contraindicated or the risk is considered unacceptable because of serious comorbidities or advanced age, alcohol septal ablation in eligible patients,* performed at experienced centers,† is recommended <sup>8-10</sup> (Table 3 and Table 4).
2b	B-NR	4. In patients with obstructive HCM, earlier (NYHA class II) surgical myectomy performed at comprehensive HCM centers (Table 3 and Table 4) may be reasonable in the presence of additional clinical factors, including: <sup>3,11-22</sup> a. Severe and progressive pulmonary hypertension thought to be attributable to LVOTO or associated MR. b. Left atrial enlargement with $\geq 1$ episodes of symptomatic AF. c. Poor functional capacity attributable to LVOTO as documented on treadmill exercise testing. d. Children and young adults with very high resting LVOT gradients (>100 mm Hg).
2b	C-LD	5. For severely symptomatic patients with obstructive HCM, SRT in eligible patients,* performed at experienced centers† (Table 3 and Table 4), may be considered as an alternative to escalation of medical therapy after shared decision-making including risks and benefits of all treatment options. <sup>1,10,23-25</sup>
3: Harm	C-LD	6. For patients with HCM who are asymptomatic and have normal exercise capacity, SRT is not recommended. <sup>13,21</sup>
3: Harm	B-NR	7. For symptomatic patients with obstructive HCM in whom SRT is an option, mitral valve replacement should not be performed for the sole purpose of relief of LVOTO. <sup>26,27</sup>

**Figure 11: recommandations de la société américaine de cardiologie sur l'indication du traitement invasif chez les patients porteurs de la CMH obstructive [75].**

Pour la société européenne de cardiologie les stratégies de “réduction septale” sont indiquées chez les patients classe III et IV de la NYHA chez lesquels le gradient est supérieur à 50 mmHg. Elles peuvent aussi être recommandées chez

les patients ayant un gradient et des syncopes inexplicables récidivantes.

La chirurgie de myomectomie reste le traitement recommandé chez les sujets jeunes et chez les patients chez lesquels un geste chirurgical associé est nécessaire, en particulier une revascularisation coronaire ou fuite valvulaire mitrale organique (un remplacement valvulaire mitral ou bien une plastie mitrale peuvent être considérés ici, notamment en cas de régurgitation mitrale importante ou sévère).

L'alcoolisation coronaire constitue une alternative à la chirurgie dans les autres situations.

Chez les patients symptomatiques qui ont une obstruction mais chez lesquels la réduction septale par myomectomie ou alcoolisation est contre-indiquée, ou avec un fort risque de troubles de conduction, la stimulation séquentielle auriculoventriculaire pourra être envisagée pour réduire le gradient et pour faciliter le renforcement du traitement médical. Le choix d'un pacemaker double chambre peut être licite également chez les patients symptomatiques avec risque rythmique, justifiant par ailleurs l'implantation d'un défibrillateur.

**Recommendations on indications for cardiac pacing in patients with obstruction**

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Sequential AV pacing, with optimal AV interval to reduce the LV outflow tract gradient or to facilitate medical treatment with $\beta$ -blockers and/or verapamil, may be considered in selected patients with resting or provokable LVOTO $\geq 50$ mm Hg, sinus rhythm and drug-refractory symptoms, who have contraindications for septal alcohol ablation or septal myectomy or are at high risk of developing heart block following septal alcohol ablation or septal myectomy.	IIb	C	268,318–322
In patients with resting or provokable LVOTO $\geq 50$ mm Hg, sinus rhythm and drug-refractory symptoms, in whom there is an indication for an ICD, a dual-chamber ICD (instead of a single-lead device) may be considered, to reduce the LV outflow tract gradient or to facilitate medical treatment with $\beta$ -blockers and/or verapamil.	IIb	C	268,318–322,327

AV = atrioventricular; ICD = implantable cardioverter defibrillator; LVOTO = left ventricular outflow tract obstruction.  
<sup>a</sup>Class of recommendation.  
<sup>b</sup>Level of evidence.  
<sup>c</sup>Reference(s) supporting recommendations.

*Figure 12 : recommandations de la société européenne de cardiologie sur l'indication de la stimulation chez les patients porteurs de la CMH obstructive [76].*

### III. LIMITES DE L'ETUDE:

-Premièrement l'administration de tous les médicaments a été poursuivie et optimisée dans l'étude actuelle après l'implantation du stimulateur cardiaque permanent. L'évaluation de l'effet isolé de la stimulation du ventricule droit est plutôt biaisée.

