

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2018

N° 2018-26

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Cardiologie et maladies Vasculaires

par

Mr Marc VIVIEN
Né le 29 Décembre 1987 à Orange (84)

Présentée et soutenue publiquement le 09 Avril 2018

Mécanique ventriculaire gauche au cours du prolapsus valvulaire mitral isolé

Président : Monsieur le Professeur Jean-Noël TROCHU

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Thierry LE TOURNEAU

Table des matières :

1 – Remerciements.....	4
2 – Abréviations.....	5
3 - Introduction	6
3.1 Historique	6
3.2 Définition.....	7
3.3 Classification et prévalence.....	8
3.4 Evolution de la maladie	8
3.5 Manifestations particulières associées	9
4 - Matériel et méthode	13
4.1 - Population étudiée.....	13
4.2 – Réalisation de l'étude	13
4.2.1 - Données cliniques	13
4.2.2 - Données échographiques.....	13
4-3 Analyse statistique	17
5 – Résultats	18
5.1 - Description de la population	18
5.1.1 - Données démographiques et cliniques.....	18
5.1.2 - Données échographiques standard.....	18
5.1.2.a Ventricule et oreillette gauche.....	18
5.1.2.b Hémodynamique	19
5.2 – Analyse ventriculaire gauche régionale.....	20
5.3 - Analyse de la valve mitrale.....	21
5.4 - La disjonction annulaire mitrale et le bulging	22
5.4.1 – Comparaison entre patients avec et sans DAM	22
5.4.2 – Comparaison entre patients avec et sans « bulging ».....	22
5.5 - Facteurs influençant la fonction systolique ventriculaire gauche	22
5.5.1 – régression linéaire univariée	22
5.5.2 – régression linéaire multivariée.....	24
6 – Discussion	25
6 .1 Remodelage morphologique des cavités gauches	25
6.2 Remodelage fonctionnel du ventricule gauche.....	26
6.3 Rôle de l'interaction myocarde – appareil valvulaire et sous-valvulaire mitral.....	27
6.4 Une cardiomyopathie du PVM ?	28
6.5 Perspectives cliniques	29

6.6 Limites de l'étude	29
7. Conclusion	30
8. Bibliographie.....	31

1 - Remerciements

Aux membres du jury de ma thèse,

Je remercie mon président de Jury, Monsieur le Professeur Jean-Noël TROCHU, pour avoir accepté d'évaluer mon travail. Merci également pour votre enseignement précieux.

Je remercie mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Thierry LETOURNEAU, pour avoir accepté de travailler avec moi, mais surtout pour la qualité de votre enseignement et votre patience tout au long de ma formation d'échographiste. Un tel apprentissage fut un privilège.

Je remercie le Professeur Jean-Michel SERFATY qui me fait l'honneur de participer au jury.

Je remercie le Dr Guillaume LAMIRAULT, pour faire partie du Jury mais surtout pour m'avoir accompagné et soutenu lors des préparatifs du Master. Ta gentillesse, ta disponibilité et ton empathie font que c'est toujours un plaisir de travailler avec toi.

Je remercie le Dr Philippe JAAFAR, pour faire partie du Jury et pour ce semestre au 2^e Nord, qui m'a permis de découvrir ton admirable amour des patients et de la clinique, dont je tacherai de suivre l'exemple.

2 – Abréviations

PVM : prolapsus valvulaire mitral

ETT : échographie transthoracique

AVM : appareil valvulaire mitral

DSM : déplacement systolique minimal

VMA : valve mitrale antérieure

VMP : valve mitrale postérieure

IM : insuffisance mitrale

DEF : déficience fibro-élastique

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

OG : oreillette gauche

PTDVG : pression télédiastolique du ventricule gauche

PTSVG : pression télésystolique du ventricule gauche

CMH : cardiomyopathie hypertrophique

ASVM : Appareil sous valvulaire mitral

DAM : disjonction annulaire mitrale

DTI : doppler tissulaire

SGL : strain global longitudinal

SLR : strain longitudinal régional

NYHA : New-York Heart Association

SIV : septum interventriculaire

PP : paroi postérieure

PSGA : parasternale grand axe

PSPA : parasternale petit axe

DTD : diamètre télédiastolique

DTS diamètre télésystolique

VTD : volume télédiastolique

VTS : volume télésystolique

FR : fraction de raccourcissement

3 - Introduction

3.1 Historique :

Le terme de prolapsus valvulaire mitral (PVM) trouve son origine dans les années 1960. Sa découverte est à relier à la volonté de trouver une explication au souffle télésystolique mitral décrit dès la fin du XIXe siècle et longtemps considéré comme trivial, et au click méso systolique qui lui était parfois associé, dont la nature cardiaque même était initialement remise en cause. Plusieurs travaux de ciné angiographie conduits dans les années 1960 ont permis de supporter l'hypothèse que le souffle systolique était en lien avec une incompetence de la valve mitrale, avec recul du feuillet le plus souvent postérieur au-dessus du plan de l'anneau. L'origine du bruit méso systolique, coïncidant avec le moment où le feuillet se tend au maximum dans la cavité atriale, fut rattachée à la mise en tension des cordages (**figure 1**). Les quelques évaluations anatomiques de l'époque, à l'occasion d'autopsie ou de description per-opératoire, ont fait état chez les patients présentant ces caractéristiques de la présence de volumineux feuillets mitraux et de cordages allongés. C'est en publiant une série de cas de 90 patients présentant ces caractéristiques auscultatoires que Barlow confirme, preuve angiographiques à l'appui, leur origine mitrale et surtout évoque l'existence d'une véritable entité syndromique, associant anomalies auscultatoire, structurelles et mécaniques valvulaire mitrale, et électrocardiographiques(1). C'est à cette même période que Criley attribue à cette cause spécifique d'insuffisance mitrale le terme de PVM(2).

C'est avec l'avènement de l'échocardiographie transthoracique (ETT), que le diagnostic a pu être appréhendé à l'échelle de la population. Il faut toutefois attendre les travaux de Levine (3) sur la morphologie et la mécanique annulaire mitrale pour préciser les modalités de réalisation de l'examen. Longtemps considérée comme une entité plane, l'anneau mitral a en réalité une forme en selle à cheval (le « saddle-shape » anglo-saxon) dont le pommeau est orienté vers l'anneau aortique, et possédant donc 2 sommets antéro-postérieurs. L'utilisation de la coupe 4 cavités, passant par les points d'insertion médio-latéral – les plus bas – peut donc donner l'impression d'un recul des feuillets mitraux, ceux-ci ne faisant que se positionner aux plus hauts points d'insertion de l'anneau (**figure 2**). Cette confusion a donné initialement lieu à de nombreux diagnostics par excès, exagérant la prévalence de cette atteinte. La meilleure résolution des appareils, et surtout l'essor de l'IRM dans les années 2000 va établir les dimensions normales des composants de l'appareil valvulaire mitral (AVM), permettant d'objectiver leurs variations pathologiques (4).

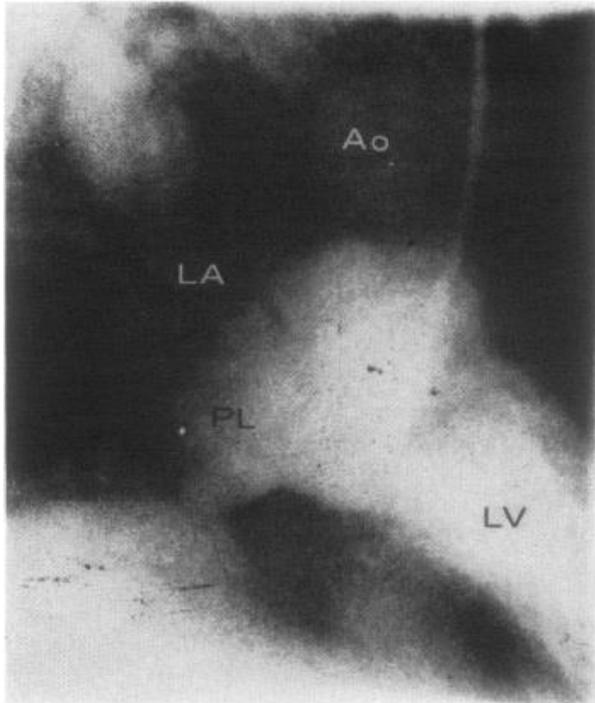


Figure 1. Ventriculogramme en position oblique antérieure Droite. Dilatation du feuillet postérieur (PL). LV : left ventricle, LA : left atrium, Ao : aorte. Barlow 1966

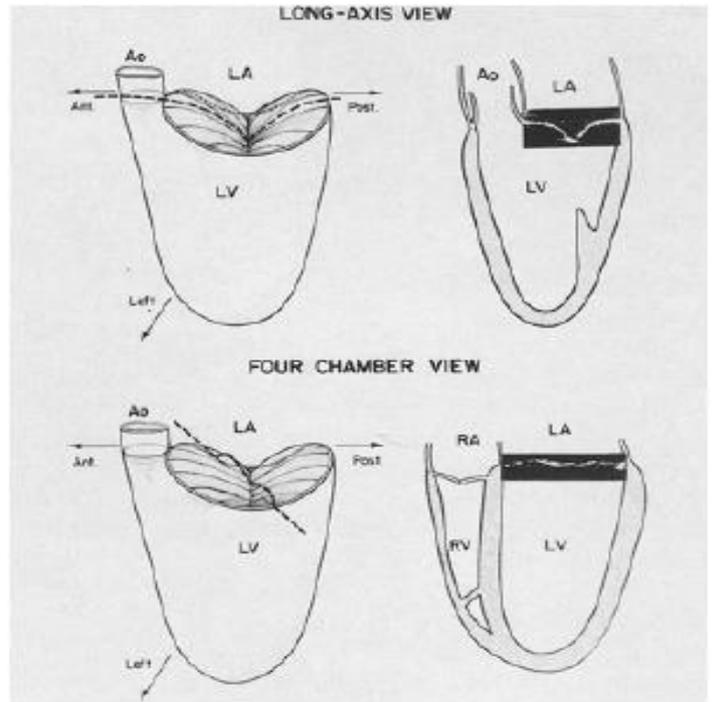


Figure 2. A gauche : représentation des plans de coupe en ETT 2D (lignes en pointillés). Les plus hauts points de l'anneau sont antérieur et postérieur. A droite : image ETT obtenues.

3.2 Définition :

Le 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 (5). L'examen de routine pour le diagnostic est donc l'ETT, en vue para sternale grand axe, celle-ci coupant la valve de façon antéro-postérieure. Lorsque le recul du feuillet n'excède pas 2 millimètre, on parle de *Déplacement Systolique Minimal* (DSM) ou forme prodromale.

Le PVM est le siège de remaniements de l'appareil valvulaire mitral, dont les valeurs normales ont été établies échographie puis confirmées en IRM : La longueur moyenne de la valve mitrale antérieure (VMA) est de 19 +/- 5 mm, celle de la valve mitrale postérieure (VMP) de 10 +/- 3 mm. Le plus grand diamètre de l'anneau mitral est de 36,8 ± 3,9 mm, le plus petit de 22,7 ± 5,4 mm. L'épaisseur des feuillets n'excède pas 3 mm (4).

La description morphologique des composants de l'AVM a permis de définir plusieurs variants phénotypiques : La maladie de Barlow, avec excès de longueur tissulaire et de cordage, et une épaisseur de feuillet supérieure à 5 mm (6) dans sa forme classique, inférieure à 5 mm dans sa forme non classique ou fruste. Plus récemment, Adams et al (7) ont défini un autre type de PVM avec 2 sous catégories : dégénérescence fibro-élastique (en anglais fibroelasty deficiency ou FED) avec des structures fines et fragiles, où le prolapsus est plutôt favorisé par rupture de cordage, et FED + (**figure 3**) où le feuillet prolabant s'épaissit et s'étend.

