



HAL
open science

Évaluation multimodale exhaustive du prolapsus valvulaire mitral myxoïde au C.H.U

Alexandra Dernys

► **To cite this version:**

Alexandra Dernys. Évaluation multimodale exhaustive du prolapsus valvulaire mitral myxoïde au C.H.U. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02954456

HAL Id: dumas-02954456

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02954456v1>

Submitted on 1 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

Evaluation multimodale exhaustive du prolapsus valvulaire mitral myxoïde au C.H.U

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 28 Mai 2020

Par Madame Alexandra DERNYS

Née le 7 décembre 1991 à Chelmsford Comté d'Essex (ROYAUME-UNI)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur AVIERINOS Jean-François	Président
Monsieur le Professeur HABIB Gilbert	Assesseur
Monsieur le Professeur DEHARO Jean-Claude	Assesseur
Monsieur le Docteur HOURDAIN Jérôme	Directeur
Monsieur le Docteur PANSIERI Michel	Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Asseseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMONT Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques

MM DUFOR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUYS Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	EBBO Mikaël	LECHEVALLIER Eric
BEROUD Christophe	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLAISE Didier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONELLO Laurent	FLECHER Xavier	MACE Loïc
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOUFI Mourad	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BOYER Laurent	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BREGEON Fabienne	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRETELLE Florence	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BROUQUI Philippe	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUDER Nicolas	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUE Thierry	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BRUNET Philippe	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
BURTEY Stéphane	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASANOVA Dominique	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CASTINETTI Frédéric	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAGNAUD Christophe	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMBOST Hervé	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHAMPSAUR Pierre	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHANEZ Pascal	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHARREL Rémi	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
CHINOT Olivier		OVAERT-REGGIO Caroline

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TRIGLIA Jean-Michel
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TROPIANO Patrick
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TSIMARATOS Michel
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	TURRINI Olivier
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Pascal	VALERO René
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VAROQUAUX Arthur Damien
PELLETIER Jean	SALAS Sébastien	VELLY Lionel
PERRIN Jeanne	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VEY Norbert
PETIT Philippe	SARLES/PHILIP Nicole	VIDAL Vincent
PHAM Thao	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PIQUET Philippe	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIRRO Nicolas	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
POINSO François	SEITZ Jean-François	VIEHWEGER Heide Elke
RACCAH Denis	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
RANQUE Stéphane	SIMON Nicolas	XERRI Luc
RAOULT Didier	STEIN Andréas	
REGIS Jean	TAIEB David	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THIRION Xavier	
REYNAUD Rachel	THOMAS Pascal	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THUNY Franck	
ROCHE Pierre-Hugues	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
GUIDA Pierre

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	FOUILLOUX Virginie	PESENTI Sébastien
BELIARD Sophie	FRANKEL Diane	RADULESCO Thomas
BENYAMINE Audrey	FROMNOT Julien	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GASTALDI Marguerite	ROBERT Philippe
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUBOURG Grégory	NGUYEN PHONG Karine	
DUCONSEIL Pauline		
DUFOUR Jean-Charles		

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LUCAS Guillaume

MATHEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

REVIS Joana

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)
DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 MUNDLER Olivier (PU-PH) *Surnombre*
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH) *Surnombre*
 FLECHER Xavier (PU PH)
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 DELPERO Jean-Robert (PU-PH) *Surnombre*
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYE Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)
 FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,**RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)
 LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
 SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH) détachement
 MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANUL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
 BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)

HOFFART Louis (PU-PH) Disponibilité

MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanie (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803

BLIN Olivier (PU-PH)

FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

FABRE Alexandre (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**UROLOGIE 5204**

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Samir (MCU-PH)

MAJ 01.09.2019

Remerciements

A mon jury de thèse,

A Monsieur le Professeur AVIERINOS Jean François,

Président du jury.

Vous me faites l'honneur de juger et présider cette thèse. Vos riches enseignements qui ont jalonné mes études médicales, depuis l'externat, puis durant l'internat et j'ose espérer encore durant l'assistanat, font de vous un excellent professeur. Je vous remercie de toute la bienveillance que vous m'avez témoignée mais aussi pour celle dont vous faites preuve au quotidien avec vos étudiants et patients qui font de vous un exemple pour ma pratique future.

A Monsieur le Professeur HABIB Gilbert,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Vos connaissances pointues et votre implication dans la recherche font de vous un grand nom de la cardiologie. Vos enseignements sont riches mais gardent toujours un ton décontracté et agréable. Je suis fière d'avoir la chance de poursuivre ma formation d'échographiste à vos côtés

A Monsieur le Professeur DEHARO Jean Claude,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Vos compétences de rythmologue font de vous l'un des maîtres de votre spécialité. Votre rigueur et votre implication au sein de votre équipe font de vous un excellent chef de service. Je vous remercie d'avoir scrupuleusement veillé à ce que notre formation de cardiologue soit de qualité et de nous avoir enseigné la précision et la rigueur nécessaires à une prise en charge médicale optimale.

A Monsieur le Docteur PANSIERI Michel,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Votre savoir médical, votre convivialité et bienveillance font du service de cardiologie d'Avignon un service de qualité où y exercer est une chance. Je suis fière et impatiente de rejoindre votre équipe dans quelques jours. Je vous remercie de votre confiance.

A Monsieur le Docteur HOURDAIN Jérôme,

Directeur de thèse. Tu me fais l'honneur de juger et diriger cette thèse.

Je te remercie pour m'avoir offert l'opportunité de travailler sur un domaine passionnant et de m'avoir fait confiance en me proposant ce sujet qui te tenais à cœur. Je te remercie de ton soutien et d'avoir su me rassurer dans les moments de doutes. Et surtout je te remercie de ta présence et de ton implication. Je pense que peu de personnes ont eu la chance d'avoir eu un directeur de thèse aussi disponible et aussi engagé dans ce travail.

Table des matières

I.	Introduction.....	2
II.	Physiopathologie du PVM	3
III.	Matériel et Méthodes	7
A.	Examen clinique	7
B.	Echographie cardiaque.....	8
C.	Epreuve d'effort	10
D.	Holter ECG 12 dérivationes	10
E.	Imagerie par Résonance Magnétique	11
F.	Analyse statistique	14
IV.	Présentation des données collectées par examen.....	15
A.	Description de la population étudiée.....	15
B.	Echocardiographie transthoracique.....	16
C.	IRM cardiaque	16
D.	Holter ECG 12 dérivationes	17
E.	Epreuve d'effort	17
V.	Disjonction annulaire : validation de la méthode de mesure.....	26
VI.	Disjonction annulaire et profondeur du PVM.....	32
VII.	Strain longitudinal et dispersion mécanique du VG.....	34
VIII.	Phénotype du PVM et évènements cliniques	47
IX.	Limites	54
X.	Synthèse	55
XI.	Références.....	57

I. Introduction

Le prolapsus valvulaire mitral (PVM) est la pathologie valvulaire la plus fréquente dont la prévalence, dans la population générale, est estimée entre 2 et 3 %.(1). Le PVM est classiquement décrit comme une valvulopathie bénigne et de bon pronostic. Cependant, un certain nombre de complications associées à cette pathologie ont été décrites, dont la plus fréquente reste l'insuffisance mitrale (IM) pouvant justifier un remplacement valvulaire chirurgical (2,3). Une sous-population de PVM pourrait, en outre, être exposée à un risque de mort subite (MS) par fibrillation ventriculaire (FV) (4). Estimée entre 0,2 et 0,4 % par an (5–7), l'incidence exacte de cet évènement dans cette population reste toutefois inconnue en raison de l'absence d'études prospectives incluant de larges cohortes.

La compréhension des phénomènes physiopathologiques impliqués dans la relation entre PVM et MS demeure partielle. Décrite chez des patients sans dysfonction systolique du ventricule gauche (VG) ou sans IM sévère (8), la MS a été reliée à l'hyperexcitabilité ventriculaire classiquement observée chez les patients porteur d'un PVM (9). Les mécanismes exactes contribuant à la forte prévalence d'extrasystoles ventriculaires (ESV) dans le PVM restent imprécis mais un certain nombre de facteurs de risque ont été identifiés comme le caractère bivalvulaire du PVM (4,10–12), la présence d'une disjonction annulaire mitrale (DA), parfois associée à un mouvement de bascule postérieur de l'anneau mitral ou curling (10,13), ou encore la présence de fibrose myocardique du VG (1,8). Ces anomalies en lien avec le PVM ont été décrites indépendamment les unes aux autres mais aucun phénotype exhaustif multimodal, incluant simultanément des données cliniques, échocardiographiques, électrocardiographiques et d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), n'a été identifié chez ces patients à haut risque rythmique. De plus, les mécanismes physiopathologiques, qui sous-entendent leur apparition, leur inter-relation et leur responsabilité dans la genèse d'arythmies ventriculaires dans le PVM, restent incompris. Intéressant principalement de jeunes patients porteurs de PVM, il paraît essentiel d'identifier rapidement un phénotype global à risque et de disposer de critères simples et reproductibles permettant de sélectionner ceux nécessitant un suivi rapproché et un traitement prophylactique adapté.

A partir des données de la littérature qui ont permis d'identifier des caractéristiques associées à la survenue d'arythmies ventriculaires dans le PVM, ce travail a pour objectif de présenter une description exhaustive et multimodale du PVM afin de comprendre les inter-relations des différentes variables d'intérêt et de leur responsabilité dans la survenue d'évènements cliniques en lien avec une hyperexcitabilité ventriculaire.

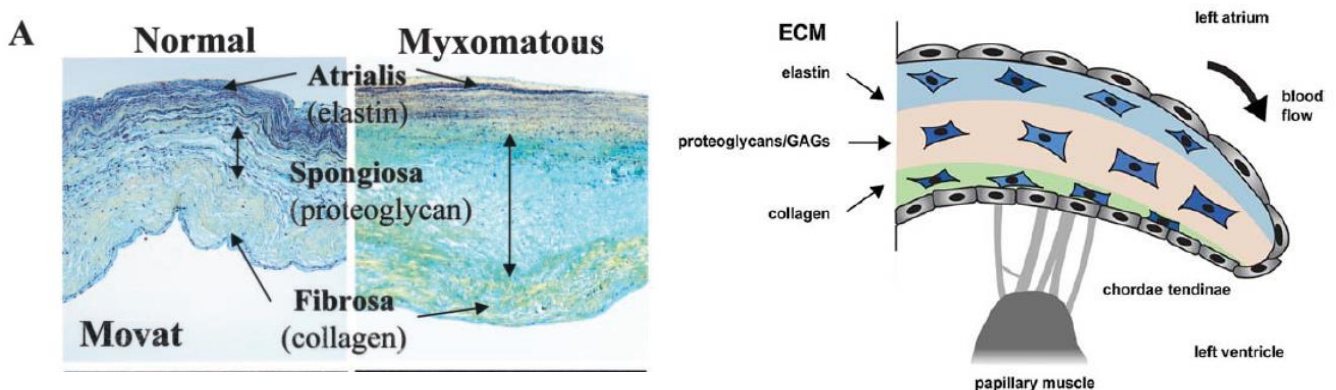
II. Physiopathologie du PVM :

1- Présentation et historique

Le PVM est la pathologie valvulaire la plus fréquente dans les pays occidentaux avec une prévalence dans la population générale estimée entre 2 et 3 %.(1) Il se divise en deux sous-types principaux. Le plus fréquent, qui représente 75% des PVM est une forme de dégénérescence fibro-élastique de l'appareil valvulaire mitral (FED) (14). Elle est caractérisée par un tissu valvulaire fin, translucide, sans modification histologique (15) responsable d'un allongement des cordages pouvant évoluer vers leur rupture. Elle touche plus volontiers les patients âgés. Une seconde forme de PVM, dite myxoïde, a été décrite pour la première fois par Barlow en 1968 (16). Elle est caractérisée par une hypertrophie du tissu valvulaire mitral par infiltration de protéoglycanes (17) qui devient redondant, avec pour conséquence un épaissement des feuillets valvulaires et un allongement des cordages. A partir de 1973, le PVM a été associé à la survenue de cas de MS, relation initialement décrite au travers de séries de cas autopsiques. (18). Ultérieurement, Pocock et Barlow ont spécifiquement ciblé le phénotype myxoïde de PVM dans la survenue d'arythmies ventriculaires (19).

2- Histologie et mécanisme de la dégénérescence myxoïde

La dégénérescence myxoïde est secondaire à un déséquilibre entre la production et la dégradation tissulaire due à une hypersécrétion d'enzymes catalytiques par l'intermédiaire d'une activation anormale de myofibroblastes (20). Ce déséquilibre a pour conséquence une expansion de la spongia interne du feuillet mitral liée à une accumulation de protéoglycanes (21).



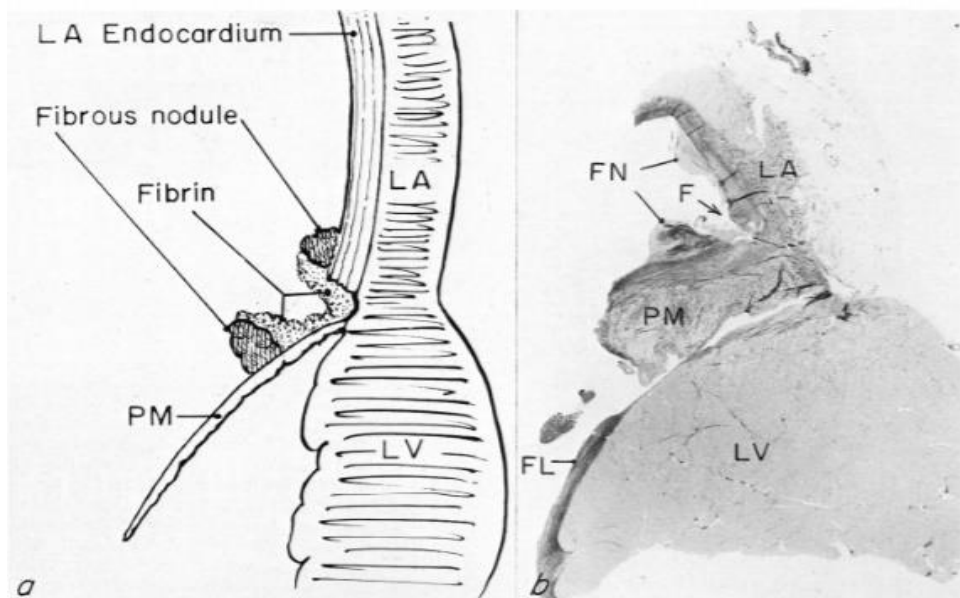
Une surexpression du transforming growth factor (TGF- β), comme la mutation du gène de la fibrillin-1 impliquée dans le syndrome de Marfan, contribue au remodelage de la valve mitrale et du VG et pourrait engendrer ce déséquilibre à l'origine de l'accumulation de protéoglycanes (22,23). De plus, une étude histologique des voies de conduction chez les patients atteints de PVM, a démontré l'existence d'une infiltration graisseuse et d'une compression par élargissement annulaire mitral des voies de conduction électrique cardiaques potentiellement arythmogène (24).

3- Formes familiales héréditaires

La prévalence du PVM, estimée à 0,3%, est excessivement faible à la naissance (25), témoignant plutôt du caractère acquis au cours de la croissance de cette pathologie. (26). Le PVM peut être familial ou sporadique. Une transmission familiale est présente dans 30 à 50% des cas, majoritairement autosomique dominante (27,28). Sa pénétrance est de 90 à 100 % chez la femme contre seulement 50% chez l'homme, expliquant ainsi la nette prédominance féminine du PVM. Certaines mutations génétiques liées à l'X ont été identifiées, comme le gène FLNA codant pour la filamine A (29). Le PVM peut également s'inscrire dans le cadre de formes syndromiques telles que le syndrome de Marfan, dont 75% de ces patients présentent un PVM, d'Ehlers-Danlos ou de Loeys-Dietz.(21)(30).

4- La disjonction annulaire et le curling

Identifiée initialement à partir de l'étude anatomopathologique sur pièces autopsiques, la DA se définit comme la luxation postérieure de l'anneau mitral en systole ventriculaire entraînant une séparation du massif myocardique postéro-basal du VG et de la jonction mitro-atriale(31,32). Elle correspond à une destruction tissulaire en regard de cette jonction, remplacée par un dépôt de fibrine sous forme de nodules (33), entraînant une hyper mobilité de l'anneau mitral (34). Cette anomalie, rare dans la population générale (35), est largement présente chez les patients porteurs d'un PVM dont la prévalence est estimée entre 55 à 90% selon les auteurs.(36). Une relation entre la largeur de cette DA et hyperexcitabilité ventriculaire a été décrite.(35,37,38).



Cette DA est parfois associée à un mouvement de bascule postérieur appelé le curling (13)(10). Celui-ci, décrit pour la première fois par Gilbert en 1976 (39), correspond à un mouvement de bascule postérieur de l'anneau mitral responsable d'une anomalie de contraction de la paroi postérieure du VG lui conférant un aspect d'enroulement. Chez des patients sans anomalie de l'appareil valvulaire mitral, l'anneau mitral subit en systole, sous la contrainte de l'appareil

sous valvulaire, du massif atrial et du VG, un mouvement antérieur vers le bas. Dans le PVM l'hyperlaxité de l'anneau mitral est responsable d'une disparition de cette projection antérieure en systole. L'association de ce curling et de la DA a été confirmée par l'IRM cardiaque (13) et il semble être le témoin d'une hypermobilité annulaire dont l'étiologie reste imprécise.

5- Fibrose

Dès 1991, l'étude anatomopathologiques des cœurs de patients décédés de MS et porteurs de PVM a mis en évidence la présence de fibrose myocardique de remplacement au niveau du mur inféro-basal et des piliers mitraux associée à la présence de thrombi sur l'endocarde du VG en regard de l'insertion des muscles papillaires. (1,8). Plus récemment, l'IRM myocardique a confirmé cette fibrose et estimé sa prévalence chez des patients porteurs de PVM présentant une hyperexcitabilité ventriculaire entre 40% et 90% (1,13).

Le ou les mécanismes à l'origine de cette fibrose ne sont pas certains. L'endocarde du VG pourrait être soumis à des contraintes mécaniques répétitives. En effet, un excès de mobilité de l'anneau secondaire à la disjonction annulaire et au curling, associé à des forces de tractions permanentes par le prolapsus transmises via les muscles papillaires, ont été envisagés (7). En conséquence la fibrose pourrait constituer un substrat anatomique favorisant la survenue d'arythmies ventriculaires graves. (13)

6- Strain et dispersion mécanique

Le strain ou speckle-tracking en échographie permet de mesurer la déformation myocardique du VG. Cette technique représente un outil fiable et reproductible pour mesurer objectivement la distorsion mécanique. Dans les valvulopathies mitrales, il permet une détection précoce d'une dysfonction systolique ventriculaire bien que la FEVG soit conservée. (40)

Certaines études ont rapporté une altération du strain chez les patients présentant un PVM (-19.7% vs -21%, $p=0.045$). (10).

A partir du strain longitudinal, il est possible d'étudier la dispersion mécanique de contraction du VG, définie comme la moyenne des écart type de l'intervalle entre l'onde R du QRS et le pic de strain de chaque paroi. Dans la cardiopathie ischémique, la MS a été associée à une augmentation de la dispersion mécanique traduisant une hétérogénéité de contraction dans le temps des segments du VG. De la même façon, une association entre ESV et dispersion mécanique dans le PVM a été rapportée (10,41-43).

7- Traitement médical, interventionnel et chirurgical

Les ESV dans le PVM sont peu sensibles au traitement anti arythmique et notamment aux B bloquants. (44). Une étude portant sur 14 patients porteurs de PVM, a montré que les ESV provenaient principalement du muscle papillaire ou fasciculaire. L'ablation par radiofréquence permet une diminution significative du nombre d'ESV et des symptômes sans pour autant protéger entièrement les patients du risque de survenue de MS (45).

La DA peut être corrigée chirurgicalement chez les patients indiqués à un remplacement valvulaire ou à une plastie mitrale dans le cadre d'une IM sévère. (38). Cette correction chirurgicale de la DA pourrait permettre une réduction de la survenue d'arythmies ventriculaire chez les patients porteurs de PVM (46,47).

III. Matériel et Méthodes

Nous avons interrogé la base de données des échographies cardiaques du Centre Hospitalier Unniversitaire (CHU) de la Timone (APHM, Marseille) à partir du mot clé « prolapsus mitral » afin d'identifier tous les patients pour lesquels le diagnostic de PVM a été posé entre le premier janvier 2015 et le 31 avril 2020. Seuls les PVM de type myxoïde définis par un épaissement des feuillets mitraux d'au moins 5 mm ont été retenus pour l'analyse. Le diagnostic de PVM, confirmé par une double relecture des boucles d'échocardiographie par deux opérateurs distincts, reposait sur la mise en évidence d'un déplacement d'au moins 2 mm d'un ou deux des feuillets mitraux au-delà du plan de l'anneau en coupe para-sternale long axe. Nous avons exclu les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale cardiaque.

Les patients sélectionnés ont tous été convoqués en consultation. Ils ont bénéficié d'un examen clinique et d'une échographie cardiaque trans-thoracique (ETT). Pour certains d'entre eux, des investigations complémentaires incluant une épreuve d'effort sur bicyclette ergométrique, un holter-ECG 12 dérivations et une IRM myocardique ont été réalisées. Tous les patients ont signé un consentement éclairé autorisant le recueil de données et leur participation à cette étude.

Recueil des données

A. Examen clinique :

Un examen clinique comprenant un interrogatoire recherchant les antécédents familiaux de PVM, les antécédents personnels de syncope ou de MS et la présence de palpitations ou de dyspnée a été réalisé chez tous les patients inclus.

La mort subite était définie par un arrêt cardio respiratoire par FV documentée spontanément résolutive ou ayant nécessité un choc électrique externe (figure 1).

L'analyse des caractéristiques des patients en lien avec le risque d'arythmie ventriculaire a justifié de constituer un groupe de patient à haut risque en utilisant un critère composite de classification incluant au moins un des items suivants : mort subite par FV, implantation d'un défibrillateur en prévention primaire, tachycardie ventriculaire (TV) soutenue ou non (TVNS).

Figure 1 : Fibrillation ventriculaire spontanément résolutive enregistrée par un moniteur ECG implanté dans le cadre d'un bilan étiologique de syncopes récidivantes et PVM



FullView SW026 Version logiciel 8.2 Copyright © Medtronic, Inc. 2016

04-Jan-2020 19:16:38 Page 1

B. Echographie cardiaque

Toutes les ETT ont été réalisées à l'aide d'un seul appareil (GE Healthcare Vivid E9®) en utilisant une sonde 3-5 mHz de type S5-1. Les acquisitions étaient standardisées incluant une coupe para-sternale long axe, para-sternale petit axe, deux, trois quatre et cinq cavités. Les mesures ont été réalisées selon les recommandations issues de la Société Américaine de Cardiologie (ASE).