-La durée du suivi était courte dans l'étude actuelle, de sorte que les éventuelles conséquences à long terme, telles que les effets de remodelage sur le ventricule

gauche, n'ont pas été prises en considération et ne doivent pas être extrapolés pour être comparés aux résultats des études de suivi à plus long terme publiées.

-Le gradient peut continuer à diminuer avec le temps si un effet de remodelage se produit, cependant, le gradient ventriculaire gauche est connu pour être très variable et dynamique et ne devrait peut-être pas être utilisé comme un point solide du traitement chez les patients atteints de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

-Les données hémodynamiques dans la présente étude ont été obtenues dans l'état de repos en décubitus dorsal, des effets différents peuvent être observés pendant l'exercice debout, car il y aurait des changements dans les conditions de charge ventriculaire, la contractilité du ventricule gauche et la durée du remplissage diastolique.



*Conclusion*

La stimulation double chambre devrait être sérieusement considérée comme un moyen de gérer les patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique dont les symptômes sont résistants au traitement médical standard ou qui sont réticents à le prendre, ou a risque élevé pour la chirurgie. Cette modalité de traitement doit être réservée à des patients soigneusement sélectionnés chez qui les résultats devraient être encourageants.

Le défi majeur est le fait qu'il reste difficile d'identifier les "répondeurs" avant le traitement.



*Résumés*

## **RESUME**

**Titre:** Effet de la stimulation du ventricule droit sur la fonction systolique, le gradient et l'épaisseur du ventricule gauche chez les patients porteurs de la cardiomyopathie hypertrophique : a propos de 07 cas avec revue de la littérature.

**Mots clés:** cardiomyopathie hypertrophique; stimulation cardiaque; dysfonction ventriculaire gauche.

***Objectif:*** Afin d'étudier rétrospectivement les effets de la stimulation cardiaque sur la fonction systolique, le gradient et l'épaisseur du ventricule gauche chez les patients porteurs de cardiomyopathie hypertrophique, nous avons réalisé, une étude en double aveugle, stimulateur cardiaque actif versus absence de stimulateur, chez des patients symptomatiques obstructifs ou non, en se basant sur notre expérience et les travaux de la littérature.

### ***Matériel et méthodes:***

Ce travail est basé sur une étude rétrospective comparative entre deux séries de 07 cas chacune. Une série témoin (A) représentée par des patients porteurs de cardiomyopathie hypertrophique symptomatique n'ayant pas eu de stimulation cardiaque et une série d'étude (B) représentée par des patients ayant subis une implantation d'un stimulateur cardiaque double chambre (DDD) permanent pour un trouble conducteur symptomatique.

### ***Résultats:***

Les résultats initiaux confirment l'amélioration des symptômes atténués après la stimulation ventriculaire droite ce qui corrobore les études publiées dans ce sens.

Les patients CMH symptomatiques n'étaient pas obstructifs, mais n'ont pas installés d'obstruction après l'implantation.

Chez les CMH non stimulés la FEVG est restée inchangée alors que chez les CMH implantées, 42 % ont installés une dysfonction VG sévère ceci après un recul moyen de 6 ans avec une baisse moyenne de 26% de FEVG.

### ***Conclusion :***

Cette modalité de traitement doit être réservée à des patients soigneusement sélectionnés chez qui les résultats devraient être encourageants.

## **ABSTRACT**

**Title:** Effect of right ventricular pacing on systolic function, gradient and left ventricular thickness in patients with hypertrophic cardiomyopathy: about 07 cases with review of the literature.

**Key words:** hypertrophic cardiomyopathy; cardiac pacing; left ventricular dysfunction.

**Objective:** To retrospectively study the effects of cardiac pacing on systolic function, gradient, and left ventricular thickness in patients with hypertrophic cardiomyopathy, we performed a double-blind, active pacemaker versus no pacemaker implantation in symptomatic obstructive and non-obstructive patients based on our experience and the literature.

**Material and methods:**

This work is based on a retrospective comparative study between two series of 07 cases each. A control series (A) represented by patients with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy who did not have cardiac pacing and a study series (B) represented by patients who underwent implantation of a permanent dual chamber pacemaker (DDD) for a symptomatic conductive disorder.