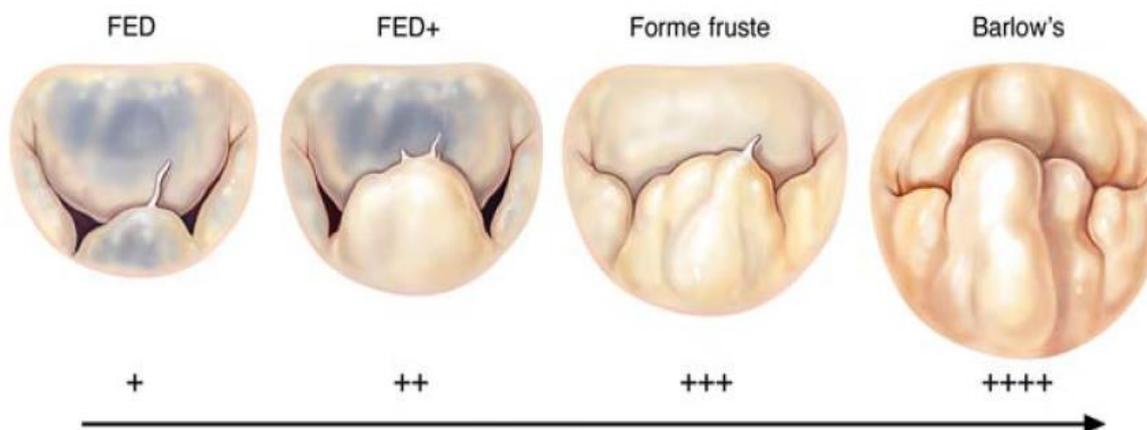


Figure 3. Spectre de la maladie mitrale dégénérative. FED : déficit de collagène avec feuillet transparent. Barlow : excès de tissu myxomateux

3.3 Classification et prévalence :

Le PVM peut être séparé en 2 catégories : le PVM primaire ou non syndromique, et secondaire ou syndromique. Dans ce dernier cas, le PVM survient en présence d'une maladie du tissu conjonctif, comme les syndromes de Marfan, de Loeys-Dietz ou d'Ehlers-Danlos (8-10).

La prévalence du PVM primaire est estimée entre 2 et 3% (6), avec une répartition équilibrée entre les 2 sexes. Des études suggèrent que le prolapsus est limité au feuillet postérieur dans environ 70% des cas, au feuillet antérieur dans 10% des cas et étendu aux 2 feuillets dans 20% des cas (11). Il peut être sporadique, ou familial avec la majorité des données recueillies à ce jour plaidant pour une transmission autosomique dominante de la maladie chez une large proportion d'individus atteints, lui conférant un caractère Mendélien malgré la grande variabilité des caractéristiques cliniques d'un individu à l'autre (12). Bien que la mutation de la Filamine-A ait été identifiée comme cause de PVM liée au chromosome X (13), l'identification de gènes causaux reste largement à établir.

Malgré la prédisposition génétique, le PVM est très rarement retrouvé chez les nouveau-nés (14), et la prévalence reste faible y compris chez les jeunes adultes (15), faisant suggérer qu'il s'agit d'une pathologie s'établissant progressivement et affectant principalement les individus d'âge moyen (6).

3.4 Evolution de la maladie

L'établissement d'une histoire naturelle de la maladie, et le rattachement des diverses complications qui lui sont classiquement associées est particulièrement ardu. La présentation clinique très hétérogène d'un individu à l'autre et une période sans événement pouvant durer plusieurs années voire décennies après le développement d'un prolapsus, expliquent ces difficultés. Le design des études menées, la taille des populations étudiées, le biais que constitue le recrutement de patients avec PVM uniquement symptomatiques sont autant d'explications aux résultats contradictoires ayant pu être avancés.

La complication la plus fréquente est l'insuffisance mitrale (IM), en lien avec un défaut de coaptation des 2 feuillets, par dilatation annulaire et élongation de cordage dans la maladie de Barlow, ou rupture de cordage dans la dégénérescence fibroélastique. Elle correspond au type 2 de la classification de Carpentier avec un défaut d'affrontement des 2 feuillets au-delà du plan de l'anneau. Environ 8% des PVM nécessitent une prise en charge chirurgicale (16). Les autres complications associées au PVM sont l'insuffisance cardiaque, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques, les complications thromboemboliques artérielles périphériques, la fibrillation atriale (FA) et l'endocardite infectieuse (16).

Un travail sur le long terme de la Mayo Clinic (16) a proposé une évaluation pronostique en termes de mortalité et des comorbidités précédemment listées. L'étude a confirmé la grande hétérogénéité d'évolution, avec la nécessité de classer les patients selon un profil à risque établis lors de l'analyse, prenant en compte principalement l'IM modérée à sévère, la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), ainsi que la largeur de l'oreillette gauche (OG), une fibrillation atriale de base, une IM évolutive, l'âge supérieur à 50 ans. Les auteurs décrivent que la moitié des patients, qui présentaient un bas risque, avaient une espérance de vie similaire à celle de la population générale, et un taux d'évènement par an très bas. A contrario, les 20% de patients classés à haut risque présentaient un taux de morbidité et de mortalité excessif.

3.5 Manifestations particulières associées

Avant d'entrer dans les considérations morphologiques et fonctionnelles cardiaque, il convient d'évoquer la symptomatologie rattachée à une partie des porteurs d'un PVM. Regroupé sous l'appellation de syndrome du PVM (17), il s'agit d'un cortège de signes fonctionnels associant asthénie, fatigabilité à l'effort, palpitations, dyspnée, lipothymies et douleurs thoraciques. On observe également des phénomènes d'hypotension orthostatique voire des syncopes. Nombre de ces symptômes sont décrit dès les premières séries de cas publiées sur le PVM (1,18,19). Une perturbation du système nerveux autonome, appuyée par des études retrouvant des taux élevés de catécholamine chez les sujets symptomatiques (20), ou encore d'une dysrégulation du système nerveux autonome (21), sont des explications ayant été avancées

Les résultats de l'étude de la Mayo Clinic mettent en lumière la prépondérance de l'insuffisance mitrale dans le pronostic du PVM. Néanmoins, de nombreux indices laissent à penser qu'indépendamment de cette complication, la présence d'un PVM favoriserait le développement d'une maladie du muscle cardiaque, en particulier ventriculaire gauche.

Une particularité du PVM est l'association dans certains cas – indépendamment de l'IM et d'une altération de la FEVG – de la survenue de trouble du rythme ventriculaire voire de mort subite, pouvant parfois concerner de jeunes patients (22). Malgré la controverse sur la véritable corrélation entre le caractère malin des troubles du rythme et le PVM (23), il est certain que cette pathologie est significativement associée à des phénomènes électriques ventriculaires, le plus remarquable étant le recoupement de leur origine, invariablement rattachée à la chambre de chasse VG, à proximité de l'insertion des muscles papillaires ou au niveau de la paroi postérieure (24,25). La fréquente association à des troubles de la

repolarisation dans le territoire inférieur est également à rapporter. Ces éléments intercèdent en faveur d'un substrat myocardique arythmogène.

En parallèle, plusieurs constatations morphologiques et fonctionnelles ont été rapportées, chez des sujets présentant souvent des éléments du syndrome du PVM, notamment les douleurs thoraciques et les troubles de la repolarisation. Les angiographies réalisées dans les années 1980 rapportent des perturbations de la fonction contractile concernant plus fréquemment certaines régions du VG comme les segments basaux et la paroi latérale (19). On retrouve dans plusieurs cas une variabilité locale de la contraction, dans son intensité comme dans sa temporalité (18,19,26). Le plus représentatif est l'aspect de « pied de ballerine » (« ballerina-foot », **figure 4**) caractérisé par une vigoureuse contraction postéromédiale associée à une convexité antérieure. Il est également rapporté des perturbations hémodynamiques, notamment l'élévation des pressions télédiastoliques du ventricule gauche (PTDVG), la diminution de l'index cardiaque voire son augmentation excessive à l'effort.

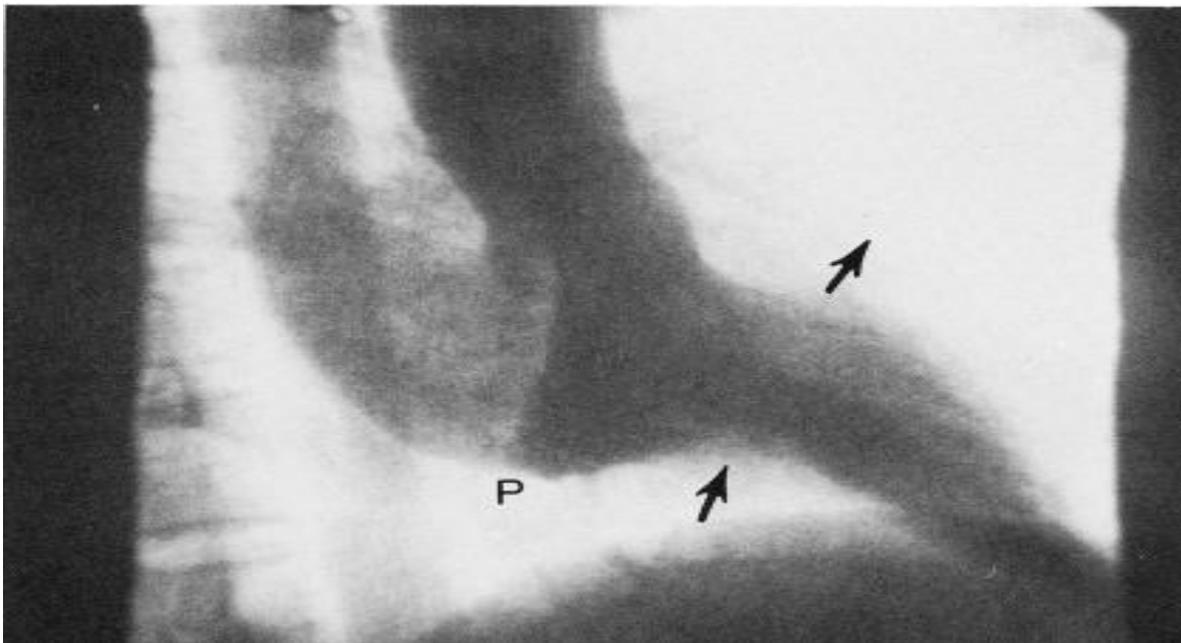


Figure 4. Ventriculogramme gauche en début de diastole. P : prolapsus postérieur. Les flèches indiquent l'indentation inférieure et le renflement antérieur

L'essor de l'imagerie cardiaque a permis de développer l'idée qu'un remodelage survient chez certains patients, notamment la survenue d'une relative hypertrophie comparativement aux sujets sains (27). Zia et al (28) a mis en évidence en IRM chez les patients avec PVM un remodelage basal hypertrophique. Ce remodelage peut dans certains cas extrêmes confiner à une forme localisée de cardiomyopathie hypertrophique (CMH) (29).

Il existe donc une vraie suspicion de modification de la mécanique ventriculaire gauche. A côtés des éléments de recherche concernant une éventuelle composante histologique (30), plusieurs hypothèses mécanistiques ont été mises en avant.

Tout d'abord, le prolapsus crée une 3^e cavité gauche limitée en bas par l'anneau mitral et en haut par le(s) feuillet(s) prolapsant(s), stockant un volume de sang ne servant pas à l'éjection du VG (17).

Ensuite, l'excès de contrainte exercée par le feuillet prolapsant modifie les interactions de la valve avec ses structures adjacentes et l'appareil sous-valvulaire mitral (ASVM).

L'importance de cette interaction a été démontrée dans la mécanique ventriculaire (31,32), et son atteinte pourrait favoriser un remodelage ventriculaire .

Enfin, des série anatomopathologiques datant des années 80 (33) ont montré l'existence d'une disjonction annulaire mitrale (DAM) , hiatus entre l'anneau mitral et le muscle myocardique (**figure 5**). Sa caractérisation en ETT date des années 2000 (34). La DAM est fortement associée à la présence d'un PVM (25,33) et pourrait, en participant à la majoration de la 3^e cavité et en perturbant l'interaction ASVM-myocarde, impacter sur le comportement ventriculaire.

