

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2012

N°149

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Cardiologie et maladies vasculaires

Par

*Mme Aurélie DUSSAUGE épouse PATIER
Née le 24 Mai 1984 à Chartres (28)*

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2012

Prolapsus valvulaires mitraux :
Analyse échocardiographique du phénotype dans les formes familiales

Président : Monsieur le Professeur Jean-Noël TROCHU

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Thierry LE TOURNEAU

Table des matières

1-Remerciements	page 3
2- Abréviations	page 5
3- Résumé de l'étude	page 6
4- Introduction	page 7
4.1- Historique	page 7
4.2 – Définition	page 8
4.3- Anatomie	page 9
4.4- Prévalence	page 12
4.5- Physiopathologie	page 13
4.6- Génétique	page 14
4.7- Objectifs	page 15
5- Méthodes	page 16
5.1- Population étudiée	page 16
5.2- Réalisation de l'étude	page 18
5.3- Analyse statistique	page 25
6- Résultats	page 26
6.1- Description de la population	page 26
6.2- Analyse des sous-groupes	page 30
6.3- Analyses des anomalies mitrales associées au prolapsus	page 33
7- Discussion	page 34
7.1- Caractéristiques mitrales normales et prévalence du prolapsus	page 34
7.2- Caractéristiques mitrales spécifiques selon les groupes	page 35
8- Conclusion	page 37
9- Bibliographie	page 38

1- Abréviations

PVM : Prolapsus Valvulaire Mitral

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

PSGA : Parasternal Grand Axe

PSPA : Parasternal Petit Axe

VMA : Valve Mitrale Antérieure

VMP : Valve Mitrale Postérieure

PISA : Proximal Isovelocity Surface Area

AFI : Automated Function Imaging

PAPs : Pression Artérielle Pulmonaire Systolique

AMS : Anneau Mitral en Systole

AMD : Anneau Mitral en Diastole

OR : Odd Ratio

IC : Intervalle de confiance

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

2- Introduction

4.1. Historique

C'est en utilisant la ciné angiographie du ventricule gauche dans les années 1960, que Barlow identifia le premier l'origine mitrale du souffle télé-systolique souvent associé à un clic¹. Criley dénomma par la suite cette atteinte comme le prolapsus valvulaire mitral². **(Figure 1)**

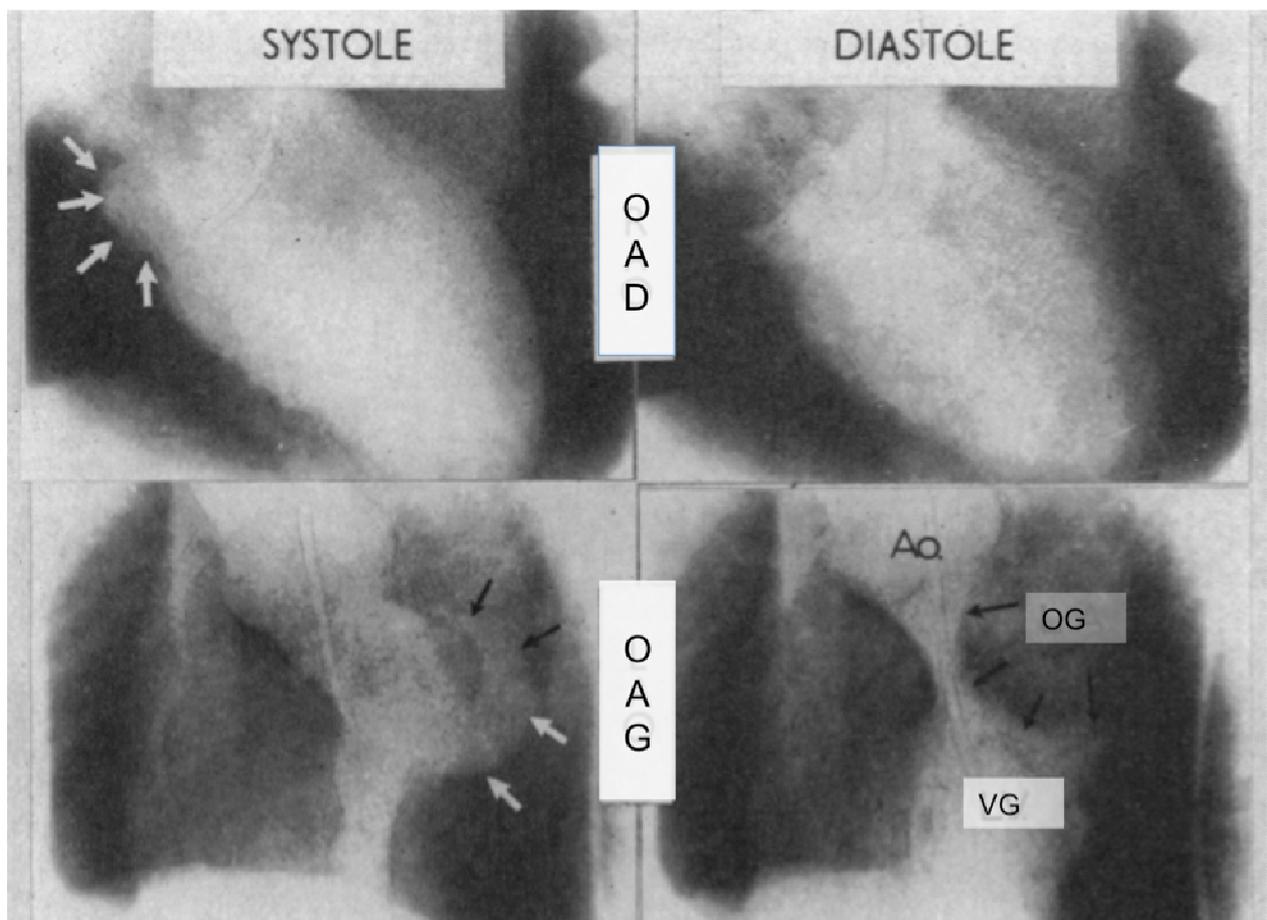


Figure 1 : Cinéangiographie du VG : Les flèches désignent une projection arrondie de la silhouette du VG, correspondant à une partie de l'anneau mitral prolabant dans l'OG en systole, sur les vues obliques antérieures droites et gauches. En diastole, la valve mitrale est ouverte et le feuillet prolabé a donc pivoté à l'intérieur du VG.

OAD : oblique antérieur droit. OAG : oblique antérieur gauche. VG : ventricule gauche. OG : oreillette gauche.

4.2. Définition

Le prolapsus valvulaire mitral (PVM) est défini comme le déplacement d'au moins 2 millimètres d'un ou des 2 feuillets valvulaires mitraux dans l'oreillette gauche à travers le plan de l'anneau mitral. Ce diagnostic ne peut être fait lors d'une échographie, qu'en vue parasternale grand axe étant donnée la configuration en « selle de cheval » de l'anneau mitral. On distingue le prolapsus « classique » qui associe le déplacement des feuillets valvulaires avec un épaissement de ceux-ci supérieur à 5 mm et le prolapsus « non-classique », dans lequel l'épaisseur des feuillets n'atteint pas 5 mm. Par ailleurs, un prolapsus inférieur à 2 mm n'est pas associé aux complications habituelles connues des prolapsus valvulaires mitraux³. **(Figure 2)**

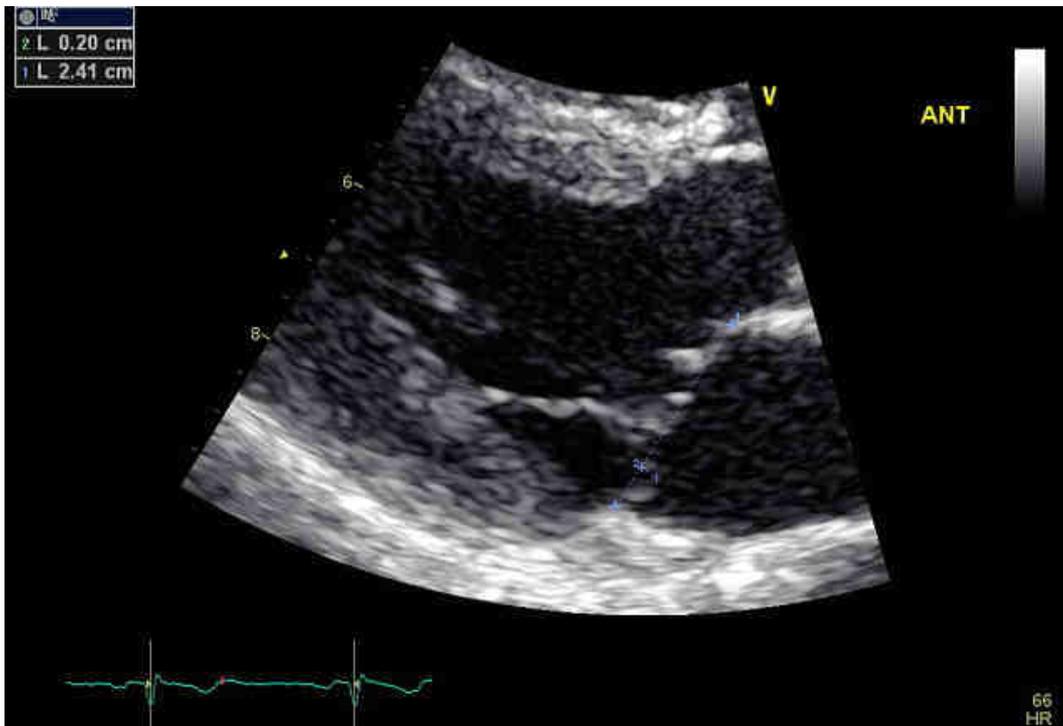
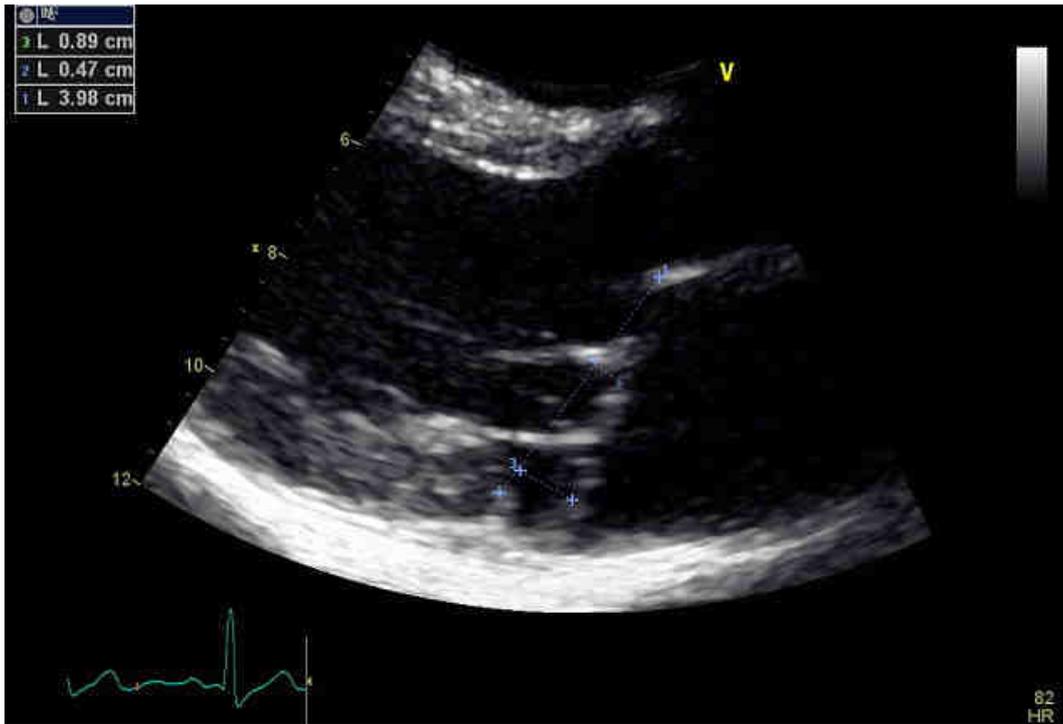