**Results:**

The initial results confirm the improvement of symptoms after right ventricular pacing which corroborates published studies in this direction.

Symptomatic HCM patients were not obstructive, but did not settle after implantation. In non-stimulated HCM, LVEF remained unchanged, whereas in implanted HCM, 42% had severe LV dysfunction after a mean follow-up of 6 years with a mean decrease of 26% in LVEF.

**Conclusion:**

This treatment modality should be reserved for carefully selected patients in whom results should be encouraging.

## ملخص

**العنوان :** دور جراحة الاعصاب في إدارة الشلل التوليدي للضفيرة العضدية ( بصدد 26 حالة مع مراجعة الأدبيات )  
**الكلمات الرئيسية:** اعتلال عضلة القلب الضخامي، سرعة القلب ، ضعف البطين الأيسر  
**الهدف:** لدراسة آثار سرعة القلب بأثر رجعي على الوظيفة الانقباضية ، والتدرج ، وسماكة البطين الأيسر في المرضى الذين يعانون من اعتلال عضلة القلب الضخامي ، أجرينا جهازاً مزدوج التعمية نشطاً لتنظيم ضربات القلب مقابل عدم زرع جهاز تنظيم ضربات القلب في مرضى الانسداد وغير الانسدادي المصحوبين بأعراض

### **المواد والطرق**

يعتمد هذا العمل على دراسة مقارنة بأثر رجعي بين سلسلتين من 07 حالة لكل منهما. سلسلة تحكم (أ) ممثلة من قبل المرضى الذين يعانون من اعتلال عضلة القلب الضخامي المصحوب بأعراض والذين لم يكن لديهم تحفيز قلبي وسلسلة دراسات (ب) يمثلها المرضى الذين خضعوا لعملية زرع جهاز تنظيم ضربات القلب ثنائي الغرفة بشكل دائم من أجل اضطراب توصيل أعراض

### **نتائج**

تؤكد النتائج الأولية تحسن الأعراض بعد تنظيم البطين الأيمن ، مما يؤكد الدراسات المنشورة في هذا الاتجاه لم يكن مرضى اعتلال عضلة القلب الضخامي المصحوب بأعراض انسداداً ، لكنهم لم يصابوا بانسداد بعد الزرع. في اعتلال عضلة القلب الضخامي غير المحفز ، ظلت وظيفة البطين دون تغيير ، بينما في اعتلال عضلة القلب الضخامي المزروع ، أصيب 42 ٪ بخلل شديد في البطين الأيسر بعد متابعة متوسطة لمدة 6 سنوات مع انخفاض متوسط 26 ٪ في وظيفة البطين

### **استنتاج**

يجب أن تكون طريقة العلاج هذه مخصصة للمرضى المختارين بعناية والذين يجب أن تكون النتائج مشجعة لديهم



*Bibliographie*

- [1] Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* 1958; 20: 1-8.
- [2] Hejtmancik JF, Brink PA, Towbin J et al. Localisation of gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q 1 in a diverse US population. *Circulation* 1991; 83: 1592-7.
- [3] Wigle ED, Rakowsky H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy, clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995; 92: 1680-92.
- [4] Wigle ED. Hypertrophic cardiomyopathy. *Mod Cone Cardiovasc Dis* 1988; 57: 1-6
- [5] Nienaber CA, Gambhir SS, Mody FV et al. Regional myocardial blood flow and glucose utilisation in symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 87: 1580-90.
- [6] Frenneaux MP, Counihan PJ, Caforio ALP, Chimakori T, McKenna WJ. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1990; 82: 1995-2002.
- [7] Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA et al. Hypertrophic cardiomyopathy: The importance of the site and extent of hypertrophy: a review. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 28: 1-83.
- [8] Kappenberger L, Jeanrenaud X. Le traitement de la myocardiopathie obstructive par stimulation cardiaque (Abstr). *Arch Mai Coeur* 1991; 84: 293
- [9] McDonald K, McWilliams E, O'Keefe B, Maurer B. Functional assessment of patients treated with permanent dual-chamber pacing as a primary treatment for hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1988; 9: 893-8.
- [10] L. Kappenberger\*, C. Linde, C. Daubert et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy A randomized crossover study. *European Heart Journal* (1997) 18, 1249-1256