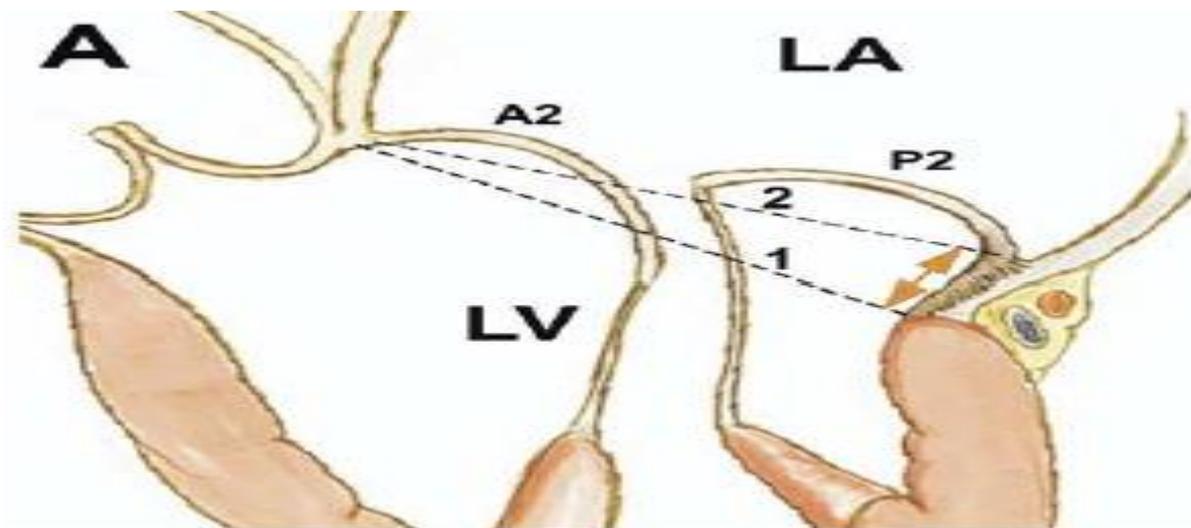


Figure 5. Représentation schématique de la disjonction annulo-mitrale

Néanmoins, la plupart des travaux évoqués ont étudiés les PVM sans tenir compte de la présence ou non d'une insuffisance mitrale, ce qui constitue un facteur confondant majeur. La fuite mitrale est en effet un facteur de surcharge volumétrique, influant directement sur le remodelage cardiaque par mise en place de mécanisme adaptatifs, par dilatation cavitaire ainsi que modification de la contractilité via l'augmentation de la tension pariétale mettant en jeu le mécanisme de Franck-Starling.

Rares sont les études ayant eu pour objet le PVM dans sa forme naïve de toute IM (35). Surtout, il n'y a pas eu à notre connaissance de travail évaluant dans son ensemble les modifications morphologiques et mécaniques, globales et surtout régionales chez de tels sujets, au sein d'une cohorte incluant une large population.

L'ETT donne désormais accès à de nombreux paramètres permettant d'étudier en détail de telles données. Notamment, l'étude de la déformation mécanique régionale est désormais

accessible par le doppler tissulaire (DTI), utilisée couramment pour une analyse plus fine de la fonction diastolique en comparaison aux critères Doppler classique (36), mais surtout par la méthode du « speckle-tracking » (suivi de marqueurs myocardiques) permettant d'évaluer le Strain, c'est-à-dire le degré de déformation des fibres myocardiques. Notamment, la déformation longitudinale, appuyée par des études robustes (37,38), est la première composante altérée dans de nombreuses situations pathologiques. Le strain longitudinal, global (SLG) et régional (SLR), est une technique validée, reproductible et facilement accessible en pratique clinique.

Notre objectif est donc de décrire les caractéristiques morphologiques et fonctionnelles ventriculaire gauche au sein d'une population présentant un PVM isolé, notamment à travers l'analyse du strain longitudinal global systolique. Nous rechercherons ensuite les facteurs influençant la mécanique cardiaque gauche dans cette population, en étudiant principalement les anomalies valvulaires et sous-valvulaires mitrales spécifiques au PVM.

4 - Matériel et méthode

4.1 - Population étudiée :

Le recrutement a eu lieu sur une période allant de Février 2010 à Octobre 2017 au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes.

Les patients avaient plus de 16 ans et présentaient un PVM selon la définition consacrée (excursion du point de coaptation supérieur à 2 mm ; les patients présentant un déplacement systolique minimal compris entre 0 et 2 mm étaient classés dans la catégorie DSM. Ont été exclus tous les patients ayant une affection susceptible d'altérer la mécanique cavitaire cardiaque gauche : cardiopathie ischémique ou non ischémique connue, valvulopathie aortique modérée à sévère, rétrécissement mitral, insuffisance mitrale de grade $\geq 1/4$, antécédant de chirurgie cardiaque, ainsi que l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité (IMC ≥ 30 kg/min). De plus les patients devaient tous être en stade I de la New York Heart Association (NYHA).

Les témoins étaient recrutés dans le cadre d'une enquête familiale en tant qu'apparentés sains à des patients porteurs de PVM. Les mêmes critères d'exclusion cliniques étaient appliqués.

Chaque sujet bénéficiait d'un examen clinique avec recueil des antécédents, des signes fonctionnels et une évaluation clinique, un électrocardiogramme 12 dérivation de repos, et examen échocardiographique et aortique de repos. Tous les sujets ont signé un consentement dans le cadre du projet sur le PVM du PHRC 2010, validé par la CPP Ouest IV et la CNIL.

4.2 – Réalisation de l'étude

4.2.1 - Données cliniques :

Les données cliniques étaient issues de la base de données « Integralis », et regroupaient l'âge, le sexe, l'IMC, les antécédents personnels et familiaux, la pression artérielle, la fréquence cardiaque. L'électrocardiogramme était interprété par un investigateur unique.

4.2.2 - Données échographiques :

Les images ont été acquises en ETT sur Vivid E9 (General Electric Medical System Horten, Norway) avec analyse bidimensionnelle par 3 opérateurs, puis stockées, interprétées et analysées sur le logiciel Echopac (General Electric Healthcare).

Toutes les mesures et les calculs de volume ont été réalisés selon les recommandations de la société américaine d'échographie cardiaque (39).

Acquisition des valeurs de Strain :

Les valeurs de SLG ont été mesurées sur coupe 2, 3 et 4 cavités après optimisation de la cadence image (50 Hz) et ajustement de la profondeur de champs (40). L'acquisition de la zone d'intérêt (ROI) était faite de manière semi-automatique et analysée par l'algorithme de l'appareil, puis réajustée manuellement en post-analyse immédiate au cas où le « tracking » de la déformation myocardique n'apparaissait pas optimal.

Analyse des constituants de l'appareil valvulaire et sous-valvulaire mitral :

En coupe PSGA :

- recul maximal des segments d'un ou des 2 feuillets mitraux par rapport à la perpendiculaire du plan de l'anneau, définissant le PVM si ≥ 2 mm, le MSD si compris entre 0 et 2 mm, ou normal si en avant du plan de l'anneau, et surface sous l'anneau mitral (également appelée surface de ballonnisation dans le cadre d'un prolapsus) (**figure 6**).



Figure 6 : Mesure de la surface de ballonnisation et du recul de la valve postérieure

- recul du point de coaptation en systole, de la taille de l'anneau mitral en systole et en diastole, de la longueur des valves mitrales antérieures (VMA) et postérieure (VMP) en diastole et de l'épaisseur des feuillets mitraux, à la base, au milieu et au sommet des feuillets (ainsi qu'aux trois-quarts de la longueur pour le feuillet antérieur) en diastole

- Mesure d'une éventuelle DAM, correspondant à la distance entre l'anneau mitral postérieur et la base du segment myocardique inférolatérobasal et d'un éventuel « bulging » postérieur, apprécié visuellement comme étant un renflement excessif du segment inferolaterobasal en systole (**figure 7**).



Figure 7. A gauche DAM mesurée entre l'anneau postérieur et la base VG. A droite renflement excessif de la paroi postérieure.

En coupe PSGA modifiée, mesure des cordages en systole, depuis l'extrémité du pilier jusqu'au corps de la valve (**figure 8**).



Figure 8. Mesure des cordages commissuraux antérieurs

En coupe 2 cavités

- mesure en diastole et en systole de la distance entre le plan de l'anneau mitral et d'une part l'extrémité (tip) de chaque pilier mitral, d'autre part de l'apex VG (grand axe), sur un plan de coupe dégageant les 2 piliers (**figure 9**).

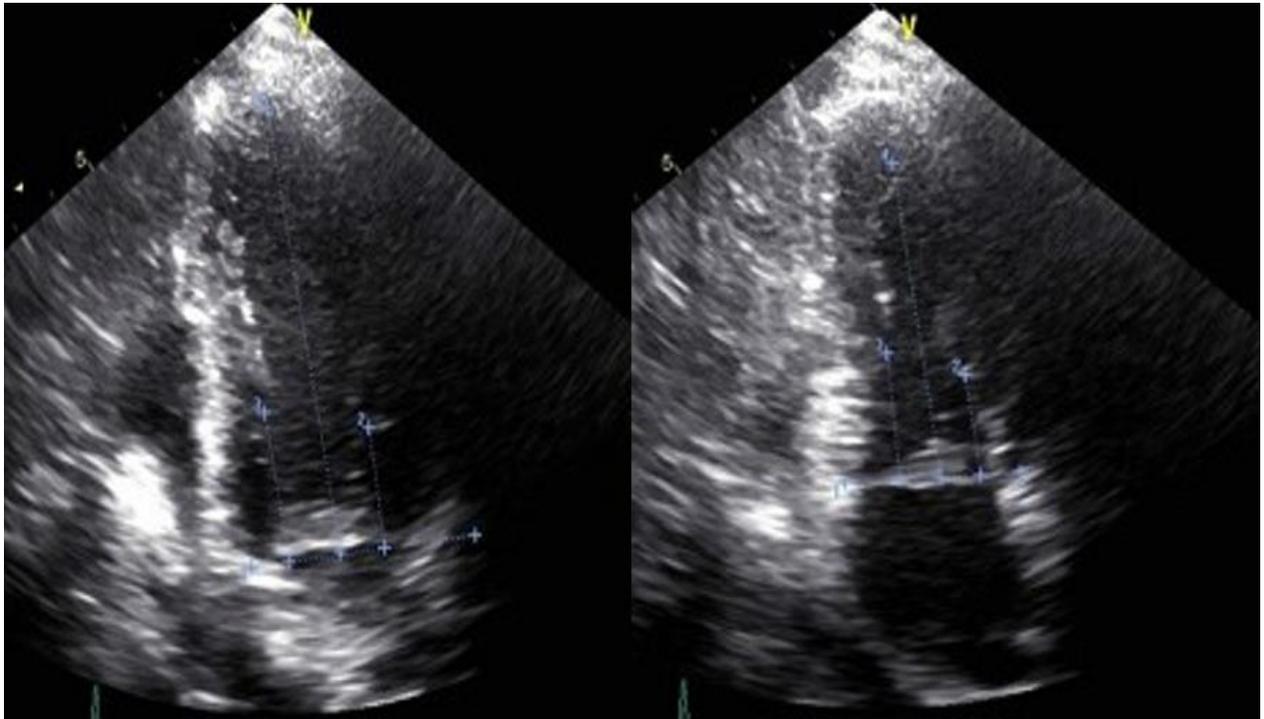


Figure 9. A gauche mesure de la distance entre l'extrémité des piliers (tip) et la pointe VG avec l'anneau mitral, en diastole. A droite, même principe, en systole

Traitement des données post-recueil :

Le calcul de la masse VG selon la méthode de l'American Society of Echography (ASE) (41) était fait avec les valeurs d'épaisseur de la paroi postérieure (PP), du septum interventriculaire (SIV) et le diamètre télédiastolique VG (DTDVG) obtenu à partir de la coupe PSGA en mode TM.

La fraction de raccourcissement de l'anneau mitral était calculée à partir des valeurs de taille de l'anneau en diastole et en systole par la formule :

$$FR = \frac{\text{taille anneau en diastole} - \text{taille anneau en systole}}{\text{taille anneau en diastole}}$$

4-3 Analyse statistique :

Une comparaison est réalisée pour chaque variable entre les groupes PVM, MSD et témoin, afin de mettre en évidence une différence morphologique et/ ou fonctionnelle vis-à-vis des cavités cardiaques gauches.

