



HAL
open science

Apport pronostique de l'évaluation du travail myocardique ventriculaire gauche dans le prolapsus valvulaire mitral

Juliette Thierry

► **To cite this version:**

Juliette Thierry. Apport pronostique de l'évaluation du travail myocardique ventriculaire gauche dans le prolapsus valvulaire mitral. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03921391

HAL Id: dumas-03921391

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03921391v1>

Submitted on 3 Jan 2023

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2022

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(DES MÉDECINE CARDIO-VASCULAIRE)

par

Juliette THIERRY

Née le 4 octobre 1994 à Rouen

Présentée et soutenue publiquement le 24 octobre 2022

**APPORT PRONOSTIQUE DE L'ÉVALUATION DU TRAVAIL
MYOCARDIQUE VENTRICULAIRE GAUCHE DANS LE PROLAPSUS
VALVULAIRE MITRAL**

Président : Monsieur le Professeur Jean Noël TROCHU

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Thierry LE TOURNEAU

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	2
ABREVIATIONS.....	6
A- INTRODUCTION.....	7
I. <i>LA VALVE MITRALE.....</i>	7
1. Définition.....	7
2. Fonction	7
II. <i>LE PROLAPSUS VALVULAIRE MITRAL.....</i>	8
1. Prévalence.....	8
2. Définition.....	8
3. Classification	10
4. L'atteinte myocardique associée.....	11
4.1 Dilatation et dysfonction systolique disproportionnées	11
4.2 Disjonction annulaire mitrale et curling	11
4.3 Anomalies mécaniques	13
III. <i>RISQUE DE MORT SUBITE.....</i>	15
1. Définition.....	15
2. Stratification du risque de mort subite.....	15
IV. <i>INSUFFISANCE MITRALE PRIMAIRE.....</i>	16
1. Physiopathologie	16
2. Facteurs pronostiques et indications chirurgicales	17
2.1 Sévérité de l'IM	18
2.2 Apparition de symptômes	18
2.3 Dysfonction ventriculaire gauche	18
2.4 Discussion surveillance active contre chirurgie précoce	20
V. <i>MYOCARDIAL WORK</i>	21
1. Définition.....	21
2. Physiologie de la boucle pression-volume	21
3. Utilisation pratique du Myocardial Work.....	24
4. Paramètres du Myocardial Work.....	25
VI. <i>RESUMÉ INTRODUCTION FORMAT ARTICLE</i>	26
VII. <i>HYPOTHÈSE.....</i>	27
VIII. <i>OBJECTIF</i>	27
B- MATERIEL ET METHODE	27
I. <i>DESIGN</i>	27
II. <i>POPULATION.....</i>	27
III. <i>DONNÉES.....</i>	29
1. Données cliniques.....	29
2. Données échographiques	29
3. Données du Myocardial Work.....	30
4. Données IRM.....	30
5. Données portant sur le suivi	31
IV. <i>CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL.....</i>	31
V. <i>ANALYSE STATISTIQUE</i>	31
C- RÉSULTATS	32

<i>I. DESCRIPTION DE LA POPULATION</i>	32
1. Caractéristiques générales de la population.....	32
2. Paramètres échographiques	33
3. Paramètres du Myocardial Work	34
4. Données IRM.....	34
<i>II. RÉSULTATS SUR LE CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL</i>	35
<i>III. ANALYSE EN SOUS-GROUPES</i>	37
1. Insuffisance mitrale importante	37
2. Risque rythmique.....	37
3. Fibrose myocardique	38
D- DISCUSSION	38
<i>I. ÉTUDE DU MYOCARDIAL WORK</i>	38
<i>II. INTÉRÊT PRONOSTIQUE DU GWW</i>	40
<i>III. GWW ET FIBROSE MYOCARDIQUE</i>	43
<i>IV. PRONOSTIC RYTHMIQUE</i>	43
<i>V. PERSPECTIVES CLINIQUES</i>	44
<i>VI. LIMITES</i>	45
E- CONCLUSION	46
RÉFÉRENCES	46

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: Anatomie de la valve mitrale en trois dimensions [2].	7
Figure 2 : Prolapsus de la valve mitrale en trois dimensions [2].	8
Figure 3 : Diagnostic d'un PVM en coupe PSGA en ETT.	9
Figure 4 : Spectre de la maladie mitrale dégénérative depuis la forme fibro-élastique vers la forme myxoïde appelée maladie de Barlow [11].	11
Figure 5 : Anomalies myocardiques pouvant être associées à un PVM de type myxoïde.	12
Figure 6 : Signe du « pied de ballerine » (image du milieu) témoignant de la déformation myocardique observée en cas de PVM, à la ventriculographie (à gauche) ou à l'ETT (à droite)[22].	13
Figure 7 : Représentation graphique et sous forme de Bull's eye des modifications du strain longitudinal du VG en cas de prolapsus de la valve mitrale [21].	14
Figure 8 : Signe du « Pickelhaube = casque à pointe » [25].	15
Figure 9 : Schéma résumant les recommandations de prise en charge des patients avec une insuffisance mitrale primaire chronique [47].	20
Figure 10 : Schéma illustrant la boucle pression volume ventriculaire gauche.	21
Figure 11 : Schéma illustrant la pente de la relation pression-volume télésystolique (ESPVR) à partir d'une famille de boucles pression-volume en faisant varier les conditions de charge.	22
Figure 12 : Schéma illustrant la quantification du travail myocardique par la boucle pression-volume et la pente de la relation pression-volume télésystolique (ESPVR).	23
Figure 13 : Méthode mathématique de conversion des valeurs de pression (mmHg) et de strain (%) en travail (mmHg%) [73].	24
Figure 14 : Schéma des étapes d'obtention d'une courbe pression-strain ventriculaire gauche à partir du Myocardial Work	25
Figure 15 : Population de l'étude.	28
Figure 16 : Survie sans évènement cardio-vasculaire avant intervention sur la valve mitrale en fonction du GWW.	36
Figure 17 : Illustration de la boucle pression-strain VG et du travail myocardique segmentaire sous forme de Bull's eye en cas de $GWW < 120 \text{ mmHg\%}$ (en haut) et de $GWW > 120 \text{ mmHg\%}$ (en bas).	40
Figure 18 : Nuage de dispersion illustrant la faible corrélation linéaire entre le GWW (mmHg%) et le volume régurgité (ml/batt).	42
Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population en fonction du GWW.	33
Tableau 2 : Paramètres échographiques de la population en fonction du GWW.	34
Tableau 3 : Paramètres du Myocardial Work en fonction du GWW	34
Tableau 4 : Paramètres IRM de la population en fonction du GWW	35
Tableau 5 : Résultats sur le critère de jugement principal en fonction du GWW (suivi censuré lors d'une intervention sur la valve mitrale)	35

Tableau 6 : Analyse ajustée sur les paramètres cliniques, échographiques et IRM associés à la survie sans évènement cardio-vasculaire avant intervention sur la valve mitrale.	36
Tableau 7 : Analyse ajustée uniquement sur les paramètres échographiques associés à la survie sans évènement cardio-vasculaire avant intervention sur la valve mitrale.	37
Tableau 8 : Paramètres du MW en fonction de la sévérité de l'IM.	37
Tableau 9 : Paramètres du Myocardial Work en fonction du risque d'arythmie.	38
Tableau 10 : Paramètres du Myocardial Work en fonction de la présence d'un rehaussement tardif en IRM.	38
Tableau 11 : Tableau résumant les paramètres échographiques et IRM corrélés au GWW selon l'analyse de corrélation bivariée linéaire de Pearson. (r = coefficient de corrélation de Pearson)	42
Tableau 12 : Valeurs du Myocardial Work chez les sujets sains.	45

ABBREVIATIONS

BBG : Bloc de branche gauche	IRM : Imagerie par résonance magnétique
BNP : Peptides natriurétiques de type B	MW : Myocardial Work
DAM : Disjonction annulaire mitrale	NYHA : New York Heart Association (=classification fonctionnelle de l'insuffisance cardiaque)
DTDVG : Diamètre télédiastolique VG	OG : Oreillette gauche
DTSVG : Diamètre télésystolique VG	PAD : Pression artérielle diastolique
ECV : Volume extra cellulaire	PAPS : Pression artérielle pulmonaire systolique
EP : Énergie potentielle	PAS : Pression artérielle systolique
ESPVR : Relation pression-volume télésystolique	PISA : Proximal isovelocity surface area (= méthode de quantification de la fuite par la zone de convergence)
ESV : Extrasystoles ventriculaires	PLS : Pic du strain longitudinal pendant la systole
ETT : Échographie transthoracique	PSGA : Parasternale grand axe
FA : Fibrillation atriale	PSI : Post-systolic index (= index de raccourcissement après la fin de la systole)
FED : Dégénérescence fibro-élastique	PSS : Post-systolic shortening (= raccourcissement après la fin de la systole)
FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche	PST : Pre-stretch (= étirement précoce au début la systole)
FR : Fraction régurgitée	PVA : Aire Pression Volume
FV : Fibrillation ventriculaire	PVM : Prolapsus valvulaire mitral
GCW : Global constructive work (= travail global productif)	RT : Rehaussement tardif
GNW : Global negative work (= travail global négatif)	SGL : Strain global longitudinal
GPW : Global positive work (= travail global positif)	SOR : Surface de l'orifice régurgitant
GWE : Global work efficiency (= efficacité du travail global)	TVNS : Tachycardie ventriculaire non soutenue
GWI : Global work index (= index de travail global)	TV : Tachycardie ventriculaire soutenue
GWW : Global wasted work (= travail global perdu)	VD : Ventricule droit
HTA : Hypertension artérielle	VG : Ventricule gauche
IDM : Infarctus du myocarde	VR : Volume régurgité
IM : Insuffisance mitrale	VTSVG : Volume télésystolique VG
IMC : Indice de masse corporelle	WE : Travail d'éjection ventriculaire gauche

A-INTRODUCTION

I. LA VALVE MITRALE

1. Définition

La valve mitrale est une structure complexe composée de deux feuillets, l'un antérieur et l'autre postérieur, insérés sur un anneau fibreux. Les feuillets sont reliés aux muscles du ventricule gauche (VG) appelés piliers, par des cordages tendineux non élastiques.

L'anneau mitral a une forme particulière dite en « selle de cheval » en trois dimensions, les parties les plus éloignées de la pointe du VG étant antérieure et postérieure [1] (figure 1).

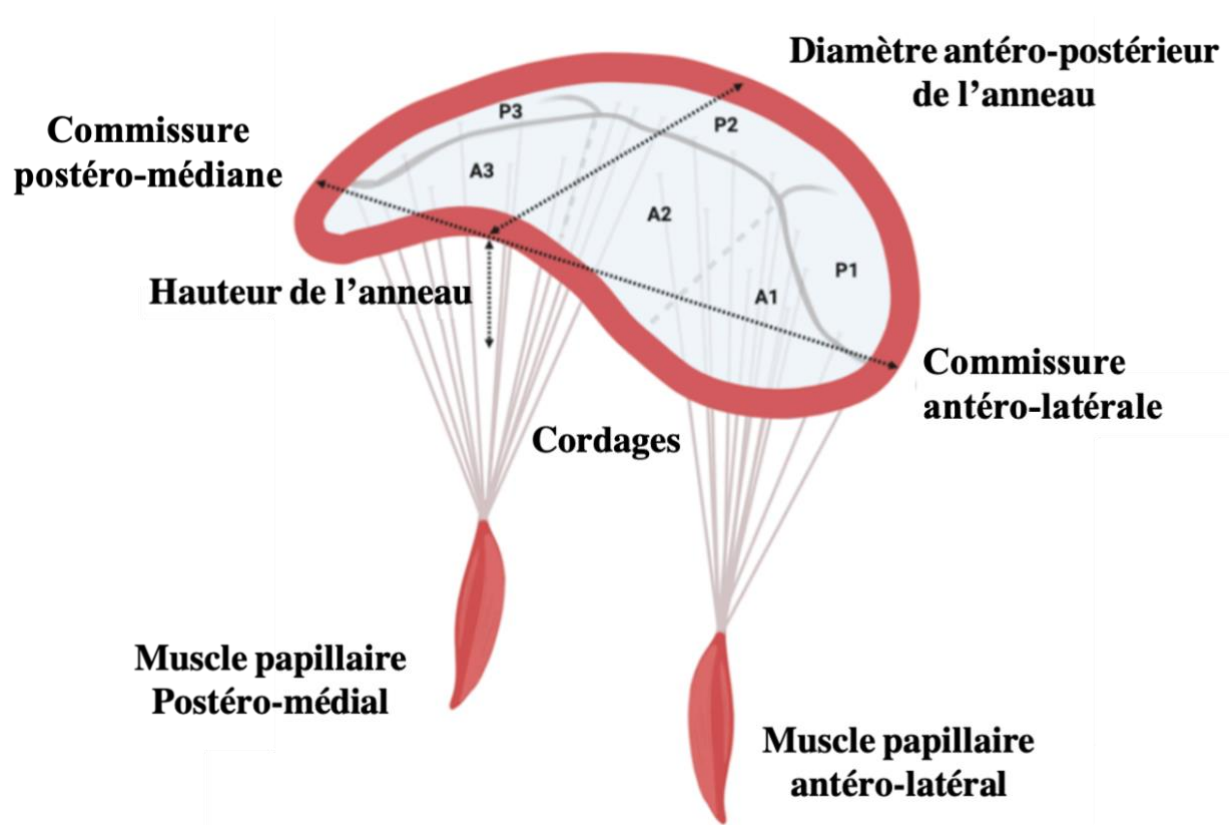


Figure 1: Anatomie de la valve mitrale en trois dimensions [2].

2. Fonction

La valve mitrale assure la perméabilité et la contenance au cours du cycle cardiaque. Elle joue un rôle de valve anti-retour en assurant un sens unique à la circulation du sang entre les cavités cardiaques gauches.

Pendant la diastole ventriculaire, la valve mitrale s'ouvre permettant le passage du flux sanguin de l'OG vers le VG. En systole, la valve mitrale se referme empêchant le sang, qui doit être expulsé vers l'aorte au travers de la valve aortique, de refluer vers l'OG.

En cas de défaut d'étanchéité de la valve mitrale, il apparaît une insuffisance mitrale (IM) définie par une fuite de sang du VG vers l'OG lors de la contraction du cœur en systole.

II. LE PROLAPSUS VALVULAIRE MITRAL

1. Prévalence

Le prolapsus valvulaire mitral (PVM), décrit pour la première fois par Barlow en 1963 [3], est une anomalie valvulaire fréquente qui touche 2 à 3 % de la population [4] et jusque 6 à 8 % si on inclut les formes mineures ou prodromales [5]. C'est la principale cause de chirurgie mitrale [6].

2. Définition

Le PVM est défini par un excès de tissu au niveau de la valve ou de l'appareil sous valvulaire, responsable d'une protrusion d'un ou des deux feuillets mitraux dans l'OG pendant la systole (figure 2).

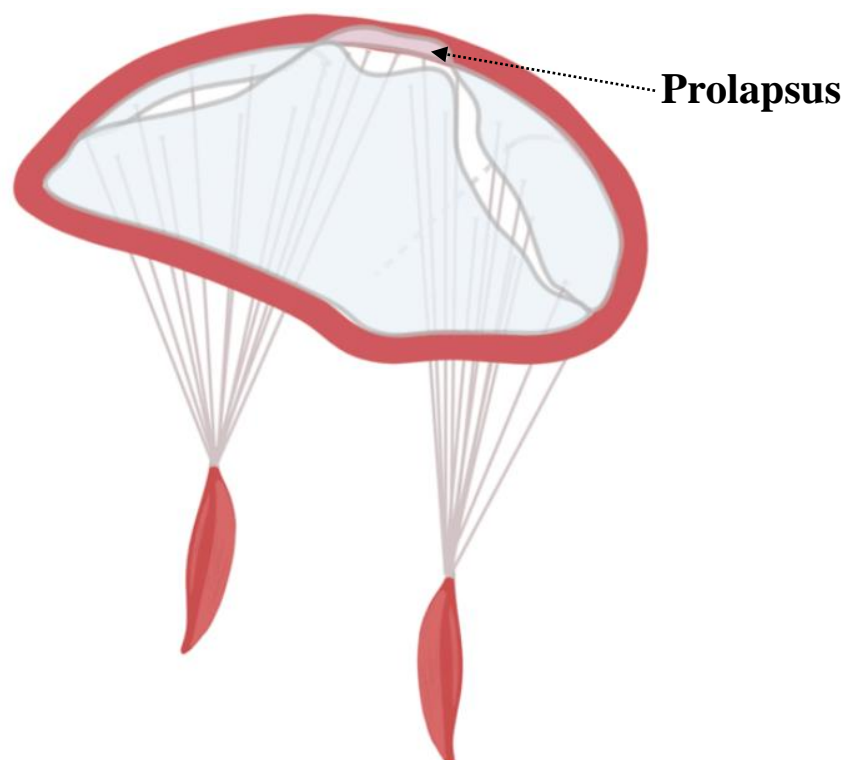


Figure 2 : Prolapsus de la valve mitrale en trois dimensions [2].

Le diagnostic positif d'un PVM repose sur l'échographie transthoracique (ETT) en incidence parasternale grand axe (PSGA) et correspond à un recul systolique d'au moins 2 mm d'un ou des feuillets valvulaires dans l'OG par rapport au plan de l'anneau mitral (figure 3). Le PVM est dit classique en cas d'épaississement maximal des feuillets d'au moins 5 mm [7].

Les autres incidences échographiques, en particulier l'incidence apicale 4 cavités, sont trompeuses du fait de la forme dite en "selle de cheval" de l'anneau mitral [8].

La définition chirurgicale est différente et correspond à un dépassement de l'extrémité d'un feuillet par rapport à l'autre avec déplacement du point de coaptation dans l'OG. Elle se limite donc au PVM compliqué d'une IM modérée à sévère [9].