Mesures échographiques standard

Les diamètres télé-diastoliques et télé-systoliques du ventriculaire gauche (VG), de l'oreillette gauche (OG) en systole ventriculaire, de l'anneau mitral ont été mesurés en coupe para-sternale long axe. La mesure de la FEVG (fraction d'éjection ventriculaire gauche) par la méthode de Simpson modifiée, des volumes systoliques et diastoliques du VG ont été réalisés à partir des coupes apicales 4 et 3 cavités, tout comme la surface et le volume de l'OG. Le débit cardiaque (DC) a été calculé grâce à la méthode de l'équation de continuité en utilisant le diamètre de la chambre de chasse du VG, mesurée en systole en para sternale long axe et l'intégrale temps-vitesse sous aortique en apicale 5 cavités. La sévérité de l'IM a été évaluée qualitativement pour tous les patients en tenant compte du défaut anatomique, de la taille de l'OG et des pressions artérielles pulmonaires systoliques et quantitativement aux moyens de la méthode des volumes lorsque cela a été possible. Les PAPS (Pressions artérielles pulmonaires systoliques) ont été obtenues à partir du gradient VD-OD (ventricule droit – oreillette droite) par l'intermédiaire de l'insuffisance tricuspide et du diamètre de la veine cave.

Etude du PVM

L'analyse des caractéristiques échographiques du PVM a été réalisée en coupe para-sternale long axe. La DA a été évaluée qualitativement et quantitativement (Figure 2). Elle se définit comme la luxation postérieure de l'anneau mitral en systole ventriculaire entraînant une séparation du massif myocardique postéro-basal du VG et de la jonction mitro-atriale. Elle a été mesurée en aveugle par deux opérateurs différents.

Figure 2 : Mesure de la disjonction annulaire mitrale

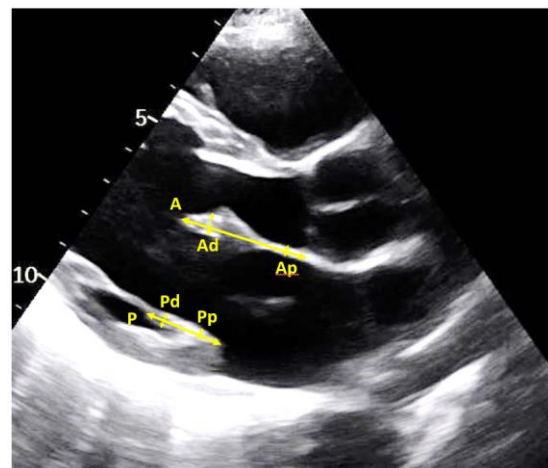
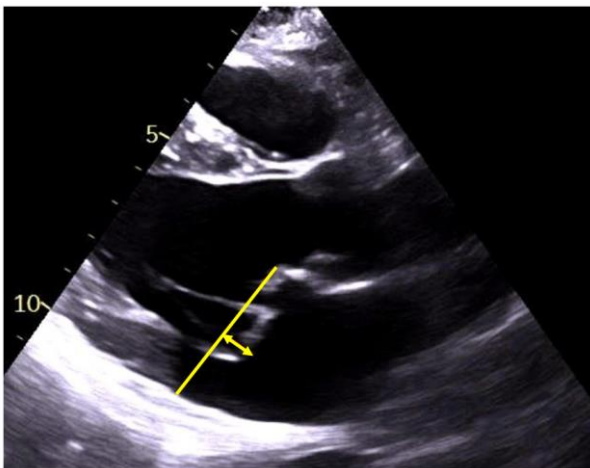


La profondeur maximale du prolapsus correspondait à la distance entre le feuillet mitral le plus prolapsé et le plan de l'anneau mitral. (Figure 3).

La sévérité de l'atteinte myxoïde a été appréciée à partir des mesures de la longueur et de l'épaisseur des feuillets mitraux, obtenus en diastole, valves ouvertes (Figure 4).

Figure 3: Mesure du prolapsus

Figure 4: Mesure des feuillets



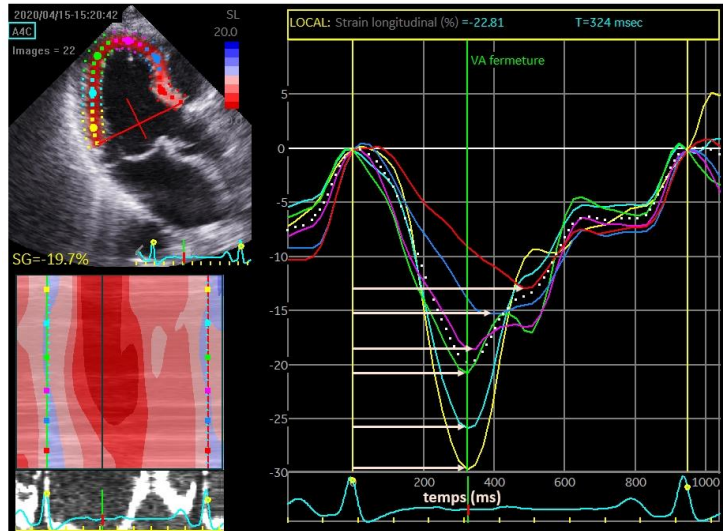
A: longueur du feuillet antérieur, P: longueur du feuillet postérieur; d: Épaisseur distale; p: épaisseur proximale

Echographie cardiaque et 2D strain

Le strain longitudinal, déterminé à partir des coupes apicales 4,3 et 2 cavités, a été évalué par la technique d'imagerie 2D speckle tracking (logiciel ECHO-PAC®). A partir des données issues du strain longitudinal, nous avons mesuré la dispersion mécanique qui correspond à

l'écart-type de la moyenne des délais entre le sommet de l'onde R et le pic de strain longitudinal pour chaque segment (Figure 5).

Figure 5 : Calcul de la dispersion mécanique



C. Epreuve d'effort

Les épreuves d'effort ont été réalisées sur bicyclette ergométrique (Schiller Cardiovit CS-200 Touch®) sans interruption du traitement médical. Nous avons utilisé un protocole de type Bruce avec incrément de la charge de travail par paliers de 20 ou 30 watts toutes les 2 minutes selon la condition physique du patient. Pour chaque épreuve d'effort, le nombre, l'origine des ESV par palier et la complexité des arythmies ventriculaires ont été collectés en précisant la survenue de bigéminismes, doublets et tachycardies ventriculaires non soutenues (définies par au moins 3 ESV successives >120/min). Les épreuves d'efforts ont toutes été relues dans leur intégralité par un rythmologue sénior.

D. Holter ECG 12 dérivations

Un enregistrement électrocardiographique (ECG) 12 dérivations sur 24 heures (Schiller Medilog FD12 Plus®) a permis de collecter la charge et l'origine des ESV (Figure 6). La survenue d'événements ventriculaires complexes (bigéminisme, doublets, et tachycardie ventriculaire non soutenue (TVnS)) a été rapportée. Tous les tracés ont été interprétés par un rythmologue sénior.

Figure 6 : Arythmies ventriculaires issues du pilier mitral postérieur

A. Bigéminisme ventriculaire



B. Doublets et triplets ventriculaires



PPM= pilier mitral postérieur ; APM = pilier mitral antérieur ;

AMA = anneau mitral antérieur ; PMA = anneau mitral postérieur

E. Imagerie par Résonance Magnétique

Les IRM myocardiques avec et sans injection de Gadolinium ont été réalisées sur un appareil Siemens 3T en utilisant une antenne de surface à 12 canaux dédiée sur un patient placé en décubitus dorsal avec acquisition des images au cours d'une seule apnée synchronisée sur l'ECG. Les mesures relatives à la caractérisation du PVM ont été réalisées en coupe LVOT 2 selon les mêmes modalités qu'en échographie (Figure 7 et 8).

A partir des travaux de Perazzolo Marra (13), nous avons mesuré le mouvement de bascule du mur postérieur ou curling selon les modalités présentées sur la figure 9.

Figure 7 : mesure de la disjonction annulaire

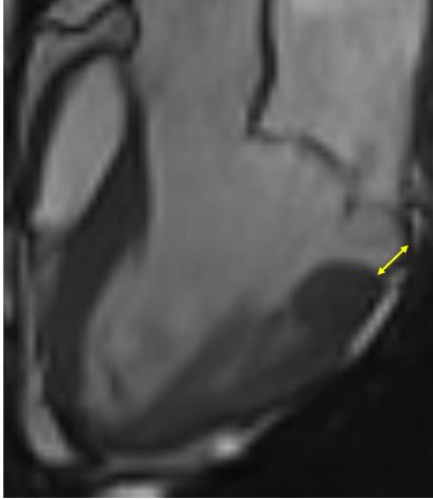


Figure 8 : Mesure du prolapsus

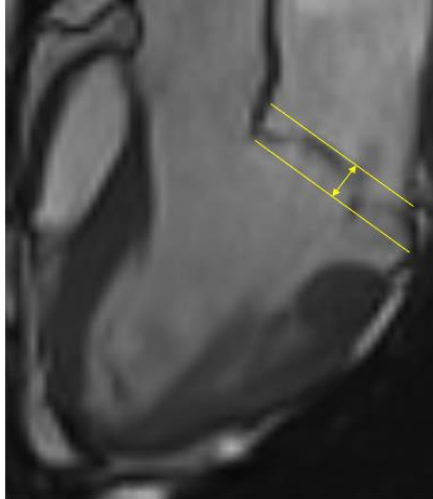
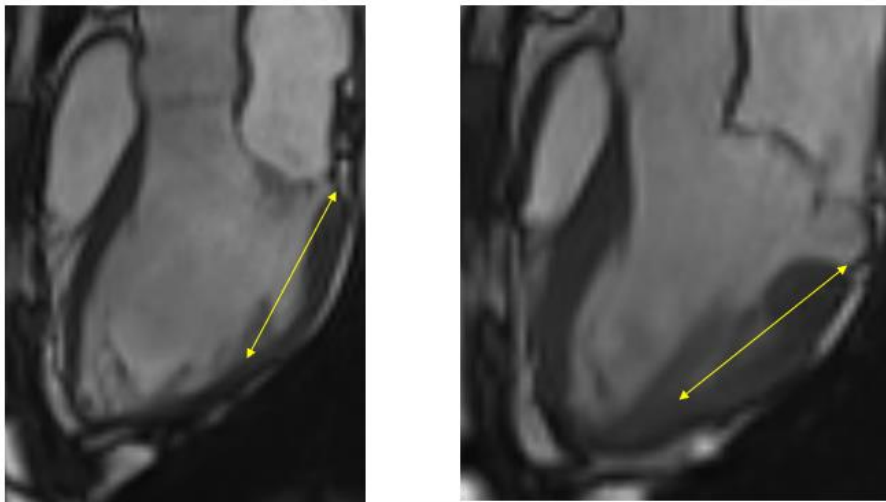


Figure 9 : Méthode de mesure quantitative du Curling



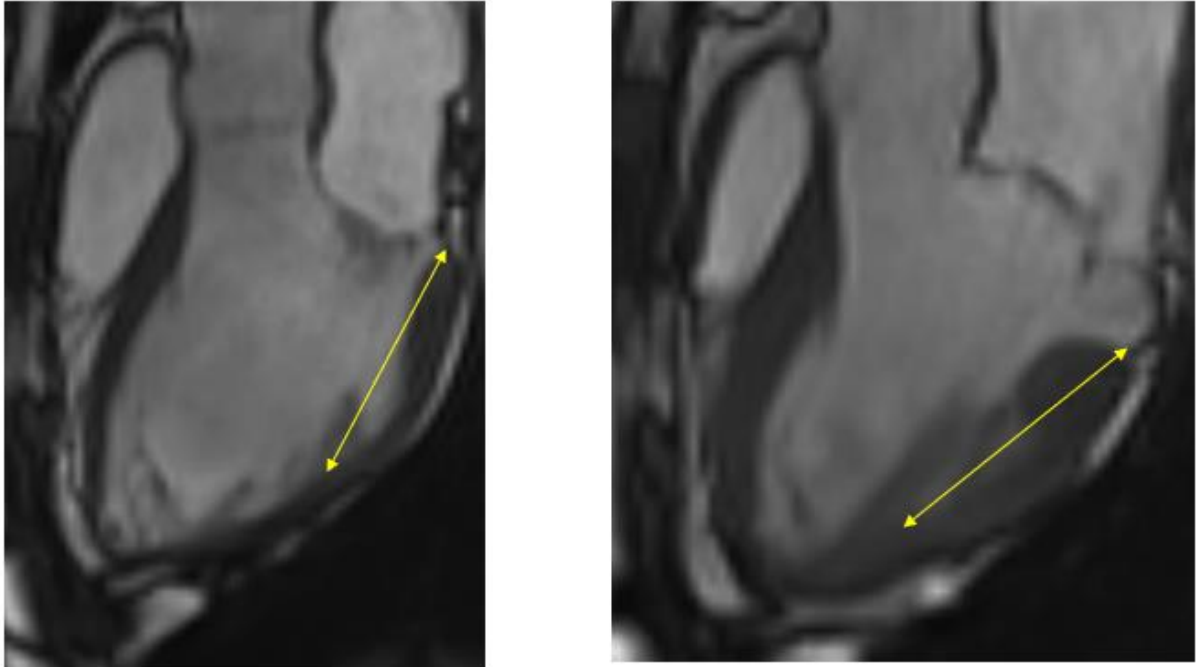
Nous avons également quantifié les contraintes physiques imposées au pilier mitral postérieur (PMP) et aux cordages par le prolapsus. Pour se faire nous avons mesuré le raccourcissement systolique du pilier mitral en calculant la différence entre la distance du sommet du pilier à l'anneau mitral en systole puis en diastole (Figure 10) (48).

Figure 10 : Mesure du raccourcissement systolique du pilier mitral postérieur



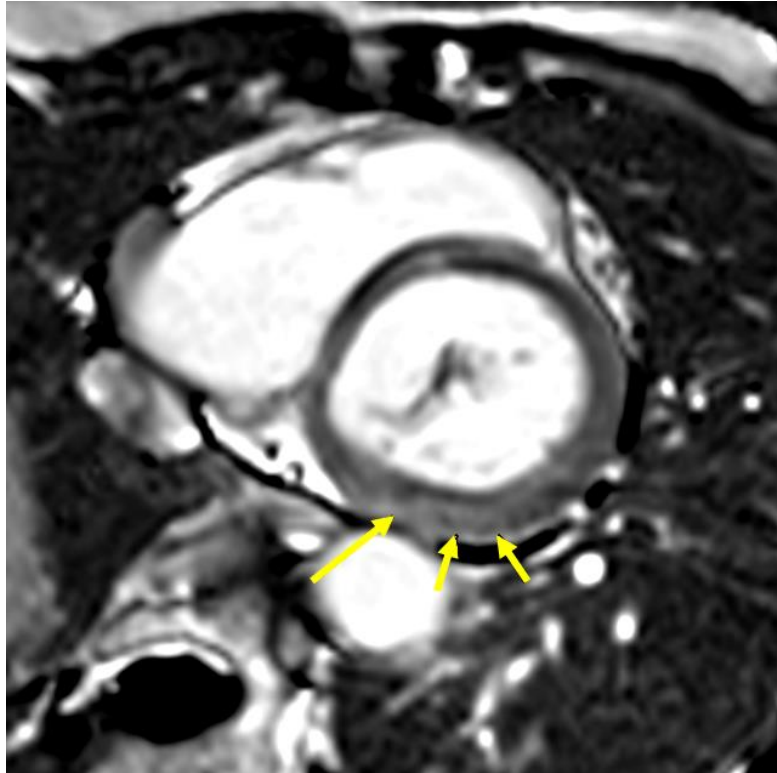
Nous avons mesuré l'épaisseur médiane et basale, diastolique et systolique, de la paroi latérale du ventricule gauche, reflet de l'épaississement myocardique (Figure 11).

Figure 11 : Épaississement systolique de la paroi latérale basale du ventricule gauche



Les séquences de rehaussement tardif (RT) ont été acquises en 2D dans les plans 2 cavités, 4 cavités et petit axe, 10 minutes après l'injection de chélate de gadolinium afin d'identifier la fibrose de remplacement. Ceci a été obtenu avec une séquence d'écho de gradient avec les paramètres suivant à 3T : TR / TE = 800 / 1,2 ms, épaisseur de tranche = 7 mm, angle de bascule = 55 °, résolution spatiale 1,9 x 1,9 mm² ; et à 1.5T : TR / TE = 6,2 / 3,0 ms, épaisseur de tranche = 8 mm, angle de bascule = 20 °, résolution spatiale 2 x 3 mm². Le temps d'inversion = 270-325 ms a été réglé manuellement afin d'annuler le signal T1 du myocarde à la fin de la phase diastolique. La présence de RT myocardique a été validée lorsqu'une partie du tissu myocardique normal était remplacée par une intensité de signal élevée. Les RT ont été estimés visuellement sur la base du modèle AHA à 17 segments. Les profils de RT ont été décrits en fonction du type d'atteinte de la paroi myocardique comme sous-endocardique, intra myocardique ou sous-épicaire (Figure 12).

Figure 12 : Fibrose infero basale du VG en IRM myocardique



F. Analyse statistique

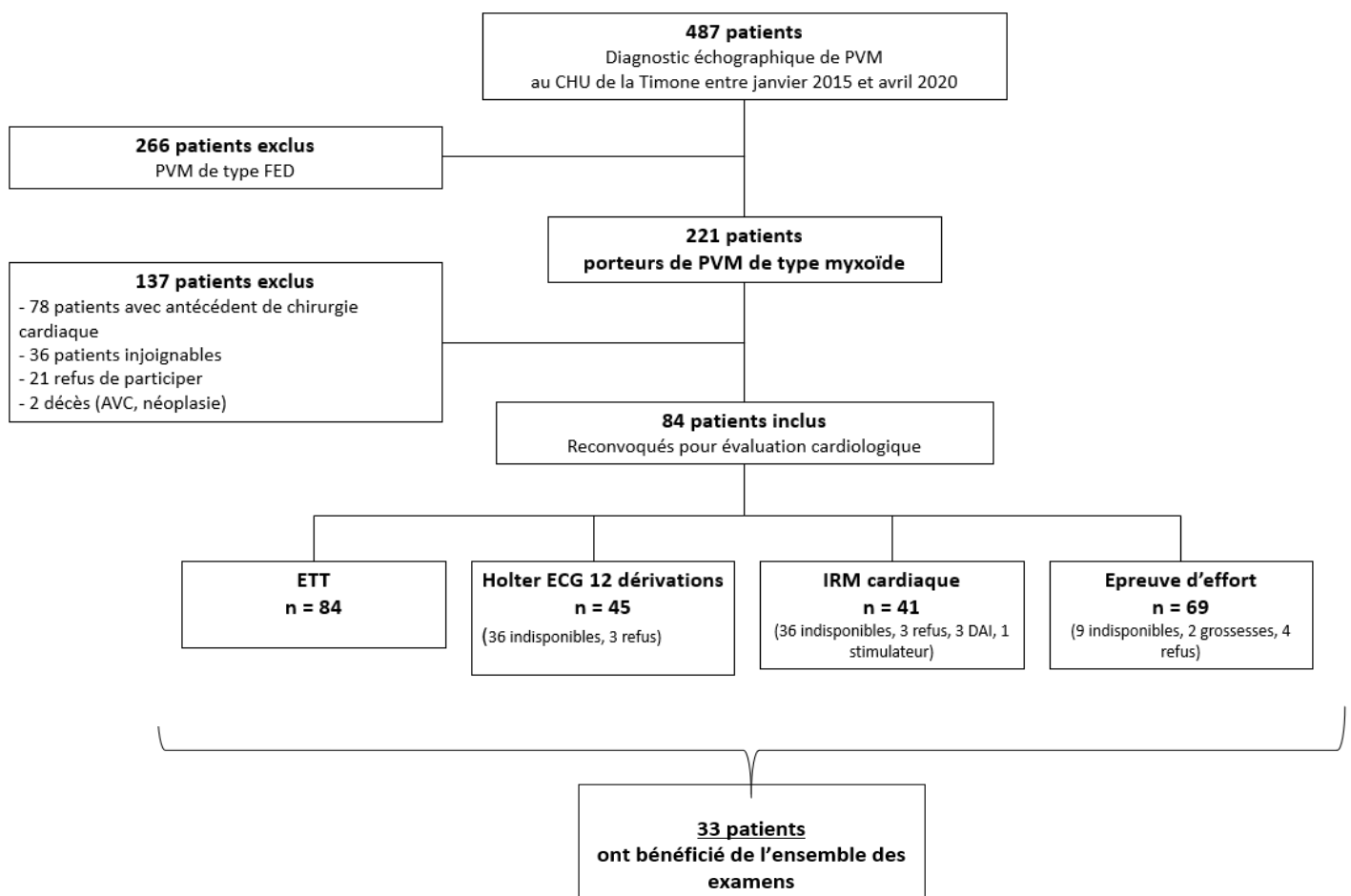
Les résultats ont été exprimés en moyenne avec écart type ou médiane avec interquartile 25 et 75%. La distribution normale des variables analysées a été évaluée par le test de Shapiro-Wilk. La comparaison des variables catégorielles a été obtenue par le test exact de Fisher et les variables continues par le test de Mann-Whitney. La comparaison des variables continues entre-elles ont été obtenues à partir d'une régression linéaire. Les analyses des mesures appariées dérivées de plusieurs groupes ont été faites par le test de Friedman et celles indépendantes à partir du test de Kruskal-Wallis. La réalisation des analyses statistiques a été obtenue à partir des logiciels XLSTAT®, addinsoft et JMP® 15, SAS.

IV. Présentation des données collectées par examen

A. Description de la population étudiée

A partir de la base de données échographiques du CHU la Timone (AP-HM, Marseille), 487 patients ont été identifiés comme porteur de PVM, dont 221 de type myxoïde. Après application des critères d'exclusion, 84 patients ont accepté de participer à l'étude. Une ETT a été pratiquée chez tous les patients et, pour 33 d'entre eux, des explorations exhaustives incluant une IRM cardiaque, un holter ECG 12 dérivation de 24 heures et une épreuve d'effort ont été réalisées.