- [11] Hassenstein VP, Wolter HH: Therapeutische beherrschung einer bedrohlichen situation bei der idiopathischen hypertrophischen subaortenstenose. Verh Dtsch Ges Kreislaufforsch 33:242-246, 1967
- [12] Gileenkrantz TM, Cherrier F, Petitier H. et al: Cardiomyopathie obstructive du ventricule gauche avec bloc auriculo ventriculaire complet: Considerations therapeutiques. Arch Mal Coeur 60:439-453, 1968
- [13] Rothlin M, Mocetti T Beeinflussung der muskularen subaortenstenose durch intraventrikuläre reizausbreitung. Verh Dtsch Ges Kreislaufforsch 37:114-115, 1971
- [14] Johnson AD, Daily PO: Hypertrophic subaortic stenosis complicated by high degree heart block: Successful treatment with an atrial synchronous ventricular pacemaker. Chest 67:491-494, 1975
- [15] Dupont G, Valeix B, Lefevre J, et al: Interet de la stimulation ventriculaire droite permanente dans la cardiomyopathie obstructive. Nouv Presse Med 32:2868-2869, 1978
- [16] Duck HJ, Hutschenreiter W, Pankau H, et al: Vorhoffibrillation ventrikulärstimulation mit verlängerter a.v. Versögerungszeit als therapieprinzip der hypertrophischen obstruktiven kardiomyopathie. Z Gesamte Inn Med 39:437-447, 1984
- [17] Jeanrenaud X, Goy J-J, Kappenberger L: Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Lancet 339:1318-1323, 1992
- [18] Fananapazir L, Cannon RO, Tripodi D, et al: Impact of dual-chamber permanent pacing in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and P-adrenergic blocker therapy. Circulation 85:2149-2161, 1992
- [19] Paul Sorajja, MD, Perry M. Elliott, MD, William J. McKenna. pacing in hypertrophic cardiomyopathy. cardiology clinics. volume 18. number 1 february 2000

- [20] Spirito P. Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and diastolic filling abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *JACC* 1990;15:808-813.
- [21] Chikamori T. Doi YL. YcmeJaua Y. et al. Comparison of clinical features in patients > 60 years of age to those < 40 years of age with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990;66:875-877.
- [22] Maron BJ. Bonow KO. Cannon RO. et al. Hypertrophic cardiomyopathy: Interrelations of clinical manifestation, Pathophysiology and therapy. *Am J Med* 1987;81:780-789.
- [23] Lohi MA. Berocclii S. Grimslid hl. el al. Heterogeneity of left ventricular filling dynamics in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994;73:987-990.
- [24] Zile MR. Gaasch WM. Mechanical loads and the isovolumic and filling indices of ventricular relaxation. *Prog Cardiovasc Dis* 1990;32:333-346.
- [25] Wagner JA. Sax FL. Weisman HF, et al. Calcium-antagonist receptors in the atrial tissue of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1989;320:755-761.
- [26] Betocchi S. Hess OM. Losi MA. et al. Regional left ventricular mechanics in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 88:2206-2214.
- [27] J. Claude Daubert, M.D., Dominique Pavin, M.D., Daniel Gras, M.D. Importance of Atrial Contraction in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy : Implications for Pacing Therapy. *Journal of Interventional Cardiology*. Vol. 9, No. 4, 1996.
- [28] Maron B. Spirito P. Green KJ. et al. Non invasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC* 1987; 10:733-742.
- [29] Bonow RO. Frederick TM, Bacharach SL. et al. Atrial systole and left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy: Effect of verapamil. *Am J Cardiol* 1983;51:1386-1391.