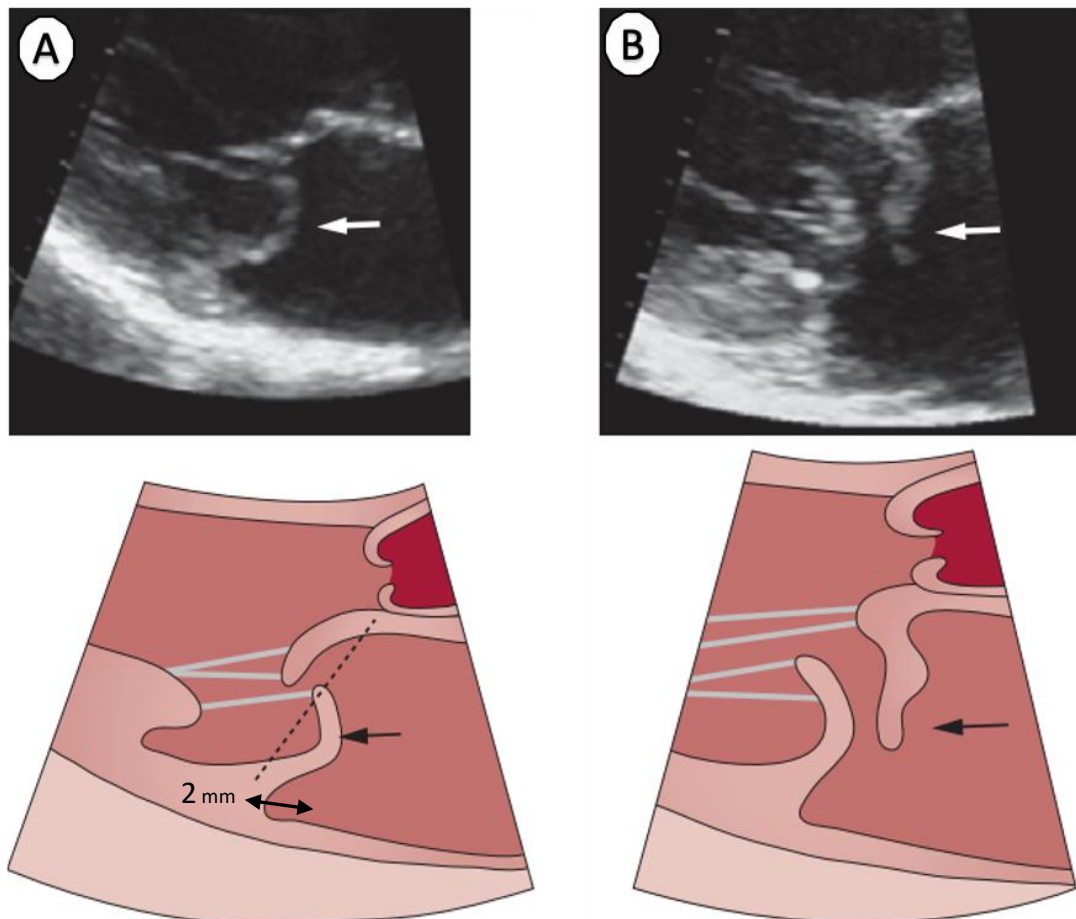


Figure 3 : Diagnostic d'un PVM en coupe PSGA en ETT.
A. prolapsus de la valve mitrale postérieure
B. prolapsus de la valve mitrale antérieure

3. Classification

Le PVM peut être classé en PVM primaire (non syndromique) ou secondaire (syndromique). Ce dernier est associé à des pathologies du tissu élastique telles que le syndrome de Marfan, le syndrome de Loeys-Dietz, le syndrome d'Ehlers-Danlos ou encore l'ostéogénèse imparfaite [10].

On distingue classiquement deux grandes formes de PVM primaire (figure 3) [11][12]:

- Le PVM par dégénérescence myxoïde (également appelé maladie de Barlow) où l'ensemble du tissu valvulaire et des cordages est épaissi, allongé et redondant avec une dilatation voire des calcifications de l'anneau mitral. Il est lié à un excès de tissu par amincissement de la couche de collagène fibreux et infiltration de protéoglycannes. L'IM qui en résulte est souvent progressive. Elle peut aussi être liée à une dilatation de l'anneau, une élongation des cordages ou à une rupture de cordage. Ce type de PVM se rencontre généralement chez les sujets de moins de 60 ans. Les formes familiales sont fréquentes, dans environ 60-70% des cas [5].
- Le PVM par dégénérescence fibro-élastique (FED) où les feuillets sont fins et transparents à l'exception d'un segment dystrophique sur lequel survient la rupture brutale d'un cordage qui est aminci. Il est lié à un déficit en collagène. L'IM est souvent brutale et survient généralement après l'âge de 50 ans.

A côté de ces formes classiques, il existe un troisième type de PVM lié à une mutation du gène de la filamine A porté par le chromosome X [13]. Il est souvent caractérisé par une atteinte polyvalvulaire associant un prolapsus et une restriction paradoxale d'ouverture en diastole.

Ce type de PVM représente seulement 1 à 2 % des formes sévères de PVM mais est associé à un taux fréquent de chirurgie pouvant atteindre 75 % chez les hommes à 70 ans, contre 20 à 25 % dans le PVM de type myxoïde.

Il existe aussi de fréquentes formes mineures ou prodromales [14][15] caractérisées par :

- un déplacement systolique minimal (DSM) défini par un recul de la valve de moins de 2mm, présent chez environ 1,6% de la population.
- un défaut de coaptation antérieur (ACC) défini par un déplacement antérieur anormal du point de coaptation associée à l'élongation du feuillet postérieur, présent chez environ 0,3 % de la population.

Ces formes mineures peuvent être stables au cours du temps ou progresser vers une forme typique de PVM [16] (figure 4)

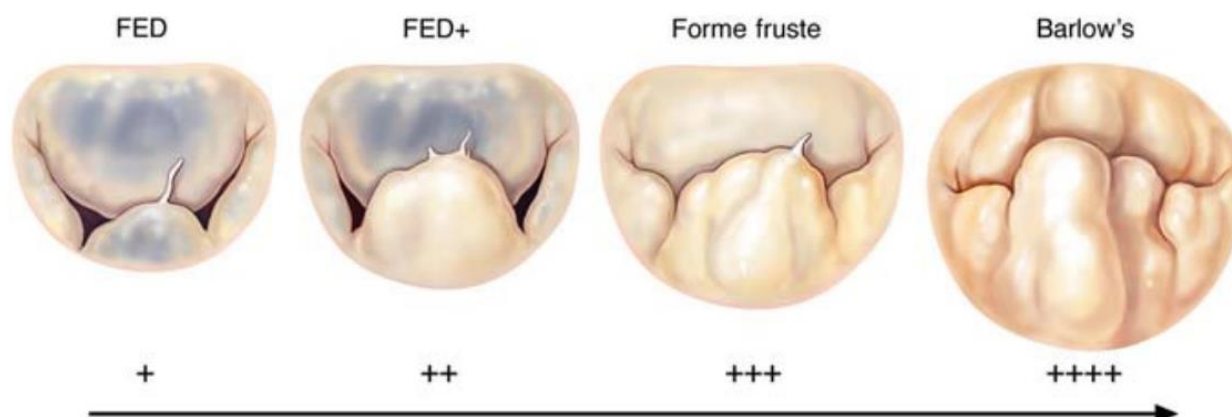


Figure 4 : Spectre de la maladie mitrale dégénérative depuis la forme fibro-élastique vers la forme myxoïde appelée maladie de Barlow [11].
(FED : dégénérescence fibro-élastique)

4. L'atteinte myocardique associée

4.1 Dilatation et dysfonction systolique disproportionnées

Les anomalies de l'appareil valvulaire mitral peuvent s'associer à une atteinte myocardique caractérisée par une dilatation disproportionnée (figure 5) et/ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche inexplicée, même en l'absence d'IM significative [10], faisant évoquer une véritable cardiomyopathie.

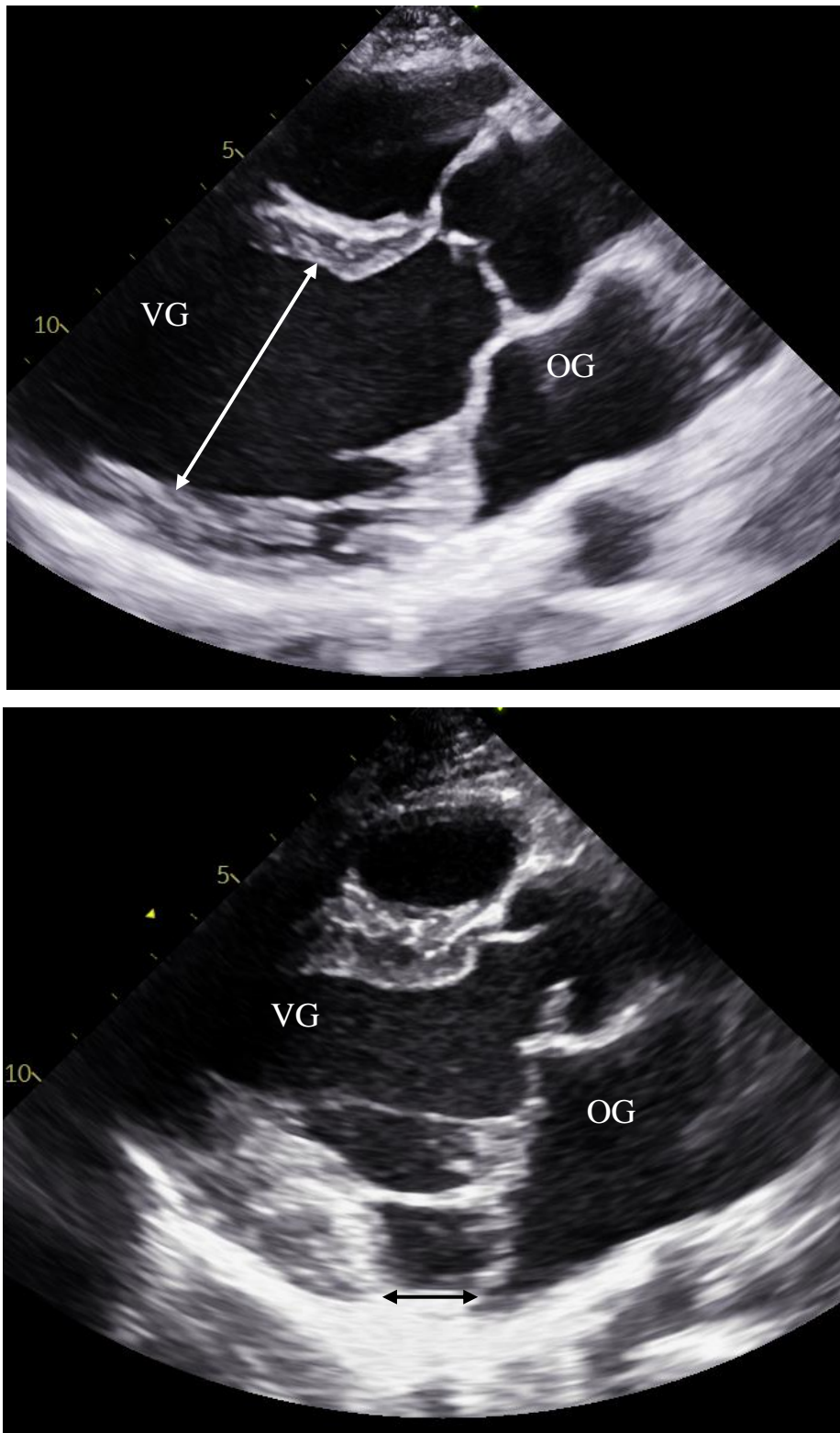
L'atteinte myocardique est importante car elle peut affecter l'estimation clinique et échocardiographique de la gravité de l'IM et donc avoir un impact sur les décisions thérapeutiques.

4.2 Disjonction annulaire mitrale et curling

Dans 55 à 90 % des cas, il peut exister une disjonction annulaire mitrale (DAM) [18] définie par l'étirement de l'anneau mitral fibro-musculaire dans sa partie inféro-latérale séparant le myocarde atrial du myocarde ventriculaire (figure 5).

La DAM est souvent associée à un mouvement de « curling » c'est-à-dire un raccourcissement rapide de la paroi inféro-latérale basale du VG mimant un mouvement d'enroulement en systole [19].

Ces deux anomalies sont corrélées à l'apparition d'une hypertrophie focale basale [20] par traction anormale sur les zones d'insertion des piliers mitraux et de la paroi inféro-latérale.



*Figure 5 : Anomalies myocardiques pouvant être associées à un PVM de type myxoïde.
 Dilatation disproportionnée du ventricule gauche (flèche blanche)
 Disjonction annulaire mitrale (flèche noire)*

L'atteinte myocardique peut être illustrée en ventriculographie par une contraction vigoureuse de la paroi postéro-médiane du VG couplée à une convexité de la paroi antérieure du VG en fin de systole ; décrit comme le signe du « pied de ballerine » (figure 6) [21].

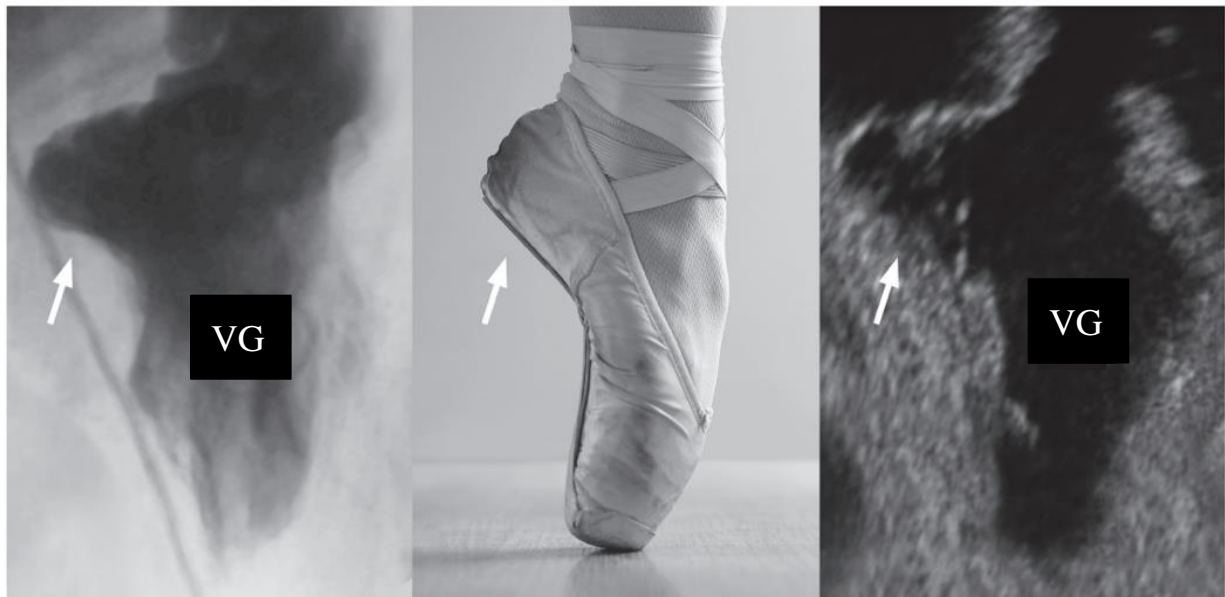


Figure 6 : Signe du « pied de ballerine » (image du milieu) témoignant de la déformation myocardique observée en cas de PVM, à la ventriculographie (à gauche) ou à l'ETT (à droite)[22].
La flèche pointe la région dyskinétique postéro médiane ventriculaire gauche mimant le talon du chausson de ballerine.

4.3 Anomalies mécaniques

Les contraintes exercées sur le VG au travers des cordages et des muscles papillaires, liées à l'hypermobilité des feuillets et de l'anneau mitral, sont à l'origine d'anomalies mécaniques.

Le strain global longitudinal (SGL) est une méthode de suivi des marqueurs myocardiques qui reflète le degré de déformation des fibres myocardiques.

Chez les patients porteurs d'un PVM, le SGL ventriculaire gauche est modifié pendant la phase systolique précoce et la phase post-systolique. Au début de la systole, on note un étirement précoce pathologique de la paroi latérale médiane (PST = pre-stretch index) qui peut être expliqué par la contraction désynchronisée des fibres myocardiques pendant la phase de contraction isovolumique. En fin de systole, le raccourcissement des fibres myocardiques peut se poursuivre après la fermeture de la valve aortique (PSS = post-systolic shortening). Cette contraction tardive est liée à la traction exercée par le prolapsus valvulaire pendant la phase de relaxation isovolumique (figure 8).

Le pic systolique du SGL n'est pas ou peu modifié mais survient après la fin de la systole c'est-à-dire après la fermeture de la valve aortique alors qu'il survient au moment de la fermeture de la valve aortique dans les segments normaux [23].

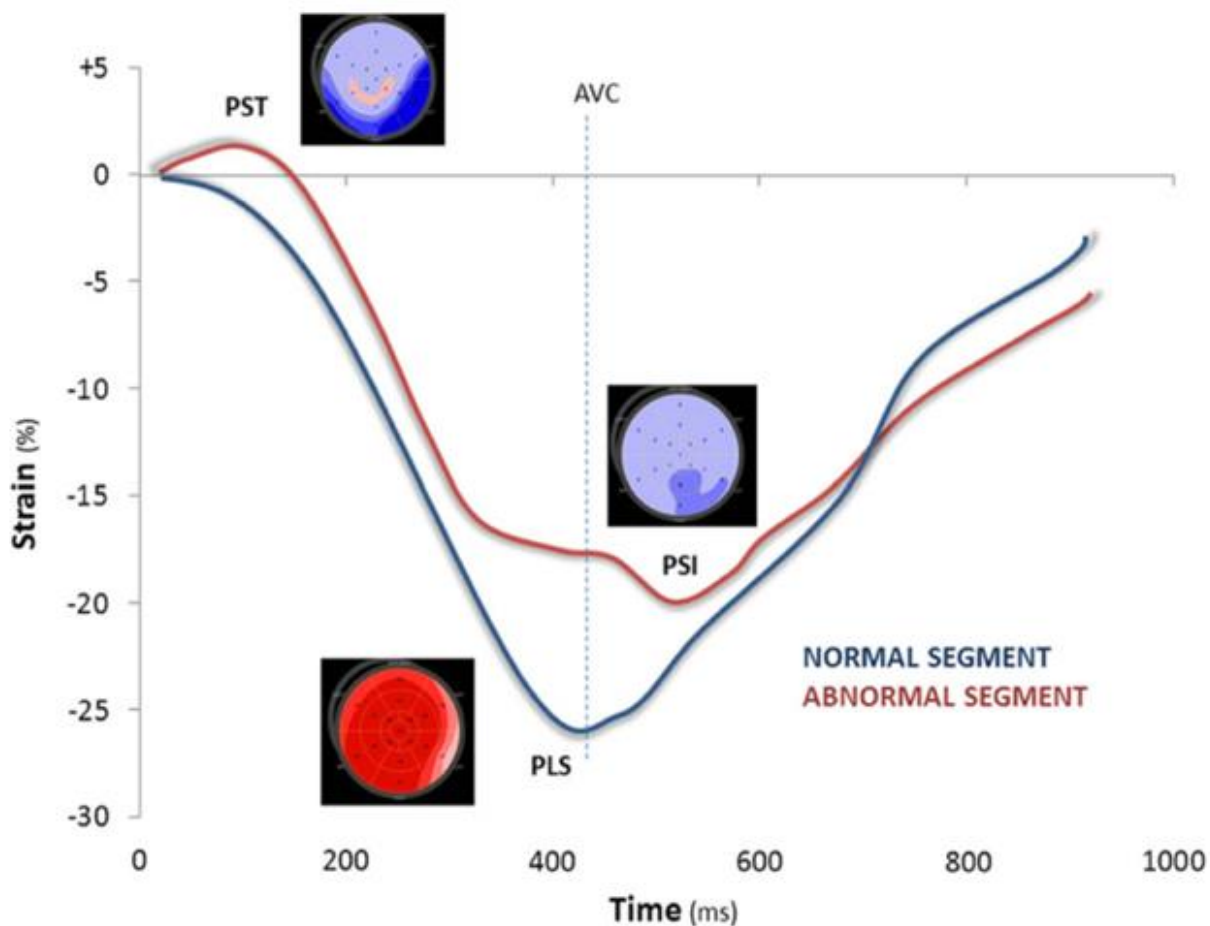


Figure 7 : Représentation graphique et sous forme de Bull's eye des modifications du strain longitudinal du VG en cas de prolapsus de la valve mitrale [21].