Figure 2 : Vue parasternale grand axe.

a. Prolapsus mitral avec recul du corps des 2 valves derrière le plan de l'anneau mitral dans l'OG

b. Prolapsus/Ballonisation avec recul de la valve postérieure = 2 mm.

4.3. Anatomie

En effet jusque dans les années 1980, le diagnostic de prolapsus valvulaire mitral était devenu très fréquent (jusqu'à 38% dans une population d'adolescentes)⁴, mais sur-diagnostiqué à cause d'une hypothèse erronée considérant l'anneau mitral comme plan. Les travaux échocardiographiques réalisés dans les années 1980 ont permis de définir l'anatomie normale de l'anneau mitral. Grâce à l'échographie en 3 dimensions, Levine a montré cet aspect en selle de cheval de l'anneau mitral, dont les bords les plus supérieurs sont antérieurs et postérieurs. Ainsi, dans l'axe antéro-postérieur, l'anneau est concave vers le haut alors que dans l'axe medio-latéral l'anneau est concave vers le bas. On peut donc voir, en vue apicale 4 cavités, les feuillets valvulaires passer à travers le plan de l'anneau, alors qu'il s'agit en réalité d'une configuration géométrique normale⁵⁻⁷. **(Figure 3)**

Des références de longueurs valvulaires mitrales normales ont pu être établies récemment en IRM par Maron et al. avec l'étude d'une population témoin, confirmant des données échographiques plus anciennes. La valve mitrale antérieure normale mesure en moyenne 19 ± 5 mm et la valve mitrale postérieure 10 ± 3 mm.⁸

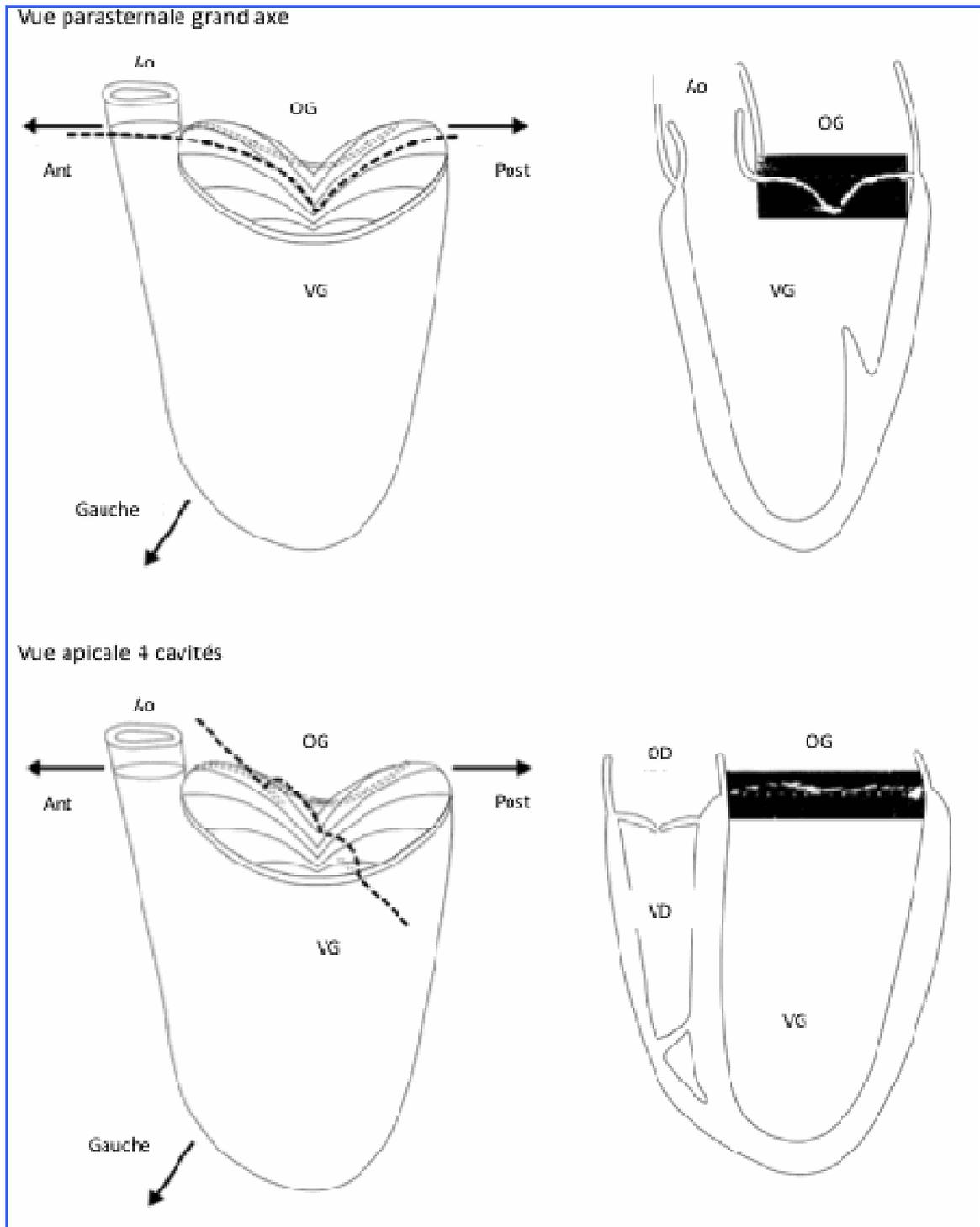


Figure 3 : Diagramme grand axe et 4 cavités de l'anneau en forme de selle, avec les vues échographiques correspondante

VG=ventricule gauche. OG=oreillette gauche. OD=oreillette droite. Ao=aorte. Ant=antérieur. Post=postérieur.

4.4. Prévalence

Selon cette définition, la prévalence du PVM s'est révélée moins fréquente que les estimations initiales, avec une prévalence évaluée entre 2 et 3%, équitablement répartie entre les hommes et les femmes⁹.

Le PVM est habituellement bénin, mais de sérieuses complications peuvent survenir, incluant l'insuffisance mitrale sévère,^{10,11} l'endocardite infectieuse,¹² les accidents vasculaires cérébraux ischémiques¹³ et la mort subite.¹⁴

Le PVM par dégénérescence myxoïde est la cause d'insuffisance mitrale sévère isolée chirurgicale la plus fréquente des pays industrialisés^{15,16}.

4.5. Physiopathologie

Dans la maladie de Barlow, il s'agit d'une dégénérescence myxoïde avec pour résultat une valve épaisse, des cordages souvent épaissis et parfois fusionnés ou même calcifiés ou des elongations ou ruptures de cordage, souvent associée à une dilatation de l'anneau. L'histopathologie de ces valves révèle une prolifération de la couche spongieuse due à l'accumulation de protéoglycanes, l'altération de la structure du collagène et des anomalies de structure des cordages.³ Le mécanisme sous-jacent de ces anomalies n'est pas connu, mais la dérégulation des composants de la matrice extracellulaire semble jouer un rôle. La couche spongieuse contient plus de cellules interstitielles qui ont des propriétés d'activation des myofibroblastes. De plus, ces cellules expriment des concentrations élevées d'enzymes protéolytiques variées, y compris des métalloprotéinases, qui sont responsables de la dégradation du collagène et de l'élastine¹⁷.

Les cordages quand à eux, ne montrent pas d'augmentation de la cellularité bien qu'ils soient également le lieu d'une augmentation des quantités de glycosaminoglycannes. Ceci suggère le rôle prépondérant de la dérégulation de la synthèse et de la dégradation des protéines matricielles plutôt que l'hypercellularité dans l'altération de ces cordages¹⁸.

La rupture des cordages implique une perturbation dans les faisceaux porteurs du collagène. Les valves et cordages myxoïdes sont exposés à une extensibilité augmentée alors que la rigidité est diminuée comparée à un appareil valvulaire normal^{19,20}. La rupture du cordage est probablement due à ces mécanismes conduisant à l'affaiblissement des cordages et aux contraintes anormales exercées par les feuillets redondants.