- [30] Spikin S , Mitha AS. Matisonn RE, et al. Complete heart block in a case of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Non invasive correlates with the timing of atrial systole. *Circulation* 1977;55:418-422.
- [31] Sadoul N. Simon JP, De Chillou C el al. InterCts de la stimulation cardiaque permanente dans les myocardopathies hypertrophiques et obstructives rebelles au traitement medical. *Arch Mal Coeur* 1994;87: 1315- 1323.
- [32] Daubert C, Gras D, Pavin D, et al. Biatrial synchronous pacing to optimize the hemodynamic benefit of DDD pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. (abstract) *Circulation*.1995;92:780-78 1
- [33] Come PC, Riley MF. Hypertrophic cardiomyopathy. Disappearance of auscultatory. carotid pulse, and echocardiographic manifestations of obstruction following myocardial infarction. *Chest* 1982;82:451-4.
- [34] Bachik M. Agarwal SK, Haft JI. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis and acute myocardial infarction: an uncommon association. *J Natl Med Assoc* 1983;75:305- 9.
- [35] Waller BF, Maron B1. Epstein SE. Roberts WC. Transmural myocardial infarction in hypertrophic cardiomyopathy. *Chest* 1981 ;79: 461-5 .
- [36] Ten Cate FJ, Roelandt J. Progression to left ventricular dilatation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Am Heart J* 1979;97:762-5.
- [37] Maron BJ, Epstein SE. Roberts WC. Hypertrophic cardiomyopathy and transmural myocardial infarction without significant atherosclerosis of the extramural coronary arteries. *Am J Cardiol* 1979;43:1086-1 02.
- [38] SI. John Sutton MG, Tajik A1. Smith HC, Ritman EL. Angina in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. A clinical correlate of regional left ventricular dysfunction in a videometric and echocardiographic study. *Circulation* 1980;61:561-8.

- [39] sayid fighali, zvonimir krajcer... Progression of Hypertrophic Cardiomyopathy Into a Hypokinetic Left Ventricle: Higher Incidence in Patients With Midventricular Obstruction. *IACC* Vol. 9. No.2 February 1987:288-94
- [40] Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1997;336:775–785.
- [41] Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2004;363:1881-91.
- [42] Erwin JP, Nishimura RA, Lloyd MA, Tajik AJ. Dual chamber pacing for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: A clinical perspective in 2000. *Mayo Clin Proc*. 2000;75:173-80.
- [43] Fananapazir L, McAreavey D. Therapeutic options in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy and severe drug-refractory symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31: 259-64.
- [44] Tascón JC, Albarrán A, Hernández F, Alonso M, Andreu J, Coma R, et al. Miocardiopatía hipertrófica obstructiva y estimulación secuencial auriculoventricular. Resultados agudos y seguimiento a largo plazo. Siete años de experiencia. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:1028-39.
- [45] Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger KJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/ European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *ACC/ ESC Expert Consensus Document*. *Eur Heart J*. 2003;24:1965-91.
- [46] Galvé Basilio E, Alfonso Manterola F, Ballester Rodés M, Castro Beiras A, Fernández de Soria Pantoja R, Penas Lado M, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en miocardiopatías y miocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:360-93.

- [47] Sherrid MV, Pearle G, Gunsburg DZ: Mechanism of benefit of negative inotropes in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 97:147, 1998
- [48] Pollick C, Kimball B, Henderson M, et al: Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy I: Hemodynamic assessment after intravenous administration. *Am J Cardiol* 62:1248-1251, 1988
- [49] Hamada M, Shigematsu Y, Ikeda S, et al: Class Ia antiarrhythmic drug cibenzoline: A new approach to the medical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 96:1520-1524, 1997
- [50] Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR, et al: Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Short- and long-term effects. *Circulation* 72:853-864, 1985
- [51] Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, et al. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 1975;52:88–102.
- [52] Schönbeck MH, Brunner-La Rocca HP, Turina MI, et al. Long-term followup in hypertrophic obstructive cardiomyopathy after septal myectomy. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1207–14.
- [53] Cooley DA, Wukasch DC, Leachman RD. Mitral valve replacement for idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: results in 27 patients. *J Cardiovasc Surg* 1976;17:380–7.
- [54] Thomas Joudinaud, Erwan Flecher, Ulrich Hvass. Cardiomyopathie hypertrophique, évolution de la stratégie chirurgicale : à propos de huit patients. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 57 (2008) 16–21
- [55] Nishimura et Holmes *NEJM* 2004; 350; 13:20-7
- [56] Torre de la JM, Sánchez N, Riesco F, Ruiz B, Ochoteco A, Zueco J, et al. Inducción de infarto septal como alternativa terapéutica en la miocardiopatía hipertrófica

obstructiva: nuevas observaciones: a propósito de un caso. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:339-42.