(PST = pre-stretch index)

(PSI = post-systolic index)

(PLS = pic du strain global longitudinal pendant la systole)

(AVC = fermeture de la valve aortique)

La dispersion mécanique, c'est-à-dire l'hétérogénéité de contraction des parois du VG, est augmentée en cas de PVM avec une disparité régionale plus importante aux bases et aux segments médians [24]. Elle correspond à l'écart type de la moyenne du délai de contraction entre l'onde R du QRS et le pic du strain de chaque segment.

L'hypercontractilité de la partie latérale de l'anneau mitrale est caractérisée par un pic de vitesse systolique en doppler tissulaire à l'anneau mitral (onde S) tardif et élevé > 16 cm/s, aussi appelé le signe du « Pickelhaube (= casque à pointe) » [25] (figure 7).

Ces anomalies mécaniques (altération du SGL, dispersion mécanique, signe du Pickelhaube) sont associées à une augmentation du risque de mort subite dans le PVM.

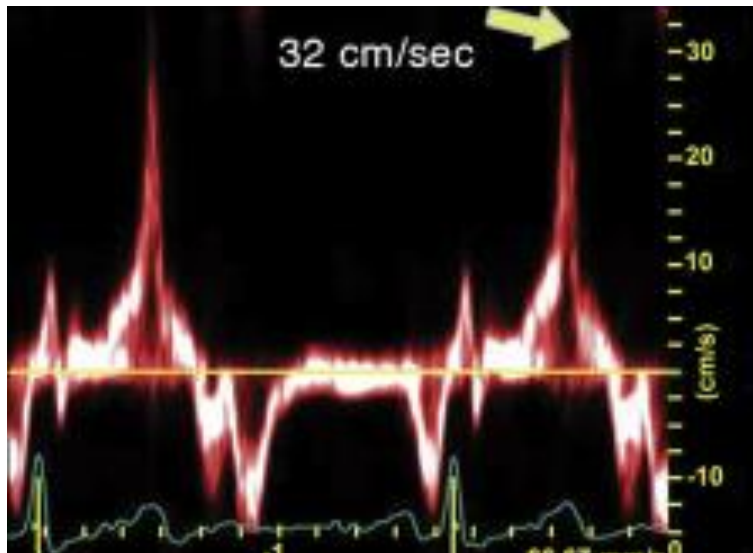


Figure 8 : Signe du «Pickelhaube = casque à pointe » [25].

III. RISQUE DE MORT SUBITE

1. Définition

Le PVM est une pathologie bénigne qui expose dans de rares cas à un risque de mort subite par arythmie ventriculaire complexe [26]. L'association d'un PVM et d'un haut risque de mort subite est définie par le terme « PVM arythmogène » ou « PVM malin ».

2. Stratification du risque de mort subite

Le risque de mort subite existe y compris en l'absence d'IM significative et en l'absence de dysfonction ou de remodelage ventriculaire gauche.

Des facteurs de risque ont été identifiés tels que le sexe féminin (surtout s'il existe une notion de malaise ou de palpitation), la sévérité du prolapsus et notamment l'atteinte bivalvulaire, l'épaisseur des feuillets valvulaires, le diamètre de l'anneau mitral, la présence d'une disjonction annulaire mitrale et d'un mouvement de curling, les anomalies de repolarisation à l'ECG dans le territoire inféro-latéral, la diminution du SGL, la dispersion mécanique, le signe du Pickelhaube, et la fibrose myocardique [19] [26] [27] [28] [29].

La stratification du risque de mort subite est particulièrement difficile. La présence d'extrasystoles ventriculaires, mêmes complexes, est peu prédictive d'événement rythmique grave et ne suffit pas à prédire le risque de mort subite en cas de PVM [30].

Depuis quelques années, l'imagerie cardio-vasculaire multimodale [31] a permis d'améliorer la stratification du risque de ces patients par l'identification d'un substrat arythmogène et de facteurs déclenchants de ces arythmies ventriculaires complexes [32].

Les études histologiques [33][34] ont démontré la présence d'une fibrose myocardique focale chez les patients ayant présenté une mort subite inexplicée. Cette fibrose myocardique peut être détectée en imagerie par résonance magnétique (IRM) par la présence d'un rehaussement tardif après perfusion de produit de contraste [35][36]. Elle est principalement localisée au niveau des muscles papillaires et de la paroi inféro-latérale basale du VG avec une distribution particulière intra-ventriculaire mais aussi sous-endocardique ou sous-épicardique.

Le mécanisme à l'origine de la fibrose n'est pas certain. Elle pourrait résulter de l'hypertrophie focale induite par l'hypermobilité de l'appareil valvulaire telle que la mobilité de l'anneau mitral secondaire à la disjonction annulaire, le mouvement de curling ou les forces de tractions du prolapsus transmises via les muscles papillaires [37][19].

La distribution focale de la fibrose ne semble pas être attribuée à l'IM [38]. Toutefois les données de la littérature sont discordantes concernant la sévérité de la fuite mitrale qui est probablement un facteur confondant à l'origine d'un remodelage ventriculaire qui peut engendrer de la fibrose diffuse en parallèle de la fibrose focale induite par le prolapsus lui-même.

IV. INSUFFISANCE MITRALE PRIMAIRE

1. Physiopathologie

L'IM primaire a des conséquences néfastes en amont et en aval de la valve mitrale.

En amont, la fuite mitrale est responsable d'une élévation de pression dans l'OG puis dans la circulation pulmonaire capillaire à l'origine d'une hypertension pulmonaire post capillaire. L'hypertension pulmonaire va secondairement entraîner un remodelage du ventricule droit (VD) avec développement d'une insuffisance tricuspide fonctionnelle, marquant une étape avancée dans l'histoire de l'IM primaire. L'OG en se dilatant progressivement, risque de conduire au développement d'une fibrillation atriale (FA).

En aval, la fuite mitrale est responsable d'une augmentation de volume du VG et donc d'une augmentation de sa contractilité par étirement des fibres myocardiques, selon le mécanisme de Frank-Starling. La fonction systolique du VG est initialement préservée avec une fraction

d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) souvent supranormale puisqu'elle représente la somme de la fraction éjectée vers la grande circulation et la fraction régurgitée. Longtemps, le volume éjecté vers l'aorte est normal ou supranormal et le débit cardiaque total est augmenté pour préserver le débit antérograde [39]. Lorsque la fuite devient chronique, le dépassement des mécanismes de compensation conduit au développement d'une hypertrophie ventriculaire gauche excentrique qui est un marqueur de surcharge volumétrique affectant le débit cardiaque initialement à l'effort puis au repos. Selon la loi de Laplace, la tension pariétale qui résulte de l'augmentation de volume devrait s'accompagner d'une augmentation d'épaisseur, ce qui n'est pas le cas dans l'IM primaire puisque l'épaisseur de la paroi du VG est légèrement plus mince que la normale. Ainsi l'augmentation des dimensions du VG sans augmentation de l'épaisseur pariétale contribue à une augmentation de la postcharge. Une dysfonction ventriculaire gauche va alors de se développer progressivement par perte d'éléments contractiles et libération anormale de calcium.

Ces anomalies sont potentiellement réversibles, à condition que la chirurgie valvulaire mitrale soit effectuée au temps opportun.

2. Facteurs pronostiques et indications chirurgicales

Bien que les changements compensatoires en présence d'une IM sévère puissent préserver une fonction systolique adéquate pendant une période prolongée, de telles modifications sont inévitablement néfastes à long terme. La fuite va contribuer au développement d'une dysfonction systolique du VG, à l'origine d'une augmentation de la morbi-mortalité notamment post-opératoire [40].

Le seul traitement est chirurgical et permet une amélioration du pronostic vital [41] avec un faible risque de mortalité opératoire d'environ 1 à 2 %. Cependant, le taux d'évolution vers la chirurgie reste relativement faible autour de 2% chez les femmes et de 4-5% chez les hommes au cours de la vie [42]. De plus, la durabilité de la réparation mitrale n'est pas garantie avec un taux de récurrence de fuite mitrale non négligeable autour de 8 % par an [43].

Dans ce cadre, il persiste depuis plusieurs années une grande discussion autour de la stratégie thérapeutique et notamment du moment optimal de la chirurgie mitrale.

2.1 Sévérité de l'IM

La chirurgie mitrale n'est indiquée qu'en cas d'IM sévère. Une IM primaire sévère est définie par une surface de l'orifice régurgitant (SOR) ≥ 40 mm², un volume régurgitant (VR) ≥ 60 ml et une fraction régurgitée (FR) ≥ 50 % chez l'adulte de surface corporelle standard.

L'évaluation de la sévérité d'une fuite mitrale repose sur une approche multiparamétrique. La quantification de la fuite mitrale en ETT, par la méthode PISA est essentielle [19] mais peut être fautive en fonction des particularités anatomiques de la fuite. La méthode de quantification par les volumes ventriculaires est plus fiable mais difficile et nécessite une expertise.

En cas de difficulté, la sévérité de l'IM est souvent portée sur l'évaluation de son retentissement, c'est-à-dire sur la mise en évidence d'une dilatation et/ou dysfonction ventriculaire gauche, d'une dilatation de l'OG ou d'une hypertension pulmonaire. Dans ce cas, l'IRM est d'une grande aide car permet une meilleure appréciation des volumes [20].

2.2 Apparition de symptômes

L'apparition d'une symptomatologie fonctionnelle à type de dyspnée d'effort marque un tournant évolutif majeur, que les symptômes aient été ou non améliorés par le traitement médical. Elle est associée à une augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire qui peut même persister en post opératoire en cas de symptomatologie sévère [44].

En raison du remodelage adaptatif progressif du VG et de l'OG, et de l'adaptation du patient à la maladie, les patients peuvent rester asymptomatiques ou peu symptomatiques pendant longtemps, même en présence d'une IM sévère. La fréquence d'apparition des symptômes chez les patients initialement asymptomatiques est d'environ 10 % par an [45]. Toutefois, environ 20-30% des patients ont des symptômes masqués.

En cas de discordance entre le tableau clinique et les données échographiques, il est recommandé de réaliser une épreuve d'effort ou une échographie cardiaque d'effort couplée à une analyse de la consommation d'oxygène (VO₂). L'objectif est de démontrer une diminution des capacités fonctionnelles avec arrêt prématuré de l'effort pour cause de dyspnée [21].

2.3 Dysfonction ventriculaire gauche

Le risque de complication grave n'est pourtant pas nul chez les patients asymptomatiques du fait d'un risque de dysfonction ventriculaire gauche postopératoire qui est la première cause de décès postopératoire [44][46].

Les recommandations actuelles [47] soulignent l'importance de la FEVG et du diamètre télésystolique ventriculaire gauche (DTSVG) dans la prise de décision concernant le moment de l'intervention, indépendamment des symptômes. La FEVG est le plus puissant facteur prédictif de survie à long terme. La mortalité annuelle des patients atteints d'un PVM avec IM sévère augmente quand la FEVG devient $< 60\%$ et devient considérable quand la FEVG est $< 45\%$ [48][49]. Par ailleurs, une augmentation du DTSVG ≥ 40 mm (ou $\geq 22\text{mm/m}^2$) est associée à une augmentation de la mortalité sous traitement médical mais aussi après correction chirurgicale [50].

Malheureusement ces paramètres sont influencés par les conditions de charge [51] et ne reflètent que les conséquences hémodynamiques de l'IM sévère sur la contractilité myocardique intrinsèque.

Il existe des preuves suggérant la survenue d'une atteinte myocardique alors que la FEVG et le DTSVG sont normaux. 10 à 20 % des patients avec une FEVG préopératoire normale développent une dysfonction systolique postopératoire suite à une chirurgie de la valve mitrale [52]. L'existence d'une dysfonction VG post opératoire est associée à une augmentation du risque de décès ou d'insuffisance cardiaque au cours du suivi. Elle est liée à la conjonction d'une altération myocardique secondaire à la circulation extra corporelle, à une diminution de la précharge, à l'augmentation de la postcharge mais surtout à une dysfonction myocardique préopératoire latente.

L'évaluation de la déformation myocardique par le SGL ventriculaire gauche aide à déterminer le moment optimal de la chirurgie quand la FEVG est $> 60\%$ et que le DTSVG est < 40 mm. L'altération du SGL préopératoire est associée à une augmentation de la mortalité après chirurgie [53][54], reflet d'une dysfonction VG latente chez les patients avec une IM sévère et une FEVG préservée [55]. C'est un facteur prédictif indépendant de dysfonction VG postopératoire avec une bonne corrélation entre le SGL préopératoire au repos ou à l'effort et la FEVG à 6 mois de la chirurgie [56][57].

Le SGL est donc un paramètre plus sensible pour dépister une dysfonction VG latente mais reste imparfait car dépend aussi des conditions de charge, ce qui rend son interprétation difficile notamment en cas d'IM sévère.

De telles observations conduisent à une hypothèse selon laquelle le remodelage ventriculaire gauche, voire la fibrose myocardique, peut se produire avant l'apparition d'une dysfonction ventriculaire gauche et même avant le développement des symptômes [58].

Une fibrose myocardique interstitielle diffuse telle que mesurée en IRM par le VEC a été observée avant l'apparition des indicateurs conventionnels d'intervention valvulaire [59]. La mesure du volume extra cellulaire myocardique (ECV) est corrélée à la sévérité de l'IM et est indépendamment associée à des événements cliniques tels que la chirurgie mitrale ou le décès cardiovasculaire [60].

2.4 Discussion surveillance active contre chirurgie précoce

Certaines équipes ont prouvé que la surveillance médicale clinique et échographique des patients porteurs d'une IM sévère asymptomatique est une solution sécurisée avec un pronostic favorable périopératoire et postopératoire. Le taux de survie est similaire à celui de la population générale jusqu'à l'apparition de symptômes ou jusqu'à l'apparition de critères chirurgicaux en cas d'absence de symptôme [61].

Inversement, d'autres équipes défendent une attitude plus « agressive » avec une stratégie de chirurgie précoce avant la survenue des critères chirurgicaux.

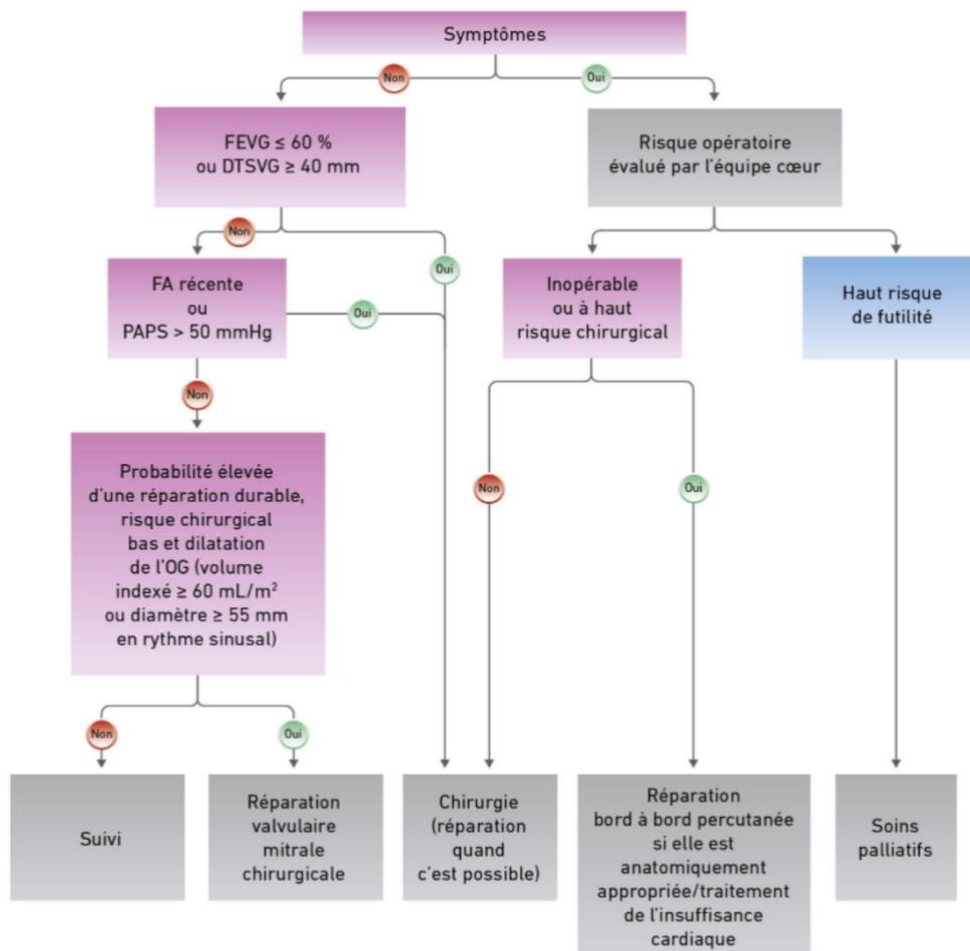


Figure 9 : Schéma résumant les recommandations de prise en charge des patients avec une insuffisance mitrale primaire chronique [47].