Figure 13 : Protocole d'inclusion des patients dans l'étude



PVM: prolapsus valvulaire mitral, FED: dégénérescence fibro-élastique, CHU: Centre Hospitalier Universitaire, ETT: échographie transthoracique, IRM: Imagerie par résonance magnétique, AVC: Accident vasculaire cérébral, DAI: défibrillateur automatique implantable

Caractéristiques générales

Les caractéristiques générales et les données cliniques de la population de l'étude sont présentées dans le tableau 1. Les patients inclus étaient majoritairement des femmes (n=62, 74%), âgés de 52±14 ans. Plus d'un tiers de nos patients avaient un antécédent familial de PVM au 1^{er} degré. Les palpitations étaient le symptôme principalement rapporté et près d'un tiers des patients décrivaient au moins un épisode syncope. Un dispositif implantable enregistreur d'évènements rythmiques a été implanté chez 30/84 patients. Un antécédent personnel de MS récupérée par FV a été retrouvé chez 15(18%) patients et 4/17 patients appareillés d'un défibrillateur implantable ont fait l'objet d'une thérapie appropriée pour TV et/ou FV.

B. Echocardiographie transthoracique

Les données échocardiographiques de la population d'étude sont présentées dans le tableau 2. La FEVG était normale et les ventricules gauches n'étaient pas dilatés. Seulement 8/84 patients présentaient une IM sévère. L'analyse de l'appareil valvulaire mitral retrouvait majoritairement un PVM bivalvulaire, profond, très myxoïde avec des valves antérieures et postérieures redondantes. Pour les patients porteurs d'un PVM mono-valvulaire, la valve postérieure était majoritairement impliquée. Une DA a été retrouvée chez 68/84 patients. L'échocardiographie retrouvait un élargissement systolique paradoxal de l'anneau mitral. Nous avons défini un phénotype de PVM complexe associant un prolapsus bivalvulaire profond, des feuillets très épaissis et une disjonction annulaire. Ce phénotype complexe concerne un tiers de nos patients.

C. IRM cardiaque

Une IRM cardiaque, avec et sans injection de produit de contraste, a été réalisée chez 41 patients (Tableau 3). L'analyse de la présence de rehaussement tardif après injection de Gadolinium, en faveur de fibrose myocardique du VG, a pu être effectuée chez 40/41 patients (l'examen a été arrêté pour un patient en raison d'une attaque de panique). Les ventricules gauches sont légèrement dilatés avec un remodelage de type excentrique (masses du VG normales). L'IRM cardiaque confirme le caractère complexe du PVM de cette population avec un PVM majoritairement bivalvulaire, très myxoïde et profond. La prévalence de la DA était élevée et cette DA était importante quantitativement. Concernant la fibrose myocardique VG, près de la moitié des patients présentaient du rehaussement tardif après injection de contraste et cette fibrose n'a été retrouvée qu'en regard de la paroi inférieure basale, latérale basale et au niveau des piliers de la valve mitrale

D. Holter ECG 12 dériviations

La réalisation d'un holter ECG 12 dériviations de 24 heures a été possible chez 45 patients (Tableau 4). Les patients présentaient une hyperexcitabilité ventriculaire importante mais aucun épisode soutenu de plus de 30 secondes de tachycardie ventriculaire n'a été enregistré. L'analyse des tracés 12 dériviations a permis de déterminer que les extrasystoles ventriculaires enregistrées provenaient majoritairement du pilier mitral postérieur et que le polymorphisme était fréquemment retrouvé avec une médiane de 3 morphologies par patient.

E. Epreuve d'effort

Les résultats sont présentés dans le tableau 5 et 6. L'analyse de l'épreuve d'effort, disponible chez 69 patients, a permis de définir 4 profils de relation entre effort et survenue ESV (tableau 6) : le profil 1 définissait les patients sans aucune ESV, le profil 2, les patients ayant des ESV à l'effort mais aucune à la charge maximale de travail, le profil 3, les patients pour lesquels les ESV n'étaient présentes qu'à l'acmé de l'effort et enfin le profil 4 les patients avec des ESV tout au long de l'épreuve d'effort. Le profil de réponse de type 2 était majoritaire, le profil 3 minoritaire. L'analyse sur les tracés ECG 12 dériviations de surface a permis de mettre en évidence une hyperexcitabilité ventriculaire significative, polymorphe, principalement issue du pilier mitral postérieur. La totalité des arythmies ventriculaires complexes à type de TVnS étaient issues du PMP. Au sein du groupe de patients avec un profil de type 4 (c'est à dire ayant des ESV à la charge maximale, n=25/69), un sous-groupe de patients voyait leur charge en ESV se majorer à l'acmé de l'effort (n=16/25).

Discussion

Les patients inclus dans cette étude, principalement de sexe féminin, présentaient un PVM complexe défini par l'association d'une atteinte myxoïde sévère, d'un prolapsus profond bivalvulaire, et d'une DA importante sans pour autant que la fuite mitrale ne soit pour autant sévère. L'évaluation multimodale du PVM a permis de mettre en évidence une hyperexcitabilité ventriculaire significative issue du PMP, aussi bien aux holters ECG de 24 heures qu'au cours de l'épreuve d'effort, dans cette population à haut risque rythmique, comme le souligne la prévalence de la MS dans notre cohorte.

Caractéristiques échocardiographique du PVM

La maladie de Barlow, caractérisée par une atteinte valvulaire de type myxoïde, intéresse plus volontiers les femmes jeunes (3). La dégénérescence de type fibro-élastique est classiquement décrite comme la forme de PVM la plus fréquemment rencontrée (11). Cependant, le phénotype myxoïde représentait près de la moitié des patients porteurs de PVM identifiés au

sein de notre centre, sa prévalence étant donc plus importante que celle habituellement décrite dans la littérature.

L'atteinte bivalvulaire, retrouvée habituellement chez la moitié des PVM (13,49), est plus fréquente chez les patients présentant des arythmies ventriculaires graves (1,50) et a été rapportée chez une très large majorité des patients de notre étude. Il en est de même pour la DA, également associée à une forte prévalence d'arythmies ventriculaires (35,37), elle est plus fréquemment observée dans notre cohorte en comparaison à ce qui a été rapporté dans la littérature (31). L'association d'un prolapsus bivalvulaire profond, myxoïde et d'une DA constitue un sous-groupe distinct de PVM, dont la prévalence réelle dans la population générale demeure inconnue. Cette entité phénotypique a été associée à la survenue de MS par FV (4) et retrouvée chez près d'un tiers des patients de notre cohorte incluse amenant à supposer que nous avons évalué une population sélectionnée de PVM, à haut risque rythmique.

Bien que les patients soient inclus à partir d'une base de données d'un centre hospitalier tertiaire, la prévalence de l'IM sévère était relativement faible amenant à penser que ces patients étaient adressés préférentiellement pour évaluation rythmique plutôt que pour discussion médico-chirurgicale de remplacement valvulaire. L'IM est une complication classique et fréquente du PVM myxoïde. En effet, un patient sur dix présente une fuite mitrale au moins modérée(49) mais celle-ci reste stable dans le temps dans plus de la moitié des cas (51). L'IM, complication évolutive du PVM est source de morbidité et de mortalité (49), cependant la sévérité de la fuite mitrale ne semble pas impliquée dans la genèse d'arythmies ventriculaires et la dilatation progressive du VG est probablement plutôt la conséquence d'une charge quotidienne significative d'ESV (4,52,53).

PVM et hyperexcitabilité ventriculaire

L'extrasystolie ventriculaire, retrouvée sur les enregistrements ECG 12 dérivations, traduit une hyperexcitabilité ventriculaire significative associant bigéminismes, doublets ventriculaires et TVnS. Ces arythmies ventriculaires, bien que polymorphes, étaient majoritairement issues du PMP. La relation entre PVM myxoïde et arythmies ventriculaires est clairement établie. Initialement décrite par Hancock en 1966 (9), de nombreux travaux l'ont décrite en précisant l'origine des ESV, l'association à des anomalies de l'appareil valvulaire mitral, et plus récemment avec la MS (50). Les ESV issues du PMP, également décrites dans d'autres cardiopathies (54), sont classiquement retrouvées dans le PVM. Cette morphologie prédominante dans la maladie de Barlow a été initialement rapportée en 1985 par Lichstein (55), plus récemment par Syed (45). En ce qui concerne, la MS, sa prévalence dans notre étude était importante et bien supérieure à celle rapportée dans d'autres travaux qui l'estimaient entre 0,8 à 2,5% (5-7). Cette prévalence élevée de patients aux antécédents de FV, probablement témoin d'une population sélectionnée de PVM à haut risque rythmique, pourrait, en partie, expliquer la quantité et la complexité des arythmies ventriculaires rapportées dans notre cohorte. Toutefois le taux d'incidence réel de cet événement rythmique

grave demeure inconnu dans le PVM, dans la mesure où nous ne disposons pas d'études prospectives de longue durée portant sur de larges cohortes.

Apport de l'IRM cardiaque

L'IRM myocardique permet aux moyens de séquences de rehaussement tardif de révéler la présence de fibrose myocardique. Près de la moitié de nos patients présentaient de la fibrose, principalement localisée au niveau de la paroi inféro-latérale, inférieure, et au niveau des piliers. La fibrose dans le PVM a initialement été rapportée à partir d'analyse anatomopathologique portant sur des pièces autopsiques (8) puis confirmée par l'apport diagnostique de l'IRM. Une relation entre la présence de fibrose inféro-basale du VG ou des piliers mitraux et la survenue d'arythmies ventriculaires graves a été décrite (1,56) mais sa prévalence dans notre étude était plus faible que celle observée dans ces travaux qui intéressait environ sept patient sur dix (13).

Plusieurs hypothèses sont actuellement avancées quant aux mécanismes physiopathologiques responsables de la fibrose du VG et de la survenue d'arythmies ventriculaires. L'une d'elles implique une augmentation des contraintes physiques imposées à l'endocarde du VG par le biais des piliers mitraux entraînant une traction importante générée par l'élongation des cordages, des feuillets et du prolapsus associée à dynamique pathologique de l'anneau mitral secondaire à la DA et au curling. La fibrose du VG pourrait être impliquée dans l'apparition d'arythmies ventriculaires organisées, initiées par des ESV elles-mêmes déclenchées mécaniquement par les contraintes que créent les anomalies de l'appareil valvulaire mitral sur le myocarde du VG (7). La mesure de cette force de traction sur l'endocarde transmise par les piliers mitraux, comme décrite dans ce travail et précédemment rapportée par San fillipo (48), par l'évaluation du raccourcissement systolique du pilier, pourrait contribuer à objectiver ces forces en présence.

Le mouvement de curling, caractéristique du PVM myxoïde, est le témoin d'une hypermobilité annulaire mitrale. Présent chez une très large majorité de nos patients, cette anomalie correspond visuellement à un mouvement de bascule postérieur de l'anneau mitral, faisant opposition au mouvement antérieur normalement attendu, donnant une impression d'enroulement du mur ventriculaire postérieur du VG. Décrit pour la première fois par Gilbert en 1976 (39), puis relié à la présence la DA (13), sa prévalence était plus élevée ce qui est habituellement rapporté.

Epreuve d'effort et PVM

Dans le cadre d'une stratégie d'évaluation multimodale des patients porteurs de PVM, incluant la description des caractéristiques électrocardiographiques en lien avec l'effort dans le PVM, il nous paraissait essentiel d'intégrer cet examen dans notre travail. Les résultats ont confirmé l'association entre hyperexcitabilité ventriculaire, précédemment décrite au cours des holters ECG, et l'exercice physique amenant à envisager l'implication du système nerveux sympathique dans la recrudescence d'arythmies ventriculaires. Au cours de l'épreuve d'effort, comme sur les enregistrements de 24 heures, les ESV étaient majoritairement issues du PMP.

La relation entre arythmies ventriculaires et exercice physique comme marqueur de risque d'évènements cardiovasculaires graves a clairement été établie dans diverses pathologies (57). Toutefois, toute extrapolation dans le cadre du PVM nous semble prématurée dans la mesure où, à notre connaissance, aucune donnée n'a été publiée sur cette association.

A l'issue de l'analyse des caractéristiques cliniques, électrocardiographiques et d'imagerie, il apparaît que les patient inclus dans ce travail, référés à un centre tertiaire pour évaluation spécialisée, représentent une sous-population sélectionnée de PVM complexe à haut risque rythmique. Cet élément nous paraît être essentiel à prendre en compte dans l'analyse ultérieure que nous vous présenteront.

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population d'étude

Caractéristiques générales	n=84
Femmes, n patient (%)	62(74)
Age, années	52±14
Index de masse corporelle, kg/m ²	22,4±3,2
Surface corporelle, m ²	1,7±0,2
Antécédents, n patient (%)	
Accident vasculaire cérébral	12(14)
Syndrome de Marfan	4(5)
Antécédent familial de PVM	28(33)
Tachycardie supra-ventriculaire	15(18)
Mort subite	15(18)
Symptômes, n patient (%)	
NYHA 1	62(77)
NYHA 2	17(21)
NYHA 3	5(6)
Palpitations	59(70)
Douleur thoracique	26(31)
Lipothymies	49(58)
Syncope	25(30)
Traitements, n patient (%)	
B-bloquants	34(41)
Flécaïnide	7(9)
Propafénone	11(13)
Amiodarone	2(2)
Sotalol	3(4)
Anticoagulation curative orale	15(18)
Prothèses implantables, n patient (%)	
Défibrillateur automatique	17(20)
Prévention 1 ^{ère}	3(4)
Prévention 2 nd	14(17)
Chocs électriques internes	5(29)
Appropriés	4(80)
Inappropriés	1(20)
Moniteurs implantables	12(14)
Stimulateur implantable	1(1)

NYHA, New York Heart Association.

Tableau 2 : Caractéristiques échographiques de la population d'étude

Caractéristiques écho-cardiographiques	n=84
Paramètres du VG	
FEVG, %	62±8
VTD, ml/m ²	77±18
VTS, ml/m ²	29±10
DTD, mm/m ²	31±4
DTS, mm/m ²	18±4
Strain longitudinal, %	-21±3
Ecart type dispersion mécanique, ms	40±15
Delta min-max dispersion*, ms	148±55
Paramètres de l'OG	
Diamètre, mm	37±7
Surface, mm ²	22±11
Volume, ml/m ²	39±19
Paramètres de l'appareil valvulaire mitral	
PVM bivalvulaire, n patient (%)	73(87)
Prédominant sur valve antérieure	12(17)
Prédominant sur valve postérieure	33(45)
Équilibré	28(38)
PVM mono-valvulaire, n patient (%)	11(13)
Valve antérieure	1(9)
Valve postérieur	10(91)
Longueur du feuillet mitral, mm	
Antérieur	26±5
Postérieur	19±5
Épaisseur proximale du feuillet mitral, mm	
Antérieur	2±1
Postérieur	3±1
Épaisseur distale du feuillet mitral, mm	
Antérieur	5±2
Postérieur	5±2
Profondeur maximale du PVM, mm	9±3
Disjonction annulaire mitrale, n patient (%)	68(81)
mm	9±3
Curling, n patient (%)	79(94)
Diamètre de l'anneau mitral, mm	
Systolique	39±7
Diastolique	36±6
Fraction d'élargissement systolique paradoxal de l'anneau mitral, %	10±12
Insuffisance mitrale, n patient (%)	
Aucune	1(1)
Minime	56(67)
Modérée	19(23)
Sévère	8(9)
VOR, ml*	43±34
Données hémodynamiques	
PAPS, mmHg	25±7
VES, ml/m ²	43±10
Débit cardiaque, L/min	5.3±1.4
Index cardiaque, L/min/m ²	3.0±0.9

* 28 patients pour lesquels le VOR a été calculé

DTD= diamètre télédiastolique, DTS= diamètre télésystolique, VTD= Volume télédiastolique, VTS = Volume télé systolique, VOR = volume de l'orifice régurgitant, VES = Volume d'Ejection Systolique,

Tableau 3 : Imagerie par Résonance Magnétique cardiaque

IRM cardiaque	n = 41
Paramètres du VG	
FEVG, %	59±7
Volume télé-diastolique du VG, ml/m ²	97±21
Index de masse myocardique, g/m ²	60±11
Paramètres de la valve mitrale	
Prolapsus mitral bivalvulaire, n patient (%)	39(95)
Valve mitrale la plus prolabée, n patient (%)	
- Valve mitrale postérieure	38(93)
- Valve mitrale antérieure	3(7)
Disjonction de l'anneau mitral,	
- N patient (%)	40(98)
- Largeur maximale, mm	9,9±2,9
Profondeur maximale du prolapsus mitral, mm	9.6±2.9
Longueur de la valve mitrale, mm	
- Antérieur	29.6±5.4
- Postérieur	17.7±4.0
Epaisseur distale de la valve mitrale, mm	
- Antérieure	5.3±1.3
- Postérieure	4.6±1.5
Diamètre anneau mitral, mm	
- Systolique	48,1±8.4
- Diastolique	41.5±7.6
- Différence systolique/diastolique	6.6±3.9
Paramètres de l'appareil sous-valvulaire mitral	
Epaisseur basale de la paroi latérale VG, mm	
- Diastolique	9.9±2.6
- Systolique	15.2±3.2
- Différence systolique/diastolique	5.3±2.9
Epaisseur médiane de la paroi latérale VG, mm	5.1±1.3
Curling,	
- N patient (%)	40(98)
- Longueur, mm	5.5±2.8
Raccourcissement systolique PMP, mm	14.8±5.6
PMP bifide, n patient (%)	29(71)
Fibrose du VG, n patient (%)	
Fibrose du VG selon segment, n patient (%)	
- Paroi antérolatérale	0
- Paroi inférieure	8(20)
- Paroi antero septale	0
- Paroi infero latérale	15(38)
- Pilier mitral postérieur	7(18)
- Pilier mitral antérieur	3(8)
Nombre de segments du VG avec fibrose/patient, n	1(1-2)

VG, ventricule gauche ; FEVG, fraction d'éjection du ventricule gauche ; PMP, pilier mitral postérieur ; DA, disjonction annulaire mitrale ; AM, anneau mitral.

*: 1 patient pour lequel l'injection de Gadolinium n'a pas été réalisée.

Tableau 4 : Holter-ECG 12 dériviations des 24 heures

Holter-ECG 12 dériviations		n = 45
Fréquence cardiaque, coups/min		72±10
ESV, n patients (%)		41(91)
ESV, %/24heures		1,2(0.3-5,7)
Doublets ventriculaires, n patients (%)		29(64)
Doublets ventriculaires, nombre/24 heures		4(0-84)
Bigéminisme ventriculaire, n patients (%)		32(71)
Bigéminisme ventriculaire, nombre/24 heures		15(0-189)
TVNS, n patients (%)		15(33)
TVNS, nombre/24 heures		0(0-3)
Morphologie des ESV		Patients avec ESV n= 41
Origine des ESV*	N patients (%)	% des ESV/patients
Pilier mitral postérieur	38(93)	80(41-95)
Pilier mitral antérieur	23(56)	3(0-14)
Anneau mitral antérieur	25(61)	1(0-10)
Anneau mitral postérieur	2(5)	0
Chambre de chasse VD	6(15)	0
Chambre de chasse VG	11(25)	0
ESV polymorphes*, n patients (%)	33(81)	
ESV, n morphologies/patient	3(1-3)	
ESV du PMP majoritaire*, n patients (%)	30(73)	
Durée ESV du pilier mitral postérieur, ms	148(140-160)	

ESV, extrasystoles ventriculaires ; TVNS, tachycardie ventriculaire non soutenue ; TV, tachycardie ventriculaire ; VD, ventricule droit ; VG, ventricule gauche ; PMP, pilier mitral postérieur. * : N=39 patients avec ESV. Les variables continues sont exprimées en médiane (Q25-75).

Tableau 5 : Épreuve d'effort

Épreuve d'effort		n = 69	
Fréquence cardiaque maximale atteinte, coups/min		147±22	
% de la fréquence maximale théorique		88±13	
Charge de travail maximale, Watts		92±31	
Dépense énergétique, METs		5.3±1.4	
Profil* de réponse des ESV à l'effort, n patient (%)			
1		11(16)	
2		33(48)	
3		2(3)	
4		23(33)	
ESV au cours de l'EE, n = 58/68(84)		Total	ESV du PMP
ESV, n patient (%)		58	54(93)
Bigéminisme, n patient (%)		29(50)	27(93)
Doublets, n patient (%)		34(59)	31(91)
TVNS, n patient (%)		14(24)	14(100)
Polymorphisme des ESV, n patient (%)		41(71)	
Nombre de morphologie/patient		2(1-3)	
ESV se majorant à charge max, n patient (%)		16(28)	

EE, épreuve d'effort ; ESV, extrasystoles ventriculaires ; PVM, prolapsus valvulaire mitral ; TVNS, tachycardie ventriculaire non soutenue ; TV, tachycardie ventriculaire ; VD, ventricule droit ; VG, ventricule gauche ; DA, disjonction annulaire mitrale ; PMP, pilier mitral postérieur.

* : cf figure X pour description du profil de réponse des extrasystoles ventriculaires au cours de l'effort.

Tableau 6 : Profils de survenue des ESV en fonction du palier de l'épreuve d'effort

Profil de Réponse	ESV		
	Lors de l'EE	A charge de travail maximale	Uniquement à charge de travail maximale
1	-	-	-
2	X	-	-
3	X	X	X
4	X	X	-

ESV, extrasystoles ventriculaires ; EE, épreuve d'effort.

V. Disjonction annulaire : validation de la méthode de mesure

Évaluation de la reproductibilité de la mesure en ETT

La DA est une des composantes de l'évaluation du PVM et peut être appréciée qualitativement ou quantitativement. Sa mesure, effectuée à l'aide de l'ETT en coupe para-sternale longue axe, peut s'avérer difficile et dépend de la qualité des coupes d'acquisition obtenues et mais aussi de l'échogénicité du patient (35).

Nous avons donc souhaité étudier la reproductibilité cette mesure en ETT afin de déterminer la pertinence cette variable dans l'évaluation systématique d'un PVM. La reproductibilité des analyses qualitatives et quantitatives de la DA par deux opérateurs différents, en aveugle, a été explorée.

A l'issue des investigations (Tableau 7), pour 76/84 (90%) patients, les deux opérateurs se sont entendus sur la présence ou non d'une DA (coefficient kappa 0.73 [0.56-0.90], $p < 0.0001$). Les patients ($n=8/84$), pour lesquels une discordance a été retrouvée dans la classification portant la présence ou non d'une DA, présentaient une DA significativement plus faible que les autres (5(5-6) mm vs 7.5(5-10) mm, $p < 0.01$).