- Les 3 groupes étaient comparés globalement par le test d'ANOVA
- Variables quantitatives rapportées par calcul de la moyenne et de la déviation standard, comparées par le test de Student
- Variables qualitatives rapportées par pourcentage de la population étudiée, comparées par le test du χ^2
- *Critère de jugement principal :*

Différence de GLS entre les groupes témoin, MSD et PVM

- Les coefficients de corrélation en analyse univariée ont été obtenus par régression linéaire. L'association entre le SGL et les anomalies valvulaires et sous-valvulaires a été obtenue par un modèle de régression linéaire multivariée. Les données ont été analysées avec le logiciel SPSS
- Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative

5 – Résultats

5.1 - Description de la population

5.1.1 - Données démographiques et cliniques (tableau 1)

Entre Avril 2010 et Janvier 2018, 122 patients présentant un PVM avec IM n'excédant pas le grade 1, 91 avec un MSD et 229 apparentés sains ont été inclus au centre hospitalier universitaire de Nantes. Aucune différence significative n'a été retrouvée en termes d'âge, de sexe, de surface corporelle. Par rapport aux témoins et DSM, les patients du groupe PVM avaient un IMC plus bas (22.5 ± 0.26 contre 23.4 ± 0.18 et 23.1 ± 0.34 kg/m², $p < 0,05$).

	Témoins (n= 229)	MSD (n= 71)	PVM (n = 122)	p-value
Données cliniques				
Age, ans	41 ± 14	42 ± 16	43 ± 15	0,48
Homme, n (%)	104 (45)	23 (33)	56 (46)	0,12
IMC, kg/m ²	23.4 ± 2,8	23.1 ± 2,8	22.5 ± 2,8 *	0,02
SC, m ²	1.77 ± 0.2	1.75 ± 0.2	1.76 ± 0.2	0,73
Fc, bpm	70 ± 12	68 ± 11	67 ± 11	0,14
PAs, mmHg	126 ± 15	130 ± 18	125 ± 15 †	0,08
Facteurs de risque cardio-vasculaire				
Dyslipidémie, n (%)	12 (5,2)	7 (10)	17 (14) *	0,02
Tabagisme, n (%)	70 (30)	17 (24)	33 (27)	0,51

* p < 0,05 vs témoin ; † p < 0,05 vs MSD

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et démographiques

IMC : index de masse corporelle ; SC : Surface corporelle ; Fc : fréquence cardiaque ; PAs : pression artérielle systolique

5.1.2 - Données échographiques standard (tableau 2)

5.1.2.a Ventricule et oreillette gauche

Il n'y a pas de différence significative en termes de dimension ventriculaire gauche entre les groupes témoin, DSM et PVM (Volume télédiastolique VG indexé (VTDVGI) $57,9 \pm 13,5$ vs $60,2 \pm 15,5$ vs $59,1 \pm 15$ ml/m² ; Volume télésystolique VG indexé (VTSVGI) $22,2 \pm 6,8$ vs $22,2 \pm 6,1$ vs $21,6 \pm 7$ ml/m²). En revanche, le volume indexé de l'oreillette gauche (OG) est significativement plus élevé dans le groupe PVM par rapport aux témoins ($33,9 \pm 7,7$ vs $31,8 \pm 7\%$, $p < 0,05$).

L'épaississement systolique de la paroi postérieure est plus important chez les PVM comparé aux témoins ($70,9 \pm 29$ vs $63,2 \pm 30\%$; $p < 0,05$). Il n'y a pas de différence significative au niveau du SIV. La masse VG indexée est comparable entre les 3 groupes (témoins : $75,8 \pm 17$ vs MSD : $72,4 \pm 17,7$ vs PVM : $78 \pm 20,3$ g/m²).

Comme illustré dans la **figure 10**, il y a une augmentation significative des indices de contractilité dans le groupe PVM comparativement aux témoins, tandis que le groupe DSM présente des valeurs intermédiaires (FEVG : témoins $62,3 \pm 5,4\%$ vs PVM $63,9 \pm 5,6\%$; $p < 0,05$, MSD $63,4 \pm 5,5\%$) (SGL témoins $-20,1 \pm 2,5\%$ vs PVM $-21,3 \pm 2,2\%$; $p < 0,05$; DSM $-20,7 \pm 2,3\%$).

29 patients (23,8%) ont un bulging dans le groupe PVM, aucun dans les 2 autres groupes.

5.1.2.b Hémodynamique

Le volume d'éjection systolique (VES) indexé évalué par méthode Doppler est plus élevé dans le groupe PVM par rapport aux témoins ($42,8 \pm 7,8$ vs $40,7 \pm 7,6$ ml/m² ; $p = 0,015$) avec là encore une valeur intermédiaire dans le groupe DSM ($41,7 \pm 7,6$ ml/m²).

Le rapport E/A et les pressions artérielles pulmonaire systolique sont comparables entre les 3 groupes alors que le rapport E/E' moyen est augmenté dans le groupe PVM par rapport aux témoins et DSM ($6.8 \pm 2,1$ vs $6.3 \pm 1,9$ et 6.9 ± 2.3 ; $p < 0,05$).

	Témoins (n = 229)	MSD (n = 71)	PVM (n = 122)	p-value
Ventricule gauche				
SIV (d), mm	8,2 ± 1,6	8 ± 1,4	8,2 ± 1,8	0,65
PP (d), mm	7,6 ± 1,4	7,5 ± 1,1	7,7 ± 1,4	0,65
SIV (s), mm	10,6 ± 2,2	10,4 ± 2,1	10,9 ± 2,6	0,36
PP (s), mm	12,3 ± 2	12,6 ± 2	13,1 ± 2,5 *	0,02
Epaississement SIV, %	31.1 ± 22	30.5 ± 21	32.2 ± 24	0,89
Epaississement PP, %	63.2 ± 30	70.7 ± 26	70.9 ± 29 *	0,047
Masse VGi, g/m ²	75,8 ± 17,7	72,4 ± 17,2	78 ± 20,3	0,13
VTDVGi, ml/m ²	57.9 ± 13,5	60.2 ± 15,5	59.1 ± 14,9	0,43
VTSVGi, ml/m ²	22,2 ± 6,1	22.2 ± 6,8	21,6 ± 7	0,81
FEVG, %	62.3 ± 5,4	63.4 ± 5,5	63.9 ± 5,6 *	0,01
SGL, %	-20.1 ± 2,5	-20.7 ± 2,3	-21.3 ± 2,2 *	< 0.0001
Bulging, n (%)	0	0	22 (47)	
Oreillette gauche				
Vol OG, ml/m ²	31.8 ± 7	32.9 ± 7,7	33.9 ± 7,7 *	0.004
Hémodynamique				
E/A	1.4 ± 0.5	1.5 ± 0.5	1.5 ± 0.6	0,28
E/E' moyen	6.3 ± 1,9	6.9 ± 2,3	6.8 ± 2,1 *	0,04
VES indexé, ml/m ²	40,7 ± 7,6	41,8 ± 7,6	42,8 ± 7,8 *	0,049
PAPs, mmHg	25 ± 3,6	24 ± 0.51	25 ± 0.39	0,77
Cavités droites				
Anneau tricuspide, mm	32,1 ± 4	32.3 ± 4,6	31,7 ± 5,3	0,76
Volume OD, ml/m ²	24 ± 9	24 ± 6	28 ± 10	0,05
TAPSE, mm	23 ± 3	23 ± 4	23 ± 4	0,51
Onde S tricuspide, m/s	13.7 ± 2,1	13.8 ± 1,9	13.9 ± 2	0,53

* $p < 0,05$ vs témoin ; † $p < 0,05$ vs MSD

Tableau 2 : Caractéristiques échographiques

DTDVGi : diamètre télésystolique ventriculaire gauche indexé, DTSVGi : diamètre télésystolique ventriculaire gauche indexé, SIV : septum inter-ventriculaire, PP : paroi postérieure ; d : diastole ; s : systole ; FEVG : fraction ejection ventriculaire gauche ; SGL : strain global longitudinal ; VTDVGi : volume télésystolique ventriculaire gauche indexé, VTSVGi : volume télésystolique ventriculaire gauche indexé ; AL : antérolatéral ; PM : posteromédian ; VES : volume d'éjection systolique ; OD : oreillette droite, PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique

5.2 – Analyse ventriculaire gauche régionale (tableau 3)

Le strain longitudinal est significativement augmenté dans les 3 plans de coupe apicale dans le groupe PVM par rapport aux témoins, particulièrement dans la coupe 3 cavité où il y a également une différence significative par rapport aux MSD vs témoin $-20 \pm 2,5$ vs MSD $-20,7 \pm 2,9$ vs PVM $-21,5 \pm 2,6\%$; $p < 0,0001$).

Dans le groupe PVM par rapport aux témoins, le strain longitudinal est significativement augmenté dans l'ensemble des parois antérieure, latérale et postérieure. C'est particulièrement le cas pour les segments basal postérieur ($-20 \pm 8,1$ vs $-16,5 \pm 7,2\%$; $p < 0,001$), postéro-médian ($-21,9 \pm 3,9$ vs $-19,2 \pm 3,8\%$; $p < 0,0001$) et surtout pour les segments basal latéral (témoin $-16,6 \pm 6,1$ vs DSM $-17,7 \pm 7,9$ vs PVM $-20,7 \pm 5,6\%$; $p < 0,0001$), et latéral médian (témoin $-18,5 \pm 3,8$ vs DSM $-22,2 \pm 5,8$ vs PVM $-21,6 \pm 4\%$; $p < 0,0001$) où il y a également une différence significative avec les DSM.

	Témoin (n = 229)	MSD (n = 71)	PVM (n = 122)	p-value
SGL, %	$-20,15 \pm 2$	$-20,74 \pm 2,3$	$-21,34 \pm 2,2 *$	< 0.0001
AFI 3C, %	$-20 \pm 2,5$	$-20,7 \pm 2,9$	$-21,5 \pm 2,6 *†$	< 0.0001
AFI 4C, %	$-19,7 \pm 2,33$	$-20,3 \pm 2,5$	$-20,9 \pm 2,6 *$	0,0003
AFI 2 C, %	$-20,8 \pm 2,5$	$-21,2 \pm 2,8$	$-21,6 \pm 2,5 *$	0,024
Septum basal, %	$-15,4 \pm 2,9$	$-15,3 \pm 3,6$	$-15,3 \pm 3,3$	0,98
Septum médian, %	$-20 \pm 2,6$	$-19,9 \pm 2,8$	$-20 \pm 2,7$	0,91
Septum apical, %	-25 ± 5	$-25,6 \pm 3,9$	$-25,8 \pm 4,2$	0,24
Latéral apical, %	$-22,6 \pm 4,3$	$-23 \pm 4,3$	$-24,1 \pm 4 *$	0,016
Latéral médian, %	$-18,5 \pm 3,8$	$-19,5 \pm 3,8$	$-21,6 \pm 4*†$	< 0.0001
Latéral basal, %	$-16,7 \pm 6,1$	$-17,7 \pm 7,9$	$-20,7 \pm 5,6*†$	< 0.0001
Inférieur basal, %	$-19,5 \pm 4,2$	$-19,6 \pm 3,6$	$-20,7 \pm 3,4*$	0,02
Inférieur médian, %	$-21,8 \pm 3,2$	$-22,1 \pm 3,2$	$-22,7 \pm 3*$	0,05
Inférieur apical, %	$-24,6 \pm 3,7$	$-24,8 \pm 4,6$	$-26,1 \pm 4,2 *$	0,005
Antérieur apical, %	$-22,4 \pm 7,3$	$-22,9 \pm 5,7$	$-23,7 \pm 4,4*$	0,05
Antérieur médian, %	$-19,5 \pm 3,8$	$-20,23 \pm 4$	$-20,5 \pm 3,6*$	0,05
Antérieur basal, %	$-18,3 \pm 4$	$-19,2 \pm 4,5$	$-19,3 \pm 4,5$	0,055
Postéro-basal, %	$-16,5 \pm 7,2$	$-18,8 \pm 6,9$	$-20 \pm 8,1*$	< 0,001
Postéro-médian, %	$-19,2 \pm 3,8$	$-20,8 \pm 3,3*$	$-21,9 \pm 3,9*$	< 0.0001
Antéro-septal médian, %	$-21,2 \pm 3,4$	$-21,3 \pm 3,2$	$-21,6 \pm 3,11$	0,6
Antéro-septal basal, %	$-17,2 \pm 3,5$	$-16,7 \pm 3,3$	$-17,3 \pm 3,5$	0,5
Apex, %	$-23,6 \pm 4,5$	$-23,8 \pm 5,1$	$-25 \pm 3,6 *$	0,43

* $p < 0,05$ vs témoin ; † $p < 0,05$ vs MSD

Tableau 3 : Analyse régionale de la déformation myocardique

5.3 - Analyse de la valve mitrale (tableau 4)

Dans le groupe PVM, 117 (95,6%) sujets ont un PVM postérieur, 46 (37,7%) un PVM antérieur, et 41 (33,6%) un PVM bivalvulaire. Chez les PVM et les DSM, respectivement, le recul moyen de la valve antérieure est de $-1,23 \pm 2,5$ mm et de $0,74 \pm 1,5$ mm, celui de la valve postérieure de $-4,31 \pm 2,3$ mm et $-1,19 \pm 0,5$ mm. La surface sous l'anneau dans le groupe PVM est de $-0,63 \pm 0,77$ cm² contre $+0,69 \pm 0,37$ cm² dans le groupe témoin et $+0,06 \pm 0,2$ cm² dans le groupe DSM ($p < 0,05$).