La chirurgie précoce semble associée à une nette diminution de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires à long terme. Par rapport à la surveillance médicale classique, elle diminue le risque de survenue d'insuffisance cardiaque, de FA et de dysfonction systolique ventriculaire gauche [62][63][64].

V. MYOCARDIAL WORK

1. Définition

Le Myocardial Work (MW) est un outil clinique innovant introduit en 2012 [65] permettant d'évaluer les performances myocardiques en tenant compte des conditions de charge du VG.

Cette technique utilise les données échographiques du SGL du VG couplées à une estimation de la pression intra-ventriculaire gauche. Elle permet une estimation non invasive de la boucle pression-volume par la boucle pression-strain ventriculaire gauche.

2. Physiologie de la boucle pression-volume

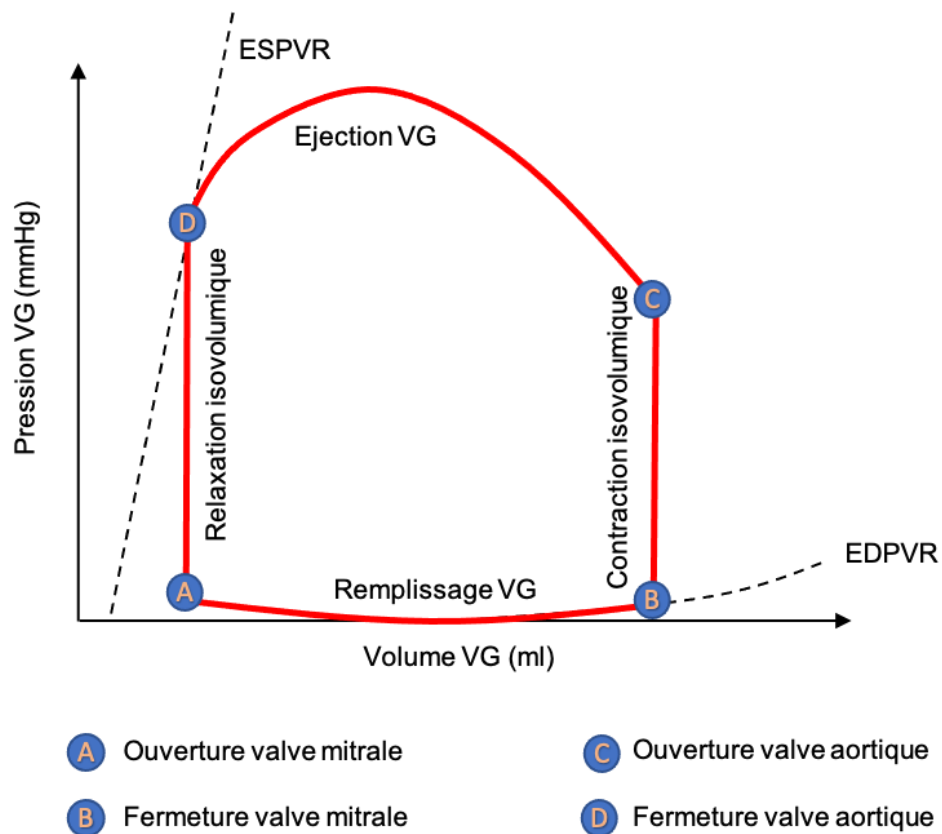


Figure 10 : Schéma illustrant la boucle pression volume ventriculaire gauche.

La fonction myocardique systolique est déterminée par plusieurs facteurs interdépendants dont la contractilité, la relaxation, la précharge et la postcharge. L'ensemble de ces déterminants est représenté par la boucle pression-volume [66].

La boucle pression-volume est issue du concept de couplage ventriculo-artériel [67] qui assimile les propriétés du VG et du système artériel à deux chambres élastiques en communication qui partagent les mêmes paramètres de volume et de pression en systole. Ces deux chambres sont dotées d'une élastance qui définit le rapport entre la variation de pression et la variation de volume.

L'élastance maximale ventriculaire gauche (E_{max}) est définie par l'équation suivante : $E_{max} = PTS / VTS$ où PTS correspond à la pression télésystolique et VTS au volume télésystolique. Elle est représentée graphiquement par la droite reliant l'ensemble des points télésystoliques obtenus à partir d'une famille de boucles pression-volume en faisant varier les conditions de charge. Cette droite est appelée la pente de la relation pression-volume télésystolique (ESPVR) et est un excellent reflet de la contractilité myocardique, insensible aux changements de précharge et de postcharge [68][69].

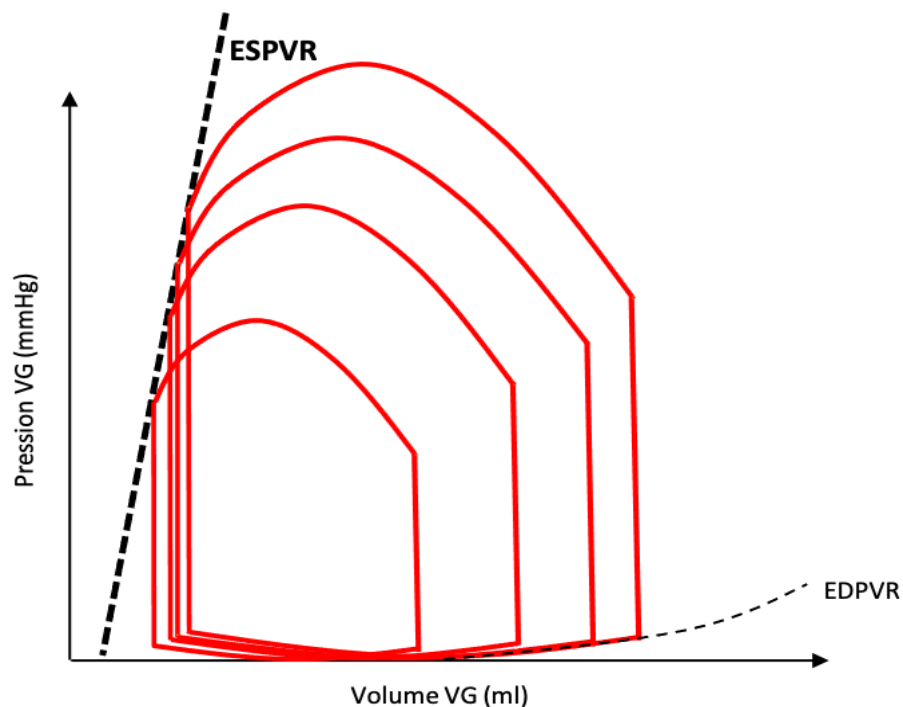


Figure 11 : Schéma illustrant la pente de la relation pression-volume télésystolique (ESPVR) à partir d'une famille de boucles pression-volume en faisant varier les conditions de charge.

Il s'agit en revanche d'un indice difficilement accessible en pratique clinique puisque la pente ESPVR est déterminée à partir de mesures invasives instantanées de la pression et du volume ventriculaire gauche en cathétérisme cardiaque. Dans les années 2000, une méthode d'estimation non invasive de la pente ESPVR a alors été développée, sans nécessité de variation des conditions de charge, sur un seul battement cardiaque [70].

La boucle pression-volume représente aussi le travail d'éjection ventriculaire gauche c'est-à-dire le travail réalisé par le VG pour éjecter un certain volume de sang pendant la systole. Le triangle compris entre le travail d'éjection et la droite de l'élastance télésystolique représente l'énergie potentielle emmagasinée pendant la systole. La somme du travail d'éjection et de l'énergie potentielle est appelée Aire Pression Volume (PVA). Elle représente l'énergie totale ou le travail ventriculaire total généré par chaque contraction cardiaque. La PVA est corrélée à la consommation myocardique en oxygène [71] [72].

Pour un même travail total, plus le travail d'éjection est important (relativement à l'énergie potentielle), meilleure est l'efficacité myocardique.

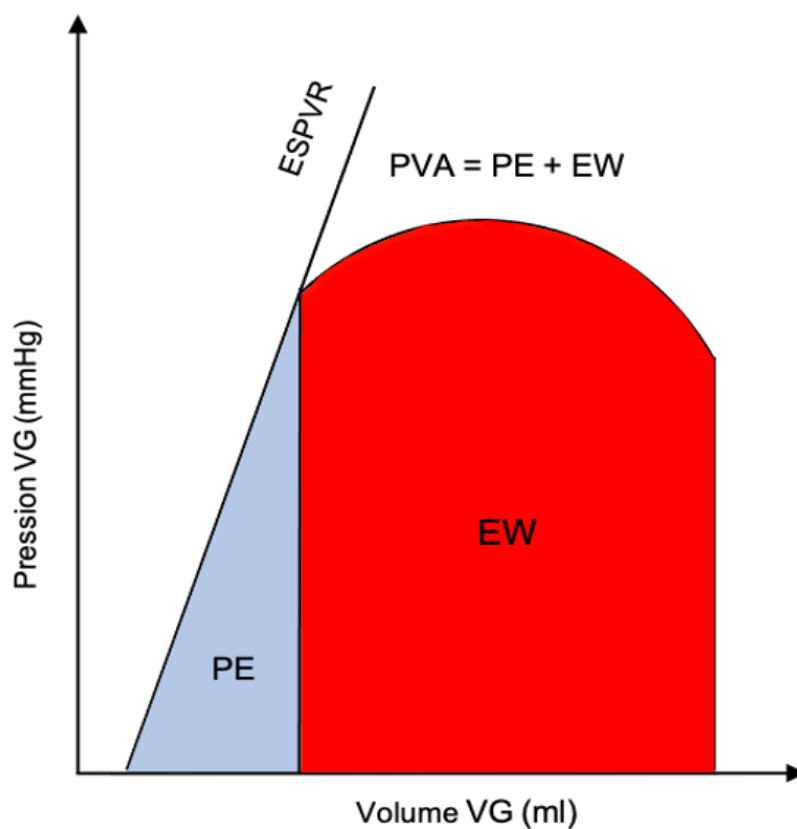


Figure 12 : Schéma illustrant la quantification du travail myocardique par la boucle pression-volume et la pente de la relation pression-volume télésystolique (ESPVR). (EW : Travail d'éjection, PE : énergie potentielle, PVA : aire de la boucle pression-volume)

De même, la mesure du travail myocardique à partir de la boucle pression-volume est difficilement accessible en pratique. Le travail peut alors être calculé par une méthode mathématique (figure 12) qui combine une estimation de la pression ventriculaire gauche et les données échographiques du SGL ventriculaire gauche pour obtenir une boucle pression-strain ventriculaire gauche [65].

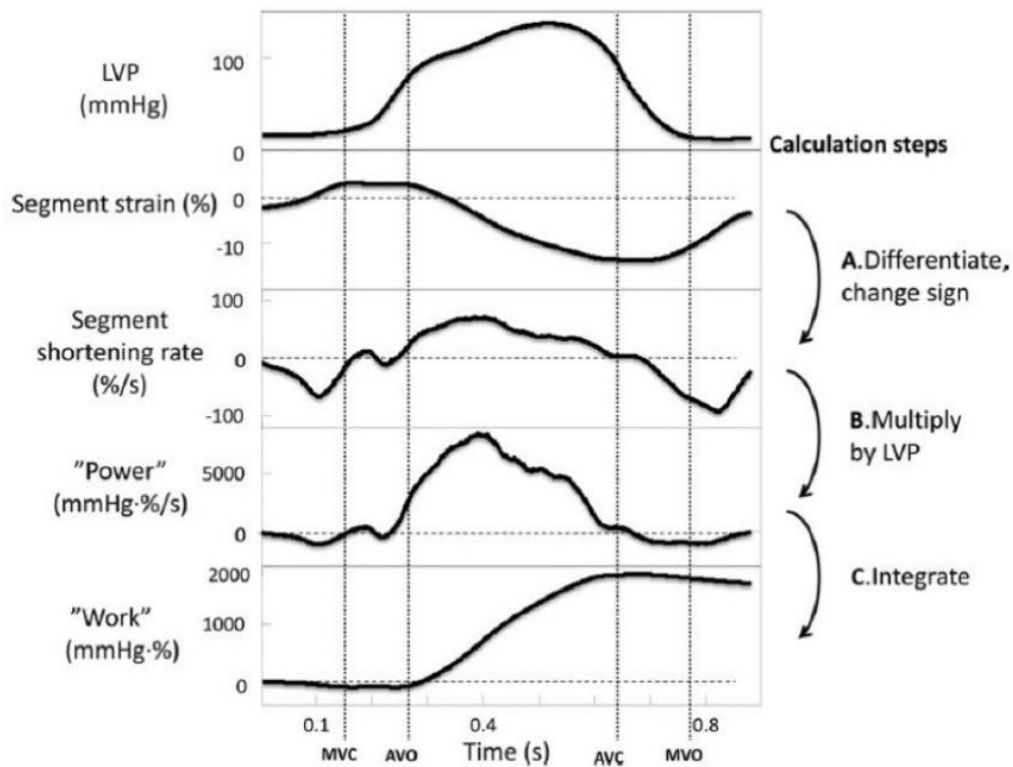


Figure 13 : Méthode mathématique de conversion des valeurs de pression (mmHg) et de strain (%) en travail (mmHg%) [73].

MVC : fermeture de la valve mitrale
 AVO : ouverture de la valve aortique

MCO : ouverture de la valve mitrale
 AVC : fermeture de la valve aortique

3. Utilisation pratique du Myocardial Work

Pour obtenir la boucle pression-strain ventriculaire gauche, la pression au sein du VG est estimée à partir d'une mesure au brassard de la pression artérielle systolique (PAS).

Celle-ci est ensuite ajustée à une courbe de référence en fonction de la durée des phases isovolumiques et de la phase d'éjection mesurée à l'ETT selon les repères valvulaires.

Ensuite, le strain longitudinal est mesuré en ETT par la méthode habituelle de suivi de granularité lors du déplacement des segments myocardiques au cours d'un cycle cardiaque sur les coupes apicales 2,3 et 4 cavités.

Enfin, il faut marquer les repères d'ouverture et de fermeture des valves aortique et mitrale à partir de la coupe apicale 3 cavités.

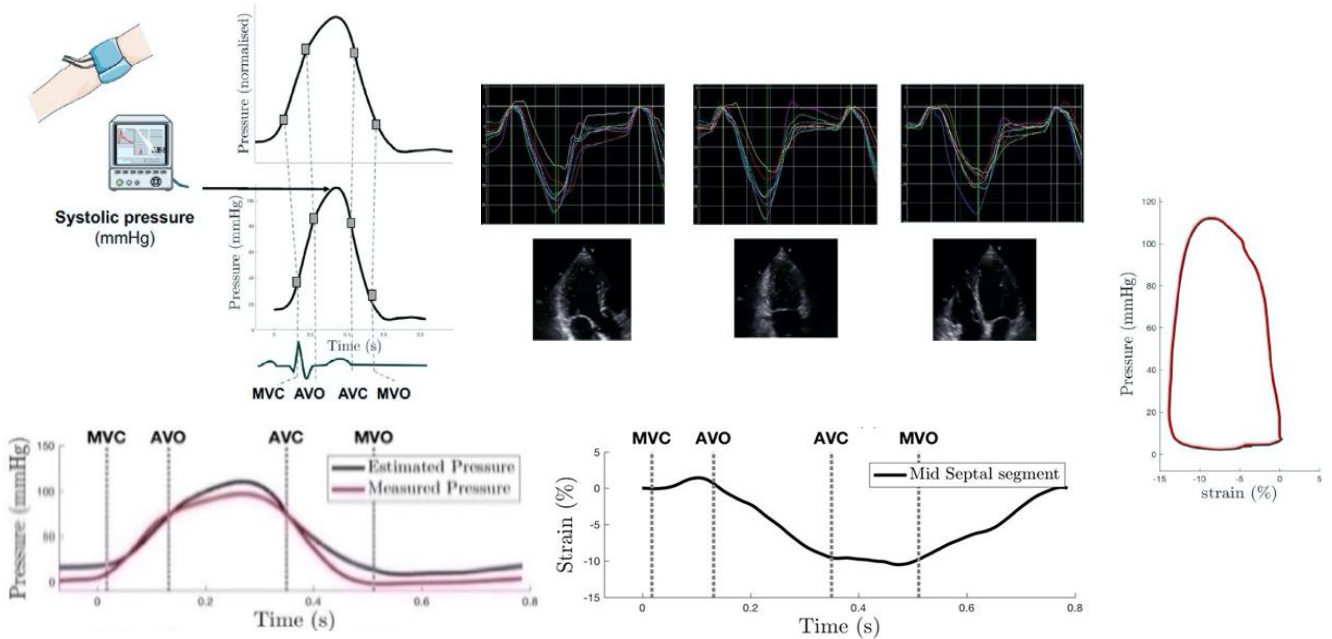


Figure 14 : Schéma des étapes d'obtention d'une courbe pression-strain ventriculaire gauche à partir du Myocardial Work [74].

4. Paramètres du Myocardial Work

- **GLOBAL POSITIVE WORK (GPW)** : somme du travail positif (raccourcissement segmentaire en systole) de chaque segment.
- **GLOBAL NEGATIVE WORK (GNW)** : somme du travail négatif (relaxation segmentaire en systole) de chaque segment.
- **GLOBAL WORK INDEX (GWI)** : ensemble du travail d'éjection pendant la systole, défini par l'aire de la boucle pression-strain du VG depuis la fermeture de la valve mitrale jusqu'à l'ouverture de la valve mitrale (systole, contraction isovolumique et relaxation isovolumique).
- **GLOBAL CONSTRUCTIVE WORK (GCW)** : ensemble du travail productif, utile à l'éjection, réalisé pendant le raccourcissement de chaque segment en systole et l'élongation de chaque segment pendant la phase de la relaxation isovolumique.
- **GLOBAL WASTED WORK (GWW)** : ensemble du travail perdu, inutile à l'éjection, réalisé pendant l'élongation de chaque segment en systole et le raccourcissement de chaque segment pendant la phase de relaxation isovolumique.
- **GLOBAL WORK EFFICIENCY (GWE = $CW/CW+WW$)** : efficacité du travail définie par le rapport entre le travail productif et la somme du travail productif et du travail perdu.

VI. RESUMÉ INTRODUCTION FORMAT ARTICLE

Le prolapsus valvulaire mitral (PVM) est une pathologie fréquente qui touche 2 à 3 % de la population [4]. Elle est généralement bénigne mais peut toutefois évoluer à terme vers une insuffisance mitrale (IM) sévère et/ou exposer à un risque de mort subite par arythmie ventriculaire.