4.6. Génétique

Le PVM est reconnu pour être fréquemment associé à certaines maladies héréditaires du tissu conjonctif comme par exemple le syndrome de Marfan, le syndrome d'Ehlers-Danlos, ou l'ostéogénèse imparfaite²¹⁻²⁴.

Si la majorité des autres cas est sporadique, des atteintes familiales ont été décrites et une cause génétique identifiée dans certaines familles. Le principal mode de transmission reconnu est autosomique dominant, avec une pénétrance variable influencée par l'âge et le sexe et avec une hétérogénéité clinique marquée entre les membres d'une même famille.²⁵ Des études échographiques précoces dans les familles de patients atteints ont montrés qu'environ 30% des apparentés du premier degrés pouvait également être atteints^{26,27}. Depuis 1999, des loci ont pu être incriminés sur les chromosomes 16, 11, 13, et un gène identifié sur le chromosome X codant pour une protéine du cytosquelette des cellules interstitielles de valve : la filamine A.²⁸⁻³²

On peut considérer une famille atteinte de prolapsus mitral si au moins 2 sujets apparentés au premier degré sont atteints.

4.7. Objectifs

Dans l'ensemble des études, les caractéristiques habituelles mitrales sont décrites à partir de patients ne présentant pas de prolapsus mitral échographique mais dont le statut génétique n'est pas connu. Le travail ici présenté a pour premier objectif de caractériser la morphologie valvulaire mitrale grâce à l'étude des sujets sains et non porteurs de la mutation génétique dans la famille « Filamine A ». Il est donc ensuite possible de comparer les caractéristiques mitrales de ces patients « contrôles » avec les sujets considérés sains dans des familles atteintes de prolapsus mitral.

Il est également habituel de répartir les patients présentant une dystrophie de la valve mitrale selon deux catégories, « Ballonisation » ou « Prolapsus », considérant le pronostic des patients atteints de ballonisation seule comme identique à la population générale.⁹ Grâce à l'étude de familles atteintes de prolapsus mitral, nous souhaitons détailler l'anatomie mitrale spécifique de ces patients. L'intérêt est de déterminer la prévalence des anomalies de type « Ballonisation » et « Prolapsus » dans des familles apparentées à un cas index. Nous avons également pu rechercher l'existence d'anomalies associées valvulaires mitrales ou cardiaques.

5. Méthodes

5.1. Population étudiée

Dans le cadre de la présente étude, les patients ont été inclus consécutivement de septembre 2010 à septembre 2012 au sein de notre centre. Les cas index ont été inclus à la suite du diagnostic de prolapsus valvulaire mitral réalisé en échographie, les autres membres de la famille par dépistage systématique des apparentés de ces cas index dans le cadre du PHRC national et interrégional mitral.

Chaque patient a bénéficié de la réalisation d'une échographie cardiaque complète. Le prolapsus valvulaire mitral est défini comme le recul supérieur ou égal à 2 mm du corps d'un ou des 2 feuillets mitraux, en systole, en arrière du plan de l'anneau mitral dans l'oreillette gauche. La ballonnisation mitrale est définie comme le recul valvulaire entre 0 et 2 mm derrière le plan de l'anneau mitral en systole.

Au cours de l'étude, une population de référence a été incluse. Il s'agit de patients appartenant à une grande famille de la région, dont la moitié des membres est porteur de PVM lié à une mutation de la filamine A (protéine du cytosquelette cellulaire), seule mutation identifiée de PVM non syndromique. Les « témoins vrais » sont l'ensemble des patients, apparentés au premier degré à un sujet atteint de prolapsus mitral lié à la mutation filamine, ayant eux-mêmes un génotype sain (non porteur de la mutation filamine A) et un phénotype sain (pas d'anomalie cardiaque retrouvée en échographie).

Quatre populations ont donc pu être identifiées : un groupe « contrôle» (groupe A), composé des « témoins vrais » de la famille « filamine », un groupe « sain » (groupe B), composé des patients appartenant aux familles atteintes de prolapsus mitral, mais dont le phénotype échographique paraît sain, un groupe « ballonisation » (groupe C), dont la fermeture valvulaire mitrale est pathologique sans atteindre les critères de prolapsus, et une groupe « prolapsus » (groupe D), avec les critères échographiques de prolapsus valvulaire mitral.

5.2. Réalisation de l'étude

Pour chaque patient, l'évaluation initiale a consisté en un examen clinique avec recueil des antécédents, des signes fonctionnels cardiovasculaires, d'une évaluation clinique à la recherche de signes frustes de connectivite, et un électrocardiogramme 12 dérivations de repos.

L'examen écho-doppler cardiaque et aortique a été réalisé sur Vivid 7 ou E9 (General Electric Medical System, Horten, Norway) avec analyse bidimensionnelle (2D strain) régionale et globale des déformations myocardiques du ventricule gauche (longitudinale, circonférentielle et radiale) par l'enregistrement de séquences adaptées.

Toutes les mesures et les calculs de volumes ont été réalisés selon les recommandations de la société américaine d'échographie cardiaque.³³ Les séquences vidéos et images arrêtées habituellement nécessaires à l'analyse standard bidimensionnelle et doppler ont été réalisées auxquelles ont été associées des incidences spécifiques :

- une boucle parasternale grand axe (PSGA) agrandie (mode zoom) centrée sur la mitrale, puis inclinée vers le pilier postérieur et vers le pilier antérieur (pour la mesure de la longueur des cordages),
- une boucle parasternale petit axe (PSPA) sur la valve pulmonaire, le tronc de l'artère pulmonaire,
- une boucle PSPA agrandie sur le septum inter-auriculaire,
- une boucle PSPA agrandie sur la valve mitrale,
- une boucle apicale 4, 3 et 2 cavités, centrée sur le ventricule gauche (en mode 2D strain, cadence > 50 Hz),

- une boucle sus-sternale sur la crosse aortique et l'isthme.

L'ensemble des données des échographies a été transféré sur CD ou DVD au format « archive » du Vivid 7-Vivid E9. Les enregistrements ont ensuite été réinterprétés, permettant la réalisation des mesures usuelles bidimensionnelles des dimensions des cavités cardiaques, des principaux indices doppler du flux mitral, sous aortique, aortique, tricuspide et pulmonaire, ainsi que les mesures spécifiques sur la valve mitrale.

La plupart des mesures ont été réalisées en vue parasternale grand axe. La taille de l'anneau mitral en systole et en diastole a donc pu être mesurée en vue PSGA, en mesurant la longueur de la ligne reliant les points charnière de l'anneau.

La longueur des valves mitrales antérieures (VMA) et postérieures (VMP) a été mesurée en diastole, lorsque la valve est la plus ouverte. La démarcation entre l'extrémité distale des valves et les cordages qui sont dans le prolongement a été réalisée en image arrêtée après un contrôle visuel du mouvement de la valve en temps réel. La longueur de la VMA a été définie comme la distance entre l'extrémité distale du feuillet antérieur et son insertion sur la zone charnière de l'anneau mitral. La longueur de la VMP a été définie comme la distance entre l'extrémité distale du feuillet postérieure et la zone charnière de l'anneau mitral.

L'épaisseur des feuillets mitraux a été mesurée au sommet de la valve, en diastole, lorsque celle-ci est la plus fine.

Le recul des valves et du point de coaptation est mesuré depuis une ligne représentant le plan de l'anneau mitral, jusqu'au recul maximum de la valve en systole. La position de la zone de coaptation est mesurée en systole depuis l'anneau mitral antérieur jusqu'au point de coaptation des 2 feuillets valvulaires projeté sur la ligne représentant le plan de l'anneau mitral. **(Figure 4)**

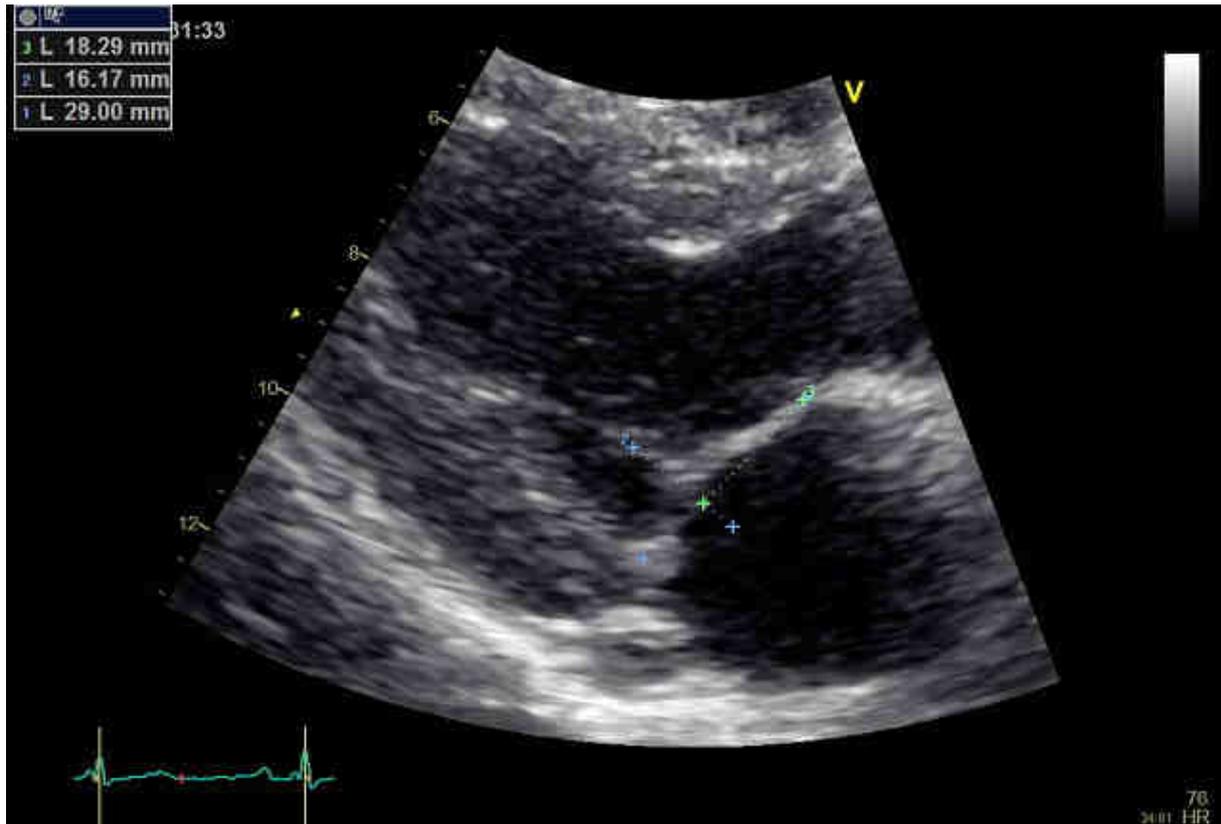


Figure 4 : Exemple de mesure de la zone de coaptation : sur une vue parasternale grand-axe, mesure depuis l’anneau mitral antérieur jusqu’à la projection sur le plan de l’anneau mitral du point de coaptation.