L'anneau mitral est dilaté dans le groupe PVM, en diastole mais surtout en systole où le diamètre est plus important que chez les témoins mais également que dans le groupe DSM (témoin $29,7 \pm 3,6$ vs DSM $30,5 \pm 4$ vs PVM $32,5 \pm 4$ mm ; $P < 0,0001$) avec une fraction de raccourcissement significativement abaissée (témoin 6 ± 10 vs MSD 5 ± 6 vs PVM 1 ± 12 % ; $p < 0,001$). Au sein du groupe PVM, 47 patients (38,5%) présentent une DAM, dont la taille moyenne est de $5,3 \pm 1,7$ mm. Il n'y en a aucun parmi les témoins et MSD.

La longueur moyenne des cordages postérieurs (témoin $22,8 \pm 4$ vs MSD $24,3 \pm 5$ vs PVM $25,3 \pm 5$ mm ; $p < 0,0001$) et antérieurs (témoin $21,1 \pm 4$ vs MSD $22,3 \pm 4$ vs PVM $24,2 \pm 5$ mm ; $p < 0,0001$) est plus importante dans le groupe PVM. Les piliers sont plus éloignés de l'anneau dans les groupes PVM et MSD par rapport au groupe témoin (antérolatéral $27,3 \pm 5,6$ vs $25,7 \pm 4,7$ mm ; postéromédian $29,2 \pm 5,6$ vs $27,6 \pm 5,3$ mm ; $p < 0,05$).

	Témoins (n=229)	MSD (n=71)	PVM (n = 122)	p-value
Appareil valvulaire				
Prolapsus ant, n (%)	-	-	46 (37,7)	
Prolapsus post, n (%)	-	-	117 (95,6)	
Prolapsus bivalve, n (%)	-	-	41 (33,6)	
Position VMA, mm	$2,7 \pm 1,5$	$0,74 \pm 1,5$ *	$-1,23 \pm 2,5$ * †	< 0,0001
Position VMP, mm	$2,7 \pm 1,5$	$-1,19 \pm 0,5$ *	$-4,31 \pm 2,3$ * †	< 0,0001
Surface sous l'anneau, cm ²	$0,69 \pm 0,37$	$0,06 \pm 0,2$ *	$-0,63 \pm 0,77$ * †	< 0,0001
Anneau mitral (d), mm	$31,4 \pm 4$	$32,1 \pm 3$ *	$32,7 \pm 4$ *	0,01
Anneau mitral (s), mm	$29,7 \pm 3,6$	$30,5 \pm 4$	$32,5 \pm 4$ * †	< 0,0001
FR anneau mitral, %	6 ± 10	5 ± 6	1 ± 12 * †	0,0003
DAM, n (%)	-	-	47 (38,5)	
DAM, mm	-	-	$5,3 \pm 1,7$	
Appareil sous-valvulaire				
Lg moyenne cordage post, mm	$22,8 \pm 4$	$24,3 \pm 5$ *	$25,3 \pm 5$ *	< 0,0001
Lg moyenne cordage ant, mm	$21,1 \pm 4$	$22,3 \pm 4$ *	$24,2 \pm 5$ * †	< 0,0001
Position pilier AL (d), mm	$27,4 \pm 5,6$	$28 \pm 6,3$	$29 \pm 5,6$ *	0,05
Position pilier PM (d), mm	$25,7 \pm 4,7$	$26,3 \pm 5,3$	$27 \pm 5,6$ *	0,04
Position pilier AL (s), mm	$22,3 \pm 4,1$	$24,4 \pm 4,8$ †	$23 \pm 5,1$	0,09
Position pilier PM (s), mm	$23,6 \pm 4,6$	$25 \pm 4,6$	$24,3 \pm 4,9$	0,23

* $p < 0,05$ vs témoin ; † $p < 0,05$ vs MSD

Tableau 4 : Analyse de la valve mitrale et de l'appareil sous valvulaire

VMA = valve mitrale antérieure, VMP = valve mitrale postérieure, AP : anteropostérieur ; FR = fraction de raccourcissement, DAM = disjonction annulaire mitrale, d = diastole, s = systole, lg = longueur AL : antéro-latéral ; PM : postéro-médian

5.4 - La disjonction annulaire mitrale et le bulging

5.4.1 – Comparaison entre patients avec et sans DAM

Les patients avec DAM ont un prolapsus plus marqué (surface de ballonnisation $-1,02 \pm 1$ vs $-0,39 \pm 0,5$ cm² ; $p < 0,0001$) et un anneau mitral plus dilaté en systole ($33,8 \pm 3,2$ vs $31,7 \pm 4,4$; $p = 0,006$). Il n'y a pas de différence significative sur le plan des données cliniques et du remodelage morphologique et fonctionnel, bien qu'on note une tendance à l'augmentation du SGL dans le groupe DAM ($21,8 \pm 0,39$ vs $21,00 \pm 0,23\%$; $p = 0,07$). Il y a significativement plus de bulging dans le groupe avec DAM (22 soit 47% vs 7 soit 9% ; $p < 0,0001$).

5.4.2 – Comparaison entre patients avec et sans « bulging »

Les patients PVM avec un « bulging » ont une fraction de raccourcissement (FR) de la paroi postérieure plus importante ($84,1 \pm 26$ vs $65,6 \pm 28$; $p < 0,05$) ainsi qu'une FEVG ($65,9 \pm 5,9$ vs $63,3 \pm 5,45\%$; $p < 0,05$) et un SGL ($22,5 \pm 2,6$ vs $21 \pm 1,95\%$; $p < 0,05$) significativement augmentés. Le strain longitudinal est particulièrement augmenté dans le segment postéro-médian ($-24 \pm 3,9$ vs $-21,2 \pm 3,7\%$; $p < 0,05$). Les patients avec bulging ont un prolapsus plus marqué (surface sous l'anneau mitral $-1,19 \pm 1,19$ vs $-0,46 \pm 0,47$ cm² ; $p < 0,0001$) et il y a significativement plus de DAM (22 (76%) vs 25 (27%) ; $p < 0,0001$).

5.5 - Facteurs influençant la fonction systolique ventriculaire gauche

5.5.1 – régression linéaire univariée (tableau 5)

Tous les paramètres impliqués dans le recul de la valve sont corrélés avec une augmentation des paramètres de contraction. Notamment la surface sous la valve qui est la mesure reflétant le mieux l'importance du prolapsus dans notre étude (SLG : $r = 0,26$, $p < 0,001$; FEVG : $r = -0,13$, $p = 0,0008$). C'est également le cas pour l'augmentation basale du strain (SL basal latéral : $r = 0,26$, $p < 0,001$). La DAM également est corrélée au strain longitudinal global ($r = -0,18$; $p < 0,00$ et local (SL basal latéral : $r = -0,18$; $p < 0,001$). La présence d'un recul du feuillet (DSM ou PVM) influe modérément sur l'importance du VES ($r = -0,1$; $p = 0,034$). Enfin, il existe un lien entre le SL basal postérieur et l'épaississement systolique postérieur ($r = -0,13$; $p = 0,045$).

En revanche, le volume ventriculaire gauche est inversement corrélé aux indices fonctionnels, notamment le VTDVG indexé (SLG : $r = 0,21$, $p < 0,001$; FEVG : $r = -0,11$, $p = 0,002$; VES indexé : $r = 0,17$, $p < 0,001$), faisant supposer qu'un volume plus petit entraîne une contraction plus importante.

	SLG		FEVG		VES indexé doppler		SL basal antérieur		SL basal postérieur		SL basal latéral	
	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P
DSM ou PVM	-0,22	<0,001	0,12	0,01	0,10	0,034	-0,13	0,012	-0,19	<0,001	-0,19	<0,001
Position VMA	0,22	<0,001	-0,11	0,003	NS	NS	0,11	0,027	0,16	0,002	0,20	<0,001
Position VMP	0,21	<0,001	-0,12	0,015	-0,10	0,04	0,11	0,028	0,19	<0,001	0,26	<0,001
Surface sous la valve	0,26	<0,001	-0,13	0,0008	NS	NS	0,11	0,041	0,19	<0,001	0,26	<0,001
DAM	-0,18	<0,001	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,18	<0,001
VTDBG BP	0,21	<0,001	-0,11	0,002	0,17	<0,001	NS	NS	NS	NS	NS	NS
VTSVG BP	0,32	<0,001	-0,58	<0,001	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
SIV (d)	NS	NS	NS	NS	0,21	0,004	NS	NS	NS	NS	NS	NS
PP (d)	NS	NS	0,15	0,045	0,22	0,003	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Masse VG	0,13	0,009	NS	NS	0,025	<0,001	NS	NS	NS	NS	NS	NS
SIV (s)	NS	NS	NS	NS	0,27	<0,001	NS	NS	NS	NS	NS	NS
PP (s)	NS	NS	0,16	0,006	0,27	<0,001	NS	NS	-0,16	0,011	NS	NS
FR SIV	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,14	0,22	NS	NS
FR PP	NS	NS	0,14	0,017	NS	NS	NS	NS	-0,13	0,045	NS	NS

Tableau 5. Régression linéaire univariée

SLG : strain longitudinal global, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, VES : volume d'éjection systolique, VMA : valve mitrale antérieure, VMP : valve mitrale postérieure, BP : biplan

5.5.2 – régression linéaire multivariée

En incluant l'ensemble des paramètres, l'analyse multivariée des facteurs pouvant influencer le SLG, effectuée pas à pas, retrouve plusieurs déterminants ($r = 0,51$, $p < 0,0001$) : le sexe masculin ($\beta = 0,15$, $p = 0,002$), la FEVG ($\beta = -0,34$, $p < 0,0001$), la surface sous l'anneau ($\beta = 0,19$, $p < 0,0001$), la longueur moyenne des cordages postérieurs ($\beta = 0,11$, $p = 0,029$) et la présence d'un bulging ($\beta = -0,10$, $p = 0,043$).

L'analyse multivariée concentrée sur les paramètres de la valve mitrale retrouve comme déterminant du SLG ($r = 0,34$, $p < 0,0001$) : la surface de ballonisation ($\beta = 0,24$; $p < 0,0001$), la longueur moyenne du cordage postérieur ($\beta = 0,18$; $p < 0,0001$) et la présence d'un bulging ($\beta = -0,14$; $p = 0,008$). Les autres paramètres témoignant de l'importance du prolapsus sont effacés par effet de colinéarité.