Les mesures quantitatives de la DA, par ces deux mêmes opérateurs, étaient significativement concordantes avec un biais systématique, correspondant à la moyenne des différences obtenues par patient, de 0.66 mm [0.22 ; 1.09] et un coefficient de corrélation intra classe d'agrément de 0.89 [0.81 ; 0.94] ($p < 0.0001$). La régression linéaire retrouvait un coefficient de corrélation R^2 de 0.70 ($p < 0.0001$) (figure 14).

Mesure de la DA et méthode de référence

Aucune méthode de référence de mesure de la DA n'a été définie. L'apport de l'IRM dans l'évaluation de la DA est significatif en raison de ses performances pour discriminer avec précision les structures adjacentes et doit permettre, théoriquement, une mesure précise de la DA. A partir de ces éléments, nous avons considéré l'IRM cardiaque comme la méthode de référence de mesure de la DA. Nous avons donc comparé l'analyse qualitative de la DA et la moyenne des mesures obtenues à l'ETT par les 2 opérateurs à celles retrouvées à l'IRM. L'analyse qualitative de la DA (Tableau 8) par les 2 examens n'était pas statistiquement différente ($p=0.07$), et sur les 41 patients évalués à la fois par l'IRM cardiaque et l'ETT, 39 patients ont correctement été classés par l'ETT. Chez les 2 patients, pour lesquels les résultats des 2 examens divergeaient, la DA n'avait pas été observée à l'ETT car trop petite pour être détectée (4 mm et 5 mm de DA). En comparaison à l'IRM cardiaque, l'ETT avait donc respectivement une sensibilité de 95%, une spécificité de 100%, une valeur prédictive positive (VPP) de 100% et négative (VPN) de 33%. En ce qui concerne l'évaluation quantitative de la DA, les 2 examens étaient statistiquement concordants quant à la mesure de cette variable avec un biais systématique de 0.36 mm [0.04 ; 0.69] et un coefficient de corrélation intra classe d'agrément de 0.97 [0.82 ; 0.99] ($p < 0.0001$). La régression linéaire retrouvait un coefficient de corrélation R^2 de 0.90 ($p < 0.0001$). (Figure 15).

Discussion

La DA est une caractéristique anatomique de du PVM et son association avec l'hyperexcitabilité ventriculaire et à la MS a déjà été décrite (7,32). Initialement décrite sur des séries autopsiques (1) puis sur l'IRM cardiaque (13)

L'IRM est aujourd'hui l'examen de référence pour le dépistage et la mesure d'une DA, mais il reste un examen coûteux dont l'accessibilité est relative. L'ETT en revanche est un examen rapide, non invasif et accessible capable de détecter la présence de la disjonction et de la mesurer.

Dans notre étude l'échographie a une bonne reproductibilité inter opérateur autant pour le dépistage mais aussi pour la mesure quantitative de la DA. Dans son étude Carmo (37) avait déjà utilisé l'ETT comme seul moyen de dépister et mesurer la DA, tandis que d'autres études ont utilisé l'échographie transoesophagienne(31,38).

Dans notre travail en comparaison avec l'IRM, l'ETT paraît être un examen fiable pour le dépistage et la mesure de la DA. Plusieurs auteurs ont utilisé l'IRM comme méthode diagnostique de la DA (13,35) mais aucun n'avait confronté l'ETT à l'IRM jusqu'alors.

Dans notre étude la mesure de la VPN est seulement de 33%, ce résultat est lié au nombre très limité de patients exempts de DA (un patient) et est à interpréter avec prudence.

En conclusion

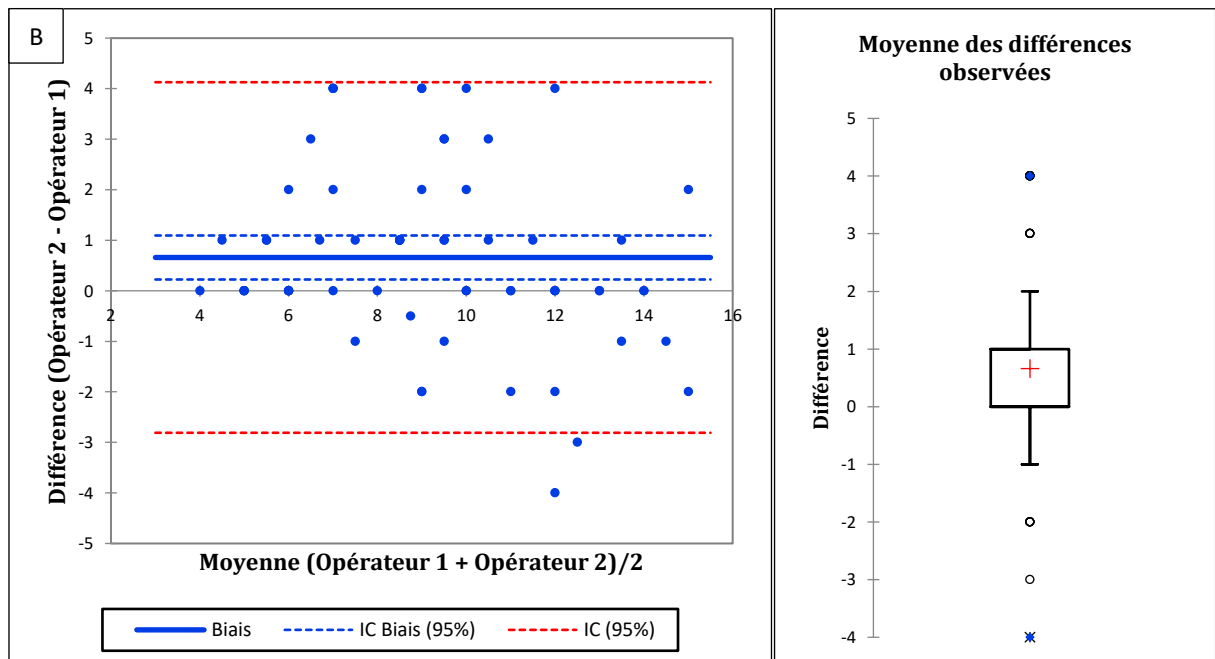
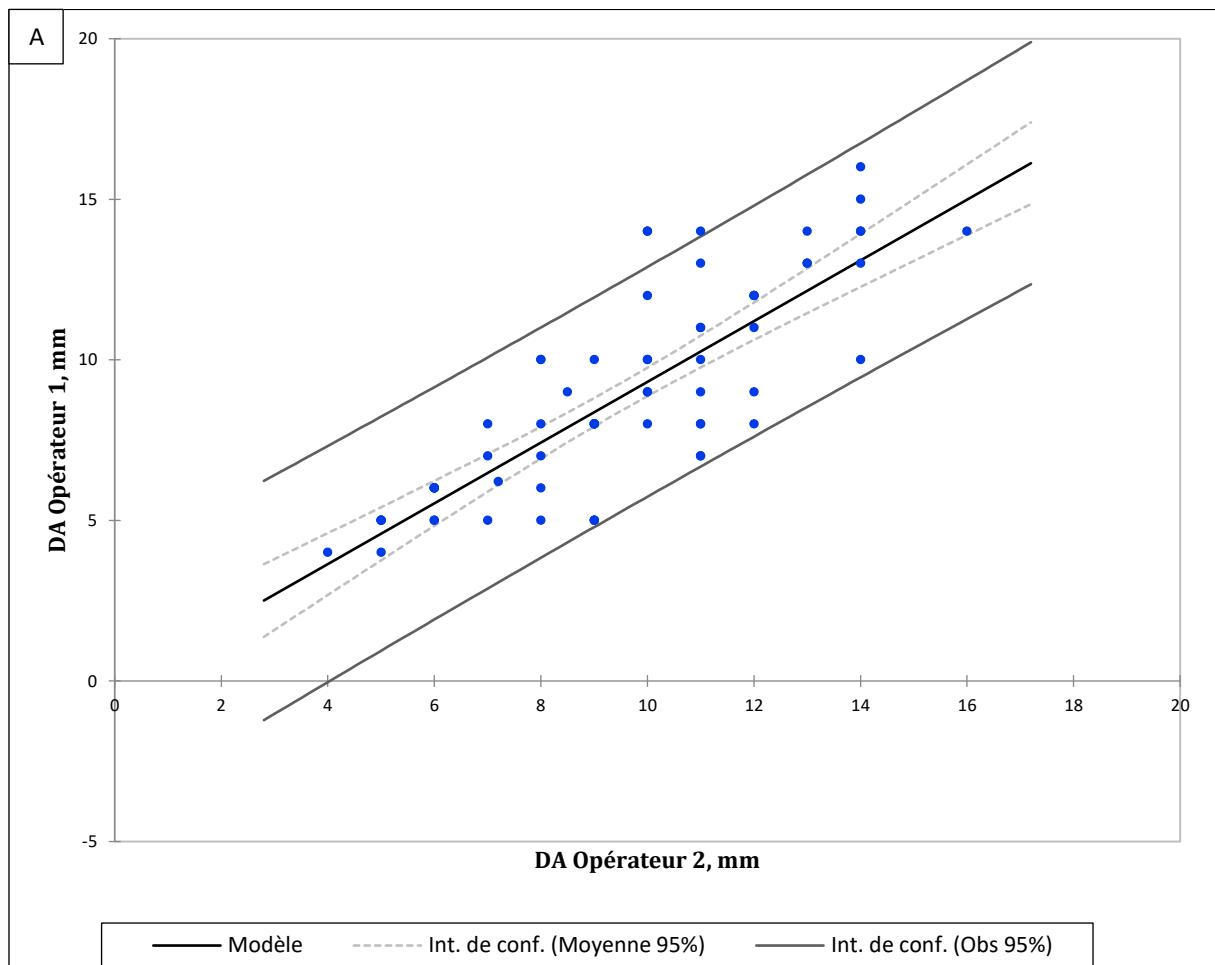
L'ETT est un examen performant et reproductible pour évaluer qualitativement et quantitativement la DA dans le PVM. Les DA de faible largeur peuvent cependant ne pas être dépistées en raison des interrelations de la jonction atrio-ventriculaire avec les structures anatomiques adjacentes.

Tableau 7 : Évaluation qualitative de la DA à l'ETT en fonction de l'opérateur :

		OPERATEUR 2 (n patients)		
		DA-	DA+	TOTAL
OPERATEUR 1 (n patients)	DA-	15	1	16
	DA+	7	61	68
	TOTAL	22	62	84

DA+ : présence d'une disjonction annulaire mitrale. **DA-** : absence.

Figure 14 : Comparaison des mesures de la DA obtenues en ETT par les 2 opérateurs



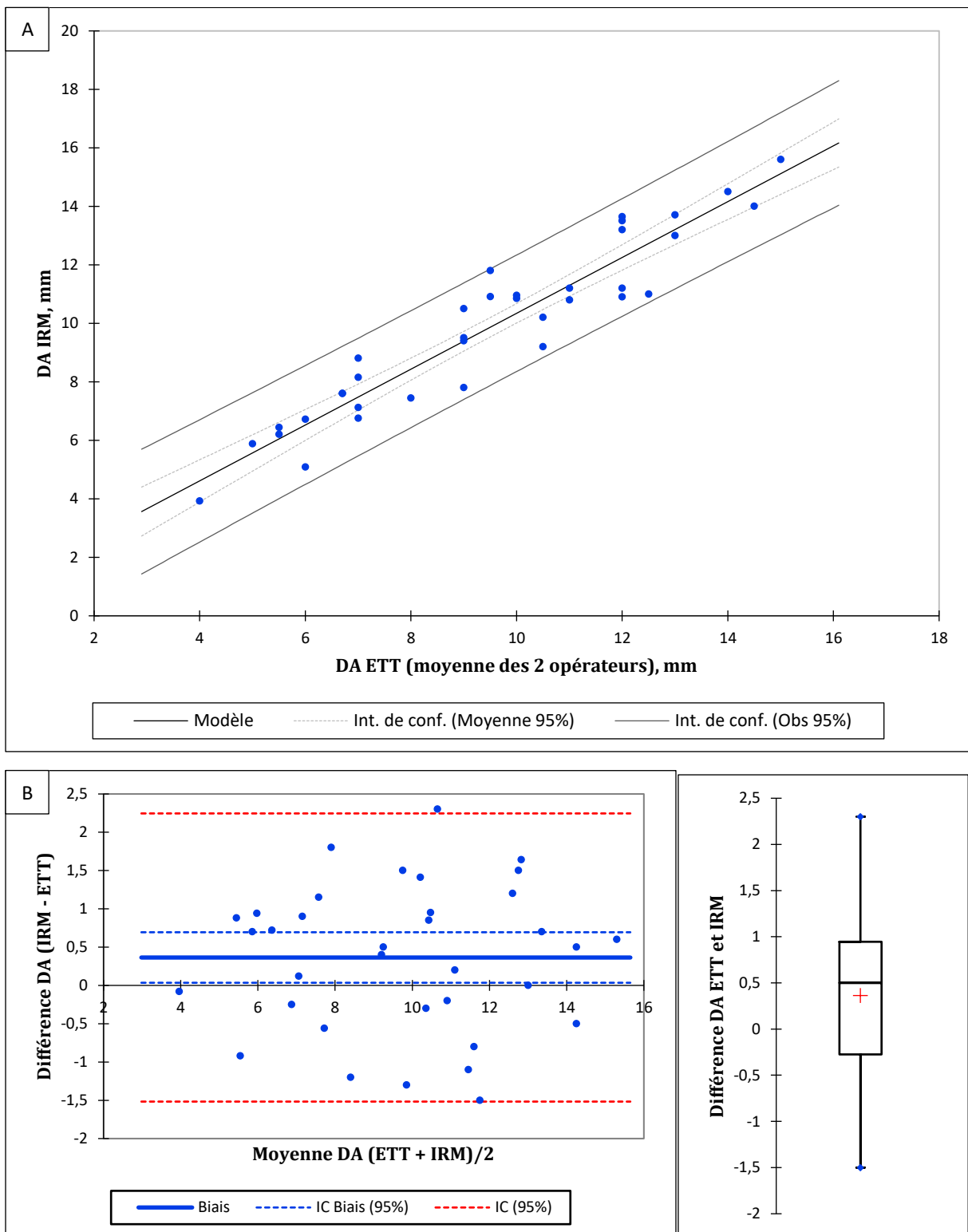
A : régression linéaire des mesures obtenues par les 2 opérateurs en ETT. **B** : Graphique d'Altman et Bland représentant la moyenne des différences de mesure pour chaque patient. Limites d'agrément (-2.8 ; 4.1).

Tableau 8 : Évaluation qualitative de la DA en IRM et à l'ETT

		IRM (n patients)		
		DA-	DA+	TOTAL
ETT (n patients)	DA-	1	2	3
	DA+	0	38	38
	TOTAL	1	40	41

DA+ : présence d'une disjonction annulaire mitrale. **DA-** : absence.

Figure 15 : Comparaison de la mesure de la DA en ETT et à l'IRM



A : régression linéaire des mesures obtenues par les 2 opérateurs en ETT. **B** : Graphique d'Altman et Bland représentant la moyenne des différences de mesure pour chaque patient. Limites d'agrément (-1.5 ; 2.3).

VI. Disjonction annulaire et profondeur du PVM

Disjonction annulaire

Les relations entre la largeur de la DA et les différentes variables d'études sont présentées dans le tableau 9. En analyse univariée, l'importance de la DA était significativement corrélée aux autres composantes du PVM complexe incluant le caractère bivalvulaire et la profondeur du prolapsus. La largeur de la DA augmentait également proportionnellement à la largeur de l'anneau mitral systolique et diastolique, à la longueur des feuillets mitraux et aux diamètres diastoliques du VG. Les patients avec une DA large ont un meilleur strain longitudinal du VG. A l'IRM cardiaque, la DA est liée au curling et l'intensité des forces de traction sur le pilier mitral postérieur mais aucune relation avec la fibrose n'a été retrouvée. La largeur de la DA est liée à l'hyperexcitabilité ventriculaire et les patients qui ont présenté une MS ont une DA plus importante.

En analyse multivariée, la longueur de la DA est associée de façon indépendante au PVM bivalvulaire (OR = 3.44 [0.91 ; 5.98], $p < 0.01$) et à sa profondeur maximale (OR = 0.65 [0.26 ; 1.04], $p < 0.01$).

Profondeur du PVM

Nous avons constaté les mêmes résultats concernant l'étude la profondeur du PVM (Tableau 9). De plus, la profondeur du PVM est liée à la sévérité de l'atteinte myxoïde mais n'est plus importante chez les patients qui ont présenté une MS.

En analyse multivariée, la profondeur du prolapsus est significativement associée à la longueur du feuillet mitral antérieur (OR = 0.24 [0.13 ; 0.36], $p < 0.0001$), à la longueur de la DA (OR = 0.19 [0.007 ; 0.32], $p < 0.01$) et à un meilleur strain global longitudinal (OR = -0.22 [-0.38 ; -0.05], $p = 0.01$).

Discussion

La DA et profondeur du PVM sont deux composantes de l'atteinte de l'appareil valvulaire mitral au centre d'un phénotype particulier et complexe de PVM. Ces deux anomalies sont responsables d'une perturbation morphologique et surtout dynamique du fonctionnement de la valve mitrale comme en témoigne leur relation avec la dilatation et l'hyper-mobilité de l'anneau mitral (6, 36). Les patients porteurs d'une maladie de Barlow, avec une atteinte myxoïde sévère, ont une DA large et un prolapsus profond entraînant des contraintes mécaniques importantes sur l'appareil sous-valvulaire mitral responsables de forces de traction transmises aux muscles papillaires (48), probablement à l'origine de ce phénomène d'enroulement du mur postérieur du VG ou curling (7,13). Elles sont probablement à l'origine de la recrudescence des arythmies ventriculaires majoritairement issues du pilier mitral postérieur observées chez ce type de patients (12,13). Seule la DA apparaît étroitement liée à

la MS. Toutefois, aucun lien n'a été retrouvé entre la prévalence de la fibrose, la DA et la profondeur du prolapsus, s'opposant aux conclusions des travaux de Perazzolo Marra (13).

Les contraintes mécaniques imposées par les anomalies morphologiques en lien avec le PVM ont des conséquences sur la contractilité du VG notamment sous la forme d'une hyper-kinésie se traduisant par une augmentation des valeurs du strain longitudinal chez les patients avec une DA large et un PVM profond. La DA, la profondeur du PVM et plus généralement les anomalies liées au PVM ont donc un retentissement global sur l'architecture et la déformation systolique du VG.

Conclusion

La DA et la profondeur du prolapsus, deux composantes majeures responsables d'un phénotype particulier complexe de PVM myxoïde, interagissent de façon synergique sur la dynamique globale de contraction du VG et sont associées à la survenue d'évènements cliniques tels que l'hyperexcitabilité ventriculaire et la MS.

VII. Strain longitudinal et dispersion mécanique du VG

Strain longitudinal du VG

Le strain longitudinal du VG a été analysé chez 69 patients. Le strain longitudinal global de la cohorte était normal (Figure 16).

Cependant, nous avons retrouvé une hétérogénéité du strain longitudinal au sein du VG avec un strain des segments basaux significativement plus faibles que les segments médians, eux-mêmes plus faibles que les segments apicaux (Figure 17). Cette disparité régionale a également été retrouvée lors de l'analyse des parois montrant un strain significativement plus élevé pour les parois inférieures que les autres parois aussi bien au niveau basal, que médian et apical.

La présence de fibrose influence le strain avec un strain longitudinal global des parois inféro-latérales significativement plus faible chez les patients qui ont de la fibrose (qui est d'ailleurs inféro-latérale) à l'IRM cardiaque (-22.5 ± 3.6 vs -24.8 ± 2.8 , $p=0.03$). Cette différence est significative pour les territoires inféro-latéraux basaux (-21.2 ± 4.8 vs -24.3 ± 3.2 , $p=0.03$) et médians (-21.2 ± 3.2 vs -22.3 ± 2.5 , $p=0.04$), contrairement aux segments apicaux (-24.1 ± 4.2 vs -25.4 ± 4.6 , $p=0.26$).

Le strain longitudinal global, en analyse univariée, était significativement associé à la DA ($-0.4(-0.6 ; -0.1)$, $p<0.01$), la profondeur du PVM ($-0.3(-0.5 ; -0.004)$, $p=0.04$) et le délai de contraction du VG ($0.2(0.002 ; 0.5)$, $p=0.04$).

En analyse multivariée, le strain longitudinal global était indépendamment associé au délai de contraction du VG (+10) ($0.25[0.06 ; 0.5]$, $p=0.013$) et inversement corrélé à la DA ($-0.3[-0.6 ; -0.04]$, $p=0.03$), contrairement à la profondeur du PVM ($-0.2[-0.5 ; 0.2]$, $p=0.34$).

Délai de contraction du VG

Le délai de contraction du VG correspond au délai entre l'onde R du QRS et le pic du strain longitudinal.

La contraction la plus précoce du VG avait lieu au niveau des segments médians, les segments basaux et apicaux étant significativement en retard par rapport à eux (Figure 18).

Les délais de contraction (Tableau 10) sont significativement plus longs chez les femmes ayant présentées une syncope ou une MS, chez les patients dont l'hyperexcitabilité ventriculaire est marquée (pourcentage d'ESV sur 24h, nombre de bigéminisme ventriculaire et de tvns), chez les patients pour lesquels le VG est dilaté et ceux avec une altération de la FEVG. Le strain longitudinal global du VG est plus faible lorsque le délai de contraction augmente.

En analyse multivariée, les femmes (OR = 28.5 [11.4 ; 45.6], $p<0.01$), les patients à haut risque rythmique (aux antécédents de MS, de défibrillateur implantable ou de tachycardie ventriculaire soutenue ou non) (OR = 18.4 [2.2 ; 34.5], $p=0.03$) et ceux avec des VG dilatés (OR = 1.29 [0.31 ; 2.28], $p=0.01$) ont des délais de contraction du VG significativement plus longs.

Le délai de contraction du VG nous apporte également des informations sur la cinétique de déformation du VG en s'intéressant à l'étude de la contraction des différents segments du VG dans le temps (Figure 19). Nous nous sommes intéressés à cette cinétique d'activation en fonction des antécédents rythmiques graves des patients en l'étudiant chez les patients à haut et bas risque rythmique (Figure 20). L'activation première du VG varie en fonction de ce critère clinique. En effet, chez les patients considérés à bas risque rythmique, l'activation initiale a lieu dans le territoire inféro-septal médian du VG tandis que chez les patients à haut risque, la contraction du territoire latéral basal est significativement plus précoce que le territoire inféro-médian (Figure 21).

Dispersion mécanique du VG

La dispersion mécanique du VG se définit par l'écart type de la moyenne du délai de contraction du VG. La dispersion mécanique dans cette cohorte de patients porteurs de PVM était de 39 ± 14 ms.