En cas de disjonction atrio-ventriculaire en systole, la distance entre l'anneau mitral et le début du feuillet mitral postérieur a été mesurée en vue parasternale grand axe. **(Figure 5)**

La longueur des cordages est mesurée en systole en vue parasternale grand axe inclinée vers le pilier antérieur ou postérieur depuis l'extrémité du pilier jusqu'au corps de la valve. **(Figure 6)**

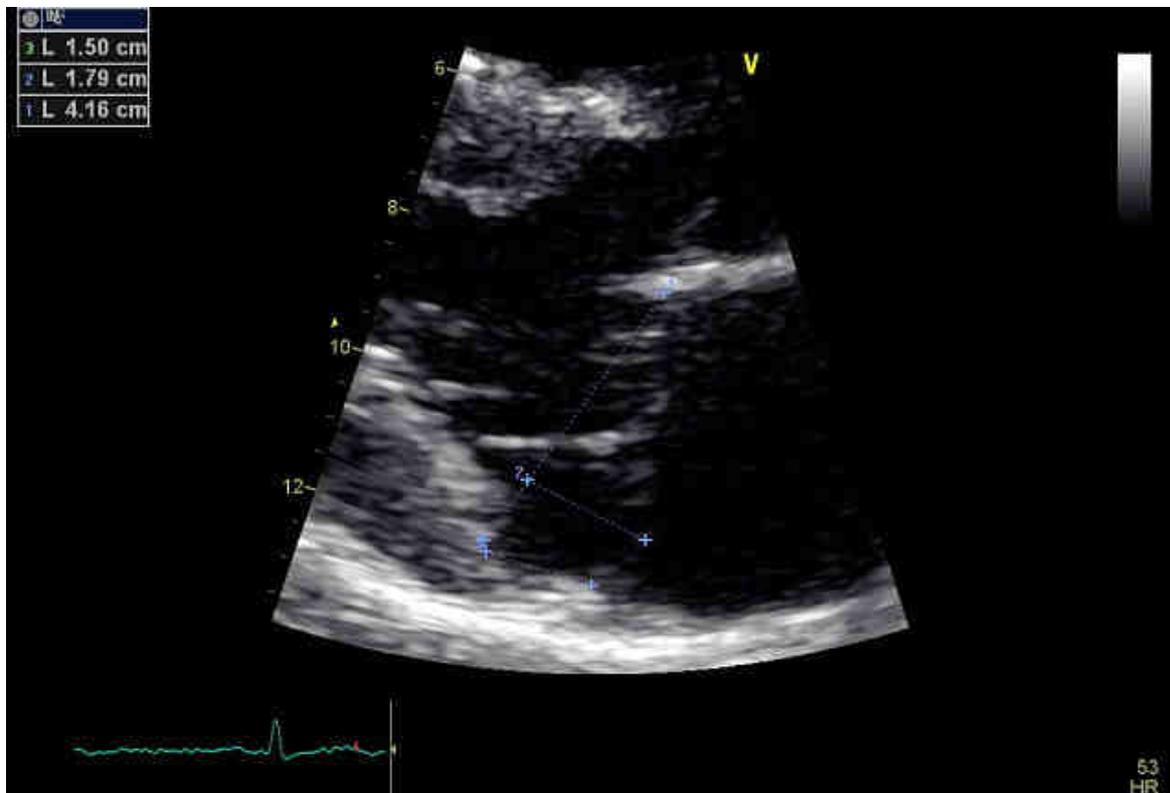


Figure 5 : Exemple de disjonction atrioventriculaire

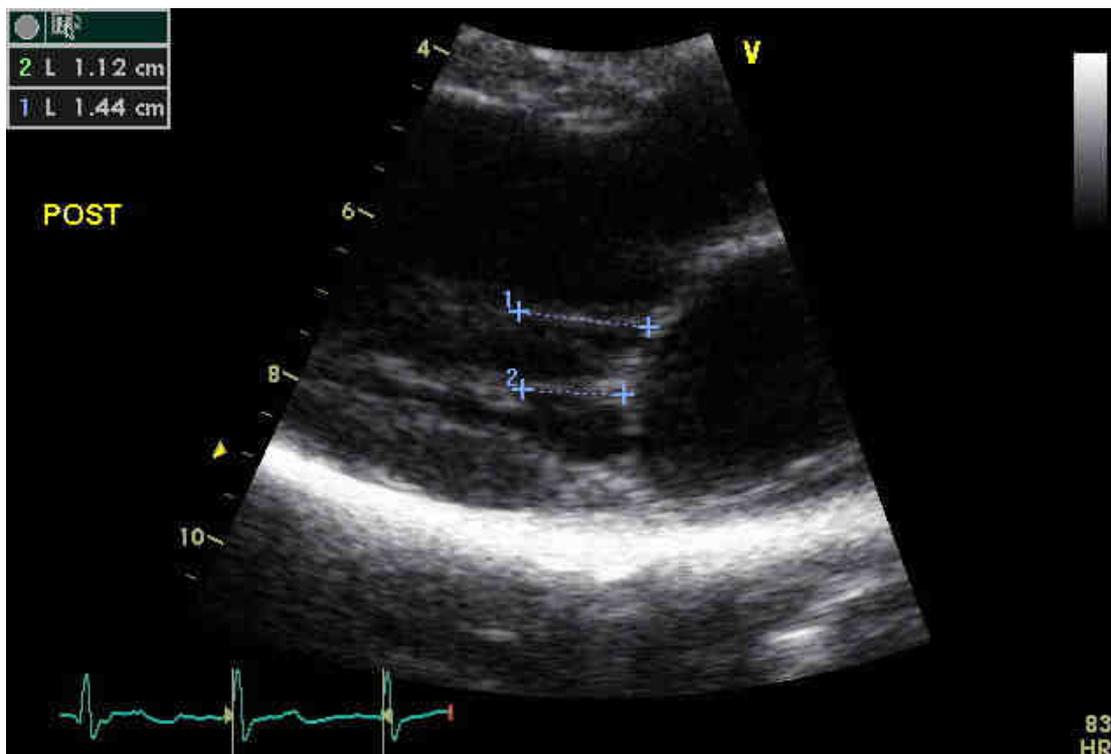
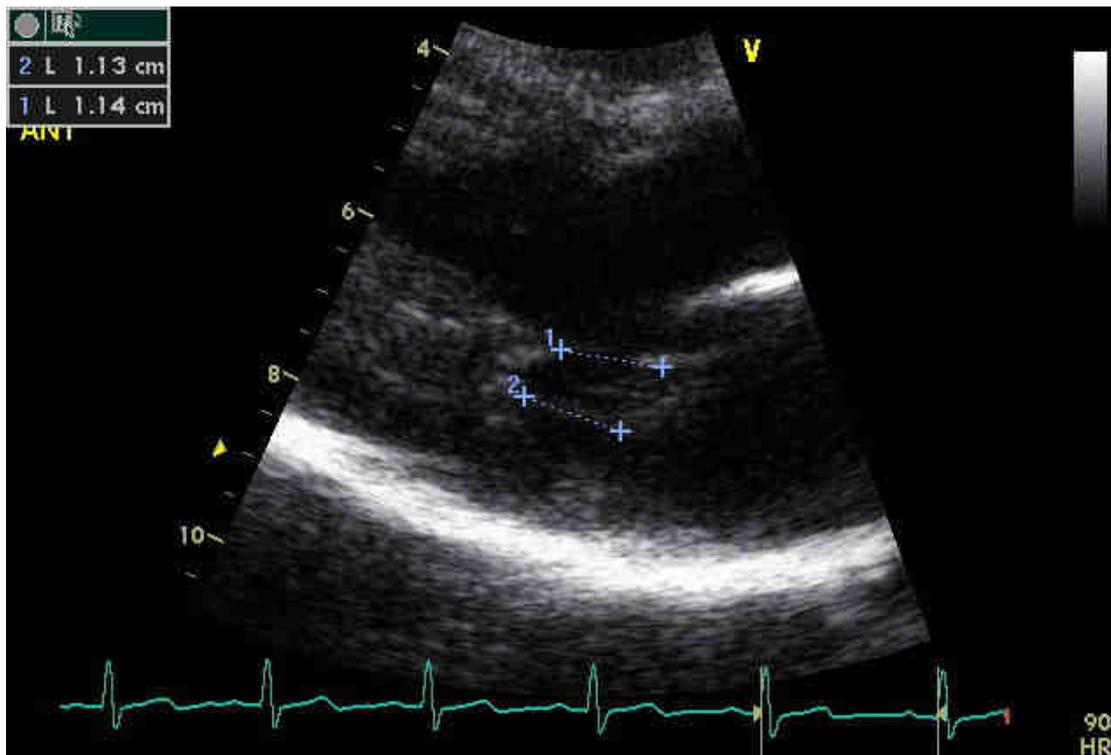


Figure 6 : Exemple de mesure des cordages sur une vue parasternale grand axe.
 a) commissuraux antérieurs. b) commissuraux postérieurs.