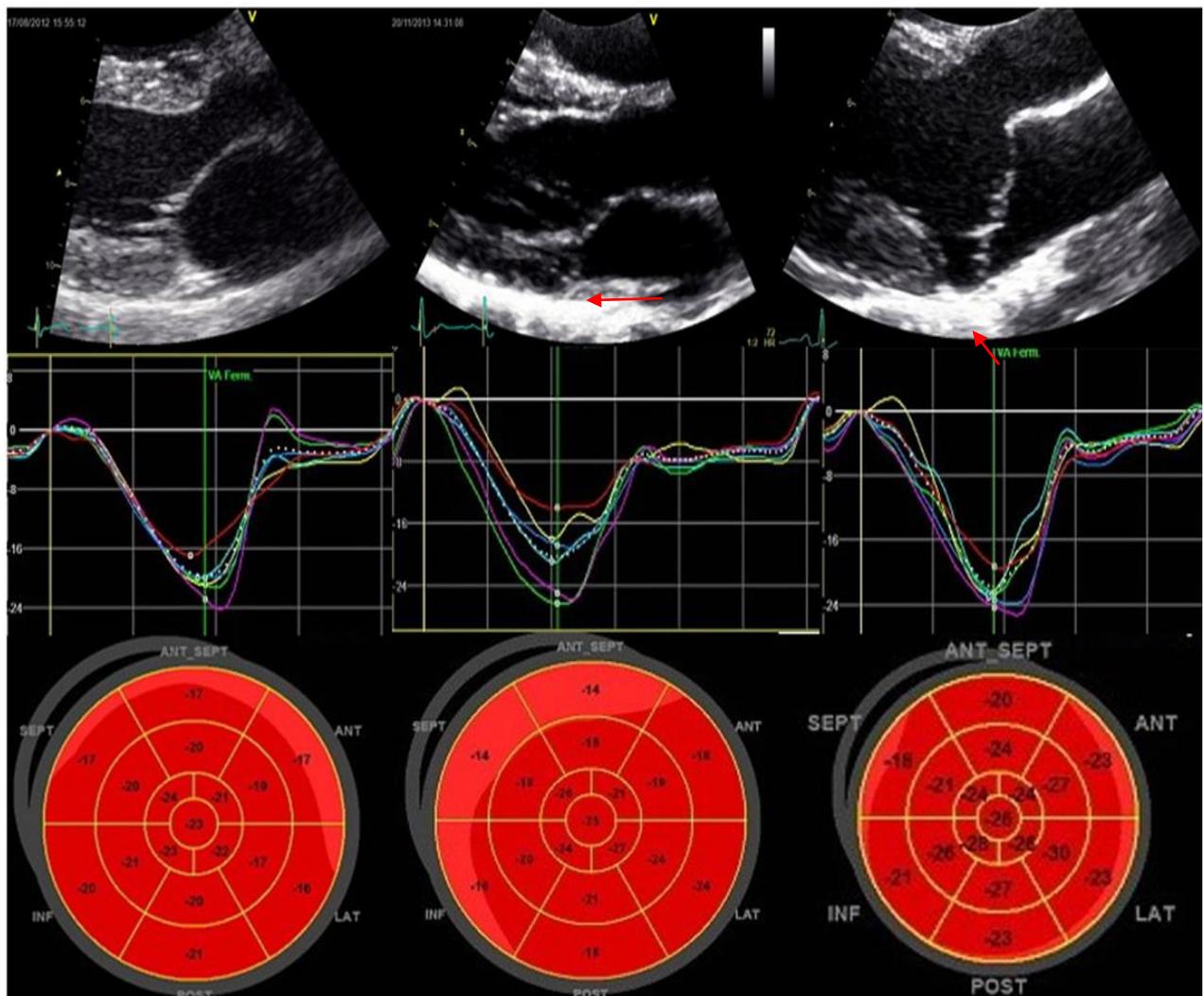


Figure n° 10. De gauche à droite, patient témoin, MSD et PVM. Ligne du haut : coupe PSGA en systole. Les feuillets du témoin se ferment en avant du plan de l'anneau. Le patient MSD présente une discrète ballonisation du feuillet postérieur (flèche). Le patient PVM présente un recul important des 2 feuillets, accentués par la présence d'une DAM (flèche). Ligne du milieu : déformation segmentaire pendant le cycle cardiaque. Valeurs plus hétérogènes chez les MSD et PVM. Ligne du bas : Bull's eye. Valeurs plus importantes chez les PVM.

6 – Discussion

A notre connaissance, notre travail constitue l'une des premières études en échocardiographie proposant une analyse complète de la mécanique ventriculaire gauche, incluant l'étude de la déformation régionale myocardique par mesure du strain longitudinal, au sein d'une population de patients avec un PVM isolé sans insuffisance mitrale associée. Notre cohorte de 122 sujets avec PVM, auxquels viennent s'ajouter 71 individus avec un DSM pour 229 témoins, est la plus importante à ce jour concernant ce profil de patients. Un précédent travail publié par Malev en 2015 (35) proposait déjà cette démarche, avec toutefois une cohorte de moindre amplitude, étudiant une cinquantaine de sujets avec PVM.

L'intérêt principal de ce travail est qu'il se focalise sur des cas de PVM isolés. La plupart des travaux précédents incluent des sujets avec IM, ce qui constitue un biais important dans le cadre d'une étude sur la contractilité et le remodelage myocardique, par la surcharge volumétrique qu'elle induit, aboutissant à une dilatation cavitaire et une modification de la contractilité via le mécanisme décrit par Franck-Starling (42). Une sélection de sujets ne présentant pas de fuite excédant le grade 1 sur 4 apparaît donc indispensable pour évaluer les modifications induites par le PVM. C'est dans ce même ordre d'idée que la sélection des patients a été relativement stricte en matière d'antécédents, excluant même les patients diabétique ou hypertendus. L'intégration de sujets avec DSM, constituant une forme de PVM *a minima*, permet d'établir en outre s'il existe un continuum dans les anomalies constatées.

6.1 Remodelage morphologique des cavités gauches

Notre travail n'a pas mis en évidence de différence significative en termes de dilatation du ventricule gauche, que ce soit en diamètre ou en volume intracavitaire gauche. Ces résultats entrent à première vue en contradiction avec les précédents travaux effectués sur ce sujet, notamment le travail de Yiginer (43) sur des PVM isolés mais avec des effectifs très réduits, et l'étude de Freed et al (44) décrivant que les sujets avec PVM présentent une relative dilatation cavitaire gauche. Toutefois, les patients avec PVM avaient significativement plus d'IM, à des grades globalement plus sévères, que les témoins. L'étude de Huttin et al (45) présentait une cohorte de sujet PVM avec IM minime montrant un volume plus important – mais toutefois avec des diamètres comparables – par rapport aux témoins, mais il s'agissait d'un sous-groupe de l'étude, de 30 patients. Le travail de Malev, étudiant des PVM isolés, allait plutôt dans le sens de nos résultats, avec des volumes équivalents. La dilatation VG, souvent décrite que ce soit en ETT (46) ou en IRM (28) est probablement à relativiser car probablement en lien avec l'IM présente systématiquement dans les cohortes étudiées.

Nous retrouvons en revanche une relative dilatation de l'OG comparativement aux témoins, qui pourrait s'expliquer par la protrusion du feuillet au sein de cette cavité, l'amenant ainsi à se remodeler afin de conserver une capacité de remplissage équivalente.

Nous ne retrouvons également pas d'augmentation de la masse VG, contrairement à l'étude de Haikal et al (27). Néanmoins, celle-ci utilisait une formule de calcul de la masse différente de la nôtre, et la population étudiée comportait probablement des IM, car un souffle systolique était fréquemment décrit. L'épaisseur pariétale n'était pas modifiée en diastole. Fukuda et al (46) rapporte en IRM un remodelage hypertrophique localisé à la base mais pas

au niveau des segments moyens. L'épaisseur en systole et l'épaississement systolique de la paroi postérieure sont en revanche significativement augmentés, probablement en lien avec l'augmentation contractile localisée dans ce pan du ventricule, et notamment avec l'épaississement excessif de la paroi postérieure décrite sous le nom de « bulging ».

6.2 Remodelage fonctionnel du ventricule gauche

Notre étude retrouve un continuum en termes de gain de fonction, du groupe témoin au groupe DSM puis PVM, que ce soit par mesure de la FEVG ou du strain longitudinal global, et dont résulte une augmentation significativement croissante du VES malgré des volumes comparables. En prolapsant dans l'oreillette gauche, le feuillet développe pendant la systole une nouvelle cavité dont la base correspond à l'anneau mitral. L'hypothèse avancée par Boudoulas et al est qu'une partie de la masse sanguine normalement dévolue au volume d'éjection antérograde se retrouve dans cette 3^e cavité gauche(17), constituant une véritable cavité anévrysmale qui mobilise un pool sanguin ne pouvant donc pas participer au volume d'éjection antérograde. Cette 3^e chambre voit sa surface majorée par la présence d'une DAM. L'influence de cette 3^e cavité a déjà été étudiée chez des sujets PVM sans IM (47), retrouvant un index cardiaque conservé comparativement aux témoins lorsque mesuré en position allongée, mais chutant significativement au passage en position debout, position dont il a été démontré qu'elle majorait l'importance de la 3^e cavité (48).

Il est possible que cette augmentation globale de la contractilité corresponde, du moins en partie, à la mise en place d'un mécanisme de compensation de la perte de volume sanguin dans cette 3^e cavité. Les analyses univariées des déterminants de la contraction myocardique, qui montrent une corrélation avec les paramètres reflétant l'importance du prolapsus, vont dans ce sens. L'analyse multivariée confirme l'influence du prolapsus, en montrant que la surface sous l'anneau mitral est un déterminant du SLG.

L'autre hypothèse à évoquer est l'influence du système catécholergique. Depuis les premières descriptions de cas est évoquée l'existence d'un syndrome du PVM, associant notamment phénomènes orthostatiques et sensations de palpitation, faisant suspecter un état d'hypertonie adrénérergique. Il a d'ailleurs été retrouvé chez les sujets avec PVM des taux de catécholamine plasmatiques et urinaires plus importants que dans la population générale (20). Plusieurs explications ont été avancées, impliquant notamment le travail cardiaque majoré par la 3^e cavité, l'activation de voies de signalisations par stimulation mécanique via les modifications d'interaction entre valve et myocarde (17). Il existerait par ailleurs un polymorphisme des récepteurs β -adrénérergiques au sein de la population PVM (49).

A noter que la corrélation du SGL avec le sexe du patient en analyse multivariée peut faire supposer une influence hormonale.

Dans la littérature, le PVM est plutôt associé à une valeur normale du strain longitudinal, voire à une diminution (45,50). Toutefois, il faut préciser que les populations étudiées présentent systématiquement une IM, or il a été démontré que le strain diminuait dès les premiers stades d'insuffisance mitrale (51). Il est possible que ces valeurs normales de strain longitudinal résultent d'un équilibre entre déclin lié à l'IM et augmentation spécifique au PVM décrit dans notre étude.

6.3 Rôle de l'interaction myocarde – appareil valvulaire et sous-valvulaire mitral

Notre étude décrit une augmentation du strain longitudinal prédominant dans les régions postérieure et latérale. Il y a également une corrélation entre la présence ainsi que l'importance du prolapsus et l'augmentation basale du strain dans ces segments. Malev et al (35) ont également décrit dans leur cohorte de patient avec PVM isolé des différences régionales dans les valeurs de strain.

La modification régionale de l'aspect et du comportement du myocarde chez certains sujets avec un PVM est une constatation déjà ancienne, qui a depuis été affinée par les techniques d'imagerie plus récentes. L'excès de contraction dans la paroi postérieure a déjà été rapporté en angiographie (52) puis de nouveau en échographie (53). Une augmentation basale de l'épaississement pariétal et une élévation du strain longitudinal et radial dans la paroi latérale ont également été décrites en IRM (54). Par ailleurs, il a souvent été rapporté un décalage temporel de contraction d'une paroi à l'autre. Dès 1973, Scampordanis et al retrouvait chez la majorité des patients d'une cohorte de PVM différents profils d'asynchronisme de contraction (26), ce qui a été décrit plus récemment à un stade infraclinique avec un décalage de déformation systolique évalué en strain entre les parois antérieure et postérieure (32,45,55). Enfin, il peut exister un remodelage hypertrophique focalisé, bien caractérisé en IRM : certains patients avec PVM, sans mutation sarcomérique, présentent une hypertrophie asymétrique de la paroi inférobasale du VG (56). Zia et al (28), toujours en IRM, ont décrit l'existence d'une relative hypertrophie basale VG concentrique.

Les anomalies de l'appareil valvulaire mitral observées dans le PVM pourraient participer à ces modifications régionales de la contraction. L'appareil valvulaire mitral, par ses attaches au niveau de l'anneau et de la continuité cordages-muscles papillaires, entretient en effet un lien étroit avec le myocarde ventriculaire gauche.