L'IM primaire est une pathologie chronique évolutive [75] qui aboutit au développement d'une insuffisance cardiaque et d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche [40], constituant des signaux chirurgicaux indiscutables mais tardifs, dont la présence augmente la mortalité postopératoire [44].

L'analyse classique de la fonction ventriculaire gauche ne permet pas d'identifier de manière optimale les patients à risque puisqu'il peut exister une dysfonction systolique latente ventriculaire gauche, première cause de mortalité postopératoire [46], témoin d'indications chirurgicales trop tardives.

La détection précoce d'une altération de la contractilité ventriculaire gauche est un élément essentiel mais difficile à apprécier du fait des modifications induites par la surcharge volumétrique en présence d'une IM primaire sévère [51].

Depuis quelques années, le strain global longitudinal (SGL) permet de détecter une altération de la contractilité ventriculaire gauche alors que la FEVG est normale [76][77]. Le SGL pose néanmoins le problème d'être dépendant des conditions de charge.

La boucle pression-volume intègre la charge ventriculaire gauche et comme le montrent les études expérimentales [78], est une méthode puissante pour quantifier la fonction ventriculaire gauche. Elle reflète la consommation myocardique en oxygène [71]. À cause de son caractère invasif, l'analyse de la boucle pression-volume n'a jamais été utilisée en routine clinique.

Le Myocardial work (MW) est un outil clinique innovant [65] combinant le SGL et une estimation de la pression intra ventriculaire gauche par mesure brachiale de la PAS, qui permet une appréciation non invasive du travail myocardique, par l'analyse de la boucle pression-strain ventriculaire gauche. Il reflète les besoins énergétiques et le stress myocardique du ventricule gauche [65], indépendamment de ses conditions de charge [68].

Actuellement il n'y a aucune donnée à propos du MW dans le PVM.

VII. HYPOTHÈSE

L'hypothèse que nous émettons est que la quantification non invasive du travail myocardique ventriculaire gauche par le MW pourrait améliorer l'évaluation du pronostic des patients porteurs d'un PVM avec ou sans IM, grâce à une estimation plus précise de la mécanique ventriculaire gauche en tenant compte des conditions de charge.

VIII. OBJECTIF

L'objectif principal de notre travail est d'évaluer la mécanique cardiaque par le MW dans une importante cohorte de patients porteurs d'un PVM, avec ou sans IM, ayant tous réalisé une ETT et une IRM cardiaque.

Les objectifs secondaires sont d'étudier les modifications du travail myocardique en cas d'IM primaire importante, d'identifier des facteurs pronostiques et de rechercher des facteurs prédictifs d'arythmie ventriculaire.

B- MATERIEL ET METHODE

I. DESIGN

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle exploratoire réalisée au CHU de Nantes entre 2010 et 2022. Les données ont été recueillies de façon prospective avec un suivi rétrospectif. L'ensemble des participants a donné son accord écrit pour participer à l'étude des déterminants génétiques du PVM (Genetic and Phenotypic Characteristics of Mitral Valve Prolapse; NCT03884426). Cette étude a reçu l'accord du CPP Ouest IV.

II. POPULATION

Tous les patients porteurs d'un PVM inclus dans l'étude génétique, avec ou sans IM, et ayant réalisés une ETT et une IRM cardiaque au CHU de Nantes entre mars 2010 et décembre 2021 ont été inclus dans ce travail. La date d'inclusion correspond à la date de réalisation de l'ETT.

Le diagnostic de PVM, a été retenu à partir des critères échocardiographiques reconnus à savoir la protrusion d'au moins 2 mm d'un ou des deux feuillets dans l'OG en coupe PSGA.

Tous les patients ont bénéficié d'une IRM cardiaque avec un délai ETT-IRM moyen de 167 jours.

Les patients devaient être âgés d'au moins 15 ans. Les critères d'exclusion retenus étaient la présence d'une autre valvulopathie telle qu'une insuffisance aortique ou un rétrécissement aortique de grade $> 2/4$, d'une cardiopathie congénitale (hormis bicuspidie) ou d'une autre cardiomyopathie primitive.

Aussi, les patients pour qui l'échographie cardiaque n'était pas exploitable pour la réalisation du MW ont été exclus (fibrillation atriale rapide, échogénicité insuffisante, coupes manquantes en ETT...).

341 patients porteurs d'un PVM, avec ou sans IM, ayant réalisés une ETT et une IRM au CHU de Nantes entre mars 2010 et décembre 2021 ont été inclus dans l'étude.

Après exclusion des patients pour lesquels l'ETT n'était pas exploitable pour la mesure du MW (n=20), la population totale comprend 321 patients.

La population a été divisée en 2 groupes en fonction du GWW. La valeur seuil retenue pour séparer les deux groupes est 120 mmHg%.

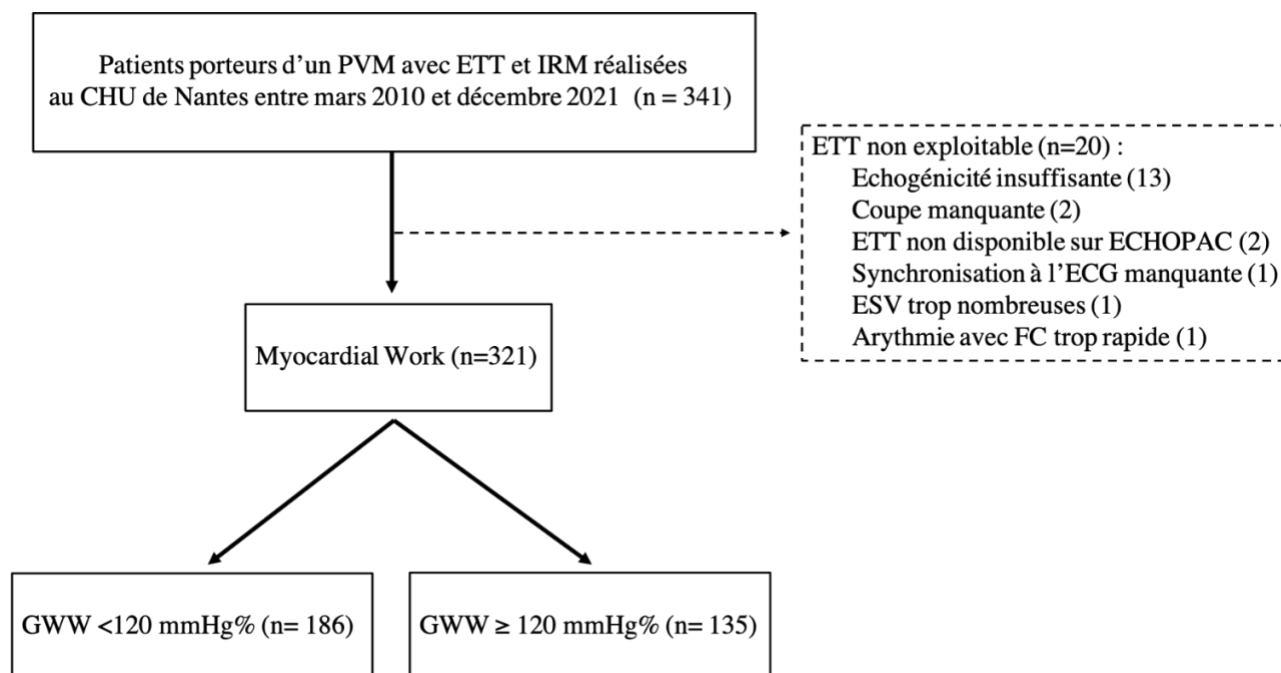


Figure 15 : Population de l'étude.

III. DONNÉES

1. Données cliniques

Les données cliniques ont été recueillies à l'aide du logiciel Millénium et de la base de données Intégralis.

Les paramètres tels que l'âge, le sexe, l'IMC, la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique et diastolique, l'antécédent d'hypertension artérielle ou de fibrillation atriale, l'antécédant d'infarctus du myocarde ou de chirurgie cardiaque, la présence d'un bloc de branche gauche à l'électrocardiogramme, le stade de dyspnée selon la classification NYHA, le taux de NT pro BNP, le dosage de la créatinémie plasmatique et les traitements habituels ont été relevés.

Un holter ECG a été réalisé pour chaque patient afin de rechercher et quantifier les troubles du rythme ventriculaire.

2. Données échographiques

Tous les patients ont bénéficié d'une ETT avec un recueil des mesures standards telles que le diamètre télédiastolique et télésystolique ventriculaire gauche en coupe PSGA en mode TM ou 2D, la FEVG calculée selon la méthode Simpson Biplan, le SGL du VG, le volume d'éjection systolique selon la méthode des volumes ventriculaires, le débit cardiaque antérograde, le profil mitral (E/A et TDE), les paramètres permettant d'estimer les pressions de remplissage du VG (E/e' latéral, médial et moyen), le volume de l'OG, l'estimation de la pression artérielle pulmonaire systolique par la vitesse maximale du flux d'insuffisance tricuspide en doppler continu (équation de Bernouilli) et les résistances vasculaires pulmonaires pathologiques par la formule d'Abbas (IT/ITV sous pulmonaire).

L'évaluation de l'IM est effectuée au moyen des méthodes quantitatives selon les recommandations actuelles (rayon de PISA, SOR, volume régurgité).

Concernant les données spécifiques de la valve mitrale, nous avons recueilli les paramètres détaillés de l'appareil valvulaire mitral tels que le type de prolapsus, le diamètre de l'anneau mitral, la longueur et l'épaisseur des valves, la longueur des piliers et des cordages, l'existence d'une rupture de cordage et la présence d'une disjonction annulaire mitrale.

Toutes les échographies cardiaques ont été relues grâce au logiciel EchoPAC par un opérateur expert dans l'étude du PVM.

3. Données du Myocardial Work

Le travail myocardique a été analysé en ETT grâce au MW inclus sur le logiciel EchoPAC.

Le SGL ventriculaire gauche a été mesuré grâce au suivi de granularité (speckles tracking) lors du déplacement des segments myocardiques au cours d'un cycle cardiaque sur les coupes apicales 2,3 et 4 cavités. Les limites de l'endocarde ont été définies en télédiastole pour chacune des coupes. Le pic du SGL ventriculaire gauche a été automatiquement calculé par le logiciel et illustré sur un graphique représentant la déformation de l'ensemble des segments au cours du cycle cardiaque.

Les repères d'ouverture et de fermeture valvulaires ont été repérés visuellement sur la coupe apicale 3 cavités avec l'aide du tracé de l'électrocardiogramme.

La pression artérielle systolique, entrée manuellement dans le logiciel, correspondait à la pression artérielle systolique recueillie au moment de la réalisation de l'ETT ou de l'IRM cardiaque.

Le logiciel a alors généré une boucle pression-strain ventriculaire gauche permettant d'obtenir automatiquement les paramètres suivants : GPW, GNW, GWI, GCW, GWW et le GWE.

Le post systolic shortening (PSS) a été automatiquement mesuré pour chaque segment myocardique. Les valeurs de PSS de chaque segment ont été additionnées puis divisées par 17 pour obtenir la moyenne du PSS de chaque patient.

4. Données IRM

L'acquisition des images d'IRM a été effectuée à partir des séquences ciné-IRM synchronisées à l'ECG en petit axe sur tout le massif ventriculaire, en grand axe 2 et 4 cavités et dans le plan 3 cavités (chambre de chasse ventriculaire gauche).

L'analyse des volumes et des fonctions ventriculaires a été réalisée à partir d'un logiciel de post-traitement en traçant les limites de l'épicarde et de l'endocarde.

Une injection de produit de contraste (gadolinium) a permis la réalisation de séquences de rehaussement tardif.

Les séquences de cartographie pondérées en T1 ont été réalisées en télédiastole, en petit axe VG selon 3 hauteurs de coupes (basale, médio-ventriculaire, apicale), avant l'injection de gadolinium.

Les paramètres recueillis sont les suivants : les volume télédiastolique et télésystolique ventriculaire gauche, la masse du VG, la fraction d'éjection du VG et du VD, le temps de

relaxation T1 natif au niveau du septum inter-ventriculaire, la présence et la localisation du rehaussement tardif.

Ces paramètres ont été recueillis à l'aide des comptes rendus effectués par les radiologues.

5. Données portant sur le suivi

Les patients ont été suivis à partir de la date d'inclusion (date de réalisation de l'ETT) jusqu'au dernier contact médical.

Nous avons recueilli les données de morbi-mortalité qui comprenaient le statut vivant ou décédé, la cause du décès, la présence de symptômes et notamment d'une dyspnée d'effort classée en grade de la NYHA, la survenue d'une décompensation cardiaque, l'apparition d'une FA ou d'un flutter de novo, la survenue d'un trouble du rythme ventriculaire soutenu, la survenue d'un évènement embolique artériel, l'antécédent d'intervention sur la valve mitrale.

Ces données ont été recueillies grâce aux comptes-rendus d'hospitalisation ou de consultation accessibles sur le logiciel Millenium du CHU de Nantes ou auprès du cardiologue de ville. Quand aucun compte-rendu n'était accessible, les données étaient recueillies grâce à un interrogatoire téléphonique du patient.

IV. CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Le critère de jugement principal de l'étude est un critère composite de morbi-mortalité cardiovasculaire.

Il est défini par la survenue de décès d'origine cardiovasculaire, d'un trouble du rythme ventriculaire soutenu, d'une décompensation cardiaque (augmentation de la dyspnée avec classification NYHA ≥ 1 ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque), d'un nouvel épisode de FA ou flutter, ou d'un évènement embolique artériel.

V. ANALYSE STATISTIQUE

Les valeurs quantitatives sont présentées sous forme de moyennes et d'écart-types, et les valeurs qualitatives sous forme de nombres et pourcentages.

La comparaison des variables entre les deux groupes a été effectuée à l'aide d'un test de Student pour les données quantitatives et par un test du Khi2 pour les données qualitatives.

Les courbes de survie ont été réalisées selon la méthode de Kaplan-Meier et la comparaison de survie au moyen d'un test de Log Rank. Le suivi a été censuré au moment d'une intervention valvulaire mitrale. Un modèle de Cox pas-à-pas multivarié a été utilisé pour déterminer les facteurs associés à la survie sans évènement.

Une valeur de $p < 0.05$ est considérée comme statistiquement significative.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS version 28.0.1.0.

C- RÉSULTATS

I. DESCRIPTION DE LA POPULATION

En analyse univariée, les caractéristiques générales, les paramètres échographiques, les paramètres du MW et les paramètres IRM sont comparés en fonction de la valeur du GWW. Ces résultats sont transcrits respectivement par les tableaux n°1, n°2, n°3 et n°4.

1. Caractéristiques générales de la population

186 patients ont un $GWW < 120 \text{ mmHg\%}$ et 135 patients un $GWW \geq 120 \text{ mmHg\%}$. Les caractéristiques générales étaient similaires entre les deux groupes en dehors d'une proportion d'hommes plus importante dans le groupe $GWW < 120 \text{ mmHg\%}$ et d'un traitement bêtabloquant plus fréquent dans le groupe $GWW \geq 120 \text{ mmHg\%}$.

	Tous = 321	GWW < 120 = 186	GWW ≥ 120 = 135	p
Age (années)	57 (15-85)	56 (15-85)	58 (20-85)	p=0,680
Sexe masculin	201 (63%)	132 (71%)	69 (51%)	p<0,001
IMC (kg/m ²)	23,6 +/-3,7	23,9 +/- 3,7	23,1 +/- 3,8	p=0,067
HTA	96 (30%)	55 (30%)	41 (30%)	p=0,877
FA	49 (15%)	23 (12%)	26 (19%)	p=0,090
BBG	1 (0,3%)	1 (0,5%)	0	p=0,387
ATCD d'IDM	14 (4%)	10 (5%)	4 (3%)	p=0,296
Antécédent de chirurgie cardiaque	2 (0,6%)	1 (0,5%)	1 (0,7%)	p=0,819
Dyspnée NYHA				
Stade I	174 (54%)	100 (54%)	74 (55%)	p=0,451
Stade II	117 (36%)	72 (39%)	45 (33%)	
Stade III-IV	30 (9%)	14 (8%)	16 (12%)	
NT pro BNP (ng/l)	415,2 +/-884,4	367,0 +/- 765,8	488,3 +/-1038,3	p=0,275
Créatinine (umol/l)	80,9 +/-22,18	81,5 +/- 21,0	80,2 +/- 23,8	p=0,701
Diurétiques	53 (17%)	29 (16%)	24 (18%)	p=0,602
Beta Bloquant	108 (34%)	53 (28%)	55 (41%)	p=0,021

IEC /ARAII	82 (26%)	49 (26%)	33 (24%)	p=0,700
Anti aldostérone	8 (2%)	5 (3%)	3 (2%)	p=0,792
Digoxine	7 (2%)	3 (2%)	4 (3%)	p=0,414
PAS (mmHg)	133,6 +/- 18,37	131,4 +/- 18,2	136,7 +/- 18,3	p=0,009
PAD (mmHg)	79,9 +/- 10,44	79,0 +/- 9,9	81,0 +/- 11,0	p=0,089
Fréquence cardiaque (bpm)	69,4 +/- 13,3	69,3 +/- 12,6	69,5 +/- 14,3	p=0,881
ESV > 1%	72 (22%)	41 (22%)	31 (23%)	p=0,845
ESV > 5%	15 (5%)	8 (4%)	7 (5%)	p=0,712
TVNS et/ou TV/FV	56 (17%)	33 (18%)	23 (17%)	p=0,870

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population en fonction du GWW.

2. Paramètres échographiques

Les patients avec un GWW<120mmHg% avaient une IM plus sévère avec une surface de l'orifice régurgitant et un volume régurgité significativement plus élevés (p=0,030 et p=0,007 respectivement).

La proportion d'hypertension pulmonaire définie par des PAPS > 50mmHg était plus importante (14 vs 11% ; p<0,001) et les résistances vasculaires pulmonaires plus souvent augmentées (51 % vs 38% soit p=0,023) dans le groupe GWW<120mmHg%.

La rupture de cordage était statistiquement plus fréquente dans le groupe GWW<120mmHg%.