Ant=antérieur. Post=postérieur

La distance entre l'extrémité des piliers mitraux et le plan de l'anneau mitral a été mesurée en diastole, le plus souvent dans une vue apicale 2 cavités dégageant les 2 piliers, parfois sur une vue apicale 4 cavités pour le pilier antérieur et sur une vue apicale 3 cavités pour le pilier postérieur lorsque ceux-ci étaient mieux visibles. Le grand axe du ventricule gauche est la plus grande longueur mesurée entre l'apex du ventricule gauche et le plan de l'anneau mitral en diastole, en vue apicale 2, 3 ou 4 cavités. **(Figure 7)**

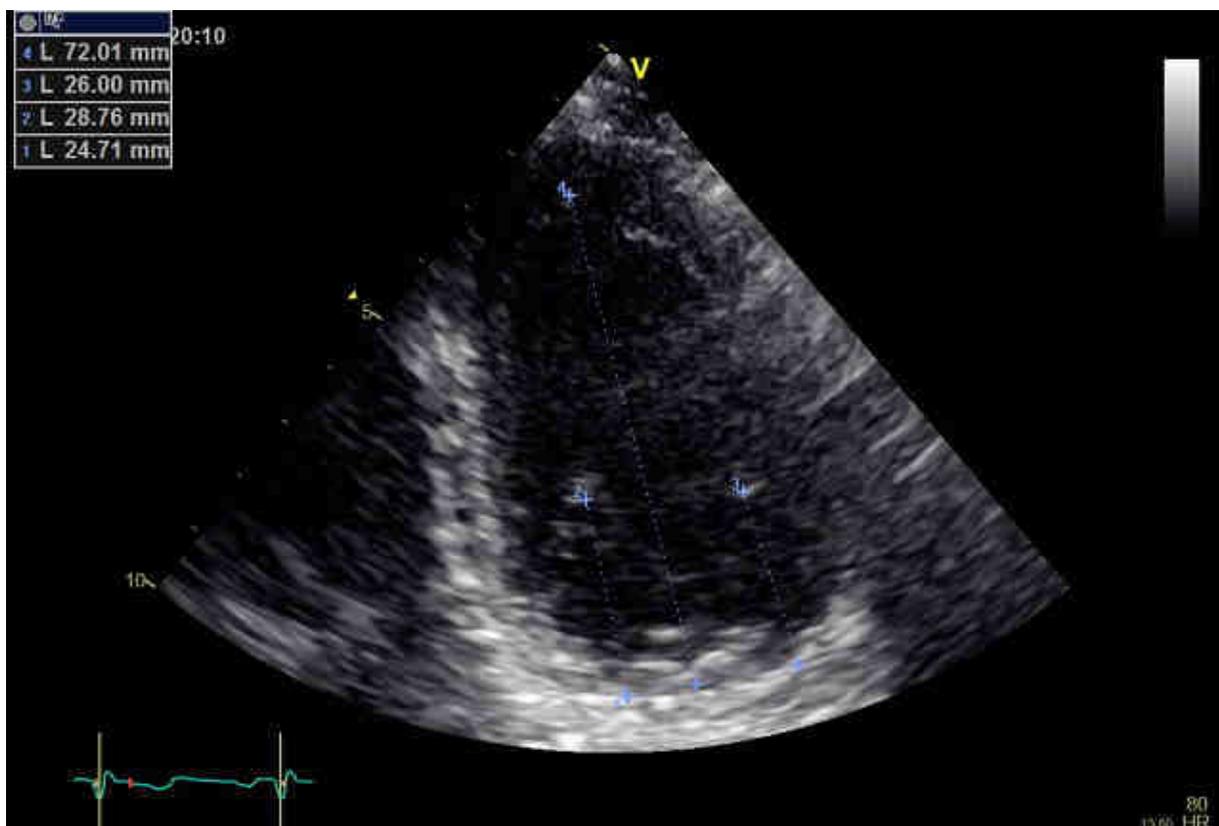


Figure 7 : Exemple de mesure de la distance entre l'extrémité des piliers mitraux et le plan de l'anneau mitral, associée à la mesure du plus grand axe du VG.

La méthode habituelle utilisant le doppler couleur et la mesure de la PISA a été utilisée pour quantifier les valvulopathies.

La déformation myocardique en mode 2D strain est mesurée à partir de boucles réalisées en vue apicale 4, 3 et 2 cavités, à une cadence supérieure à 50 Hz. Le calcul de la déformation myocardique globale (AFI globale) est la moyenne des autres mesures.

5.3. Analyse statistique

Les caractéristiques globales de la population sont reportées d'une part par calcul de la moyenne et de la déviation standard pour les variables quantitatives, d'autre part par pourcentage de la population étudiée pour les variables qualitatives.

Afin de rechercher une différence entre les groupes et l'influence des paramètres morphologiques de l'appareil valvulaire mitral, une comparaison est établie pour chaque variable échographique entre les groupes formés en fonction du phénotype valvulaire mitral.

Cette analyse est réalisée par test t de Student avec une « p value » considérée significative pour une valeur inférieure à 0,05. L'identification des paramètres associés au prolapsus/ballonisation repose sur une analyse de régression logistique uni puis multivariée.

6- Résultats

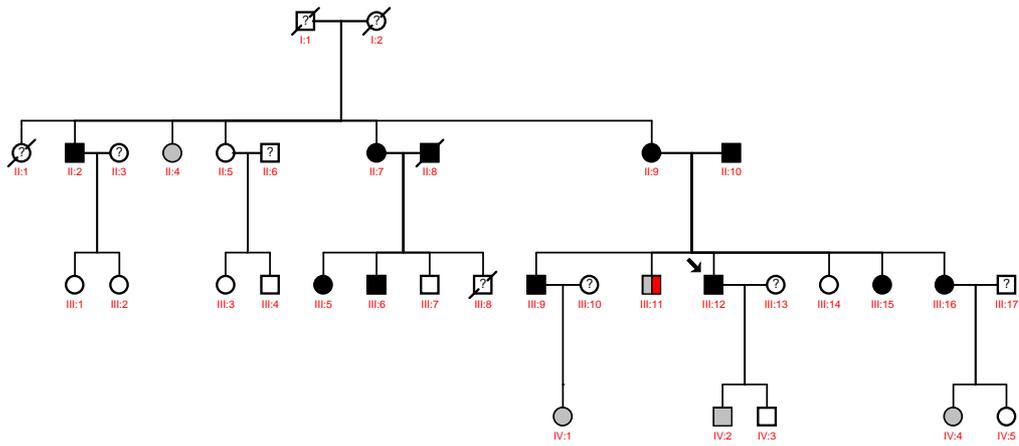
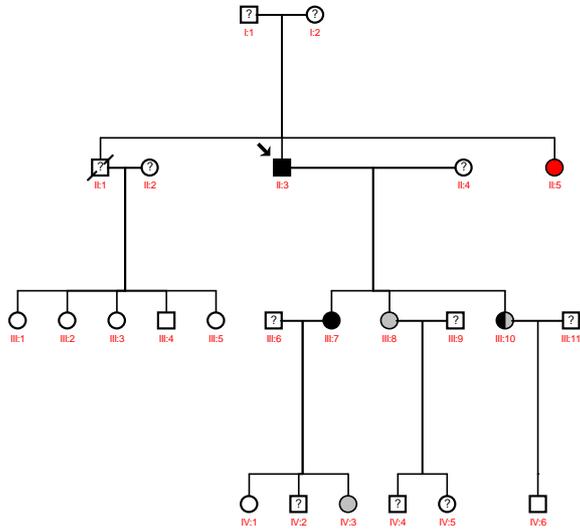
6.1. Description de la population

De septembre 2010 à septembre 2012, dans notre centre, 106 patients appartenant au total à 5 familles ont pu être inclus pour l'analyse échographique. Les arbres généalogiques de 4 des 5 familles sont détaillés dans la **Figure 8**. Les caractéristiques échographiques générales de cette population sont résumées dans le **Tableau 1**.

L'âge moyen lors de l'échographie est de 44,8 ans (de 3 à 83 ans). Quarante trois patients (41%) sont des hommes. Au moment de l'étude, 98 patients (92 %) sont en rythme sinusal. La fraction d'éjection moyenne du ventricule gauche est de 60 %. La surface de l'oreillette gauche en vue apicale 4 cavités est en moyenne de 21 cm², le volume moyen est normal à 38 ml/m². Une fuite mitrale sévère (grade 3 ou 4) est notée chez 2 patients (2%). La PAPs est à 26 ± 5 mm Hg, aucun patient n'a d'hypertension artérielle pulmonaire.

Parmi cette population, 39 patients (37%) présentent un prolapsus mitral selon les critères définis (groupe D). Seize patients (15%) n'atteignent pas les critères de prolapsus, mais présentent tout de même une ballonnisation (groupe C). Enfin, 42 patients (40%) ont un phénotype valvulaire mitral normal (groupe B). Au total, 97 patients ont donc été répartis dans les 3 sous-groupes d'analyse statistique. Neuf patients (7%) sont exclus de ces groupes. Ce sont 3 patients opérés ainsi que 6 enfants n'atteignant pas l'âge de 15 ans.

Vingt-neuf patients (âge moyen 47 ± 18 ans, 14 hommes) sans mutation de la famille « Filamine A » constituent le groupe contrôle (groupe A).