L'étude segmentaire de cette dispersion retrouvait une disparité régionale, plus importante aux bases qu'à l'apex et aux segments médians. Cette différence provenait de l'hétérogénéité de la cinétique de contraction entre les parois inférieures et antérieures (Figure 22).

La dispersion mécanique n'a été corrélée uniquement à l'âge ($0.29(0.06 ; 0.5) p=0.017$), au strain global ($0.39 (0.16;0.56) p < 0.01$) et au % ESV/24 heures ($0.38 (0.06 ; 0.63) p=0.023$).

Discussion

Le strain global des patients porteurs de PVM est normal mais l'analyse segmentaire met en évidence une hétérogénéité régionale, confirmant les travaux de Fukuda (58). En effet, la déformation des bases du VG est plus faible et celle de la paroi inférieure, lieu d'insertion du pilier mitral et zone concernée par la DA, est plus importante. L'étude du strain dans les valvulopathies mitrales révèle qu'il existe une réduction du strain basal (58) bien que la FEVG soit normale, traduisant probablement une altération de la fonction systolique du VG précoce. Une augmentation de la largeur de la DA semble être responsable d'une altération du strain longitudinal global chez les patients porteurs de PVM. De plus, le strain longitudinal est diminué dans les territoires concernés par la fibrose, classiquement de topographie inféro-latérale VG. Cette relation strain-fibrose a déjà été décrite dans la cardiomyopathie hypertrophique (41, 49) mais, à notre connaissance, jamais dans le PVM plaçant l'ETT comme un outil potentiel de détection de la fibrose dans cette valvulopathie.

L'étude des délais de contraction du VG par le biais du strain nous renseigne sur la cinétique d'activation du VG qui doit normalement débiter par le septum interventriculaire et l'apex du VG (59). Dans notre étude, nous avons constaté, premièrement, qu'un retard d'activation de l'ensemble des segments du VG était associée à une altération du strain longitudinal global puis que l'analyse de la cinétique de contraction du VG révélait une déformation initiale au niveau de la paroi inféro-latérale basale, traduisant une inversion du vecteur d'activation du myocarde ventriculaire. Cette inversion était d'autant plus marquée que les patients étaient

à risque d'évènements cliniques tels que des arythmies ventriculaires. Ce concept d'inversion d'activation n'a, selon nous, jamais été rapporté par le passé.

La dispersion mécanique, explorée par la mesure de l'écart type des délais de contraction du VG, a été étudiée dans d'autres pathologies telles que la CMH ou la cardiopathie ischémique (41,42) et établit un lien entre son augmentation, reflet de l'hétérogénéité de contraction dans le temps du VG, et la survenue d'arythmies ventriculaires. Ermakov confirme ces observations dans le PVM (10). Dans notre travail, la dispersion mécanique variait selon les segments du VG, plus importante aux bases, elle était la résultante d'une hétérogénéité entre les parois inférieures et antérieures et cette dispersion était associée à la quantité d'ESV sur 24 heures sans pour autant avoir pu la rattacher à la survenue d'évènements rythmiques graves, confirmant les observations d'Ermakov.

Conclusion :

Dans le PVM, Le strain longitudinal, comme la dispersion mécanique, reflètent les conséquences de anomalies morphologiques de l'appareil valvulaire mitral sur la contraction du VG. En effet, le phénotype myxoïde complexe de PVM est responsable d'une augmentation hétérogène de la contractilité du VG renforçant l'hypothèse que les contraintes mécaniques régionales engendrées par la DA et la sévérité de la profondeur du prolapsus, transmises par les piliers mitraux, influent sur la dynamique et la cinétique d'activation du myocarde ventriculaire, à l'origine de l'apparition de fibrose de remplacement et de la survenue d'évènements rythmiques.

Tableau 9 : Association de la DA et de la profondeur du PVM aux variables d'étude

Variables Catégorielles	DA	p	Profondeur PVM	p
Femmes	7.7±4.4 5.6±4.6	0.08	8.9±3.1 8.5±2.8	0.70
Syncope	7.9±4.5 6.8±4.5	0.25	9.2±3.0 8.7±3.1	0.50
Mort subite	9.3±4.1 6.6±4.5	0.03	10.4±3.3 8.5±2.9	0.06
ATCD familial de PVM	7.0±4.1 6.9±4.7	0.95	8.8±3.1 8.7±3.0	1
PVM bivalvulaire	7.7±4.4 2.9±3.5	<0.01	9.2±2.8 6.7±3.5	0.02
ESV	8.1±4.1 2.8±3.2	0.03	9.7±3.0 7.6±2.0	0.18
Bigéminismes ventriculaires	8.6±4.0 5.2±4.4	<0.001	9.7±2.9 8.1±2.8	0.02
Doublets ventriculaires	8.5±4.2 5.1±4.2	<0.001	10.1±2.8 7.4±2.5	<0.001
TVNS	8.4±4.3 6.7±4.5	0.15	10.4±3.1 8.3±2.9	0.02
ESV issues du PMP	8.0±4.1 4.4±4.3	<0.01	9.5±2.8 7.1±3.0	<0.01
ESV issues du PMP majoritaires	8.0±4.2 3.9±4.3	<0.01	9.5±2.6 6.5±1.9	<0.01
Fibrose du VG	8.5±4.1 7.9±4.2	0.61	9.7±2.5 9.7±2.4	0.96
PMP bifide	7.9±4.4 9.1±3.5	0.58	10.0±2.9 9.7±2.7	0.92
Variables Quantitatives	Coefficient de corrélation (IC95)	p	Coefficient de corrélation (IC95)	p
Age, années	-0.13 (-0.33 ; 0.09)	0.25	-0.05 (-0.26 ; 0.17)	0.65
FEVG, %	0.07 (-0.15 ; 0.28)	0.55	0.05 (-0.17 ; 0.26)	0.66
VTVDVG, ml/m ²	0.34 (0.14 ; 0.52)	<0.01	0.43 (0.24 ; 0.60)	<0.001
VTSVG, ml/m ²	0.17 (-0.06 ; 0.37)	0.14	0.21 (-0.01 ; 0.41)	0.07
Longueur du FMA, mm	0.25 (0.04 ; 0.44)	0.02	0.58 (0.41 ; 0.71)	<0.001
Longueur du FMP, mm	0.24 (0.02 ; 0.43)	0.03	0.40 (0.20 ; 0.56)	<0.001
Épaisseur du FMA, mm	0.19 (-0.03 ; 0.39)	0.09	0.47 (0.28 ; 0.62)	<0.001
Épaisseur du FMP, mm	0.14 (-0.08 ; 0.35)	0.20	0.39 (0.19 ; 0.56)	<0.001
Profondeur du PVM	0.54 (0.37 ; 0.68)	<0.001	-	-
DA, mm	-	-	0.54 (0.37 ; 0.68)	<0.001
Diamètre systolique AM, mm	0.37 (0.17 ; 0.54)	<0.001	0.61 (0.46 ; 0.73)	<0.001
Diamètre diastolique AM, mm	0.27 (0.05 ; 0.46)	0.02	0.48 (0.29 ; 0.63)	<0.001
Élargissement systolique AM, mm	0.23 (0.01 ; 0.42)	0.04	0.32 (0.11 ; 0.50)	<0.01
Strain global longitudinal, %	-0.28 (-0.48 ; -0.06)	0.01	-0.28 (-0.48 ; -0.06)	0.01
Délai de contraction global VG, ms	0.15 (-0.10 ; 0.37)	0.24	0.12 (-0.13 ; 0.35)	0.34
Dispersion de contraction du VG, ms	-0.11 (-0.34 ; 0.14)	0.39	0.10 (-0.15 ; 0.33)	0.43
Curling, mm	0.45 (0.16 ; 0.67)	<0.01	0.44 (0.15 ; 0.66)	<0.01
Épaisseur diastolique PPB	0.26 (-0.06 ; 0.53)	0.11	0.34 (0.03 ; 0.59)	0.03
Épaisseur systolique PPB	0.36 (0.05 ; 0.60)	0.02	0.50 (0.22 ; 0.70)	<0.01
Épaisseur diastolique PPM	0.28 (-0.03 ; 0.54)	0.08	-0.03 (-0.34 ; 0.28)	0.84
Fraction raccourcissement PMP, %	0.41 (0.11 ; 0.65)	<0.01	0.33 (0.02 ; 0.59)	0.04

PVM, prolapsus valvulaire mitral ; FEVG, fraction d'éjection du ventricule gauche ; VTVDVG, volume télé-diastolique du ventricule gauche ; VTSVG, volume télé-systolique du ventricule gauche ; ESV, extrasystole ventriculaire ; TVNS ; tachycardie ventriculaire non soutenue ; PMP, pilier mitral postérieur ; FMA, feuillet mitral antérieur ; FMP, feuillet mitral postérieur ; AM, anneau mitral ; PPB et PPM, paroi postérieure basale et médiane du ventricule gauche ; VG ventricule gauche ; DA, disjonction annulaire mitrale

Figure 16 : Représentation du strain longitudinal moyen des patients inclus

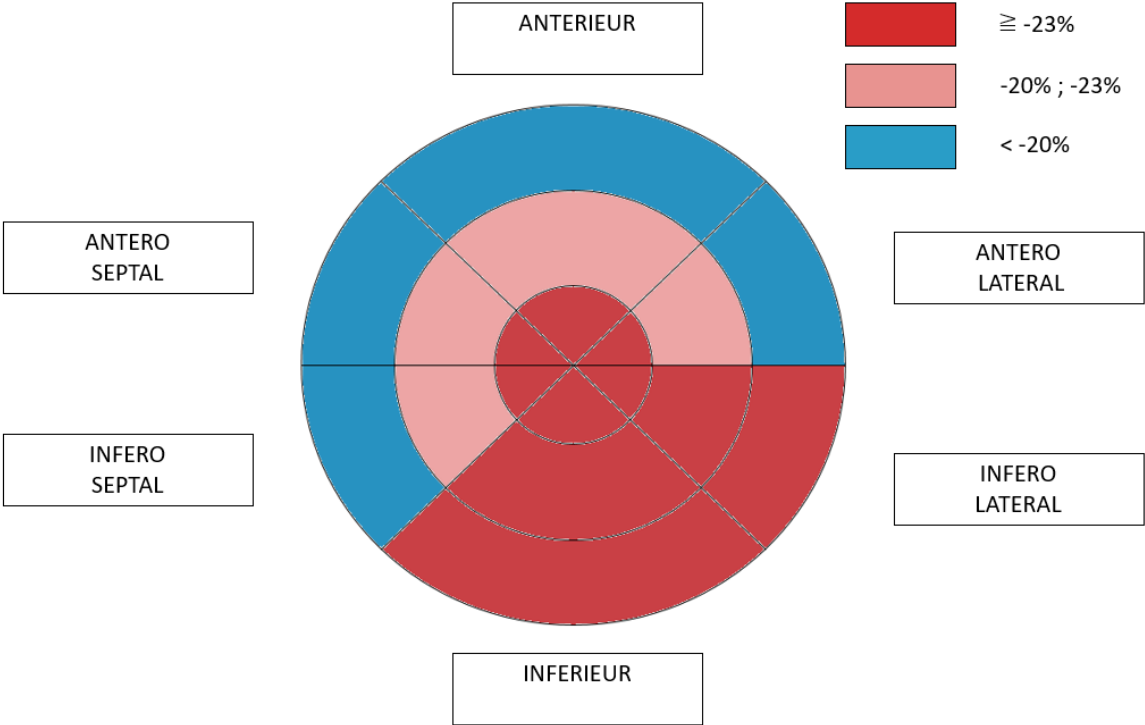
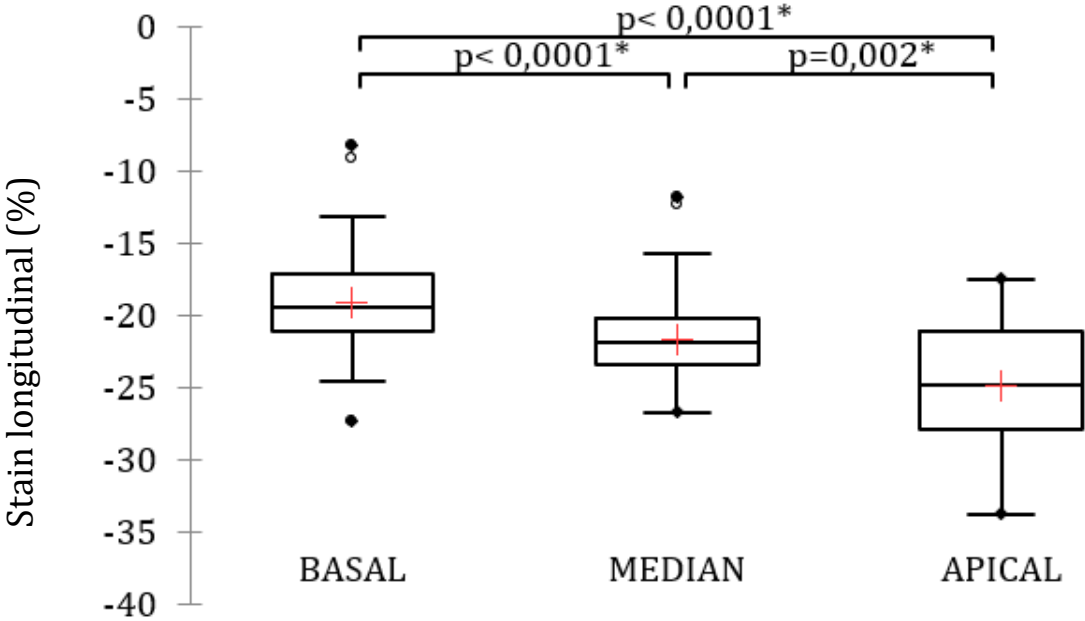
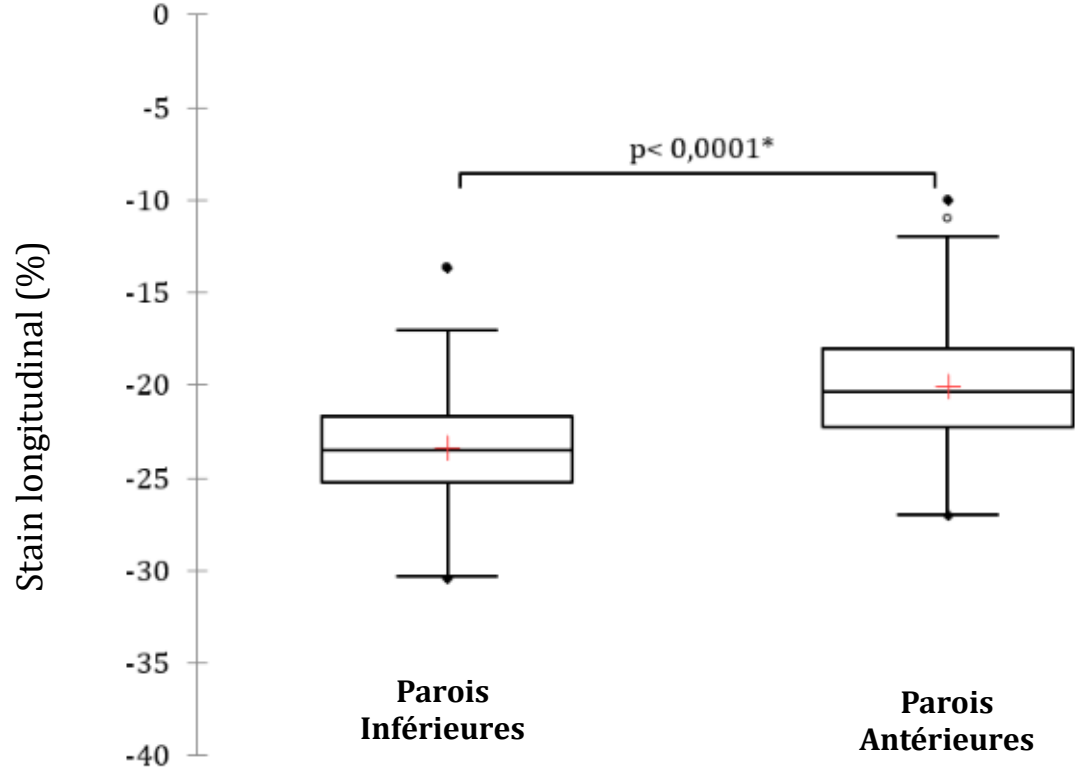


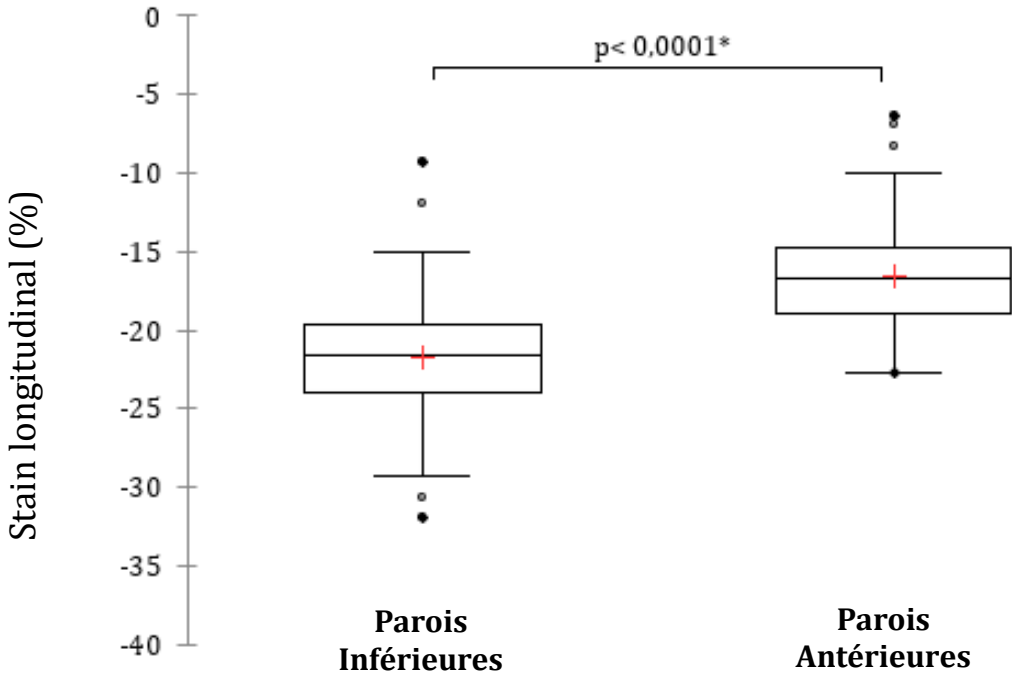
Figure 17 : Strain longitudinal : analyse segmentaire



A - Strain Basal



B - Strain Médian



C - Strain Apical

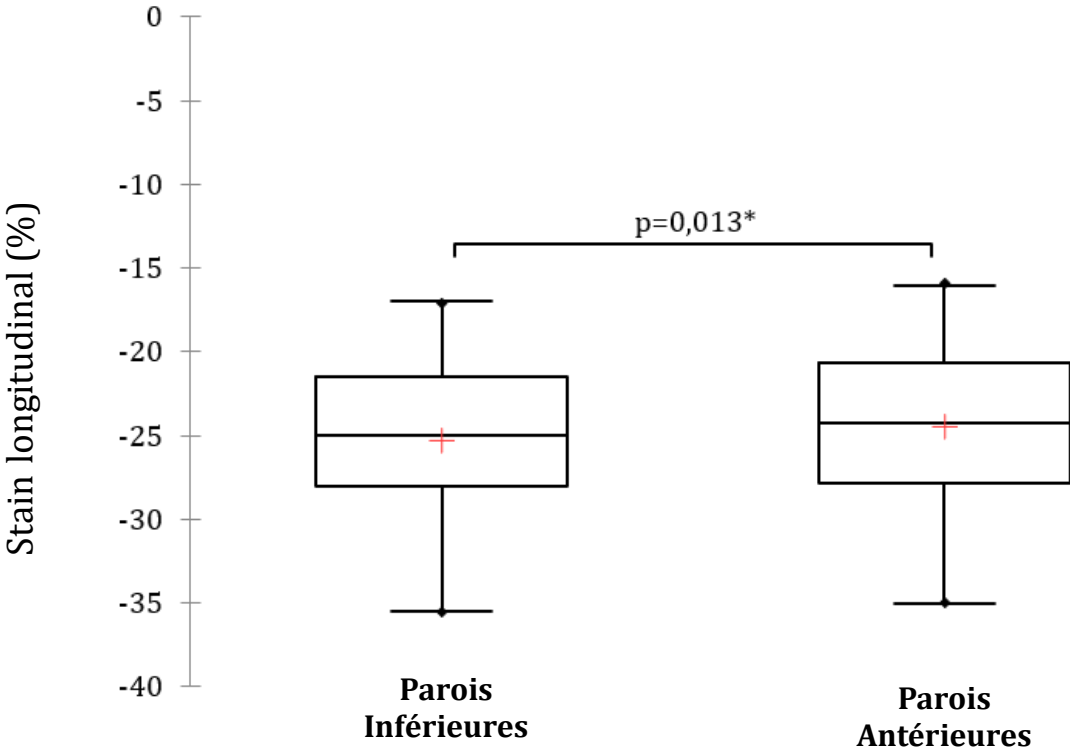


Tableau 10 : Délai de contraction du VG au pic du strain

	Délai de contraction du VG	p
Variables Catégorielles		
Femmes	375±36 344±28	<0.01
Syncope	386±41 361±33	0.03
Haut risque rythmique	388±37 357±33	<0.01
Mort subite	390±46 362±33	0.04
ATCD familial de PVM	381±38 358±34	0.01
PVM bivalvulaire	368±38 356±21	0.31
Disjonction annulaire mitrale	371±36 342±32	0.04
ESV	383±36 357±27	0.22
Bigéminismes ventriculaires	379±36 350±34	<0.01
Doublets ventriculaires	374±42 356±28	0.07
TVNS	392±42 356±31	<0.01
ESV issues du PMP	370±38 357±33	0.26
ESV issues du PMP majoritaires	370±37 354±42	0.39
Fibrose	388±39 380±31	0.58
PMP bifide	385±37 379±30	0.65
Variables Quantitatives		
	Coefficient de corrélation (IC95)	p
Age, années	-0.12 (-0.35 ; 0.13)	0.34
FEVG, %	-0.34 (-0.54 ; -0.11)	<0.01
VTDBG, ml/m ²	0.35 (0.11 ; 0.54)	<0.01
VTSVG, ml/m ²	0.49 (0.28 ; 0.65)	<0.001
Longueur FMA, mm	-0.005 (-0.25, 0.24)	0.97
Longueur FMP, mm	0.06 (-0.19 ; 0.30)	0.63
Épaisseur FMA, mm	0.15 (-0.10 ; 0.37)	0.24
Épaisseur FMP, mm	0.10 (-0.14 ; 0.33)	0.42
Profondeur maximale du PVM	0.14 (-0.11 ; 0.37)	0.26
Disjonction annulaire mitrale, mm	0.0004 (-0.26 ; 0.26)	1
Diamètre systolique anneau mitral, mm	0.14 (-0.11 ; 0.37)	0.28
Diamètre diastolique anneau mitral, mm	0.10 (-0.15 ; 0.33)	0.44
Élargissement systolique paradoxal	0.08 (-0.16 ; 0.32)	0.52
Strain global longitudinal, %	0.24 (0.002 ; 0.46)	0.04
Curling, mm	-0.20 (-0.51 ; 0.16)	0.27
Épaisseur diastolique PPB	-0.35 (-0.62 ; -0.01)	0.04
Épaisseur systolique PPB	0.19	0.29
Épaisseur diastolique PPM	-0.30 (-0.58 ; 0.05)	0.09
Fraction raccourcissement PMP, %	-0.14 (-0.46 ; 0.21)	0.42
ESV/24 heures, %	0.53	<0.001

PVM, prolapsus valvulaire mitral ; ESV, extrasystole ventriculaire ; TVNS, tachycardie ventriculaire non soutenue ; PMP, pilier mitral postérieur ; FEVG, fraction d'éjection du ventricule gauche ; VTDBG et VTSVG, volume télé-diastolique et télé-systolique du ventricule gauche ; FMA et FMP, feuillet mitral antérieur et postérieur ; PPB et PPM, paroi postérieure basale et médiane du ventricule gauche.