- [57] Kern MJ, Rajjoub H, Bach R. Hemodynamic rounds series II. Hemodynamic effects of alcohol-induced septal infarction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1999;47:221-8.
- [58] Delgado V, Sitges M, Andrea R, Rivera S, Masotti M, Francino A, et al. Seguimiento clínico y ecocardiográfico de pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva tratados con ablación septal percutánea. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:1123-30.
- [59] Míriam Sandín, Francisco Marín, Francisco Cambronero. Does Pacemaker Implantation Provide Long-term Benefits in Severe Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy?. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(11):1233-9
- [60] Cem Mersinli-6 February 2020 <https://www.konsultasyon.net/fr/ablation-septale-dalcool>
- [61] Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, et al: Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A randomized, double-blind, cross-over study (M-PATHY). *Circulation* 99:2927-2933, 1999
- [62] Gross JN, Keltz TN, Cooper JA, et al: Profound "pacemaker syndrome" in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 70:1507-1511, 1992
- [63] Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, et al: Dualchamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: A randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 29:435-441, 1997
- [64] Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV, Panza JA, Tripodi D, McAreavey D. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:2731-42.

- [65] Alfonso Jurado Roman, Jose M. Montero Cabezas. Sequential Atrioventricular Pacing in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: An 18-year Experience. 1885-5857/\_2015 Sociedad Espanola de Cardiologia. Published by Elsevier Espana
- [66] Adrien Lucon, Laurent Palud, Dominique Pavin. Very late effects of dual chamber pacing therapy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Archives of Cardiovascular Disease (2013) 106, 373—381
- [67] K. Mcdonald. Functional assessment of patients treated with permanent dual chamber pacing as a primary treatment for hypertrophic cardiomyopathy. European Heart Journal (1988) 9, 893-898
- [68] X. jeanrenaud. Effects of dual chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. The lancet VOL 339: may 30, 1992
- [69] F. Gadler . Significant improvement of quality of life following atrioventricular synchronous pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. European Heart Journal (1999) 20, 1044–1050.
- [70] Angelique Megevand. Long-Term Follow-Up of Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Treated With Dual-Chamber Pacing. The American Journal of Cardiology Vol. 95 April 15, 2005
- [71] Enrique Galve, Antonia Sambola and al. Late benefits of dual-chamber pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a 10-year follow-up study. Heart 2010 96: 352-356 originally published online May 28, 2009
- [72] Galve E, Sambola A, Saldana G, et al. Late benefits of dualchamber pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a 10-year follow-up study. Heart 2010;96:352—6.
- [73] Megevand A, Ingles J, Richmond DR, et al. Long-term follow-up of patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy treated with dual-chamber pacing. Am J Cardiol 2005;95:991—3.

- [74] Radu Vatasescu<sup>1</sup>, Reinder Evertz; Lluís Mont. Biventricular / Left Ventricular Pacing in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: An Overview. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* (ISSN 0972-6292), 12 (3): 114-123 (2012)
- [75] Steve R. Ommen, Seema Mital, Michael A... 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;142:e558–e631
- [76] Perry M Elliott, Aris Anastasakis, Michael A Borger ... 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014 Oct 14;35(39):2733-79.
- [77] K L Rosen, R W Cameron, P J Bigham, and S R Neish. Hypertrophic cardiomyopathy presenting with 3rd-degree atrioventricular block. *Tex Heart Inst J*. 1997; 24(4): 372–375.
- [78] Roberto Barriales-Villa and al. Severe Cardiac Conduction Disturbances and Pacemaker Implantation in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(8):985-8 97
- [79] Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ: Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 697–704.
- [80] Barriales-Villa R, Centurión-Inda R, Fernández-Fernández X, Ortiz MF, PérezAlvarez L, Rodríguez García I, Hermida-Prieto M, Monserrat L: Severe cardiac conduction disturbances and pacemaker implantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63: 985–988.
- [81] Bahl A, Saikia UN, Talwar KK: Familial conduction system disease associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008; 125:e44–e47
- [82] Tatsuya Kawasaki, Chieko Sakai, Kuniyasu Harimoto. Holter Monitoring and Long-Term Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Cardiology* 2012;122:44–54

- [83]** Spertus JA, Fine JT, Elliott P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:2467-75.
- [84]** Anthony A. Bavry. Mavacamten for Treatment of Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy - Explorer-HCM. ACC 2022 Apr 03, 2022