	Tous = 321	GWW < 120 = 186	GWW ≥ 120 = 135	p
DTDVG (mm/m²)	31,74 +/- 3,95	31,71 +/- 4,14	31,78 +/- 3,70	p=0,871
DTSVG (mm/m²)	20,24 +/- 3,39	20,13 +/- 3,51	20,39 +/- 3,23	p=0,491
DTSVG > 40 mm	36 (26%)	16 (20%)	20 (33%)	p=0,089
FEVG biplan (%)	68,25 +/- 7,29	68,66 +/- 7,38	67,69 +/- 7,15	p=0,240
FEVG < 60 % si IM sévère	47 (15%)	25 (13%)	22 (16%)	p=0,470
SGL (%)	21,54 +/- 2,92	21,84 +/- 2,92	21,13 +/- 2,87	p=0,033
VES (mL/m²)	68,90 +/- 17,34	70,57 +/- 15,39	66,60 +/- 19,54	p=0,042
ITV sous aortique	16,26 +/- 3,43	16,18 +/- 3,23	16,37 +/- 3,70	p=0,625
E/e' moyen	10,65 +/- 4,38	11,14 +/- 5,21	10,07 +/- 5,21	p=0,079
Volume OG (ml/m²)	67,71 +/- 26,60	69,55 +/- 26,63	65,16 +/- 26,45	p=0,144
Volume OG > 60 ml/m²	156 (49%)	93 (50%)	63 (47%)	p=0,198
PAPS (mmHg)	36,15 +/- 14,39	37,21 +/- 15,44	34,67 +/- 12,73	p=0,119
PAPS > 50 mmHg	41 (13%)	26 (14%)	15 (11%)	p<0,001
Résistances vasculaires pulmonaires augmentées	138 (46%)	91 (51%)	47 (38%)	p=0,023
SOR (cm²)	0,35 +/- 0,20	0,37 +/- 0,18	0,32 +/- 0,22	p=0,030
Volume régurgité (mL)	54,23 +/- 30,16	58,03 +/- 26,71	48,99 +/- 33,75	p=0,007
Grade IM				
Minime (grade 1)	54 (17%)	18 (10%)	36 (27%)	p<0,001
Modérée (grade 2)	63 (20%)	38 (20%)	25 (18%)	
Importante (grade 3-4)	204 (63%)	130 (70%)	74 (55%)	
Prolapsus VMA	159 (50%)	86 (46%)	73 (54%)	p=0,166

Prolapsus VMP	285 (89%)	169 (91%)	116 (86%)	p=0,167
Prolapsus bi valvulaire	164 (51%)	89 (48%)	75 (56%)	p=0,173
Disjonction annulaire	144 (45%)	80 (43%)	64 (47%)	p=0,434
Rupture de cordage	166 (52%)	106 (57%)	60 (44%)	p=0,026
Morphologie				
Barlow	225 (70%)	123 (66%)	102 (75%)	p=0,069
FED	96 (30%)	63 (34%)	33 (25%)	

Tableau 2 : Paramètres échographiques de la population en fonction du GWW.

3. Paramètres du Myocardial Work

Si on s'intéresse aux données du MW, le GNW était plus faible et le GWE plus élevé dans le groupe GWW<120mmHg%. Il n'y avait pas de différence significative concernant le GPW, le GWI et le GCW.

Le post-systolic shortening (PSS), c'est-à-dire le raccourcissement myocardique se produisant après la fermeture de la valve aortique pendant la phase de relaxation isovolumique, semblait plus élevé dans le groupe GWW<120mmHg% avec une valeur statistique p à la limite de la significativité (p=0,051).

	Tous = 321	GWW < 120 = 186	GWW ≥ 120 = 135	p
GPW (mmHg%)	113 +/- 27	2484 +/- 506	2574 +/- 467	p=0,102
GNW (mmHg%)	44 +/- 15	241 +/- 106	323 +/- 145	p<0,001
GWI (mmHg%)	72 +/- 17	2229 +/- 484	2238 +/- 467	p=0,859
GCW (mmHg%)	49 (15%)	2643 +/- 545	2715 +/- 495	p=0,227
GWE (%)	1025 +/- 124	96 +/- 1	93 +/- 2	p<0,001
PSS moyen (ms)	22,2 +/- 3,0	22,5 +/- 3,0	21,8 +/- 3,0	p=0,051

Tableau 3 : Paramètres du Myocardial Work en fonction du GWW

4. Données IRM

En IRM, seule la valeur du T1 natif mesuré au niveau du septum interventriculaire était significativement plus élevée dans le groupe GWW<120mmHg%, mais ce paramètre n'était disponible que chez un nombre limité de patients.

	Tous = 321	GWW < 120 =186	GWW ≥ 120 =135	p
VTDVG (mL/m²)	112,8 +/- 26,82	112,9 +/- 33,7	118,5 +/- 30,0	p=0,126
VTSVG (mL/m²)	44,0 +/- 15,41	44,7 +/- 18,7	45,3 +/- 15,0	p=0,748
Masse VG (g/m²)	72,0 +/- 17,26	72,3 +/- 19,3	74,1 +/- 24,0	p=0,460
Dilatation VG disproportionnée	49 (15%)	23 (12%)	26 (20%)	p=0,088

FEVG (%)	61,7 +/- 7,3	61,1 +/- 7,8	62,5 +/- 6,8	p=0,099
VTDVD (mL/m²)	89,2 +/- 22,3	90,5 +/- 27,0	91,4 +/- 24,1	p=0,075
VTSVD (mL/m²)	44,1 +/- 15,6	45,3 +/- 18,0	44,6 +/- 15,8	p=0,695
FEVD (%)	51,2 +/- 8,2	50,6 +/- 8,1	51,87 +/- 8,3	p=0,196
T1 natif septal (ms)	1024,8 +/- 124,3	1049,9 +/- 69,5	994,9 +/- 164,2	p=0,049
Rehaussement tardif +	111 (35%)	69 (37%)	42 (31%)	p=0,275

Tableau 4 : Paramètres IRM de la population en fonction du GWW

II. RÉSULTATS SUR LE CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Au cours d'un suivi moyen de 4,5 +/- 2,8 ans, censuré avant l'intervention sur la valve mitrale, on a constaté 36 évènements cardio-vasculaires (décès cardiovasculaire, décompensation cardiaque, FA/flutter de novo ou évènement embolique artériel) dans le groupe GWW<120mmHg% contre 14 évènements cardio-vasculaires dans le groupe GWW≥120mmHg% (19% vs 10% ; p=0,028).

Le taux de décompensation cardiaque était significativement plus élevé dans le groupe GWW<120mmHg% (15% vs 6% ; p=0,011).

L'intervention sur la valve mitrale (chirurgie ou Mitraclip) était plus fréquente dans le groupe GWW<120mmHg% (69% vs 59 % ; p=0,045).

	Tous = 321	GWW < 120 = 186	GWW ≥ 120 = 135	p
Évènement cardio-vasculaire	50 (16%)	36 (19%)	14 (10%)	p=0,028
Décès cardiovasculaire	5 (2%)	5 (3%)	0	p=0,055
Mort subite ou TV/FV soutenue	4 (2%)	4 (2%)	0	p=0,088
Décompensation cardiaque	36 (11%)	28 (15%)	8 (6%)	p=0,011
FA ou Flutter de novo	12 (4%)	6 (3%)	6 (4%)	p=0,570
Accident ischémique systémique	1 (0,3%)	1 (0,5%)	0	p=0,394
Intervention mitrale (chirurgie/mitraclip)	208 (65%)	129 (69%)	79 (59%)	p=0,045

Tableau 5 : Résultats sur le critère de jugement principal en fonction du GWW (suivi censuré lors d'une intervention sur la valve mitrale)

L'analyse de survie univariée a mis en évidence une différence significative de survie sans évènement cardio-vasculaire à 5 ans. Les patients avec un GWW<120mmHg% avaient une altération de leur survie sans évènement cardio-vasculaire avec une survie moyenne à 5 ans à 46,6 +/- 7,7 % vs 59,1 +/- 12,4 % (p= 0,023) (figure 13).

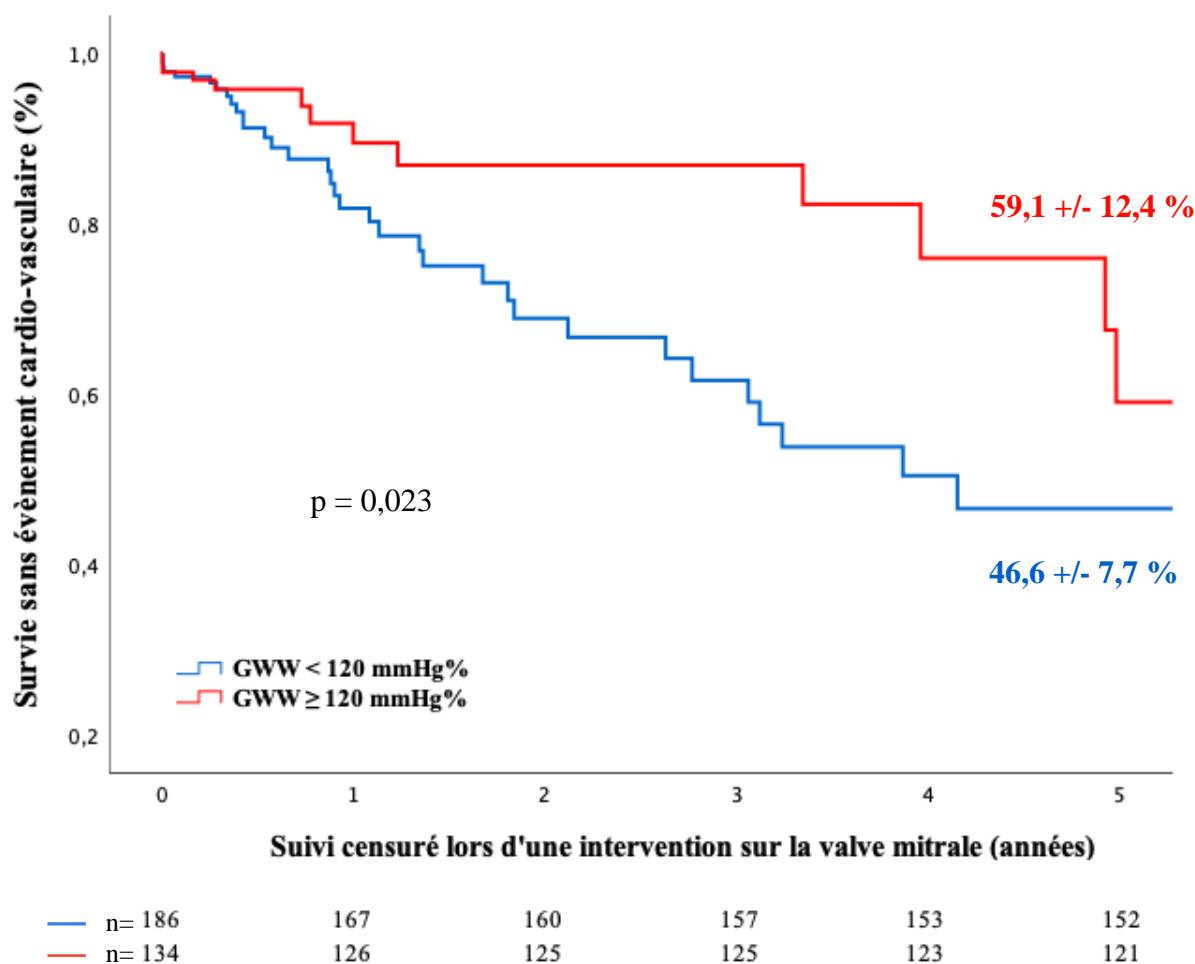


Figure 16 : Survie sans évènement cardio-vasculaire avant intervention sur la valve mitrale en fonction du GWW.

L'analyse multivariée pas à pas avec une entrée à 0,05 et une sortie à 0,10 par modèle de Cox retrouve une valeur de χ^2 égale à 47 et montre que le volume régurgité de l'IM mesuré en ETT et la présence d'un rehaussement tardif en IRM sont indépendamment associés au risque d'évènement cardio-vasculaire avant intervention mitrale.

	HR	IC 95 %	P
Volume régurgité	1,03	1,02 – 1,04	p<0,001
Rehaussement tardif	2,35	1,28 – 4,31	p=0,005

Tableau 6 : Analyse ajustée sur les paramètres cliniques, échographiques et IRM associés à la survie sans évènement cardio-vasculaire avant intervention sur la valve mitrale.

Lorsqu'on se focalise sur les paramètres échographiques, l'analyse multivariée pas à pas avec une entrée à 0,05 et une sortie à 0,10 par le modèle de Cox, identifie deux facteurs le volume régurgité et le GWW. La valeur de χ^2 du modèle est moindre, égale à 35.

On constate que le $GWW < 120 \text{ mmHg}$ est associé au risque d'évènement cardio-vasculaire avec un hazard ratio à 1.76 (IC95% 0,93-3.34 ; $p=0,085$).

	HR	IC 95 %	P
Volume régurgité IM	1,03	1,02 – 1,04	$p < 0,001$
GWW < 120 mmHg	1.76	0,93 - 3.34	$p = 0,085$

Tableau 7 : Analyse ajustée uniquement sur les paramètres échographiques associés à la survie sans évènement cardio-vasculaire avant intervention sur la valve mitrale.

III. ANALYSE EN SOUS-GROUPES

1. Insuffisance mitrale importante

204 patients avaient une IM importante (grade 3 ou 4). Les patients avec une IM importante avaient un GWI plus élevé (2304 +/- 497 mmHg% vs 2107 +/- 411 mmHg% ; $p < 0,001$), un meilleur GWE (95 +/- 2 % versus 94 +/- 2 % ; $p = 0,019$), un GNW et GWW plus faibles (236 +/- 114 mmHg% vs 344 +/- 128 mmHg% ; $p < 0,001$ et 116 +/- 63 mmHg% vs 138 +/- 72 mmHg% ; $p = 0,003$ respectivement) alors que le GPW et le GCW n'étaient pas significativement différents.

	Tous = 321	IM peu importante (grade 0, 1 ou 2) = 117	IM importante (grade 3 ou 4) = 204	p
GPW (mmHg%)	2522 +/- 491	2465 +/- 444	2554 +/- 515	$p = 0,119$
GNW (mmHg%)	275 +/- 130	344 +/- 128	236 +/- 114	$p < 0,001$
GWI (mmHg%)	2233 +/- 476	2107 +/- 411	2304 +/- 497	$p < 0,001$
GCW (mmHg%)	2673 +/- 525	2671 +/- 482	2674 +/- 549	$p = 0,962$
GWW (mmHg%)	124 +/- 68	138 +/- 72	116 +/- 63	$p = 0,003$
GWE (%)	95 +/- 2	94 +/- 2	95 +/- 2	$p = 0,019$

Tableau 8 : Paramètres du MW en fonction de la sévérité de l'IM.

2. Risque rythmique

Le PVM arythmogène est défini par un taux d'extrasystoles > 5% et/ou la présence de salves de tachycardie ventriculaire non soutenue (TVNS) de > 4 complexes.

Les paramètres du MW n'étaient pas significativement différents sauf le GNW qui était plus élevé en cas de PVM arythmogène (331 +/- 133 mmHg% vs 266 +/- 128 mmHg% ; $p = 0,001$).

	Tous = 321	PVM non arythmogène = 276	PVM arythmogène = 45	p
GPW (mmHg%)	2522 +/- 491	2520 +/- 486	2532 +/- 527	p=0,880
GNW (mmHg%)	275 +/- 130	266 +/- 128	331 +/- 133	p=0,001
GWI (mmHg%)	2233 +/- 476	2240 +/- 470	2184 +/- 514	p=0,466
GCW (mmHg%)	2673 +/- 525	2663 +/- 519	2735 +/- 559	p=0,406
GWW (mmHg%)	124 +/- 68	124 +/- 68	125 +/- 63	p=0,882
GWE (%)	95 +/- 2	28 +/- 16	27 +/- 13	p=0,619

Tableau 9 : Paramètres du Myocardial Work en fonction du risque d'arythmie.

3. Fibrose myocardique

Parmi les paramètres du MW, seul le GNW était plus faible en cas de rehaussement tardif à l'IRM (250 +/- 128 mmHg% vs 286 +/- 129 mmHg% ; p=0,018).

	Tous = 311	RT - = 200	RT + = 111	P
GPW (mmHg%)	2522 +/- 491	2540 +/- 469	2514 +/- 529	P=0,657
GNW (mmHg%)	275 +/- 130	286 +/- 129	250 +/- 128	P=0,018
GWI (mmHg%)	2233 +/- 476	2242 +/- 462	2246 +/- 500	P=0,943
GCW (mmHg%)	2673 +/- 525	2696 +/- 496	2649 +/- 574	P=0,323
GWW (mmHg%)	124 +/- 68	130 +/- 71	115 +/- 62	P=0,060
GWE (%)	95 +/- 2	95 +/- 2	95 +/- 2	P=0,223

Tableau 10 : Paramètres du Myocardial Work en fonction de la présence d'un rehaussement tardif en IRM.

D- DISCUSSION

I. ÉTUDE DU MYOCARDIAL WORK

Notre travail est le premier à étudier la mécanique cardiaque dans le PVM à partir des données du MW.

Du fait des variations de précharge et de postcharge, l'IM primaire induit des modifications anatomiques et fonctionnelles du VG responsables d'une réduction du volume d'éjection antérograde. Pour assurer les besoins énergétiques et compenser le volume régurgitant, le volume d'éjection ventriculaire gauche total augmente. La FEVG peut ainsi longtemps rester normale dans l'évolution de la maladie.

Les études expérimentales [78][39] ont prouvé que les patients avec une IM sévère et une FEVG normale développaient une altération de la contractilité ventriculaire gauche, pouvant

s'améliorer après la chirurgie cardiaque. L'efficacité myocardique, concept introduit dès le début du XXème, s'améliore après chirurgie. Les données sur les effets mécaniques de l'IM primaire sont toutefois limitées du fait du caractère invasif des mesures de pression et volume ventriculaires gauches qui ne peuvent être réalisées en routine.

Le MW est un nouvel outil échographique [65] qui reflète le travail myocardique par mesure non invasive la relation pression-volume ventriculaire gauche. Il a été validé chez des patients avec une désynchronisation intra-ventriculaire en rapport avec un bloc de branche gauche et est corrélé au métabolisme glucidique segmentaire en tomographie par émission de positons (TEP-TDM) [73]. Le travail généré par chaque contraction cardiaque peut être quantifié par l'aire de la boucle pression-strain ventriculaire gauche. Cette dernière est déterminée à partir de la droite ESPVR qui est un excellent reflet de la contractilité myocardique indépendamment des conditions de charge [68][69]. Elle est capable de prédire une altération de la contractilité du VG, notamment post opératoire, chez les patients porteurs d'une IM chronique sévère à FEVG conservée [78][79].