Figure 18 : Délai de contraction en fonction du segment :

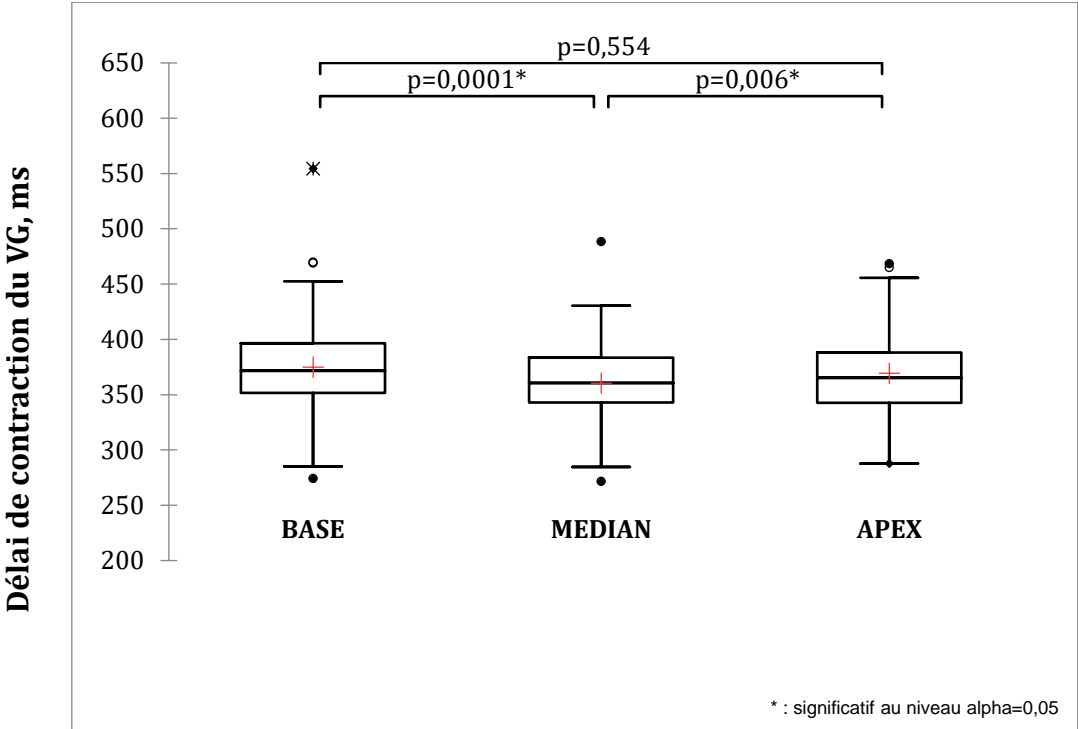
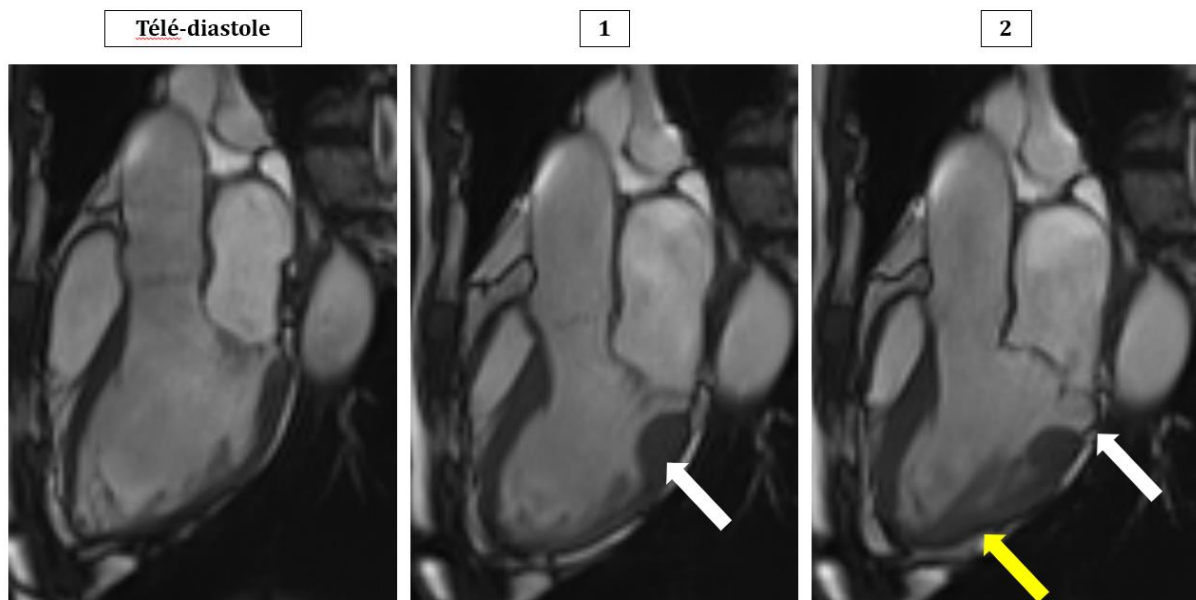
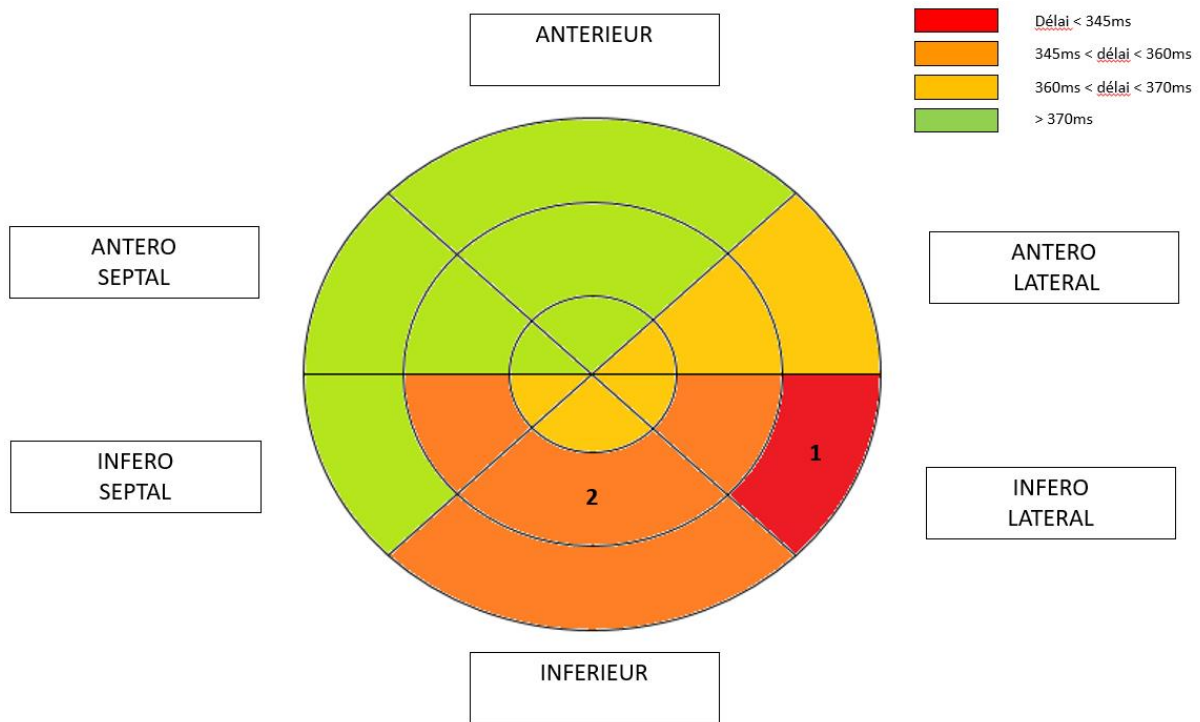


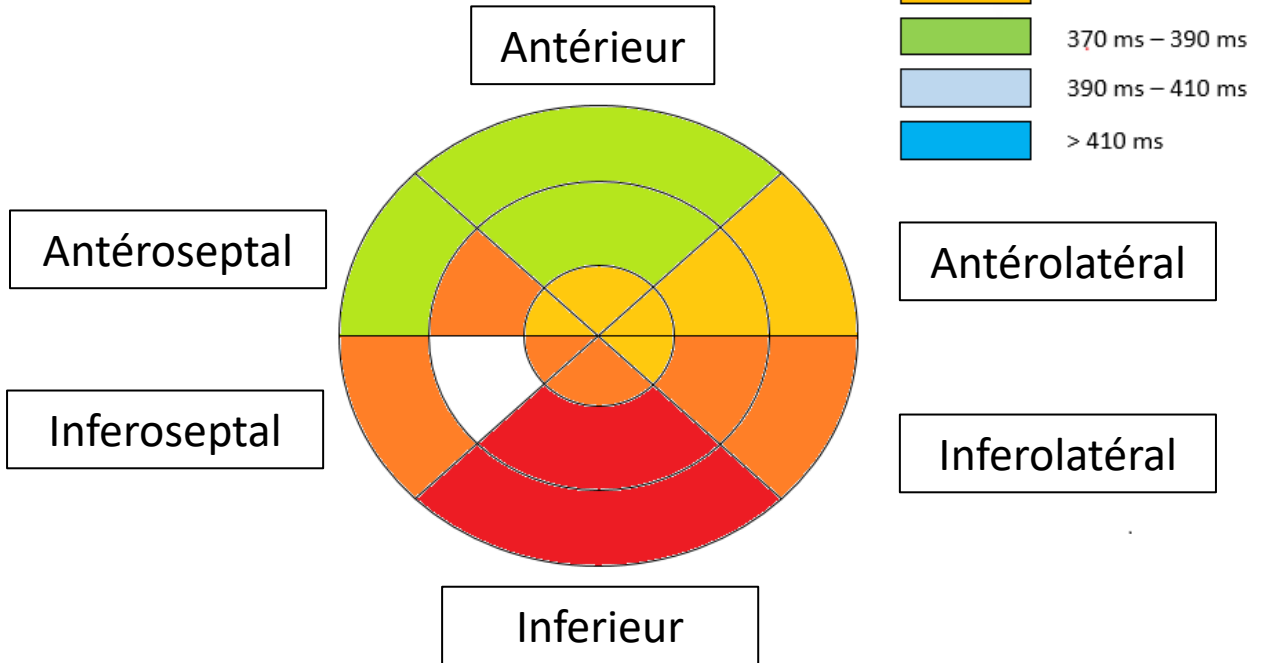
Figure 19 : Délai de contraction et cinétique d'activation du VG



Corrélation entre la cinétique d'activation du VG et l'illustration visuelle de sa contraction à l'IRM cardiaque.
1. Contraction proto-systolique de la paroi basale postérieure du VG (flèche blanche). **2.** En méso-systole, apparition d'une disjonction annulaire (flèche blanche) puis contraction du segment médian postérieur du VG avec enroulement ou curling (flèche jaune).

Figure 20: Délais de contraction en fonction du statut rythmique

A : Patient à Bas risque :



B : Patient à Haut risque :

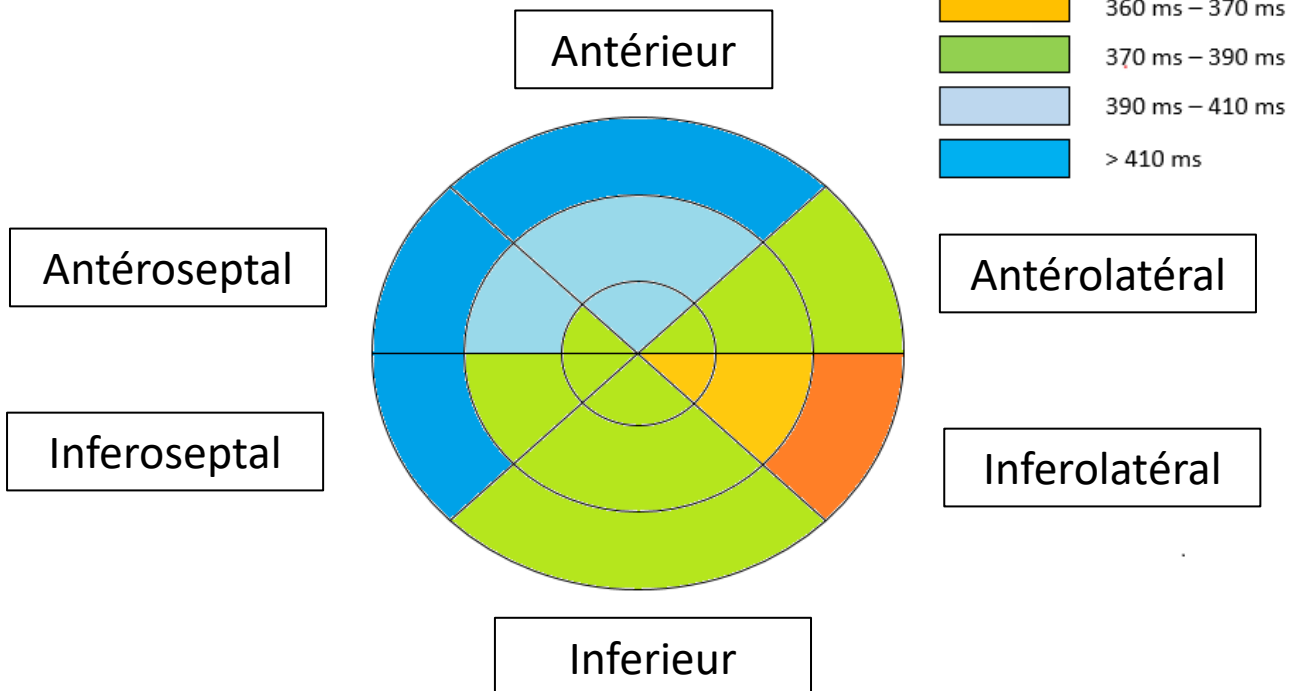


Figure 21 : Comparaison des délais de contraction des patients à haut risque en fonction des segments

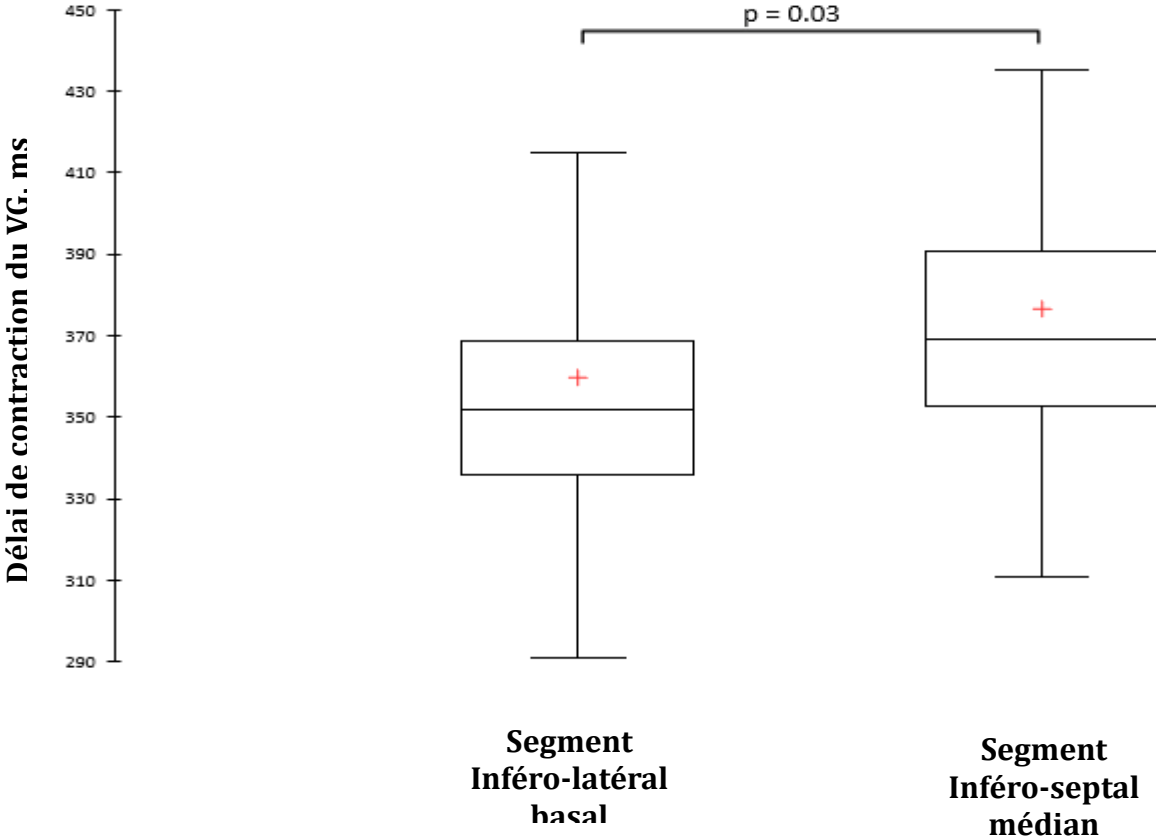
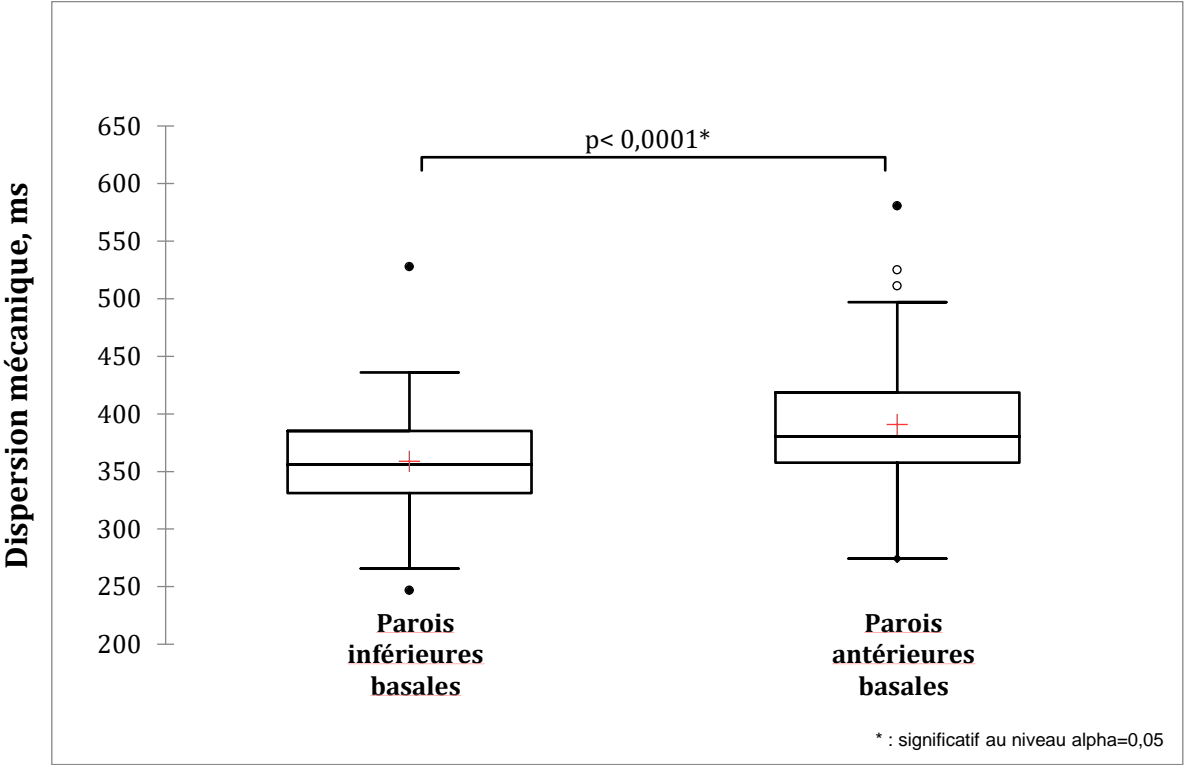
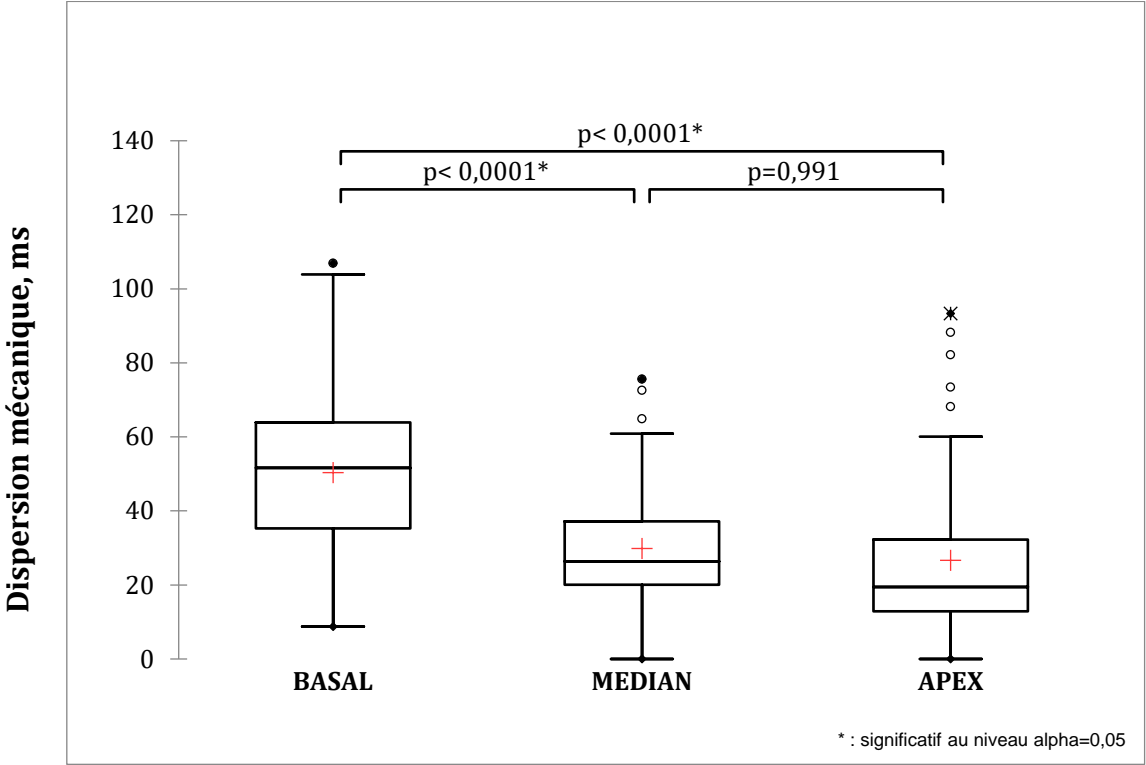


Figure 22 Dispersion mécanique en fonction des segments



VIII. Phénotype du PVM et évènements cliniques

Haut risque rythmique

Afin d'explorer les relations entre les caractéristiques échocardiographiques du PVM observées chez les patients inclus et la survenue d'arythmies ventriculaires, nous avons constitué un sous-groupe d'étude en fonction du risque rythmique ventriculaire défini par un critère composite comprenant au moins un des items parmi : MS par FV, implantation d'un défibrillateur en prévention primaire, TV soutenue ou non. Les résultats sont présentés dans le tableau 11. Chez les patients à haut risque rythmique ventriculaire, les syncopes et l'histoire familiale de PVM étaient plus fréquentes. Le PVM était plus profond, la DA plus large et les VG plus dilatés entraînant un retard de contraction des différents segments du myocarde. L'hyperexcitabilité ventriculaire était plus fréquente, plus complexe et majoritairement issue du PMP. Aucune différence quant à la prévalence de la fibrose du VG à l'IRM cardiaque n'a été retrouvée.