En premier lieu, notre étude retrouve plusieurs anomalies de l'anneau mitral, structure interagissant de façon importante avec le myocarde (31). Nous retrouvons notamment un anneau plus dilaté en diastole et en systole, un abaissement de la fraction de raccourcissement annulaire, ainsi qu'une forte prévalence de DAM. La dilatation annulaire dans le PVM a souvent été rapportée (4,57), et a même été décrite chez des PVM isolés (58). Plus récemment, il a été retrouvé dans cette population une dilatation de la base du VG, semblant être en lien avec la dilatation annulaire (46). L'augmentation des contraintes pariétales exercées dans cette zone du ventricule gauche pourrait mener à la mise en place d'une hypertrophie adaptée à la dilatation, mais également à une majoration de la contraction liée à l'effet Franck-Starling. Notre étude montre également une corrélation du SLG et du strain basal latéral avec la DAM, qui est une particularité anatomique semblant étroitement liée au PVM (33,57,59). Physiologiquement, l'anneau mitral est une structure musculo-fibreuse projetant comme les racines d'un arbre des insertions dans la base du myocarde ventriculaire. Ainsi fixé, l'anneau physiologique peut, en suivant la déformation myocardique, se comporter de façon dynamique et accentuer sa géométrie en forme de selle (60). La DAM correspond à la perte de ces attaches au niveau postéro-latéral - la partie antérieure, densément fibreuse, n'est pas affectée. Lors de la contraction systolique, l'anneau mitral se détache à une distance variable, parfois supra centimétrique (59). Sa

dynamique s'en retrouve modifiée, avec un mouvement d'aplatissement (57) témoignant d'une perte de son intégrité fonctionnelle. L'importance du maintien de cette structure (61) ainsi que la modification des contraintes locales pourraient expliquer les changements de déformation associés à la DAM.

L'interaction entre myocarde et valve mitrale se fait également au niveau de la continuité cordage- muscle papillaire, dont l'atteinte influe sur le remodelage ventriculaire. On sait que la section de cordages mitraux amène à une dysfonction contractile (31,32) et la modification des valeurs de strain longitudinal, radial et circonférentiel a été décrite par Rodriguez et al (62) chez des moutons dont on avait coupé les cordages de second ordre.

Les anomalies du PVM modifient l'interaction avec les piliers. Le recul et le gonflement brutal des feuillets prolabant dans l'OG en systole entraînent une augmentation des forces de traction appliquées sur les muscles papillaires. De cette traction excessive résulterait un remodelage fonctionnel avec une modification de la contraction papillaire (57,63) liée à une amplitude et une vitesse de déplacement plus importants (64) et un décalage de contraction dans les régions attenantes aux piliers (32,45). La corrélation entre importance du prolapsus et augmentation du strain dans notre étude peut témoigner de cette élévation des contraintes au fur et à mesure que le recul des feuillets se majore. Nous retrouvons également une corrélation inverse entre augmentation du strain et longueur des cordages, ce qui pourrait laisser supposer que les valeurs de strain changent en fonction des forces de traction transmises par les cordages.

Enfin, notre étude retrouve un « bulging » important, dont la présence est significativement associée à l'augmentation des paramètres fonctionnels du VG, et même corrélée aux valeurs de SLG. L'origine de ce renflement postérieur n'est pas clairement définie, mais pourrait correspondre à un stade avancé du remodelage induit par le PVM. Il s'agirait alors d'une contraction supranormale compensatrice dans une région myocardique exposée aux contraintes liées aux anomalies du PVM. Une autre explication est la forte association retrouvée dans notre étude du « bulging » avec la présence d'une DAM. La DAM induit une perte d'attache fibreuse du myocarde, qui se comporterait alors comme un muscle dont on sectionne le tendon, ce qui pourrait expliquer l'épaississement disproportionné en systole de la paroi postérieure.

6.4 Une cardiomyopathie du PVM ?

Les anomalies fonctionnelles et morphologiques décrites dans le PVM ont conduit à se demander si le PVM n'était pas également une maladie du VG. Un élément important de cette réflexion est l'existence d'arythmies ventriculaires fréquemment associées à cette population, sans forcément de lien avec l'importance de l'IM (23). Se manifestant principalement sous forme d'ESV, il a été démontré que ces arythmies provenaient du myocarde (65) et que leur origine se situait fréquemment près des zones d'insertion des piliers ou au niveau de la région postérieure (24,25). Soit des régions impliquées dans la traction excessive provoquée par le PVM. Cette association entre arythmie et remodelage myocardique est appuyée par la description histologique et en IRM à plusieurs reprises de la présence de fibrose au niveau des muscles papillaires et de la région inféro-basale (24,66)

chez les sujets PVM avec excitabilité ventriculaire. L'arythmie dans le PVM a été décrite comme systématiquement associée à la DAM par Perazzolo et al (25), et a récemment été mise en corrélation avec une déformation myocardique retardée en strain (55), appuyant un peu plus l'hypothèse d'un lien entre perturbation de l'interaction valve-myocarde, remodelage et arythmie.

6.5 Perspectives cliniques

Le PVM est une anomalie de l'appareil mitral imposant diverses contraintes au myocarde avec lequel il agit en synergie. Son évolution dans le temps peut conduire dans un certain nombre de cas à un remodelage du ventricule gauche, dont l'existence a pu être appuyée par la description de remaniements tissulaires. Bui et al (67) a montré en IRM chez des sujets PVM avec arythmie qu'il existait une fibrose myocardique diffuse. Le PVM est souvent associé à une altération de la FEVG et du strain. Cependant, ces descriptions au sein de cohortes présentant des PVM compliqués d'IM pourraient correspondre à un stade avancé de la pathologie.

Notre étude, en se focalisant sur le PVM isolé, montre de facto les premiers stades d'adaptation myocardique, avec une augmentation du travail cardiaque afin de compenser la perte volumique liée à la 3^e cavité, et des modifications locales de la contraction attestées par le strain. Il est à ce sujet intéressant de constater un continuum dans la majoration des indices de contractilité, selon une analyse successive des sujets témoin, MSD et PVM. Cette continuité reflète le rôle de l'importance du prolapsus. Au-delà de l'intérêt dans la compréhension du remodelage dans le PVM, ces éléments attirent l'attention sur la nécessité de tenir compte des variations physiopathologiques soumises au ventricule au moment d'évaluer un sujet avec PVM, qu'elle que soit l'indication de l'examen.

6.6 Limites de l'étude

Il s'agit d'une étude cas-témoins monocentrique, avec une analyse des données et notamment du SLG réalisée rétrospectivement, ce qui constitue un faible niveau de preuve. La variabilité inter et intra-observateur des mesures échographiques peut constituer un biais d'interprétation. Les valeurs de SLG sont soumises à des algorithmes différents selon les logiciels des fabricants, les rendant difficilement comparables d'une étude à l'autre. Nous n'avons étudié que la composante longitudinale globale et régionale en systole, et non les autres – radiale, circonférentielle et phénomène de rotation dont l'analyse dans d'autres études semble intéressante (57). Enfin, notre travail montre principalement que l'importance du prolapsus influe sur le travail ventriculaire. Cette association est retrouvée par la mesure de la surface de ballonnisation, qui est une estimation imparfaite puisque ne quantifiant le prolapsus que dans une seule dimension. Une estimation du volume sous l'anneau par évaluation tridimensionnelle permettrait de mieux se rapprocher de la réalité anatomique.

7. Conclusion

Notre étude montre que les anomalies structurelles et fonctionnelles spécifiques au PVM, isolément de sa principale complication, l'insuffisance mitrale, influencent la mécanique ventriculaire gauche sur les paramètres de contraction, notamment le strain longitudinal systolique global et régional. Les facteurs mitraux associés à la modification du strain longitudinal global sont l'importance du prolapsus matérialisé par la surface de ballonnisation sous la valve, la longueur moyenne du cordage postérieur et l'épaississement ou « bulging » de la paroi postérieure.

8. Bibliographie

1. Barlow JB, Bosman CK, Pocock WA, Marchand P. Late systolic murmurs and non-ejection (« mid-late ») systolic clicks. An analysis of 90 patients. *Heart*. 1 mars 1968;30(2):203-18.
2. Criley JM, Lewis KB, Humphries JO, Ross RS. Prolapse of the mitral valve: clinical and cine-angiocardiographic findings. *Heart*. 1 juill 1966;28(4):488-96.
3. Levine RA, Stathogiannis E, Newell JB, Harrigan P, Weyman AE. 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*. mai 1988;11(5):1010-9.
4. Han Y, Peters DC, Salton CJ, Bzymek D, Nezafat R, Goddu B, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Characterization of Mitral Valve Prolapse. *JACC Cardiovasc Imaging*. 1 mai 2008;1(3):294-303.
5. Bonow RO, Carabello B, Leon AC de, Edmunds LH, Fedderly BJ, Freed MD, et al. Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *Circulation*. 3 nov 1998;98(18):1949-84.
6. Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Prevalence and Clinical Outcome of Mitral-Valve Prolapse. *N Engl J Med*. juill 1999;341(1):1-7.
7. Adams DH, Rosenhek R, Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *Eur Heart J*. août 2010;31(16):1958-66.
8. Dolan AL, Mishra MB, Chambers JB, Grahame R. Clinical and echocardiographic survey of the Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Rheumatol*. avr 1997;36(4):459-62.
9. Hortop J, Tsipouras P, Hanley JA, Maron BJ, Shapiro JR. Cardiovascular involvement in osteogenesis imperfecta. *Circulation*. 1 janv 1986;73(1):54-61.
10. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, Spitzer MC. Comparison of cardiovascular and skeletal features of primary mitral valve prolapse and Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 1 févr 1989;63(5):317-21.
11. Davies MJ, Moore BP, Braimbridge MV. The floppy mitral valve. Study of incidence, pathology, and complications in surgical, necropsy, and forensic material. *Br Heart J*. mai 1978;40(5):468-81.
12. Devereux RB. Inheritance of Mitral Valve Prolapse: Effect of Age and Sex on Gene Expression. *Ann Intern Med*. 1 déc 1982;97(6):826.
13. Kyndt F, Gueffet J-P, Probst V, Jaafar P, Legendre A, Bouffant FL, et al. Mutations in the Gene Encoding Filamin A as a Cause for Familial Cardiac Valvular Dystrophy. *Circulation*. 2 janv 2007;115(1):40-9.
14. Nascimento R, Freitas A, Teixeira F, Pereira D, Cardoso A, Dinis M, et al. Is Mitral Valve Prolapse a Congenital or Acquired Disease? *Am J Cardiol*. 15 janv 1997;79(2):226-7.

15. Flack JM, Kvasnicka JH, Gardin JM, Gidding SS, Manolio TA, Jacobs DR. Anthropometric and physiologic correlates of mitral valve prolapse in a biethnic cohort of young adults: the CARDIA study. *Am Heart J.* sept 1999;138(3 Pt 1):486-92.
16. Avierinos J-F. Natural History of Asymptomatic Mitral Valve Prolapse in the Community. *Circulation.* 10 sept 2002;106(11):1355-61.
17. Boudoulas KD, Pitsis AA, Boudoulas H. Floppy Mitral Valve (FMV) – Mitral Valve Prolapse (MVP) – Mitral Valvular Regurgitation and FMV/MVP Syndrome. *Hellenic J Cardiol.* mars 2016;57(2):73-85.
18. Gulotta SJ, Gulco L, Padmanabhan V, Miller S. The Syndrome of Systolic Click, Murmur, and Mitral Valve Prolapse-A Cardiomyopathy? *Circulation.* 1 avr 1974;49(4):717-28.
19. Gibson DG, Brown DJ. Abnormal left ventricular wall movement in patients with chest pain and normal coronary arteriograms. Relation to inferior T wave changes and mitral prolapse. *Heart.* 1 avr 1979;41(4):385-91.
20. Pasternac A, Tubau JF, Puddu PE, Król RB, Champlain JD. Increased plasma catecholamine levels in patients with symptomatic mitral valve prolapse. *Am J Med.* déc 1982;73(6):783-90.
21. Wooley f. mitral valve prolapse syndrome- evidence for a hyperadrenergic state. *Harisios boudoulas, md, facc; charles.* :1.
22. Anders S, Said S, Schulz F, Püschel K. Mitral valve prolapse syndrome as cause of sudden death in young adults. *Forensic Sci Int.* 13 sept 2007;171(2-3):127-30.
23. Spartalis M, Tzatzaki E, Spartalis E, Athanasiou A, Moris D, Damaskos C, et al. Mitral valve prolapse: an underestimated cause of sudden cardiac death—a current review of the literature. *J Thorac Dis.* déc 2017;9(12):5390-8.
24. Sriram CS, Syed FF, Ferguson ME, Johnson JN, Enriquez-Sarano M, Cetta F, et al. Malignant Bileaflet Mitral Valve Prolapse Syndrome in Patients With Otherwise Idiopathic Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *J Am Coll Cardiol.* juill 2013;62(3):222-30.
25. Perazzolo Marra M, Basso C, De Lazzari M, Rizzo S, Cipriani A, Giorgi B, et al. Morphofunctional Abnormalities of Mitral Annulus and Arrhythmic Mitral Valve ProlapseCLINICAL PERSPECTIVE. *Circ Cardiovasc Imaging.* août 2016;9(8):e005030.
26. Scampardonis G, Yang SS, Maranhao V, Goldberg H, Gooch AS. Left Ventricular Abnormalities in Prolapsed Mitral Leaflet Syndrome: Review of Eighty-Seven Cases. *Circulation.* 1 août 1973;48(2):287-97.
27. Haikal M, Alpert MA, Whiting RB, Kelly D. Increased Left Ventricular Mass in Idiopathic Mitral Valve Prolapse. *Chest.* sept 1982;82(3):329-33.
28. Zia MI, Valenti V, Cherston C, Criscito M, Uretsky S, Wolff S. Relation of Mitral Valve Prolapse to Basal Left Ventricular Hypertrophy as Determined by Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Am J Cardiol.* mai 2012;109(9):1321-5.
29. Maron BJ, Sherrid MV, Haas TS, Lindberg J, Kitner C, Lesser JR. Novel Hypertrophic Cardiomyopathy Phenotype: Segmental Hypertrophy Isolated to the Posterobasal Left Ventricular Free Wall. *Am J Cardiol.* sept 2010;106(5):750-2.