Le GWI correspond à l'ensemble du travail mécanique réalisé pendant la systole, représenté par l'aire comprise dans la boucle pression-strain ventriculaire gauche. Le GCW correspond au travail utile à l'éjection alors que le GWW correspond au travail perdu lorsque les segments se relâchent en systole ou se contractent après la fermeture de la valve aortique pendant la phase de relaxation isovolumique. Le GWE est la proportion du travail total dissipé et peut être estimé par le rapport entre le GCW et la somme du GCW et du GWW.

Par comparaison aux valeurs de références proposées chez les sujets sains, les valeurs moyennes des paramètres du MW dans notre étude sont plus élevées [80][81][74].

Les paramètres du MW ventriculaire gauche varient en fonction de la sévérité de l'IM primaire. En cas d'IM primaire importante, le GWI est plus élevé alors que le GNW et le GWW sont plus faibles conduisant à un meilleur GWE. Ces résultats sont concordants avec les données du MW chez les patients avec une IM secondaire [82]. Quel que soit son mécanisme, l'IM importante s'accompagne d'un GWW plus faible et d'un GWE plus élevé. L'explication physiopathologique semble être l'amélioration de la mécanique cardiaque grâce à la régurgitation d'un volume important de sang vers l'OG, zone de basse impédance, facilitant le travail du VG. En revanche, le GWI est augmenté en cas d'IM primaire alors qu'il est diminué en cas d'IM secondaire [82]. Cette différence peut être expliquée par le mécanisme de genèse de l'IM primaire par comparaison à celui de l'IM secondaire.

L'IM primaire est responsable une surcharge de volume cause d'une dilatation progressive des cavités cardiaques gauche, initialement de taille et de fonction normales. Du fait de bonnes capacités initiales d'adaptation du VG, l'étirement progressive des fibres myocardiques

entraîne une augmentation de leur contractilité et donc une augmentation du volume d'éjection total, se traduisant par une augmentation du GWI. Au contraire, l'IM secondaire dite fonctionnelle est la conséquence d'une dilatation et/ou d'une dysfonction ventriculaire avec altération du volume d'éjection antérograde expliquant la faible valeur du GWI.

II. INTÉRÊT PRONOSTIQUE DU GWW

On ne s'est intéressé qu'aux évènements cardio-vasculaires préopératoires avec un suivi censuré à la date de l'intervention mitrale pour déterminer l'effet du GWW sur le suivi médical des patients. Dans le PVM, un $GWW < 120 \text{ mmHg\%}$ est associé à une diminution de la survie sans évènement cardio-vasculaire à 5 ans ($p=0,023$).

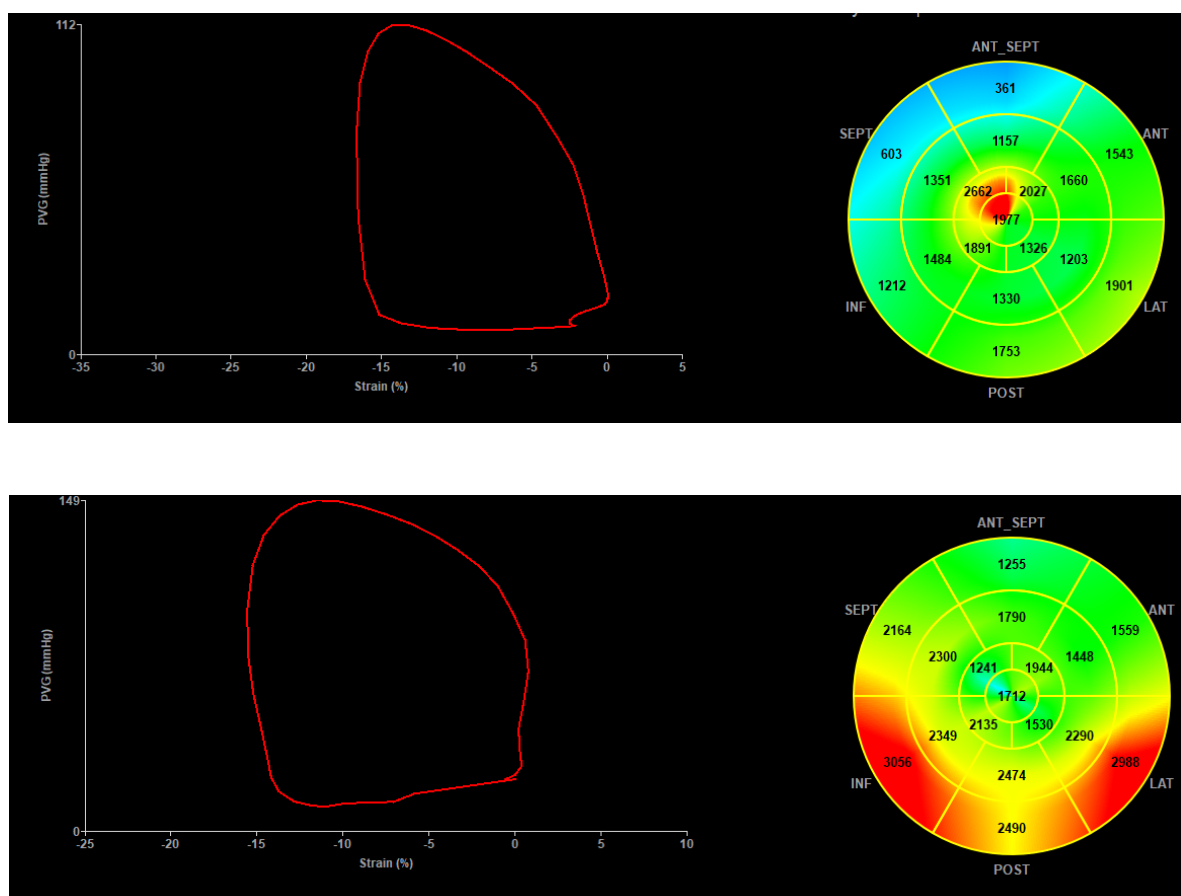


Figure 17 : Illustration de la boucle pression-strain VG et du travail myocardique segmentaire sous forme de Bull's eye en cas de $GWW < 120 \text{ mmHg\%}$ (en haut) et de $GWW > 120 \text{ mmHg\%}$ (en bas).

Notre population est constituée de patients jeunes avec un âge moyen de 57 ans, peu comorbides, et principalement asymptomatiques (55 % en classe I de la NYHA) ou peu symptomatiques (35 % en classe II de la NYHA). Les caractéristiques générales des deux groupes étaient similaires, en dehors d'une proportion plus importante d'hommes dans le groupe $GWW < 120 \text{ mmHg\%}$ et d'un plus grand nombre de patients traités par bêta-bloquants dans le groupe $GWW \geq 120 \text{ mmHg\%}$. Il est peu probable que ces deux facteurs aient influencé les résultats de l'étude puisqu'il a été montré que le sexe féminin était de moins bon pronostic [83] et aucun traitement médicamenteux n'a prouvé son bénéfice dans l'IM primaire. Les bêtabloquants sont souvent utilisés en cas de trouble du rythme symptomatique et pourraient même être délétères en cas d'IM primaire sévère [84]. Par ailleurs, le nombre d'évènements liés à un trouble du rythme ventriculaire grave au cours du suivi n'était pas significativement différent entre les deux groupes de notre étude.

L'impact pronostic du GWW n'est toutefois pas confirmé en analyse multivariée car le GWW semble être moins puissant que deux facteurs pronostiques bien connus que sont la sévérité de l'IM estimée par le volume régurgitant [75] et le rehaussement tardif en IRM qui est un reflet du remodelage VG [85].

Le GWW est plus faible en cas d'IM importante (grade 3 ou 4) qu'en cas d'IM non importante (grade 0 à 2). Les patients avec un $GWW < 120 \text{ mmHg\%}$ ont une surface de l'orifice régurgitant et un volume régurgité plus élevés témoins d'une fuite plus importante. Ils ont des pressions et résistances vasculaires pulmonaires plus élevées témoins d'une hypertension pulmonaire secondaire à la fuite. Aussi, le taux de rupture de cordage est plus important dans le groupe $GWW < 120 \text{ mmHg\%}$ puisque la rupture de cordage est souvent associée à la sévérité de l'IM. Toutefois, la corrélation entre le GWW et la sévérité de l'IM est faible avec un coefficient de corrélation de Pearson à $-1,44$ ($p=0,010$) (figure 18).

Le GWW apporte des informations complémentaires par rapports aux paramètres pronostiques habituels en cas d'IM importante sur PVM. Le GWW n'est ni corrélé à la FEVG, aux diamètres ventriculaires gauches, au volume de l'OG ou aux PAPS.

Il semble néanmoins refléter la surcharge volumétrique car il est corrélé aux paramètres échographiques et IRM de remplissage, de volume et de régurgitation (tableau n° 11).

Le GWW diminue avec la sévérité de l'IM, l'augmentation du volume télédiastolique VG, l'augmentation du volume d'éjection systolique global (antérograde et rétrograde) mesuré en ETT par la méthode des volumes et diminue avec l'élévation de la vitesse de l'onde E mitrale.

Par ailleurs, le GWW est plus élevé si le PVM est de type Myxoïde par rapport au type FED mais le GWW ne semble pas corrélé à la présence d'une DAM.

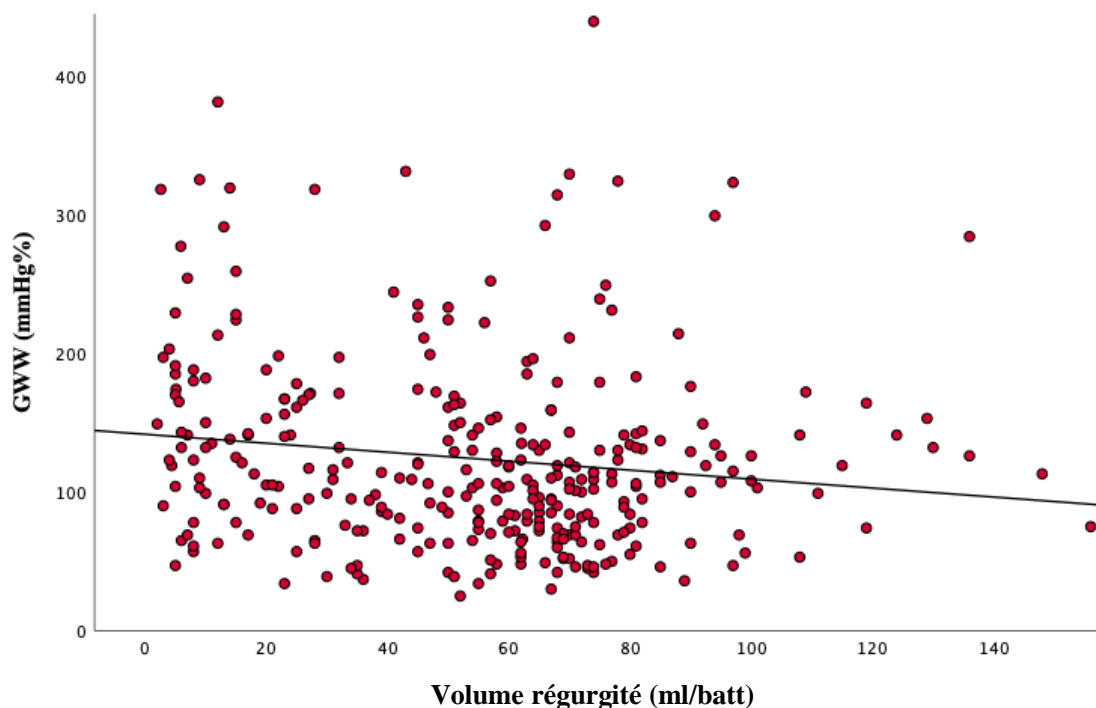


Figure 18 : Nuage de dispersion illustrant la faible corrélation linéaire entre le GWW (mmHg%) et le volume régurgité (ml/batt).

	r	p
Grade de l'IM	-0,20	p<0,0001
VES par les volumes (mL)	-0,15	p=0,008
VTDVG en IRM (mL/m2)	-0,11	p=0,048
Onde E mitrale (m/s)	-0,16	p=0,004
Rapport E/A	-0,18	p=0,002
Temps décélération onde E (ms)	+0,11	p=0,046
Type Barlow/FED	+0,16	p=0,005
Rupture de cordage	-0,16	p=0,005
DAM	NS	NS

Tableau 11 : Tableau résumant les paramètres échographiques et IRM corrélés au GWW selon l'analyse de corrélation bivariée linéaire de Pearson. (r = coefficient de corrélation de Pearson)

Le post-systolic shortening (PSS), correspond au retard de contraction myocardique survenant après la fin de la systole, qui ne contribue pas au volume d'éjection et peut gêner le remplissage diastolique. C'est un indicateur de dysfonction myocardique précoce associé à une augmentation du risque cardio-vasculaire en cas d'ischémie myocardique [86][87]. Le délai de contraction post systolique, c'est-à-dire le temps depuis la fermeture de la valve aortique jusqu'au pic du strain, semble plus élevé chez les patients avec un GWW<120mmHg%. Il est possible que l'augmentation du PSS soit un des mécanismes contribuant à la diminution du GWW.

III. GWW ET FIBROSE MYOCARDIQUE

Plusieurs études suggèrent le développement d'une fibrose myocardique interstitielle diffuse en réponse au remodelage progressif ventriculaire gauche en présence d'une IM primaire chronique [88]. Il a été démontré que les patients atteints d'un PVM présentent un allongement du T1 natif [36] et un raccourcissement du T1 post contraste [89] par rapport aux patients exempts de PVM. La présence de fibrose interstitielle diffuse évaluée à l'aide du T1 mapping et du ECV est corrélée à la sévérité de l'IM primaire [60] et associée à une dysfonction VG subclinique [89].

Dans notre population, le T1 natif mesuré au niveau du septum interventriculaire est significativement augmenté dans le groupe GWW<120mmHg%.

Néanmoins, il est difficile d'évoquer une association entre le GWW et la présence d'une fibrose interstitielle diffuse car la mesure du T1 natif n'était disponible que chez un nombre limité de patients au sein de notre population.

La fibrose myocardique focale évaluée par la présence d'un rehaussement tardif en IRM est fréquente chez les patients porteurs d'un PVM. C'est un facteur prédictif d'évolution péjorative en cas de PVM. Il est associé au remodelage ventriculaire gauche et au risque d'arythmie ventriculaire [85].

Notre travail confirme cette hypothèse puisque la présence d'un rehaussement significatif en IRM est indépendamment associée au risque d'évènement cardio-vasculaire au cours du suivi médical des patients porteurs d'un PVM avec ou sans IM.

Les paramètres du MW n'étaient cependant pas différents en fonction de la présence d'un rehaussement tardif en dehors du GNW qui semblait plus faible en présence d'un rehaussement tardif.

IV. PRONOSTIC RYTHMIQUE

Le PVM peut être associé à un risque de mort subite par trouble du rythme ventriculaire grave. L'hypothèse physiopathologique est un stress mécanique sur la paroi postérieure VG en cas de maladie de Barlow sévère et en particulier en présence d'une disjonction annulaire.

Les contraintes mécaniques seraient responsables du développement d'une fibrose myocardique de remplacement notamment au niveau des zones d'insertion du muscle papillaire postérieur, constituant le substrat des arythmies ventriculaires complexes. La surcharge volumétrique, conséquence d'une IM sévère associée au PVM, pourrait aggraver la fibrose

ventriculaire gauche. La caractérisation de ce sous-groupe à risque de trouble du rythme ventriculaire grave est essentielle mais encore incomplète.

Dans notre travail, le PVM arythmogène, défini par un taux d'ESV > à 5% des QRS et/ou des salves de TVNS > 4 complexes, est associé à un GNW plus élevé.

L'augmentation du GNW pourrait témoigner d'un étirement anormal des fibres myocardique en systole lié au mouvement d'enroulement systolique et de traction de la paroi postérieure en cas de disjonction annulaire.

Cette hypothèse est concordante avec les études préalables ayant suggéré un lien entre risque rythmique et DAM [19][26].

V. PERSPECTIVES CLINIQUES

L'évaluation de la sévérité de l'IM primaire et l'évaluation de la fonction systolique ventriculaire gauche restent un défi en cas de PVM.

Premièrement, l'évaluation quantitative de l'IM primaire par la méthode PISA peut-être difficile en fonction des caractéristiques morphologiques de la valve mitrale pouvant surestimer le degré de sévérité de la fuite (zone de convergence confinée, jet excentré, jets multiples, fuite méso-téléstolique...). De plus, l'orifice de régurgitation et le volume régurgité sont dynamiques et peuvent varier au cours de la systole [90][91]. Une IRM cardiaque complémentaire est parfois réalisée pour confirmer la sévérité de la fuite. Malgré son intérêt croissant, l'IRM cardiaque reste un examen difficile d'accès avec un délai d'obtention parfois long selon les centres.

Deuxièmement, la détection précoce d'un retentissement ventriculaire gauche en cas d'IM primaire est essentielle, puisque même en l'absence de symptôme ou de dysfonction ventriculaire gauche clinique, les patients sont susceptibles de développer une dysfonction ventriculaire gauche postopératoire. Cependant, les paramètres pronostiques habituellement utilisés sont influencés par les conditions de charge.

L'évaluation des performances myocardiques par le MW prend en considération les conditions de charge puisque le SGL tient compte de la précharge ventriculaire gauche par allongement des fibres myocardiques (volume télédiastolique en début de systole) mais aussi de la postcharge ventriculaire gauche par la mesure de la pression artérielle au brassard et les repères de fermeture/ouverture des valves aortiques et mitrales.

Le MW est outil facile d'utilisation et accessible en routine pour tous les cliniciens pendant la réalisation de l'ETT. En analyse univariée, le GWW est associé à une diminution de la survie

médicale sans évènement cardio-vasculaire à 5 ans. Le GWW apporte des informations complémentaires par rapport aux paramètres pronostiques habituels. Il est corrélé la sévérité de l'IM et semble refléter la surcharge volumétrique.

Ainsi, le MW et en particulier le GWW, pourrait aider à l'évaluation de la sévérité de la fuite mitrale et du pronostic des patients porteurs d'un PVM avec une IM importante. D'autres études de plus grande ampleur seront nécessaires pour définir les modalités et seuils d'utilisation du GWW en pratique clinique.