En analyse multivariée, la syncope (OR = 4,4 [1,32 ; 14,9], $p=0,02$), le caractère complexe du PVM (OR = 5.8 [1.7 ; 19.6], $p<0.01$), et la prédominance des ESV issues du PMP (OR = 13.2,[1.2 ; 14.2], $p=0.03$) étaient associés de manière indépendante au risque rythmique.

Durée des ESV du pilier mitral postérieur

Des ESV ont été observées chez 41 des 45 patients qui ont eu un enregistrement ECG des 24 heures. Ces ESV provenaient du PMP pour 38/41(93%) patients. Cependant, nous avons constaté que la durée de la dépolarisation du QRS de l'ESV n'était pas identique chez tous ces patients. Le tableau 12 résume la relation entre la durée des QRS des ESV du PMP et les caractéristiques cliniques, d'imagerie et électrocardiographiques des patients porteurs de PVM. Nous avons pris de façon arbitraire une limite de 150 ms. La durée de l'ESV était statistiquement >150 ms en cas de PVM complexe et chez les patients à haut risque rythmique. En analyse multivariée, des ESV du PMP larges exposaient les patients à un plus haut risque d'arythmies ventriculaires graves (OR = 6.15 [1.35 ; 44.3], $p=0.03$).

ESV à l'effort

Plusieurs profils de réponse des ESV à l'effort ont été observés dans cette cohorte de PVM. Le tableau 13 présente les caractéristiques des patients en fonction du profil de réponse des ESV en lien avec l'exercice. Il apparaît que les patients qui présentent des ESV à l'effort sont des patients à haut risque rythmique ventriculaire pour lesquels les enregistrements électrocardiographiques sur 24 heures révèlent une hyperexcitabilité ventriculaire plus fréquente et plus complexe. Un sous-groupe de patients ($n=25$) présentait des ESV à la charge maximale et certains ($n=16$) voyaient leur charge en ESV augmenter à l'acmé de l'effort. Le tableau 14 présente les caractéristiques de ces patients. Chez ces patients le PVM est plus profond et la DA plus grande. Il s'agit de patients à plus haut risque rythmique présentant une hyperexcitabilité ventriculaire plus fréquente, avec des formes plus complexes.

Discussion

Le risque rythmique ventriculaire chez les patients porteurs d'un PVM est corrélé à la complexité du prolapsus incluant sa profondeur, l'atteinte myxoïde bivalvulaire et la largeur de la DA. Ces résultats confirment l'existence d'un lien entre le risque d'arythmies ventriculaires graves et le type de phénotype échocardiographique de PVM observé comme le rapportaient initialement Sriram (50) puis Hourdain (4). L'atteinte bivalvulaire, composante du syndrome de prolapsus bivalvulaire malin décrit par Sriram, et le phénotype myxoïde sévère de PVM incluant la DA rapporté par Hourdain, ont été associés à la MS par FV. Plus récemment, Perazzolo Marra (13) a confirmé la relation entre la DA et la sévérité des arythmies ventriculaires. Ces observations nous ont amené à considérer ces variables non pas comme des caractéristiques indépendantes les unes des autres, mais bien comme définissant, par leur association, un phénotype de PVM particulier traduisant une forme sévère de maladie Barlow. Nos résultats confirment que cette entité phénotypique de PVM myxoïde sévère est indépendamment corrélée au risque d'arythmies ventriculaires. Cependant, l'adjonction de la profondeur du prolapsus, dans la description de ce phénotype particulier, est un élément nouveau et complémentaire de ce qui a déjà été rapporté par des travaux précédant. De plus, la relation entre profondeur du prolapsus et arythmies ventriculaires renforce l'hypothèse selon laquelle la traction sur l'endocarde via les piliers mitraux serait responsable du déclenchement d'ESV puisque cette traction, plus importante en cas de prolapsus profond, est transmise par les cordages insérés sur les feuillets mitraux.

De la même façon, la forte prévalence des ESV issues du pilier mitral postérieur semble indépendamment corrélée à la survenue d'évènements rythmiques ventriculaires. Sriram (50), avait décrit dans le cadre de syndrome de PVM malin, la présence d'ESV du pilier mitral postérieur alternant avec des ESV issues des chambres de chasse du VD et du VG, et Hourdain (4) confirmait la fréquence de ces ESV dans une cohorte de PVM avec mort subite. Nous avons également observé un polymorphisme significatif des ESV chez les patients à haut risque rythmique incluant des ESV issues des piliers associés à d'autres origines telles que l'anneau mitral et de la chambre de chasse du VG. Yamada (60) a clairement décrit les caractéristiques électrocardiographiques de ces ESV des piliers mitraux dans le PVM en précisant que la durée des QRS de ces ESV permettait de différencier l'origine fasciculaire de l'origine musculaire ventriculaire du foyer arythmogène. En effet, une durée supérieure à 160 ms traduit la naissance de l'ESV dans le muscle papillaire. Les patients chez lesquels nous avons constaté des ESV larges, présentaient un risque rythmique significativement plus important, soulignant le rôle majeur de l'origine des ESV et plaçant l'appareil sous-valvulaire mitral au centre de la problématique rythmique. Ces constatations renforcent donc l'hypothèse selon laquelle, la traction exercée sur l'endocarde du VG par le muscle papillaire du PMP serait l'élément initiateur d'arythmies ventriculaires.

La survenue de syncope chez des patients porteurs d'un PVM complexe apparaît également être un marqueur indépendant de risque rythmique, confirmant de précédentes observations (4). Ces pertes de connaissance pourraient donc être d'origine cardiaque et surtout rythmique. Elles doivent, de ce fait, alerter rapidement le clinicien et permettre d'identifier les patients nécessitant un suivi rapproché.

Les patients à haut risque rythmique présentaient des VG plus dilatés sans pour autant que la fuite mitrale ne soit plus sévère. L'hyperexcitabilité ventriculaire était, elle, significativement plus marquée autorisant à évoquer l'implication de la charge en ESV dans l'augmentation des dimensions du VG. En effet, des cardiomyopathies dilatées d'origine rythmique secondaires à des ESV du PMP ont déjà été décrites (53).

L'analyse de la prévalence de la fibrose du VG à l'IRM cardiaque n'a pas permis de trouver de corrélation avec la survenue d'évènements rythmiques ventriculaires. Ces conclusions s'opposent à celles de Perazzolo Marra et Basso (1,13). Cette différence pourrait s'expliquer premièrement, par la taille de l'échantillon de nos patients pour lesquels une IRM cardiaque a pu être réalisée et deuxièmement, par le fait que les patients qui ont servi de comparaison étaient issus d'une population sélectionnée de PVM, adressés dans notre centre pour explorations complémentaires de syncopes, de palpitations ou d'arythmies ventriculaires. Toutefois, nous retrouvons des résultats similaires quant à la topographie intraventriculaire des plages de fibrose myocardique intéressant principalement la paroi basale inféro-latérale et les piliers mitraux.

La survenue d'ESV lors de l'épreuve d'effort n'est pas homogène chez les patients porteurs de PVM. Différents profils de réponse peuvent être observés et certains de ces profils semblent être le reflet d'une hyperexcitabilité ventriculaire, prédisant la survenue d'évènements rythmiques ventriculaires graves. L'augmentation de la charge en ESV à l'acmé de l'effort, comme dans d'autres cardiopathies (61), est associée à un risque d'évènements rythmiques graves. Cependant, à notre connaissance, il s'agit des premières données rapportées concernant l'association arythmies ventriculaires, épreuve d'effort et PVM, rendant difficile toute extrapolation.

Conclusion

Dans le PVM, Les patients qui sont à haut risque d'évènements cliniques graves en lien avec une hyperexcitabilité ventriculaire semblent avoir un phénotype myxoïde particulier complexe correspondant à une forme sévère de maladie de Barlow incluant un PVM profond, bivalvulaire avec une DA large. Ce phénotypique morphologique commun est associé à une extrasystolie ventriculaire fréquente, complexe, sensible aux catécholamines adrénérgiques provenant du muscle papillaire du pilier mitral postérieur et probablement responsable de syncopes.

Tableau 11 : Caractéristiques de la population à haut risque rythmique

Risque rythmique	Haut Risque (n=29)	Bas Risque (n=55)	p
Sexe, n femmes (%)	25(86)	37(67)	0.06
Age, années	51±13	53±15	0.50
Syncope, n patient (%)	15(52)	10(18)	<0.01
Histoire familiale de PVM, n patient (%)	14(48)	14(26)	0.03
Données ETT			
FEVG, %	63±8	62±8	0.87
VTDBG, ml/m2	84±20	73±16	0.03
VTSVG, ml/m2	32±12	28±8	0.20
Longueur feuillet mitral, mm			
Antérieur	27±5	25±5	0.19
Postérieur	20±5	19±5	0.17
Épaisseur feuillet mitral, mm			
Antérieur	6±2	5±2	<0.01
Postérieur	6±2	5±1	0.01
Profondeur maximale PVM, mm	11±3	8±3	<0.001
PVM bivalvulaire, n patient (%)	28(97)	45(82)	0.09
Disjonction annulaire mitrale, n patient (%)	28(97)	40(73)	<0.01
Disjonction annulaire mitrale, mm	10±4	6±4	<0.001
Diamètre anneau mitral, mm			
Systolique	41±7	37±6	0.05
Diastolique	37±7	35±5	0.14
Élargissement systolique paradoxal de l'anneau mitral, %	12±16	8±10	0.10
Strain global, %	-21±4	-21±3	0,70
Écart type dispersion, ms	44±19	38±12	0.30
Données électrocardiographiques			
	n=29	n=45	
ESV/24heures, %	6±6	1±1	<0.001
Bigéminismes ventriculaires, n patient (%)	27(93)	13(29)	<0.001
Doublets ventriculaires, n patient (%)	26(93)	16(35)	<0.001
ESV issues du PMP, n patients (%)	29(100)	32(71)	<0.001
ESV issues du PMP majoritaires, n patients (%)	27(93)	29(64)	<0.01
ESV/24heures issues du PMP	5±5	0.4±0.9	<0.001
Réponse des ESV à l'effort, n patients (%)			0.02
Absence d'ESV	3/26(11)	8/43(19)	
ESV à l'effort et non à charge maximale	8/26(31)	25/43(58)	
ESV à l'effort et à charge maximale	15/26(58)	10/43(23)	
Majoration des ESV à charge maximale, n patients (%)	12/16(52)	4/35(11)	<0.001
Durée ESV du PMP, ms	156±14	143±7	<0.001
Nombre de morphologie d'ESV, n	3±1	2±1	<0.001
Données IRM			
	n=22	n=18	
Fibrose, n patient (%)	14(64)	6(35)	0.11
Curling, mm	6±3	5±2	0.17
PMP bifide, n patient (%)	20(91)	9(50)	<0.01

Patients à haut risque rythmique : FV et/ou TV et/ou TVNS et/ou défibrillateur en prévention primaire. PVM, prolapsus valvulaire mitral ; ETT, échocardiographie trans-thoracique ; FEVG, fraction d'éjection du ventricule gauche ; VTDBG, volume télé-diastolique du ventricule gauche ; VTSVG, volume télé-systolique du ventricule gauche ; ESV, extrasystole ventriculaire ; PMP, pilier mitral postérieur ; VG, ventricule gauche.

Tableau 12 : Variables en fonction de la durée de l'ESV du PMP :

Durée ESV du PMP (n=61)	LARGE+ n=33	LARGE- n=28	p
Femmes, n patient (%)	25(76)	21(75)	1
Age, années	51±12	55±12	0.17
Syncope, n patient (%)	12(36)	9(32)	0.79
Patients à haut risque rythmique, n patient (%)	21(64)	7(25)	<0.01
Mort subite, n patient (%)	13(39)	2(7)	<0.01
PVM bivalvulaire, n patient (%)	31(94)	24(86)	0.40
DA, mm	10±3	8±2	0.02
Profondeur du PVM, mm	14±4	11±4	0.02
PVM complexe, n patients (%)	17(52)	6(21)	0.02
FEVG, %	64±7	61±9	0.11
VTDVG, ml/m ²	85±21	73±13	0.02
VTSVG, ml/m ²	30±12	29±8	0.48
Strain longitudinal global, %	-22±3	-21±4	0.14
Strain longitudinal latéral, %			
Basal	-25±6	-22±6	0.03
Médian	-24±4	-23±5	0.07
Apical	-25±6	-24±5	0.25
Strain longitudinal postérieur, %			
Basal	-25±7	-23±7	0.38
Médian	-26±5	-24±5	0.23
Strain longitudinal inférieur, %			
Basal	-20±5	-17±8	0.15
Médian	-24±4	-21±6	0.03
Apical	-29±5	-24±5	<0.01
Délai de contraction du VG, ms	370±35	373±36	1
Dispersion de contraction du VG, ms	40±15	43±16	0.46
Diamètre anneau mitral, mm			
Systolique	41±7	38±6	0.09
Diastolique	37±6	36±6	0.45
Différence anneau mitral systole/diastole, mm	4±4	3±3	0.03
Épaisseur feuillet mitral, mm			
Antérieur	6±2	6±2	0.02
Postérieur	6±2	5±2	0.02
Longueur feuillet mitral, mm			
Antérieur	28±5	25±4	0.03
Postérieur	21±5	19±4	0.03
Curling, mm	7±3	4±2	0.03
Fibrose du VG, n patient (%)	10/19(53)	8/17(47)	1
Pilier mitral postérieur bifide, n patient (%)	17/19(90)	10/17(59)	0.03

Tableau 13 : Caractéristiques des patients selon l'épreuve d'effort :

Épreuve d'effort (n=68)	ESV- n=11	ESV+ n=58		P
		ACME - n=33	ACME + n=25	
Sexe, n femmes (%)	9(82)	21(64)	21(84)	0.21
Age, années	46±17	55±14	54±11	0.30
Syncope, n patient (%)	3(27)	8(24)	9(36)	0.59
Patient haut risque, n patient (%)	3(27)	8(24)	15(60)	0.02
Mort subite, n patient (%)	2(18)	4(12)	7(28)	0.34
Données ETT				
FEVG, %	62±6	63±9	61±7	0.35
VTDVG, ml/m2	72±15	76±18	77±20	0.78
VTSVG, ml/m2	28±9	28±8	31±13	0.75
DTDVG, ml/m2	27±3	31±5	31±4	0.02
DTSVG, ml/m2	16±3	17±4	19±4	0.18
Longueur feuillet mitral, mm				
- Antérieur	24±5	26±5	26±5	0.50
- Postérieur	17±3	20±6	19±4	0.20
Épaisseur feuillet mitral, mm				
- Antérieur	5±1	5±2	6±2	0.52
- Postérieur	3±6	5±1	5±2	0.72
Profondeur maximale PVM, mm	7±3	9±3	10±3	0.05
PVM bivalvulaire, n patient (%)	9(82)	27(82)	23(92)	0.58
Disjonction annulaire mitrale, mm	5±5	7±4	9±5	0.09
PVM complexe, n patient (%)	3(27)	8(24)	11(44)	0.32
Diamètre anneau mitral, mm				
- Systolique	36±7	39±6	40±7	0.34
- Diastolique	32±8	37±4	36±8	0.13
Strain global, %	-19±3	-21±3	-22±3	0.09
Dispersion totale, ms	370±57	363±35	373±39	0.32
Ecart type dispersion, ms	42±11	41±13	41±18	0.81
Données électrocardiographiques				
Bigéminisme à l'EE, n patient (%)	0	12(36)	17(68)	<0.001
Doublets à l'EE, n patient (%)	0	15(46)	19(76)	<0.001
TVNS à l'EE, n patient (%)	0	5(15)	9(36)	0.03
TVNS tout examen, n patient (%)	1(9)	10(28)	14(56)	0.02
ESV/24heures, %	1.8±2.3	2.8±5.4	5±6	0.02
ESV du PMP/24 heures, %	1.2±2.4	2.3±5.4	4±4	0.01
Bigéminisme ventriculaire/24 heures, n	72±93	44±105	278±563	0.54
Doublets/24heures, n	88±114	236±304	321±623	0.03
TVNS/24heures, n	0.2±0.4	1.3±2.6	31±77	0.11
Données IRM				
Curling, mm	6±3	5±3	6±2	0.65
Fibrose, n patient (%)	4/5(80)	8/17(47)	7/15(47)	0.48
Fraction raccourcissement PMP, %	32±13	28±9	31±12	0.77

*ESV+ : présence d'ESV au cours de l'EE. ESV- : absence d'ESV au cours de l'EE. ACME+ : présence d'ESV à charge maximale. EE, épreuve d'effort ; ESV, extrasystoles ventriculaires ; TVNS, tachycardie ventriculaire non soutenue ; TV, tachycardie ventriculaire ; VD, ventricule droit ; VG, ventricule gauche ; PMP, pilier mitral postérieur. * : cf figure X pour description du profil de réponse des extrasystoles ventriculaires au cours de l'effort*

Tableau 14 : Caractéristiques des patients avec ESV se majorant à la charge maximale

ESV se majorant à charge maximale	Présence n=16	Absence n=42	p
Fréquence cardiaque maximale atteinte, coups/min	142±22	149±20	0.30
% de la fréquence maximale théorique	83±14	90±11	0.07
Charge de travail maximale, Watts	82±20	96±32	0.08
Dépense énergétique, METs	5±1	6±2	0.37
Femmes, n patient (%)	13(81)	29(69)	0.50
Age, années	52±12	55±13	0.53
Indice de masse corporelle, kg/m ²	22±3	22±3	0.72
PVM bivalvulaire, n patient (%)	16(100)	34(81)	0.09
DA, n patient (%)	16(100)	34(81)	0.09
DA, mm	10±4	7±4	0.02
Profondeur du prolapsus, mm	10±3	8±4	<0.01
FEVG, %	61±7	63±9	0.33
VTDBG, ml/m ²	78±23	76±17	0.72
VTSVG, ml/m ²	32±15	28±8	0.35
Strain longitudinal global, %	-22±3	-21±3	0.69
Délai de contraction du VG, ms	374±41	365±35	0.16
Dispersion de contraction du VG, ms	39±19	42±14	0.51
Bigéminisme, n patient (%)	12(75)	17(41)	0.04
Doublets, n patient (%)	14(88)	20(48)	<0.01
TVNS, n patient (%)	8(50)	6(14)	0.01
Patients à haut risque rythmique, n (%)	12(75)	11(26)	<0.001
Curling, mm	5±2	6±3	0.70
Fibrose du VG, n patient (%)	7/10(70)	8/22(36)	0.13
Fraction de raccourcissement du PMP, %	31±13	29±9	0.87

IX. Limites

L'extrapolation des résultats de cette étude doit prendre en compte un certain nombre de facteurs limitants. L'identification de patients porteurs d'un PVM de type myxoïde volontaires et sans antécédents chirurgicaux, nous a amené, à partir d'une base de données monocentrique, à inclure un faible échantillon de patients. La cohorte de patients éligibles provenait d'un seul centre tertiaire spécialisé au sein duquel, les patients étaient adressés pour évaluation complémentaire soulignant de ce fait un biais de sélection d'une sous-population de PVM particuliers à risque d'évènements hémodynamiques ou rythmiques. Il apparaît donc difficile d'extrapoler ces résultats à toute la population de patients porteurs de PVM, dont la majorité reste ambulatoire et inaccessible aux praticiens d'un centre hospitalier universitaire car suivi, la plupart du temps en médecine de ville.

Tous les examens, dont l'IRM cardiaque notamment, n'ont pas pu être réalisés chez tous les patients. En effet, dans la mesure où ces examens ne font pas encore partie des explorations courantes et systématiques dans cette pathologie et parce qu'ils bénéficiaient déjà d'un suivi cardiologique en dehors de notre structure hospitalière, un certain nombre de patients ont refusé ces explorations complémentaires. L'IRM cardiaque a pu être réalisée principalement chez des patients adressés pour expertise rythmologique car cet examen fait partie intégrante du protocole systématique d'évaluation du PVM. Les données obtenues à partir de l'IRM cardiaque concerne donc en priorité des patients à risque rythmique ventriculaire certain.