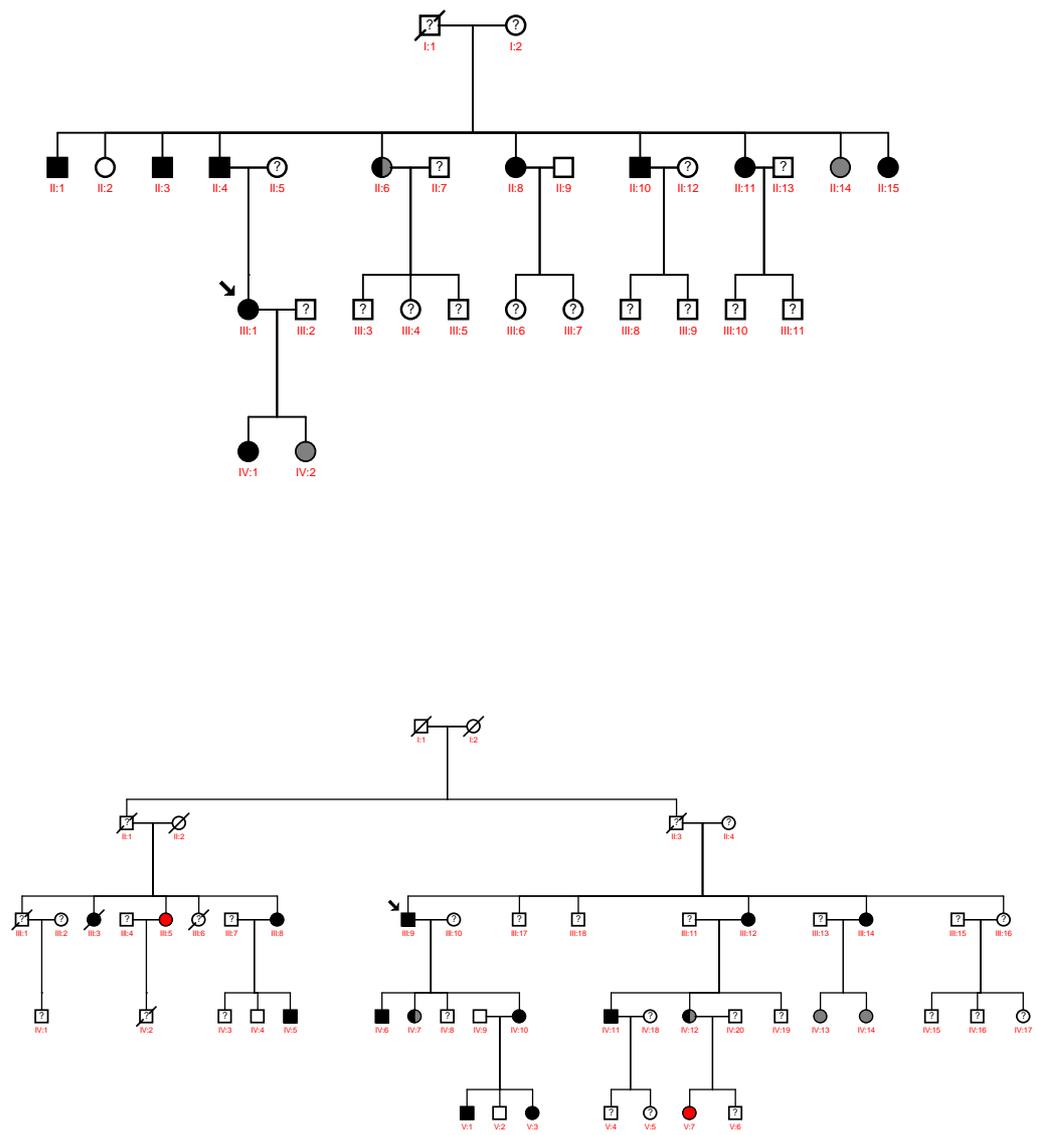


Figure 8 : Arbres généalogiques de 4 des 5 familles étudiées

Le propositus est indiqué d'une flèche. Noir : prolapsus. Gris : ballonisation. Blanc : Sain. Rouge : refus de dépistage. ? : inconnu.

	Sain	Ballonisation	Prolapsus	Tous les patients	
n (%)	42 (40)	16 (15)	39 (37)	106 (100)	
Homme, n (%)	17 (40)	8 (50)	15 (38)	43 (41)	
Age, années	49,0 ± 15,0	36,8 ± 13,4	48,8 ± 19,2	44,8 ± 18,3	
Surface corporelle (m ²)	1,79 ± 0,23	1,70 ± 0,22	1,75 ± 0,24	1,72 ± 0,28	
Arrhymie, n (%)	1 (2)	0	3 (8)	8 (7,5)	
Surface OG (cm ²)	23,2 ± 13,0	17,1 ± 3,4	21,4 ± 7,4	21,1 ± 10,2	
Volume OG (mL/m ²)	37,3 ± 18,8	33,3 ± 8,0	41,5 ± 5,8	38,6 ± 18,8	
DTDVG (mm)	48,5 ± 6,0	48,2 ± 6,3	51,2 ± 5,6	49,3 ± 6,3	
VTVDVG (mL)	86,0 ± 25,0	92,9 ± 30,6	96,2 ± 40,9	90,6 ± 35,3	
FEVG Simpson (%)	59,6 ± 6,6	61,0 ± 6,7	59,5 ± 6,3	59,5 ± 6,9	
FEVG visuelle (%)	61,2 ± 2,9	60,3 ± 5,3	60,6 ± 3,8	60,5 ± 4,2	
PAPS (mm Hg)	26,6 ± 4,4	24,3 ± 2,9	27,2 ± 5,9	26,4 ± 4,8	
Diamètre aorte ascendante (mm)	28,1 ± 4,1	28,7 ± 3,7	26,1 ± 3,8	28,0 ± 4,8	
Grade IM	≤1	41 (98)	16 (100)	31 (79)	97 (92)
	2	0	0	6 (15)	6 (6)
	3	0	0	1 (3)	1 (1)
	4	0	0	1 (3)	1 (1)

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population

OG : oreillettes gauche. DTDVG : diamètre télédiastolique de ventricule gauche. VTSVG : volume télédiastolique du ventricule gauche. FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche. PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique. IM : insuffisance mitrale

6.2. Analyse des sous-groupes

Dans un premier temps nous avons pu comparer les phénotypes des valves mitrales entre les 4 groupes de population précédemment définis. Les principaux résultats sont résumés dans le **Tableau 2**.

Tout d'abord, nous avons pu comparer les témoins avec les autres catégories de patients. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les groupes « Contrôle » et « Sain ». Les tailles de valves mitrales antérieure et postérieure, l'épaisseur valvulaire mitrale, la taille de l'anneau mitral, la position des valves par rapport à l'anneau mitral et la position de la zone de coaptation sont identiques, à l'exception du rapport VMP sur surface corporelle qui est significativement plus petit dans le groupe « Sain » que dans le groupes « Contrôle » ($p = 0,045$).

Par ailleurs, il existe effectivement des différences entre les patients du groupe « Ballonisation » et les patients du groupe « Contrôle ». La fermeture des valves est plus proche de l'anneau mitral dans le groupe « Ballonisation » ($1,47 \pm 1,0$ vs $3,8 \pm 1,4$ mm, $p < 0,001$), même si la coaptation s'effectue en moyenne dans le ventricule gauche. L'épaisseur des feuillets mitraux antérieurs et postérieurs, mesurés à leur extrémité, est significativement plus épaisse dans le groupe « Ballonisation » (respectivement $2,76 \pm 1,0$ vs $2,13 \pm 0,59$ mm, $p = 0,012$ et $2,33 \pm 0,59$ vs $2,0 \pm 0,49$ mm, $p=0,048$). De plus, le diamètre de l'anneau mitral en systole (AMS) est augmenté ($18,1 \pm 2,3$ vs $16,3 \pm 2,1$ mm/m², $p = 0,012$).

Enfin, les différences attendues entre le groupe « Contrôle » et le groupe « Prolapsus » sont confirmées. Le point de coaptation entre les 2 feuillets mitraux se ferme significativement plus loin dans l'oreillette gauche derrière le plan de l'anneau mitral dans le groupe « Prolapsus » ($-1,29 \pm 2,8$ vs $3,8 \pm 1,4$ mm, $p < 0,001$). L'AMS est significativement plus grand, tant en valeur absolue ($35,6 \pm 6,1$ vs $30,0 \pm 2,8$ mm, $p < 0,001$) que rapportée à la surface corporelle ($20,6 \pm 3,2$

vs $16,3 \pm 2,1$ mm/m², $p < 0,001$). Les valves mitrales antérieures et postérieures sont également plus longues, tant en valeurs absolues (respectivement $23,1 \pm 3,5$ vs $21,6 \pm 1,9$ mm, $p = 0,035$ et $14,6 \pm 4,1$ vs $11,5 \pm 1,8$ mm, $p < 0,001$) que rapportées à la surface corporelle (respectivement $13,5 \pm 2,5$ vs $11,7 \pm 1,5$ mm/m², $p = 0,002$ et $8,3 \pm 2,1$ vs $6,2 \pm 1,0$ mm/m², $p < 0,001$). Le rapport VMA/AMS, témoin de la dilatation de l'anneau mitral, est également plus grand dans ce groupe « Prolapsus » ($1,55 \pm 0,28$ vs $1,39 \pm 0,4$, $p = 0,007$). De plus, les valves mitrales antérieures et postérieures sont plus épaisses (respectivement $3,13 \pm 0,91$ vs $2,13 \pm 0,59$ mm, $p < 0,001$ et $3,06 \pm 0,9$ vs $2,0 \pm 0,49$ mm, $p < 0,001$), la longueur des cordages commissuraux postérieurs est significativement allongée ($24,4 \pm 4,2$ vs $21,1 \pm 3,1$ mm, $p < 0,001$) et les cordages antérieurs tendent à être plus longs dans le groupe « Prolapsus » ($p = 0,068$).

En revanche, il n'a pas été mis en évidence de différence pour la longueur des cordages commissuraux antérieurs, pour la position des piliers mitraux rapportée au grand axe du ventricule gauche ni pour la distance entre le point de coaptation et l'anneau mitral antérieur rapportée à la taille de l'anneau mitral. Dans les 4 groupes, les 2 valves se ferment sur un point de coaptation situé environ aux 2/3 de l'anneau mitral.