30. Durst R, Gilon D. Imaging of Mitral Valve Prolapse: What Can We Learn from Imaging about the Mechanism of the Disease? *J Cardiovasc Dev Dis.* 10 juill 2015;2(3):165-75.
31. Nielsen SL. Influence of Anterior Mitral Leaflet Second-Order Chordae Tendineae on Left Ventricular Systolic Function. *Circulation.* 29 juill 2003;108(4):486-91.
32. Rambihar S, Sanfilippo AJ, Sasson Z. Mitral Chordal-Leaflet-Myocardial Interactions in Mitral Valve Prolapse. *J Am Soc Echocardiogr.* juin 2014;27(6):601-7.
33. Hutchins GM, Moore GW, Skoog DK. The Association of Floppy Mitral Valve with Disjunction of the Mitral Annulus Fibrosus. *N Engl J Med.* 27 févr 1986;314(9):535-40.
34. Carmo P, Andrade MJ, Aguiar C, Rodrigues R, Gouveia R, Silva JA. Mitral annular disjunction in myxomatous mitral valve disease: a relevant abnormality recognizable by transthoracic echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound [Internet].* déc 2010 [cité 18 mars 2018];8(1). Disponible sur: <http://cardiovascularultrasound.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-7120-8-53>
35. Malev E, Zemtsovsky E, Pshepiy A, Timofeev E, Reeva S, Prokudina M. Evaluation of left ventricular systolic function in young adults with mitral valve prolapse. 2012;17(4):5.
36. Nikitin NP, Witte KKA. Application of Tissue Doppler Imaging in Cardiology. *Cardiology.* 2004;101(4):170-84.
37. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* mars 2011;12(3):167-205.
38. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun J-P, Hoffmann R, Lysyansky P, et al. Myocardial Strain Measurement With 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography: Definition of Normal Range. *JACC Cardiovasc Imaging.* 1 janv 2009;2(1):80-4.
39. Members C, Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, 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.* 2 sept 2003;108(9):1146-62.
40. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* mars 2011;12(3):167-205.
41. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation.* 1 déc 1978;58(6):1072-83.
42. Sequeira V, van der Velden J. Historical perspective on heart function: the Frank–Starling Law. *Biophys Rev.* 19 nov 2015;7(4):421-47.

43. Yiginer O, Keser N, Ozmen N, Tokatli A, Kardesoglu E, Isilak Z, et al. Classic Mitral Valve Prolapse Causes Enlargement in Left Ventricle Even in the Absence of Significant Mitral Regurgitation: MVP Causes Left Ventricular Enlargement. *Echocardiography*. févr 2012;29(2):123-9.
44. Freed LA, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2 oct 2002;40(7):1298-304.
45. Huttin O, Pierre S, Venner C, Voilliot D, Sellal J-M, Aliot E, et al. Interactions between mitral valve and left ventricle analysed by 2D speckle tracking in patients with mitral valve prolapse: one more piece to the puzzle. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging*. 20 avr 2016;jew075.
46. Fukuda S, Song J-K, Mahara K, Kuwaki H, Jang JY, Takeuchi M, et al. Basal Left Ventricular Dilatation and Reduced Contraction in Patients With Mitral Valve Prolapse Can Be Secondary to Annular Dilatation. 2017;15.
47. Bashore TM, Grines CL, Utlak D, Boudoulas H, Wooley CF. Postural exercise abnormalities in symptomatic patients with mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol*. mars 1988;11(3):499-507.
48. Boudoulas H, Wooley CF. Floppy mitral valve/mitral valve prolapse/mitral valvular regurgitation: effects on the circulation. *J Cardiol*. 2001;37 Suppl 1:15-20.
49. Theofilogiannakos EK, Boudoulas KD, Gawronski BE, Langae TY, Dardas PS, Ninios V, et al. Floppy mitral valve/mitral valve prolapse syndrome: Beta-adrenergic receptor polymorphism may contribute to the pathogenesis of symptoms. *J Cardiol*. mai 2015;65(5):434-8.
50. Zito C, Carerj S, Todaro MC, Cusmà-Piccione M, Caprino A, Di Bella G, et al. Myocardial Deformation and Rotational Profiles in Mitral Valve Prolapse. *Am J Cardiol*. oct 2013;112(7):984-90.
51. Florescu M, Benea DCCM, Rimbac RC, Cerin G, Diena M, Lanzillo G, et al. Myocardial systolic velocities and deformation assessed by speckle tracking for early detection of left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with severe primary mitral regurgitation. *Echocardiogr Mt Kisco N*. mars 2012;29(3):326-33.
52. Vitolo E, Castini D, De Maria R, Cirò E, Montani E. [Echocardiographic study of left ventricular function in the mitral valve prolapse syndrome]. *G Ital Cardiol*. mars 1987;17(3):211-9.
53. Ishimitsu T, Hiranuma Y, Kamiya H, Sugishita Y, Ito I. [A case of mitral valve prolapse associated with unusual posterior wall motion of the left ventricle: where has the myocardial theory gone?]. *J Cardiol Suppl*. 1990;23:101-9; discussion 110-111.
54. Puntmann VO, Nagel E, Butzbach B, Fleck E, Gebker R. Mitral valve prolapse—widening views onto the myocardium by cardiovascular magnetic resonance. *Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Case of the Week*, No. 11-15. Available at: <http://www.scmr.org/caseoftheweek/2011/2591.html>. Accessed September 15, 2011.
55. ermakov s, gulhar r, lim l, bibby d, tseng z, abraham t, et al. delayed time to peak strain identifies mitral valve prolapse patients at higher arrhythmic risk. *j am coll cardiol*. mars 2018;71(11):a1551.

56. Maron MS, Olivotto I, Harrigan C, Appelbaum E, Gibson CM, Lesser JR, et al. Mitral Valve Abnormalities Identified by Cardiovascular Magnetic Resonance Represent a Primary Phenotypic Expression of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 5 juill 2011;124(1):40-7.
57. Lee AP-W, Jin C-N, Fan Y, Wong RHL, Underwood MJ, Wan S. Functional Implication of Mitral Annular Disjunction in Mitral Valve Prolapse. *JACC Cardiovasc Imaging*. déc 2017;10(12):1424-33.
58. Lee TM, Su SF, Huang TY, Chen MF, Liao CS, Lee YT. Excessive papillary muscle traction and dilated mitral annulus in mitral valve prolapse without mitral regurgitation. *Am J Cardiol*. 15 août 1996;78(4):482-5.
59. Eriksson MJ, Bitkover CY, Omran AS, David TE, Ivanov J, Ali MJ, et al. Mitral Annular Disjunction in Advanced Myxomatous Mitral Valve Disease: Echocardiographic Detection and Surgical Correction. *J Am Soc Echocardiogr*. oct 2005;18(10):1014-22.
60. Grewal J, Suri R, Mankad S, Tanaka A, Mahoney DW, Schaff HV, et al. Mitral Annular Dynamics in Myxomatous Valve Disease: New Insights With Real-Time 3-Dimensional Echocardiography. *Circulation*. 30 mars 2010;121(12):1423-31.
61. Flachskampf FA, Chandra S, Gaddipatti A, Levine RA, Weyman AE, Ameling W, et al. Analysis of Shape and Motion of the Mitral Annulus in Subjects With and Without Cardiomyopathy by Echocardiographic 3-Dimensional Reconstruction. *J Am Soc Echocardiogr*. avr 2000;13(4):277-87.
62. Rodriguez F. Importance of Mitral Valve Second-Order Chordae for Left Ventricular Geometry, Wall Thickening Mechanics, and Global Systolic Function. *Circulation*. 14 sept 2004;110(11_suppl_1):II-115-II-122.
63. Sanfilippo AJ, Harrigan P, Popovic AD, Weyman AE, Levine RA. Papillary muscle traction in mitral valve prolapse: Quantitation by two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. mars 1992;19(3):564-71.
64. Han Y, Peters DC, Kissinger KV, Goddu B, Yeon SB, Manning WJ, et al. Evaluation of Papillary Muscle Function Using Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Mitral Valve Prolapse. *Am J Cardiol*. juill 2010;106(2):243-8.
65. Lichstein E. Site of origin of ventricular premature beats in patients with mitral valve prolapse. *Am Heart J*. oct 1980;100(4):450-7.
66. Sheppard MN, Steriotis AK, Sharma S. Letter by Sheppard et al Regarding Article, "Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death". *Circulation*. 29 mars 2016;133(13):e458-e458.
67. Bui AH, Roujol S, Foppa M, Kissinger KV, Goddu B, Hauser TH, et al. Diffuse myocardial fibrosis in patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmia. *Heart*. févr 2017;103(3):204-9.

Titre de Thèse :

Mécanique ventriculaire gauche au cours du prolapsus valvulaire mitral isolé

RESUME

- **Introduction** : Les anomalies de l'appareil valvulaire et sous-valvulaire dans le prolapsus valvulaire mitral (PVM) peuvent influencer la mécanique ventriculaire gauche (VG).

- **Objectif** : Evaluer la mécanique VG et l'interaction ventriculo-valvulaire chez les patients avec un PVM isolé.

- **Méthodes** : Etude monocentrique recrutant prospectivement des patients adultes avec un PVM isolé ou avec un déplacement systolique minimal (DSM), comparés à une population témoin. Réalisation d'une échographie complète, avec analyse du strain longitudinal global (SLG) et régional et mesures spécifiques de la valve mitrale. Les résultats étaient comparés entre les 3 groupes et les déterminants de la déformation myocardique ont été recherchés.

- **Résultats** : Inclusion de 122 patients avec un PVM, 91 avec un DSM et 229 témoins. Pas de différence significative en termes de volume ou de remodelage hypertrophique global. Augmentation significative dans le groupe PVM du SLG (témoins $-20.1 \pm 2,5\%$ vs PVM $-21.3 \pm 2,2\%$; $p < 0,05$; DSM $-20.7 \pm 2,3\%$), de la FEVG (témoins $62.3 \pm 5,4\%$ vs PVM $63.9 \pm 5,6\%$; $p < 0,05$, MSD $63.4 \pm 5,5\%$) et du volume d'éjection systolique (témoins : $40,7 \pm 7,6$ vs PVM $42,8 \pm 7,8$ ml/m² ; DSM $41,7 \pm 7,6$ ml/m²). Chez les PVM augmentation régionale du strain longitudinal dans les parois latérales et postérieures. Les valeurs de SLG sont corrélées à l'importance du prolapsus (surface sous la valve : ($\beta = 0,24$; $p < 0,0001$)).

- **Conclusion** : Les anomalies structurelles et fonctionnelles spécifiques au PVM, en l'absence d'autre facteurs confondants comme l'insuffisance mitrale, influencent la mécanique ventriculaire gauche et notamment les valeurs de déformation longitudinale.

MOTS-CLES

PROLAPSUS VALVULAIRE MITRAL, ECHOCARDIOGRAPHIE, STRAIN LONGITUDINAL GLOBAL