La prévalence de l'IM sévère dans cette cohorte était probablement plus faible que celle attendue dans un centre cardiologique médico-chirurgical dans la mesure où les patients avec antécédent chirurgical cardiaque étaient exclus et que les patients explorés dans notre centre pour une IM sévère symptomatique sont rapidement opérés.

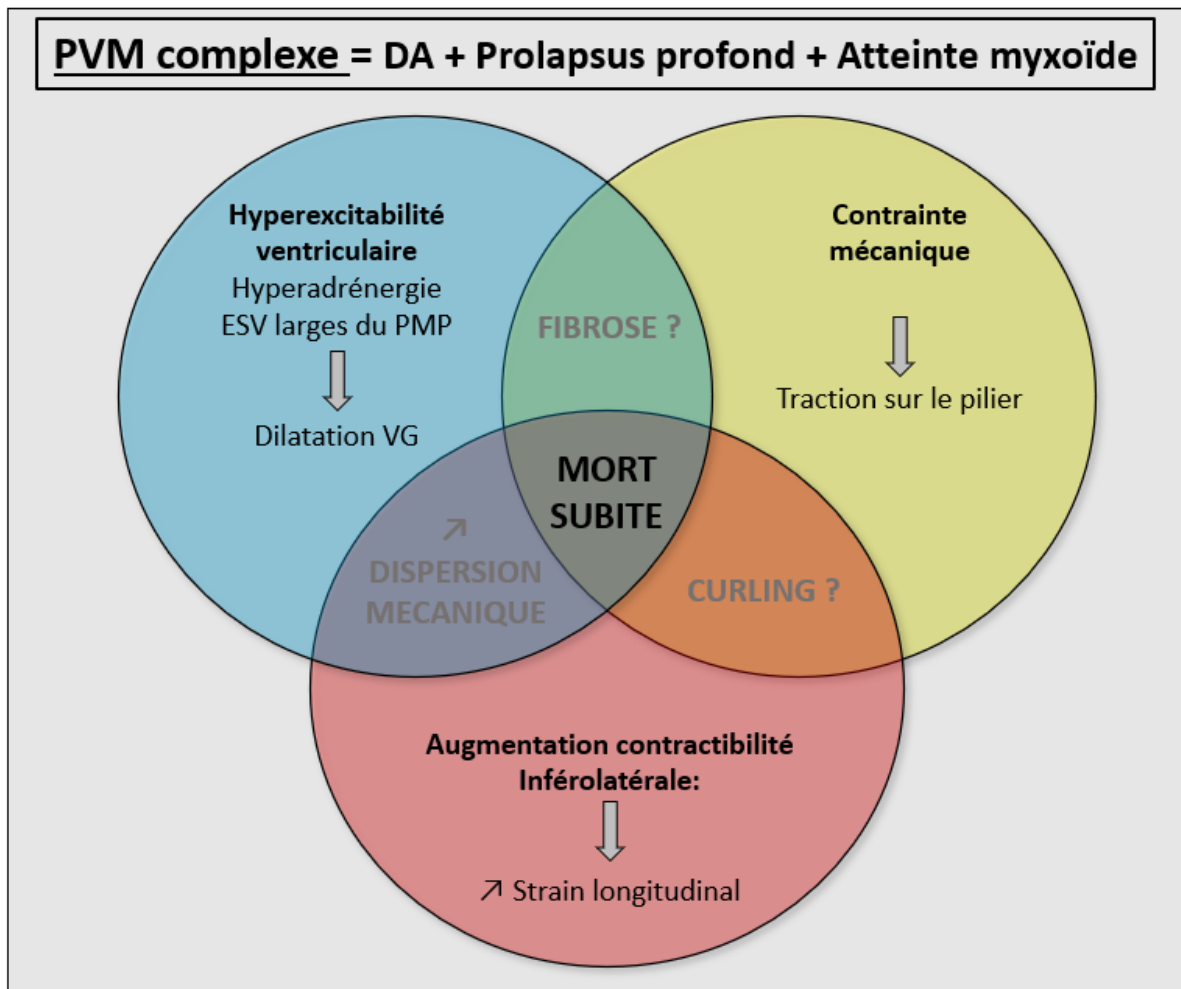
X. Synthèse

Les patients porteurs d'un PVM myxoïde, adressés à un centre tertiaire dans le cadre d'évènements cliniques en lien avec cette valvulopathie telles que des arythmies ventriculaires, présentent un phénotype complexe incluant un prolapsus bivalvulaire profond, une large disjonction annulaire et une atteinte myxoïde importante.

L'ETT et l'IRM cardiaque sont des outils complémentaires dans l'évaluation des caractéristiques morphologiques et dynamiques des anomalies de l'appareil valvulaire mitral dans le PVM. Leur utilisation conjointe doit s'inscrire dans une démarche diagnostique exhaustive multimodale et protocolisée du phénotypage du PVM dans un centre expert. L'ETT, plus facilement accessible, est au centre de la stratégie d'étude du PVM et apparaît être un outil fiable et reproductible d'évaluation de la disjonction annulaire alors que l'IRM cardiaque apporte des informations complémentaires telles que la présence de fibrose myocardique du VG.

La stratification exhaustive du risque rythmique ventriculaire impose obligatoirement la quantification de la charge quotidienne en ESV, l'analyse de sa réponse à la stimulation du système nerveux sympathique et l'identification de son origine principale dans la mesure où une extrasystolie ventriculaire faite d'ESV larges, issues du pilier mitral postérieur et se majorant à l'effort, semble directement corrélée au risque de survenue d'évènements cliniques graves tels que la MS. Cette hyperexcitabilité ventriculaire reflète probablement l'intensité des contraintes mécaniques imposées au myocarde du VG secondaires au degré de sévérité des altérations morphologiques en lien avec le PVM comme sa profondeur et son association à une large disjonction annulaire. Le remaniement myxoïde et ses conséquences sur l'architecture dynamique de l'appareil valvulaire mitral semblent perturber la contractilité myocardique du VG révélée par l'étude du strain longitudinal. L'augmentation des volumes du VG corrélée à une charge en ESV importante et à la sévérité de la disjonction annulaire dans le cadre de prolapsus profonds sont responsables d'une modification des séquences de contraction des différents segments du VG indépendamment de la sévérité de la fuite mitrale.

Figure 23 : Hypothèses physiopathologiques



ESV= extrasystole ventriculaire ; PMP = pilier mitral postérieur ;

L'évaluation multimodale d'un PVM doit donc s'attacher à caractériser la sévérité des anomalies de l'appareil valvulaire mitrale, évaluer son retentissement sur la contractilité myocardique du VG et explorer l'hyperexcitabilité ventriculaire afin de définir au mieux et précocement le profil de risque de ces patients atteints de maladie de Barlow. Cette étude confirme la nécessité d'une approche cardiologique multidisciplinaire de cette valvulopathie mais ne prétend pas apporter de réponses définitives quant à la problématique de stratification du risque de MS dans le PVM. Elle avait pour objectif d'identifier des pistes de recherche afin d'améliorer la détection de cette sous-population de patients exposés à de telles complications. La compréhension des nombreux mécanismes pathologiques intriqués et impliqués dans le PVM nécessite désormais des études prospectives qui devront, sans aucun doute, inclure les prolapsus ambulatoires supposés bénins afin de confirmer ou non les facteurs de risque potentiels déjà identifiés.

XI. Références

1. Basso C, Perazzolo Marra M, Rizzo S, De Lazzari M, Giorgi B, Cipriani A, et al. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 18 août 2015;132(7):556-66.
2. Düren DR, Becker AE, Dunning AJ. Long-term follow-up of idiopathic mitral valve prolapse in 300 patients: A prospective study. *Journal of the American College of Cardiology*. janv 1988;11(1):42-7.
3. 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.
4. Hourdain J, Clavel MA, Deharo J-C, Asirvatham S, Avierinos JF, Habib G, et al. Common Phenotype in Patients With Mitral Valve Prolapse Who Experienced Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 4 sept 2018;138(10):1067-9.
5. Nishimura. Echocardiographically documented mitral valve prolapse, *The New England Journal of Medicine*, 1985
6. Abbadi DR, Purbey R, Poornima IG. Mitral valve repair is an effective treatment for ventricular arrhythmias in mitral valve prolapse syndrome. *International Journal of Cardiology*. nov 2014;177(1):e16-8.
7. Basso C, Iliceto S, Thiene G, Perazzolo Marra M. Mitral Valve Prolapse, Ventricular Arrhythmias, and Sudden Death. *Circulation*. 10 sept 2019;140(11):952-64.
8. Dollar AL, Roberts WC. Morphologic comparison of patients with mitral valve prolapse who died suddenly with patients who died from severe valvular dysfunction or other conditions. *Journal of the American College of Cardiology*. mars 1991;17(4):921-31.
9. Hancock EW, Cohn K. The syndrome associated with midsystolic click and late systolic murmur. *The American Journal of Medicine*. août 1966;41(2):183-96.
10. Ermakov S, Gulhar R, Lim L, Bibby D, Fang Q, Nah G, et al. Left ventricular mechanical dispersion predicts arrhythmic risk in mitral valve prolapse. *Heart*. juill 2019;105(14):1063-9.
11. Nordhues BD, Siontis KC, Scott CG, Nkomo VT, Ackerman MJ, Asirvatham SJ, et al. Bileaflet Mitral Valve Prolapse and Risk of Ventricular Dysrhythmias and Death. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2016;27(4):463-8.
12. Fulton BL, Liang JJ, Enriquez A, Garcia FC, Supple GE, Riley MP, et al. Imaging characteristics of papillary muscle site of origin of ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2018;29(1):146-53.
13. 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 Prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. août 2016 [cité 25 févr 2020];9(8). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.116.005030>

14. Flameng W, Meuris B, Herijgers P, Herregods M-C. Durability of mitral valve repair in Barlow disease versus fibroelastic deficiency. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. févr 2008;135(2):274-82.
15. Kovalova S, Necas J, Mikula O. Discrimination between fibroelastic deficiency and Barlow disease using parameters of mitral annulus derived from real-time three-dimensional echocardiography. *J Echocardiogr*. sept 2013;11(3):83-8.
16. 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.
17. Matsumaru I, Eishi K, Hashizume K, Kawano H, Tsuneto A, Hayashi T. Clinical and Pathological Features of Degenerative Mitral Valve Disease: Billowing Mitral Leaflet Versus Fibroelastic Deficiency. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;20(6):987-94.
18. Shappell SD, Marshall CE, Brown RE, Bruce TA. Sudden Death and the Familial Occurrence of Mid-Systolic Click, Late Systolic Murmur Syndrome. *Circulation*. nov 1973;48(5):1128-34.
19. Pocock WA, Bosman CK, Chesler E, Barlow JB, Edwards JE. Sudden death in primary mitral valve prolapse. *American Heart Journal*. févr 1984;107(2):378-82.
20. Rabkin E, Aikawa M, Stone JR, Fukumoto Y, Libby P, Schoen FJ. Activated Interstitial Myofibroblasts Express Catabolic Enzymes and Mediate Matrix Remodeling in Myxomatous Heart Valves. *Circulation*. 20 nov 2001;104(21):2525-32.
21. Delling FN, Vasan RS. Epidemiology and Pathophysiology of Mitral Valve Prolapse: New Insights Into Disease Progression, Genetics, and Molecular Basis. *Circulation*. 27 mai 2014;129(21):2158-70.
22. 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.
23. Ng CM, Cheng A, Myers LA, Martinez-Murillo F, Jie C, Bedja D, et al. TGF- β -dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome. *J Clin Invest*. 1 déc 2004;114(11):1586-92.
24. Bharati S, Granston AS, Liebson PR, Loeb HS, Rosen KM, Lev M. The conduction system in mitral valve prolapse syndrome with sudden death. *American Heart Journal*. mai 1981;101(5):667-70.
25. Nascimento R, Freitas A, Teixeira F, Pereira D, Cardoso A, Dinis M, et al. Is Mitral Valve Prolapse a Congenital or Acquired Disease? *The American Journal of Cardiology*. janv 1997;79(2):226-7.
26. Hickey AJ, Wilcken DE. Age and the clinical profile of idiopathic mitral valve prolapse. *Br Heart J*. juin 1986;55(6):582-6.

27. Strahan, Inheritance of the Mitral Valve Prolapse Syndrome, *The American Journal of Medicine*, 1983.
28. Devereux RB. Inheritance of Mitral Valve Prolapse: Effect of Age and Sex on Gene Expression. :7.
29. Kyndt F, Gueffet J-P, Probst V, Jaafar P, Legendre A, Le Bouffant F, 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.
30. Taub CC, Stoler JM, Perez-Sanz T, Chu J, Isselbacher EM, Picard MH, et al. Mitral Valve Prolapse in Marfan Syndrome: An Old Topic Revisited. *Echocardiography*. avr 2009;26(4):357-64.
31. 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: Cardiovascular Imaging*. déc 2017;10(12):1424-33.
32. Enriquez-Sarano M. Mitral Annular Disjunction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. déc 2017;10(12):1434-6.
33. Chesler E. The myxomatous mitral valve and sudden death. :8.
34. Silbiger JJ. Anatomy, mechanics, and pathophysiology of the mitral annulus. *American Heart Journal*. août 2012;164(2):163-76.
35. Dejgaard LA, Skjølsvik ET, Lie ØH, Ribe M, Stokke MK, Hegbom F, et al. The Mitral Annulus Disjunction Arrhythmic Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. oct 2018;72(14):1600-9.
36. Hutchins The Association of Floppy Mitral Valve with Disjunction of the Mitral Annulus Fibrosis, *The New England Journal of Medicine*, 1986.
37. 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*. 9 déc 2010;8:53.
38. 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. *Journal of the American Society of Echocardiography*. oct 2005;18(10):1014-22.
39. Gilbert BW, Schatz RA, VonRamm OT, Behar VS, Kisslo JA. Mitral valve prolapse. Two-dimensional echocardiographic and angiographic correlation. *Circulation*. nov 1976;54(5):716-23.
40. Florescu M, Benea DCCM, Rimbas 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. *Echocardiography*. 2012;29(3):326-33.

41. Haland TF, Almaas VM, Hasselberg NE, Saberniak J, Leren IS, Hopp E, et al. Strain echocardiography is related to fibrosis and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. juin 2016;17(6):613-21.
42. Haugaa KH, Smedsrud MK, Steen T, Kongsgaard E, Loennechen JP, Skjaerpe T, et al. Mechanical Dispersion Assessed by Myocardial Strain in Patients After Myocardial Infarction for Risk Prediction of Ventricular Arrhythmia. *JACC: Cardiovascular Imaging*. mars 2010;3(3):247-56.
43. Aagaard EN, Kvisvik B, Pervez MO, Lyngbakken MN, Berge T, Enger S, et al. Left ventricular mechanical dispersion in a general population: Data from the Akershus Cardiac Examination 1950 study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 29 août 2019;jez210.
44. Hong-TaoYuan, Yang M, Zhong L, Lee Y-H, Vaidya VR, Asirvatham SJ, et al. Ventricular premature contraction associated with mitral valve prolapse. *International Journal of Cardiology*. oct 2016;221:1144-9.
45. Syed FF, Ackerman MJ, McLeod CJ, Kapa S, Mulpuru SK, Sriram CS, et al. Sites of Successful Ventricular Fibrillation Ablation in Bileaflet Mitral Valve Prolapse Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* [Internet]. mai 2016 [cité 10 mars 2020];9(5). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.116.004005>
46. Vaidya VR, DeSimone CV, Damle N, Naksuk N, Syed FF, Ackerman MJ, et al. Reduction in Malignant Ventricular Arrhythmia and Appropriate Shocks Following Surgical Correction of Bileaflet Mitral Valve Prolapse. *J Interv Card Electrophysiol*. août 2016;46(2):137-43.
47. Pocock WA, Barlow JB, Marcus RH, Barlow W, Johannesburg Mbbs. Mitral valvuloplasty for life-threatening ventricular arrhythmias in mitral valve prolapse. *American Heart Journal*. 1991;121:4.
48. Sanfilippo AJ, Harrigan P, Popovic AD, Weyman AE, Levine RA. Papillary muscle traction in mitral valve prolapse: Quantitation by two-dimensional echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. mars 1992;19(3):564-71.
49. Avierinos J-F, Gersh BJ, Melton LJ, Bailey KR, Shub C, Nishimura RA, et al. Natural History of Asymptomatic Mitral Valve Prolapse in the Community. *Circulation*. 10 sept 2002;106(11):1355-61.
50. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. juill 2013;62(3):222-30.
51. Avierinos J-F, Detaint D, Messika-Zeitoun D, Mohty D, Enriquez-Sarano M. Risk, Determinants, and Outcome Implications of Progression of Mitral Regurgitation After Diagnosis of Mitral Valve Prolapse in a Single Community. *The American Journal of Cardiology*. mars 2008;101(5):662-7.

52. Cha Y-M, Lee GK, Klarich KW, Grogan M. Premature Ventricular Contraction-Induced Cardiomyopathy: A Treatable Condition. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* févr 2012;5(1):229-36.
53. Sternick EB, Correa F, Negri R, Scarpelli RB, Gerken LM. Reversible cardiomyopathy provoked by focal ventricular arrhythmia originating from the base of the posterior papillary muscle. *J Interv Card Electrophysiol.* juin 2009;25(1):67-72.
54. Tada H, Ito S, Naito S, Kurosaki K, Kubota S, Sugiyasu A, et al. Idiopathic ventricular arrhythmia arising from the mitral annulus. *Journal of the American College of Cardiology.* mars 2005;45(6):877-86.
55. Edgar Lichstein, Site of origin of ventricular premature beats in patients with mitral valve prolapse, *American Heart Journal*, 1980
56. Han Y, Peters DC, Salton CJ, Bzymek D, Nezafat R, Goddu B, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Characterization of Mitral Valve Prolapse. *JACC: Cardiovascular Imaging.* mai 2008;1(3):294-303.
57. de Paola AA, Gomes JA, Terzian AB, Miyamoto MH, Martinez Fo EE. Ventricular tachycardia during exercise testing as a predictor of sudden death in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *Heart.* 1 sept 1995;74(3):293-5.
58. 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: Preoperative and Postoperative Speckle-Tracking Echocardiographic Study on Left Ventricle and Mitral Valve Annulus Interaction. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. oct 2016 [cité 20 mai 2020];9(10). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.115.005113>
59. Ramanathan C, Jia P, Ghanem R, Ryu K, Rudy Y. Activation and repolarization of the normal human heart under complete physiological conditions. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 18 avr 2006;103(16):6309-14.
60. Yamada T, Doppalapudi H, McELDERRY HT, Okada T, Murakami Y, Inden Y, et al. Idiopathic Ventricular Arrhythmias Originating from the Papillary Muscles in the Left Ventricle: Prevalence, Electrocardiographic and Electrophysiological Characteristics, and Results of the Radiofrequency Catheter Ablation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* janv 2010;21(1):62-9.
61. Vedin JA, Wilhelmsson CE, Wilhelmsen L, Bjure J, Ekström-Jodal B. Relation of resting and exercise-induced ectopic beats to other ischemic manifestations and to coronary risk factors. *The American Journal of Cardiology.* juill 1972;30(1):25-31.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME :

Introduction :

Le prolapsus valvulaire mitral (PVM) est la valvulopathie mitrale la plus fréquente. Sa présentation phénotypique est hétérogène et les anomalies de l'appareil valvulaire qui la composent ont été décrites indépendamment les unes des autres. A l'aide d'une approche multimodale, nous avons étudié leurs interactions et leurs responsabilités dans la survenue d'évènements cliniques.

Méthodes et Résultats :

Nous avons inclus 84 patients, 62(74%) femmes, 52±14 ans, porteurs d'un PVM myxoïde diagnostiqué au CHU de la Timone. Une échocardiographie transthoracique (ETT) a été réalisée chez tous les patients et 33 d'entre eux ont également bénéficié d'une IRM cardiaque, d'un holter-ECG 12 dérivations et d'une épreuve d'effort. Le phénotype échocardiographique de PVM était profond (9±3mm), bivalvulaire (n=73), avec une atteinte myxoïde sévère et une disjonction annulaire (DA) fréquente (n=68) et large (9±3mm). La FEVG (62±8%) était préservée, les ventricules gauches non dilatés en diastole (77±18 ml/m²) et la fuite mitrale minime majoritaire (n=56). L'ETT, dans l'évaluation de la DA, est un examen reproductible avec un coefficient d'agrément inter-opérateur de 0.89 ([0.81 ; 0.94], p<0.0001) et performant comparé à l'IRM cardiaque avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 95% et 100%. Une fibrose myocardique de la paroi inféro-latérale a été retrouvée chez 21 patients. La DA était indépendamment corrélée à la profondeur du PVM (OR = 0.65[0.26 ; 1.04], p<0.01) et à l'atteinte bivalvulaire (OR = 3.44[0.91 ; 5.98], p<0.01). Le strain longitudinal global était indépendamment associé au délai de contraction du VG (+10) (0.25[0.06 ; 0.5], p=0.013) et inversement corrélé à la DA (-0.3[-0.6 ; -0.04], p=0.03). Les patients inclus, dont 15/84(18%) avaient un antécédent de mort subite (MS), présentaient une extrasystolie ventriculaire (n=41/45) importante, avec 3(1-3) morphologies/patient, majoritairement issue du pilier mitral postérieur (n=38/41). Le holter-ECG des 24 heures révélait chez 15(33%) patients des épisodes de tachycardie ventriculaire non soutenue (TVNS). Les patients aux antécédents de MS, de défibrillateur implantable, ou de TVNS avaient significativement plus de syncopes (OR = 4.4[1.3 ; 14.9], p=0.02), un PVM plus complexe (OR = 5.8[1.7 ; 19.6], p<0.01), et des ESV majoritairement issues du pilier mitral postérieur (OR = 13.2[1.2 à 14.2], p=0.03).

Conclusion :

Les patients, pris en charge dans un centre tertiaire pour un PVM myxoïde, présentent un phénotype complexe incluant une DA large et un prolapsus profond qui sont à l'origine de modifications de l'architecture et de la contractilité du VG. Associé à une extrasystolie ventriculaire complexe issue du pilier mitral postérieur, ce phénotype valvulaire mitra particulier expose les sujets concernés à un risque d'évènements cliniques rythmiques graves.

Mots-clés: Prolapsus valvulaire mitral, PVM myxoïde, mort subite, épreuve d'effort, IRM, ETT, Holter.