Ensuite, nous avons pu remarquer dans le groupe « Prolapsus » que tous les patients avaient un prolapsus de la valve postérieure alors que seulement 30 ont un prolapsus associé de la valve antérieure (77%) et donc 30 patients ont un prolapsus bivalvulaires (77%).

Enfin, nous avons pu remarquer que la mesure du strain global (AFI global) est significativement plus élevée dans les groupes C et D comparés aux groupes A et B.

	Groupe A n=29	Groupe B n=42	P (A/B)	Groupe C n=16	P (A/C)	Groupe D n=39	P (D/A)	P (D/C)
AMS (mm)	30,0 ± 2,8	29,3 ± 3,7	0,397	30,6 ± 4,7	0,573	35,6 ± 6,1	< 0,001	0,005
AMS / SC (mm/m ²)	16,3 ± 2,1	16,5 ± 2,1	0,660	18,1 ± 2,3	0,012	20,6 ± 3,2	< 0,001	0,007
Longueur VMA (mm)	21,6 ± 1,9	21,6 ± 2,3	0,956	21,3 ± 2,0	0,602	23,1 ± 3,5	0,035	0,049
VMA / SC (mm/m ²)	11,7 ± 1,5	12,2 ± 1,9	0,241	12,8 ± 2,3	0,081	13,5 ± 2,5	0,002	0,329
AMS / VMA	1,39 ± 0,15	1,36 ± 0,17	0,143	1,45 ± 0,30	0,378	1,55 ± 0,28	0,007	0,240
Longueur VMP (mm)	11,5 ± 1,8	12,1 ± 1,2	0,201	11,8 ± 2,2	0,653	14,6 ± 4,1	< 0,001	0,012
VMP / SC (mm/m ²)	6,2 ± 1,0	6,9 ± 1,5	0,045	7,0 ± 1,8	0,057	8,3 ± 2,1	< 0,001	0,038
Epaisseur VMA (mm)	2,13 ± 0,59	2,23 ± 0,33	0,397	2,76 ± 1,00	0,012	3,13 ± 0,91	< 0,001	0,191
Epaisseur VMP (mm)	2,00 ± 0,49	2,04 ± 0,37	0,651	2,33 ± 0,59	0,048	3,06 ± 0,90	< 0,001	0,005
Recul VMA (mm)	3,2 ± 2,0	3,41 ± 1,8	0,712	0,11 ± 0,8	< 0,001	-2,38 ± 3,1	< 0,001	0,002
Recul VMP (mm)	3,6 ± 2,0	3,24 ± 1,7	0,394	-0,29 ± 1,0	< 0,001	-5,16 ± 3,2	< 0,001	< 0,001
Surface de tenting (cm ²)	0,75 ± 0,4	0,71 ± 0,4	0,642	0,10 ± 0,1	< 0,001	-0,88 ± 1,0	< 0,001	< 0,001
Longueur CCP (mm)	21,1 ± 3,1	22,0 ± 4,1	0,335	22,7 ± 4,8	0,210	24,4 ± 4,2	< 0,001	0,200
Longueur CCA (mm)	21,3 ± 3,1	21,1 ± 3,7	0,848	21,6 ± 4,1	0,762	22,8 ± 3,4	0,068	0,290
Pilier ant / axe VG (%)	68,3 ± 4,5	67,0 ± 6,6	0,395	67,8 ± 6,6	0,794	67,4 ± 6,6	0,550	0,824
Pilier post / axe VG (%)	67,1 ± 4,3	64,5 ± 8,1	0,129	68,5 ± 7,9	0,457	65,0 ± 7,2	0,191	0,129
Distance fermeture PC / AMS	0,61 ± 0,06	0,63 ± 0,06	0,216	0,64 ± 0,06	0,142	0,63 ± 0,01	0,273	0,034
Recul PC (mm)	3,8 ± 1,4	4,5 ± 2,4	0,184	1,47 ± 1,0	< 0,001	-1,29 ± 2,8	< 0,001	< 0,001
Disjonction AV (n, %)	0 (0)	0 (0)		0 (0)		16 (41)		
AFI global	18,1 ± 1,4	18,9 ± 2,2	0,207	20,16 ± 3,3	0,035	20,3 ± 3,0	0,028	0,888

Tableau 2 : Comparaison des groupes

DTDVG : diamètre télédiastolique du VG. VTDVG : volume télédiastolique du VG. FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche. OG : oreillette gauche. AFI : automated function imaging. AMS : anneau mitral en systole. SC : surface corporelle. VMA : valve mitrale antérieure. VMP : valve mitrale postérieure. CCP : cordage commissural postérieur. CCA : cordage commissural antérieur. Ant : antérieur. VG : ventricule gauche. Post : postérieur. PC : point de coaptation. AV : atrioventriculaire

6.3. Analyse des anomalies mitrales associées au prolapsus

En regroupant l'ensemble des patients en 2 groupes contrôle/sain et prolapsus/ballonisation, nous avons pu mettre en évidence des paramètres associés au prolapsus/ballonisation valvulaire mitrale. Trois facteurs sont fortement associés à l'existence d'une ballonisation ou d'un prolapsus mitral en régression logistique multivariée :

- le rapport anneau mitral en systole / surface corporelle (OR 1,31, IC 1,10-1,56, $p=0,002$)
- le rapport épaisseur à l'extrémité de la valve mitrale antérieur / surface corporelle (OR 3,45, IC 1,58-7,55, $p=0,002$)
- le rapport épaisseur à l'extrémité de la valve mitrale postérieur / surface corporelle (OR 5,19, IC 1,91-14,14, $p=0,001$)

7- Discussion

7.1. Caractéristiques mitrales normales et prévalence du prolapsus

D'après nos connaissances, cette étude est la seule dans la littérature qui comporte une cohorte de patients dits « témoins vrais », c'est-à-dire ni porteurs d'une pathologie mitrale échographique, ni porteurs de la mutation connue dans leur famille.

Des valeurs moyennes considérées normales de l'anatomie mitrale ont donc pu être établies : la longueur de la valve mitrale antérieure est de 21,6 mm, celle de la valve postérieure de 11,5 mm, l'anneau mitral en systole mesure 30 mm, l'extrémité des piliers mitraux de situe environ aux 2/3 de la cavité ventriculaire, la coaptation des 2 feuillets mitraux s'effectue environ aux 2/3 d'une ligne représentant le plan de l'anneau mitral.

Il est régulièrement suggéré que le prolapsus valvulaire mitral pourrait être un continuum d'états phénotypiques entre les patients sains et les patients porteurs d'un prolapsus vrai, passant par tous les intermédiaires possibles.³ L'étude de familles atteintes de prolapsus valvulaires mitraux a permis de répartir les patients selon 3 morphologies valvulaires : un groupe « Sain », un groupe « Ballonisation », et un groupe « Prolapsus ». C'est à notre connaissance, la première fois qu'il est possible de comparer ces différents groupes à une population de référence saine.

Nous avons ainsi pu déterminer une prévalence du prolapsus mitral dans une population de familles atteintes de prolapsus mitral de 37%. La prévalence d'une ballonisation mitrale dans cette population est de 16%.

7.2. Caractéristiques mitrales spécifiques selon les groupes

Dans cette population, l'ensemble des dimensions générales (ventriculaires, auriculaires, calcul de la FEVG, mesure de la pression artérielle pulmonaire) est semblable dans tous les groupes définis. En l'absence de patients porteurs d'insuffisance mitrale sévère dans cette observation (seuls 2 patients sur 106 sont porteurs d'une IM $\geq 3/4$), il n'y a pas de modification sur les paramètres cardiaques usuels.

Ensuite, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre le groupe « Contrôle » et le groupe « Sain », exceptée la mesure de la valve mitrale postérieure rapportée à la surface corporelle. Ainsi, l'utilisation de ce critère de fermeture de la valve au dessus du plan de l'anneau mitral a permis de discriminer un groupe de patients dont le phénotype est très proche des « témoins vrais ». Ce critère apparaît donc être bien corrélé au phénotype valvulaire sain.

Comme décrit dans la littérature,³⁴ les patients porteurs de prolapsus mitral dans cette étude ont un phénotype échographique majoritairement différent des témoins : l'anneau mitral est plus grand (en moyenne à 20,6 mm/m²), les valves antérieures et postérieures sont plus longues (respectivement et en moyenne 23,1 et 14,6 mm) et plus épaisses. Cependant, il existe un critère de prolapsus « classique » (épaisseur valvulaire > 5 mm) qui n'est pas atteint dans notre étude (autour de 3 mm), ce qui renforce l'idée que même si l'épaississement valvulaire fait partie de l'anatomie habituelle du prolapsus valvulaire, l'épaisseur en valeur absolue n'est pas un critère majeur du prolapsus mitral.²⁷

De plus, nous avons pu observer plus de prolapsus bivalvulaires dans notre étude (77%) que décrits dans la littérature (23%).³⁵ Ceci peut être lié à la définition même de prolapsus qui diffère suivant l'approche médicale et chirurgicale. Nous avons mis en évidence un allongement

de la longueur des cordages commissuraux postérieurs, alors que l'augmentation de la longueur des cordages antérieurs n'atteint pas la significativité.

D'un autre côté, nous n'avons pas mis en évidence de différence concernant la distance de fermeture du point de coaptation. En systole, la fermeture valvulaire reste équilibrée avec un affrontement des valves environ à 2/3 de distance de l'anneau mitral antérieur sur la ligne représentant le plan de l'anneau. De même, la position des piliers rapportée à l'axe du ventricule gauche n'est pas liée à l'existence d'un prolapsus mitral. Ainsi, l'anatomie des muscles papillaires ne semble pas avoir de participation dans la physiopathologie du prolapsus, alors que la participation dynamique (notamment avec l'excursion systolique) est connue.³⁶

Pour finir, une différence a été constatée dans la mesure du strain global qui est plus élevé chez les patients atteints de prolapsus et de ballonisation. Ceci pourrait être un élément infraclinique (FEVG normale) en faveur du retentissement ventriculaire gauche du prolapsus mitral, même en l'absence d'IM significative. Le mécanisme n'en est pas connu. Cela pourrait suggérer que la présence du prolapsus mitral entraîne des modifications hémodynamiques au sein du ventricule gauche, auxquelles le myocarde réagit. Il pourrait éventuellement également exister une atteinte myocardique primitive liée au prolapsus mitral.

Finalement, les anomalies mitrales fortement associées au prolapsus mitral sont la taille de l'anneau mitral en systole indexé à la surface corporelle et l'épaisseur des feuillets mitraux rapportés à la surface corporelle.

8- Conclusion

Des caractéristiques mitrales considérées normales ont pu être décrites à partir d'une population de référence de patients à phénotype et génotype mitral normal. L'analyse des membres de familles atteintes de prolapsus a permis de mieux caractériser les 3 morphologies connues : les patients sains, les patients avec une ballonisation mitrale et les patients avec un prolapsus valvulaire. La prévalence du prolapsus mitral dans cette population atteint 39%. Le regroupement des patients porteurs de ballonisation et de prolapsus a permis de confirmer les modifications associées au prolapsus mitral : l'épaisseur des feuillets et la taille de l'anneau mitral en systole rapportés à la surface corporelle. Il est possible qu'un retentissement myocardique précoce du prolapsus, même en l'absence d'insuffisance mitrale sévère, soit révélé par l'augmentation du strain global alors que la FEVG est encore normale.

9. Bibliographie

1. Barlow, J. B. & Bosman, C. K. Aneurysmal protrusion of the posterior leaflet of the mitral valve. An auscultatory-electrocardiographic syndrome. *Am. Heart J.* 71, 166–178 (1966).
2. Criley, J. M., Lewis, K. B., Humphries, J. O. & Ross, R. S. Prolapse of the mitral valve: clinical and cine-angiocardiographic findings. *Br Heart J* 28, 488–496 (1966).
3. Hayek, E., Gring, C. N. & Griffin, B. P. Mitral valve prolapse. *Lancet* 365, 507–518 (2005).
4. Warth, D. C. *et al.* Prevalence of mitral valve prolapse in normal children. *J. Am. Coll. Cardiol.* 5, 1173–1177 (1985).
5. Levine, R. A., Triulzi, M. O., Harrigan, P. & Weyman, A. E. The relationship of mitral annular shape to the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation* 75, 756–767 (1987).
6. Levine, R. A., Stathogiannis, E., Newell, J. B., Harrigan, P. & Weyman, A. E. Reconsideration of echocardiographic standards for mitral valve prolapse: lack of association between leaflet displacement isolated to the apical four chamber view and independent echocardiographic evidence of abnormality. *J. Am. Coll. Cardiol.* 11, 1010–1019 (1988).
7. Levine, R. A. *et al.* Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation* 80, 589–598 (1989).
8. Maron, M. S. *et al.* Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 124, 40–47 (2011).
9. Freed, L. A. *et al.* Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N. Engl. J. Med.* 341, 1–7 (1999).
10. Devereux, R. B. *et al.* Complications of mitral valve prolapse. Disproportionate occurrence in men and older patients. *Am. J. Med.* 81, 751–758 (1986).
11. Kolibash, A. J., Jr *et al.* Evidence for progression from mild to severe mitral regurgitation in mitral valve prolapse. *Am. J. Cardiol.* 58, 762–767 (1986).
12. MacMahon, S. W. *et al.* Mitral valve prolapse and infective endocarditis. *Am. Heart J.* 113, 1291–1298 (1987).
13. Barnett, H. J. *et al.* Further evidence relating mitral-valve prolapse to cerebral ischemic events. *N. Engl. J. Med.* 302, 139–144 (1980).
14. Farb, A., Tang, A. L., Atkinson, J. B., McCarthy, W. F. & Virmani, R. Comparison of cardiac findings in patients with mitral valve prolapse who die suddenly to those who have congestive heart failure from mitral regurgitation and to those with fatal noncardiac conditions. *Am. J. Cardiol.* 70, 234–239 (1992).

15. Olson, L. J., Subramanian, R., Ackermann, D. M., Orszulak, T. A. & Edwards, W. D. Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin. Proc.* 62, 22–34 (1987).
16. Waller, B. F. *et al.* Etiology of clinically isolated, severe, chronic, pure mitral regurgitation: analysis of 97 patients over 30 years of age having mitral valve replacement. *Am. Heart J.* 104, 276–288 (1982).
17. Rabkin, E. *et al.* Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves. *Circulation* 104, 2525–2532 (2001).
18. Grande-Allen, K. J. *et al.* Myxomatous mitral valve chordae. II: Selective elevation of glycosaminoglycan content. *J. Heart Valve Dis.* 10, 325–332; discussion 332–333 (2001).
19. Barber, J. E. *et al.* Mechanical properties of myxomatous mitral valves. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 122, 955–962 (2001).
20. Barber, J. E., Ratliff, N. B., Cosgrove, D. M., 3rd, Griffin, B. P. & Vesely, I. Myxomatous mitral valve chordae. I: Mechanical properties. *J. Heart Valve Dis.* 10, 320–324 (2001).
21. Pyeritz, R. E. & McKusick, V. A. The Marfan syndrome: diagnosis and management. *N. Engl. J. Med.* 300, 772–777 (1979).
22. Lebowitz, M. G. *et al.* Pseudoxanthoma elasticum and mitral-valve prolapse. *N. Engl. J. Med.* 307, 228–231 (1982).
23. Hirata, K. *et al.* The Marfan syndrome: cardiovascular physical findings and diagnostic correlates. *Am. Heart J.* 123, 743–752 (1992).
24. Leier, C. V., Call, T. D., Fulkerson, P. K. & Wooley, C. F. The spectrum of cardiac defects in the Ehlers-Danlos syndrome, types I and III. *Ann. Intern. Med.* 92, 171–178 (1980).
25. Devereux, R. B., Brown, W. T., Kramer-Fox, R. & Sachs, I. Inheritance of mitral valve prolapse: effect of age and sex on gene expression. *Ann. Intern. Med.* 97, 826–832 (1982).
26. Zuppiroli, A. *et al.* Natural history of mitral valve prolapse. *Am. J. Cardiol.* 75, 1028–1032 (1995).
27. Zuppiroli, A., Roman, M. J., O’Grady, M. & Devereux, R. B. A family study of anterior mitral leaflet thickness and mitral valve prolapse. *Am. J. Cardiol.* 82, 823–826, A10 (1998).
28. Disse, S. *et al.* Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral-valve prolapse to chromosome 16p11.2-p12.1. *Am. J. Hum. Genet.* 65, 1242–1251 (1999).
29. Freed, L. A. *et al.* A Locus for Autosomal Dominant Mitral Valve Prolapse on Chromosome 11p15.4. *Am J Hum Genet* 72, 1551–1559 (2003).
30. Nesta, F. *et al.* New locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 13: clinical insights from genetic studies. *Circulation* 112, 2022–2030 (2005).
31. Kyndt, F. *et al.* Mutations in the gene encoding filamin A as a cause for familial cardiac valvular dystrophy. *Circulation* 115, 40–49 (2007).

32. Trochu, J. N. *et al.* Clinical characteristics of a familial inherited myxomatous valvular dystrophy mapped to Xq28. *J. Am. Coll. Cardiol.* 35, 1890–1897 (2000).
33. Cheitlin, M. D. *et al.* ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 108, 1146–1162 (2003).
34. Pini, R., Greppi, B., Kramer-Fox, R., Roman, M. J. & Devereux, R. B. Mitral valve dimensions and motion and familial transmission of mitral valve prolapse with and without mitral leaflet billowing. *J. Am. Coll. Cardiol.* 12, 1423–1431 (1988).
35. Cheng, T. O., Wang, X.-F., Zhang, J. & Xie, M.-X. Recent advances in the echocardiographic diagnosis of mitral valve prolapse. *Int. J. Cardiol.* 140, 1–11 (2010).
36. Han, Y. *et al.* Evaluation of papillary muscle function using cardiovascular magnetic resonance imaging in mitral valve prolapse. *Am. J. Cardiol.* 106, 243–248 (2010).

3- Résumé de l'étude

NOM : Patier-Dussauge

PRENOM : Aurélie

Titre de thèse :

Prolapsus valvulaire mitral : analyse échocardiographique du phénotype dans les formes familiales

RESUME

- Introduction : Les patients porteurs de prolapsus mitral sont habituellement comparés à des patients au phénotype sain, mais de statut génétique inconnu.

- Méthode : L'étude prospective a permis de recruter une population de 106 patients appartenant à 5 familles atteintes de prolapsus valvulaire mitral, et un groupe de référence constitué des 29 patients sains et sans mutation dans la famille « Filamine A ». Trois groupes ont été définis pour établir une comparaison avec la population de référence, et mieux détailler les caractéristiques mitrales : le groupe « sains », le groupe « ballonisation » et le groupe « prolapsus ».

- Résultats : Les caractéristiques mitrales normales sont déterminées à partir du groupe des patients « contrôle ». Dans les familles étudiées, le prolapsus a une prévalence de 37%. Il n'y a pas de différence entre les patients « sains » et « contrôle », mais des facteurs associés au prolapsus et à la ballonisation sont identifiés : le diamètre de l'anneau mitral en systole sur la surface corporelle (OR 1,31), l'épaisseur des valves mitrales rapportés à la surface corporelle (OR 3,45 pour la valve antérieure, OR 5,19 pour la valve postérieure)

- Conclusion : Des caractéristiques mitrales considérées normales ont pu être décrites à partir d'une population de référence constituée de patients sains et non mutés. Les modifications fortement associées au prolapsus mitral sont l'épaisseur des valves et la taille de l'anneau mitral en systole rapportés à la surface corporelle.

MOTS-CLES

Prolapsus valvulaire mitral, maladie de Barlow, échocardiographie, génétique.