VI. LIMITES

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique avec un faible nombre d'évènements dans la population, raison pour laquelle le critère de jugement principal est composite. La faible puissance de notre étude pourrait expliquer l'absence de significativité du GWW en analyse multivariée.

Le MW a été calculé à l'aide de la pression artérielle systolique au brassard, recueillie au moment de la réalisation de l'échographie cardiaque ou de l'IRM cardiaque avec un délai parfois long entre les deux examens.

Du fait d'un manque de référence des valeurs du MW dans le PVM, le choix du seuil du GWW s'est fait de manière arbitraire. Le seuil de 120mmHg% correspond à la limite supérieure de la normale dans deux études ayant étudié le MW dans une population de sujets sains [80][74] (Tableau n°12). Ce seuil est proche de la moyenne et de la médiane des valeurs du GWW de notre population, respectivement de 124mmHg% et 109mmHg%.

	GWI (mmHg%)	GCW (mmHG%)	GWW (mmHg%)	GWE (mmHg%)
NORRE [80]	1896 ± 308	2232 ± 331	78.5 (53–122.2)	96 (94–97)
STAAB [81]	2209 ± 307	2430 ± 351	74 (54–101)	96 (95–97)
Galli et al. [74]	1926 ± 247	2224 ± 229	90 (61–123)	96 (94–97)

Tableau 12 : Valeurs du Myocardial Work chez les sujets sains.

Pour finir, l'inclusion s'est déroulée sur une longue période allant de 2010 à 2021, entraînant indéniablement un biais dans la reproductibilité des mesures du fait d'une évolution des techniques et des protocoles d'imagerie. Par exemple, dans notre centre, les séquences de cartographie T1 en IRM n'étaient pas réalisées de manière systématique avant 2015, raison pour laquelle le T1 natif n'a été mesuré que chez une faible proportion de patients dans notre population.

E- CONCLUSION

Le GWW, faiblement corrélé à la sévérité de l'IM primaire, est un paramètre du MW qui est associé au risque d'évènement cardio-vasculaire dans le PVM. L'étude de la mécanique cardiaque par le MW, facilement accessible en routine, pourrait compléter l'évaluation échographique des patients porteurs d'un PVM. Des études supplémentaires seront nécessaires pour étayer ces résultats.

RÉFÉRENCES

- [1] R. A. Levine *et al.*, « Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse. », *Circulation*, vol. 80, n° 3, p. 589-598, sept. 1989, doi: 10.1161/01.CIR.80.3.589.
- [2] D. Kukavica *et al.*, « Arrhythmic Mitral Valve Prolapse: Introducing an Era of Multimodality Imaging-Based Diagnosis and Risk Stratification », *Diagn. Basel Switz.*, vol. 11, n° 3, p. 467, mars 2021, doi: 10.3390/diagnostics11030467.
- [3] J. B. Barlow, W. A. Pocock, P. Marchand, et M. Denny, « The significance of late systolic murmurs », *Am. Heart J.*, vol. 66, n° 4, p. 443-452, oct. 1963, doi: 10.1016/0002-8703(63)90375-2.
- [4] L. A. Freed *et al.*, « Prevalence and Clinical Outcome of Mitral-Valve Prolapse », *N. Engl. J. Med.*, vol. 341, n° 1, p. 1-7, juill. 1999, doi: 10.1056/NEJM199907013410101.
- [5] J. M. Flack, J. H. Kvasnicka, J. M. Gardin, S. S. Gidding, T. A. Manolio, et D. R. Jacobs, « Anthropometric and physiologic correlates of mitral valve prolapse in a biethnic cohort of young adults: the CARDIA study », *Am. Heart J.*, vol. 138, n° 3 Pt 1, p. 486-492, sept. 1999, doi: 10.1016/s0002-8703(99)70151-1.
- [6] B. F. Waller *et al.*, « Etiology of clinically isolated, severe, chronic, pure mitral regurgitation: Analysis of 97 patients over 30 years of age having mitral valve replacement », *Am. Heart J.*, vol. 104, n° 2, p. 276-288, août 1982, doi: 10.1016/0002-8703(82)90204-6.
- [7] R. A. Levine *et al.*, « Mitral valve disease—morphology and mechanisms », *Nat. Rev. Cardiol.*, vol. 12, n° 12, p. 689-710, déc. 2015, doi: 10.1038/nrcardio.2015.161.
- [8] L. Ra, S. E. N. Jb, H. P, et W. Ae, « Reconsideration of echocardiographic standards for mitral valve prolapse: lack of association between leaflet displacement isolated to the apical four chamber view and independent echocardiographic evidence of abnormality », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 11, n° 5, mai 1988, doi: 10.1016/s0735-1097(98)90059-6.
- [9] K. Addetia, V. Mor-Avi, L. Weinert, I. S. Salgo, et R. M. Lang, « A new definition for an old entity: improved definition of mitral valve prolapse using three-dimensional echocardiography and color-coded parametric models », *J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol.

27, n° 1, p. 8-16, janv. 2014, doi: 10.1016/j.echo.2013.08.025.

[10] F. Kyndt *et al.*, « Mutations in the gene encoding filamin A as a cause for familial cardiac valvular dystrophy », *Circulation*, vol. 115, n° 1, p. 40-49, janv. 2007, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.622621.

[11] D. H. Adams, R. Rosenhek, et V. Falk, « Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution », *Eur. Heart J.*, vol. 31, n° 16, p. 1958-1966, août 2010, doi: 10.1093/eurheartj/ehq222.

[12] P. Fornes, D. Heudes, J. F. Fuzellier, D. Tixier, P. Bruneval, et A. Carpentier, « Correlation between clinical and histologic patterns of degenerative mitral valve insufficiency: a histomorphometric study of 130 excised segments », *Cardiovasc. Pathol. Off. J. Soc. Cardiovasc. Pathol.*, vol. 8, n° 2, p. 81-92, avr. 1999, doi: 10.1016/s1054-8807(98)00021-0.

[13] T. Le Tourneau *et al.*, « New insights into mitral valve dystrophy: a Filamin-A genotype-phenotype and outcome study », *Eur. Heart J.*, vol. 39, n° 15, p. 1269-1277, avr. 2018, doi: 10.1093/eurheartj/ehx505.

[14] F. N. Dellling *et al.*, « Mild expression of mitral valve prolapse in the Framingham offspring: expanding the phenotypic spectrum », *J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 27, n° 1, p. 17-23, janv. 2014, doi: 10.1016/j.echo.2013.09.015.

[15] F. N. Dellling *et al.*, « Familial clustering of mitral valve prolapse in the community », *Circulation*, vol. 131, n° 3, p. 263-268, janv. 2015, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012594.

[16] F. N. Dellling *et al.*, « Evolution of Mitral Valve Prolapse: Insights From the Framingham Heart Study », *Circulation*, vol. 133, n° 17, p. 1688-1695, avr. 2016, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020621.

[17] A. Romero Daza *et al.*, « Mitral valve prolapse morphofunctional features by cardiovascular magnetic resonance: more than just a valvular disease », *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, vol. 23, n° 1, p. 107, déc. 2021, doi: 10.1186/s12968-021-00800-w.

[18] G. M. Hutchins, G. W. Moore, et D. K. Skoog, « The Association of Floppy Mitral Valve with Disjunction of the Mitral Annulus Fibrosus », *N. Engl. J. Med.*, vol. 314, n° 9, p. 535-540, févr. 1986, doi: 10.1056/NEJM198602273140902.

[19] M. Perazzolo Marra *et al.*, « Morphofunctional Abnormalities of Mitral Annulus and Arrhythmic Mitral Valve Prolapse », *Circ. Cardiovasc. Imaging*, vol. 9, n° 8, p. e005030, août 2016, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005030.

[20] M. I. Zia, V. Valenti, C. Cherston, M. Criscito, S. Uretsky, et S. Wolff, « Relation of Mitral Valve Prolapse to Basal Left Ventricular Hypertrophy as Determined by Cardiac Magnetic Resonance Imaging », *Am. J. Cardiol.*, vol. 109, n° 9, p. 1321-1325, mai 2012, doi: 10.1016/j.amjcard.2011.12.029.

[21] G. Scampardonis, S. S. Yang, V. Maranhão, H. Goldberg, et A. S. Gooch, « Left Ventricular Abnormalities in Prolapsed Mitral Leaflet Syndrome: Review of Eighty-Seven Cases », *Circulation*, vol. 48, n° 2, p. 287-297, août 1973, doi: 10.1161/01.CIR.48.2.287.

[22] C. Jost *et al.*, « LEFT VENTRICULAR CARDIOMYOPATHY IN MITRAL VALVE PROLAPSE: FACT OR FICTION? », *undefined*, 2015, Consulté le: 2 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/LEFT-VENTRICULAR-CARDIOMYOPATHY-IN-MITRAL-VALVE-OR-Jost-Greutmann/5b4d3d5c28976122eee49f1539ba1c780488c65e>

[23] O. Huttin *et al.*, « Interactions between mitral valve and left ventricle analysed by 2D speckle tracking in patients with mitral valve prolapse: one more piece to the puzzle », *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, vol. 18, n° 3, p. 323-331, mars 2017, doi: 10.1093/ehjci/jew075.

[24] S. Ermakov *et al.*, « Left ventricular mechanical dispersion predicts arrhythmic risk in mitral valve prolapse », *Heart*, vol. 105, n° 14, p. 1063-1069, juill. 2019, doi: 10.1136/heartjnl-2018-314269.

[25] L. Muthukumar *et al.*, « The Pickelhaube Sign: Novel Echocardiographic Risk Marker for Malignant Mitral Valve Prolapse Syndrome », *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 10, n° 9, p. 1078-1080, sept. 2017, doi: 10.1016/j.jcmg.2016.09.016.

[26] C. Basso *et al.*, « Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death », *Circulation*, vol. 132, n° 7, p. 556-566, août 2015, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016291.

[27] E. S *et al.*, « Left ventricular mechanical dispersion predicts arrhythmic risk in mitral valve prolapse », *Heart Br. Card. Soc.*, vol. 105, n° 14, juill. 2019, doi: 10.1136/heartjnl-2018-314269.

[28] A. L. van Wijngaarden *et al.*, « Parameters associated with ventricular arrhythmias in mitral valve prolapse with significant regurgitation », *Heart Br. Card. Soc.*, vol. 107, n° 5, p. 411-418, mars 2021, doi: 10.1136/heartjnl-2020-317451.

[29] H.-C. Han *et al.*, « Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death: A Systematic Review »,

- J. Am. Heart Assoc.*, vol. 7, n° 23, p. e010584, déc. 2018, doi: 10.1161/JAHA.118.010584.
- [30] C. S. Sriram *et al.*, « Malignant Bileaflet Mitral Valve Prolapse Syndrome in Patients With Otherwise Idiopathic Out-of-Hospital Cardiac Arrest », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 62, n° 3, p. 222-230, juill. 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.060.
- [31] A. Alenazy *et al.*, « Diagnosis of Mitral Valve Prolapse: Much More than Simple Prolapse. Multimodality Approach to Risk Stratification and Therapeutic Management », *J. Clin. Med.*, vol. 11, n° 2, p. 455, janv. 2022, doi: 10.3390/jcm11020455.
- [32] P. Lancellotti et M. Garbi, « Malignant Mitral Valve Prolapse: Substrates to Ventricular Remodeling and Arrhythmias », *Circ. Cardiovasc. Imaging*, vol. 9, n° 8, p. e005248, août 2016, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005248.
- [33] A. L. Dollar et W. C. Roberts, « Morphologic comparison of patients with mitral valve prolapse who died suddenly with patients who died from severe valvular dysfunction or other conditions », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 17, n° 4, p. 921-931, mars 1991, doi: 10.1016/0735-1097(91)90875-a.
- [34] E. Chesler, R. A. King, et J. E. Edwards, « The myxomatous mitral valve and sudden death », *Circulation*, vol. 67, n° 3, p. 632-639, mars 1983, doi: 10.1161/01.cir.67.3.632.
- [35] Y. Han *et al.*, « Cardiovascular Magnetic Resonance Characterization of Mitral Valve Prolapse », *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 1, n° 3, p. 294-303, mai 2008, doi: 10.1016/j.jcmg.2008.01.013.
- [36] S. Pradella *et al.*, « Cardiac magnetic resonance in patients with mitral valve prolapse: Focus on late gadolinium enhancement and T1 mapping », *Eur. Radiol.*, vol. 29, n° 3, p. 1546-1554, mars 2019, doi: 10.1007/s00330-018-5634-5.
- [37] Y. Han *et al.*, « Evaluation of Papillary Muscle Function Using Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Mitral Valve Prolapse », *Am. J. Cardiol.*, vol. 106, n° 2, p. 243-248, juill. 2010, doi: 10.1016/j.amjcard.2010.02.035.
- [38] D. Kitkungvan *et al.*, « Myocardial Fibrosis in Patients With Primary Mitral Regurgitation With and Without Prolapse », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 72, n° 8, p. 823-834, août 2018, doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.048.
- [39] B. J. W. Chow *et al.*, « Effects of mitral valve surgery on myocardial energetics in patients with severe mitral regurgitation », *Circ. Cardiovasc. Imaging*, vol. 3, n° 3, p. 308-313, mai 2010, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.859843.
- [40] E. Malev, G. Kim, L. Mitrofanova, et E. Zemtsovsky, « Preoperative left ventricular function in degenerative mitral valve disease », *J. Cardiovasc. Med. Hagerstown Md*, vol. 15, n° 3, p. 222-229, mars 2014, doi: 10.2459/JCM.0b013e328362784f.
- [41] F. Grigioni *et al.*, « Outcomes in mitral regurgitation due to flail leaflets a multicenter European study », *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 1, n° 2, p. 133-141, mars 2008, doi: 10.1016/j.jcmg.2007.12.005.
- [42] D. E. Wilcken et A. J. Hickey, « Lifetime risk for patients with mitral valve prolapse of developing severe valve regurgitation requiring surgery », *Circulation*, vol. 78, n° 1, p. 10-14, juill. 1988, doi: 10.1161/01.cir.78.1.10.
- [43] T. E. David, S. Armstrong, B. W. McCrindle, et C. Manliot, « Late Outcomes of Mitral Valve Repair for Mitral Regurgitation Due to Degenerative Disease », *Circulation*, vol. 127, n° 14, p. 1485-1492, avr. 2013, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000699.
- [44] L. H. Ling *et al.*, « Clinical Outcome of Mitral Regurgitation Due to Flail Leaflet », *N. Engl. J. Med.*, vol. 335, n° 19, p. 1417-1423, nov. 1996, doi: 10.1056/NEJM199611073351902.
- [45] S. E. Rosen *et al.*, « Natural history of the asymptomatic/minimally symptomatic patient with severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse and normal right and left ventricular performance », *Am. J. Cardiol.*, vol. 74, n° 4, p. 374-380, août 1994, doi: 10.1016/0002-9149(94)90406-5.
- [46] M. Enriquez-Sarano *et al.*, « Quantitative Determinants of the Outcome of Asymptomatic Mitral Regurgitation », *N. Engl. J. Med.*, vol. 352, n° 9, p. 875-883, mars 2005, doi: 10.1056/NEJMoa041451.
- [47] A. Vahanian *et al.*, « 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) », *Eur. Heart J.*, vol. 43, n° 7, p. 561-632, févr. 2022, doi: 10.1093/eurheartj/ehab395.
- [48] M. Enriquez-Sarano, A. J. Tajik, H. V. Schaff, T. A. Orszulak, K. R. Bailey, et R. L. Frye, « Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation », *Circulation*, vol. 90, n° 2, p. 830-837, août 1994, doi: 10.1161/01.cir.90.2.830.

- [49] C. Tribouilloy *et al.*, « Long-term mortality associated with left ventricular dysfunction in mitral regurgitation due to flail leaflets: a multicenter analysis », *Circ. Cardiovasc. Imaging*, vol. 7, n° 2, p. 363-370, mars 2014, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001251.
- [50] C. Tribouilloy *et al.*, « Survival implication of left ventricular end-systolic diameter in mitral regurgitation due to flail leaflets a long-term follow-up multicenter study », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 54, n° 21, p. 1961-1968, nov. 2009, doi: 10.1016/j.jacc.2009.06.047.
- [51] B. A. Carabello, « A tragedy of modern cardiology: using ejection fraction to gauge left ventricular function in mitral regurgitation », *Heart*, vol. 103, n° 8, p. 570-571, avr. 2017, doi: 10.1136/heartjnl-2016-311009.
- [52] C. Tribouilloy *et al.*, « Predicting left ventricular dysfunction after valve repair for mitral regurgitation due to leaflet prolapse: additive value of left ventricular end-systolic dimension to ejection fraction », *Eur. J. Echocardiogr. J. Work. Group Echocardiogr. Eur. Soc. Cardiol.*, vol. 12, n° 9, p. 702-710, sept. 2011, doi: 10.1093/ejehocard/jer128.
- [53] Y. L. Hiemstra *et al.*, « Prognostic Value of Global Longitudinal Strain and Etiology After Surgery for Primary Mitral Regurgitation », *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 13, n° 2 Pt 2, p. 577-585, févr. 2020, doi: 10.1016/j.jcmg.2019.03.024.
- [54] H. M. Kim *et al.*, « Myocardial Strain in Prediction of Outcomes After Surgery for Severe Mitral Regurgitation », *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 11, n° 9, p. 1235-1244, sept. 2018, doi: 10.1016/j.jcmg.2018.03.016.
- [55] R. Lee, B. Haluska, D. Y. Leung, C. Case, J. Mundy, et T. H. Marwick, « Functional and prognostic implications of left ventricular contractile reserve in patients with asymptomatic severe mitral regurgitation », *Heart Br. Card. Soc.*, vol. 91, n° 11, p. 1407-1412, nov. 2005, doi: 10.1136/hrt.2004.047613.
- [56] S. Mascle *et al.*, « Predictive value of global longitudinal strain in a surgical population of organic mitral regurgitation », *J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 25, n° 7, p. 766-772, juill. 2012, doi: 10.1016/j.echo.2012.04.009.
- [57] E. Donal *et al.*, « Prediction of left ventricular ejection fraction 6 months after surgical correction of organic mitral regurgitation: the value of exercise echocardiography and deformation imaging », *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, vol. 13, n° 11, p. 922-930, nov. 2012, doi: 10.1093/ehjci/jes068.
- [58] T. Podlesnikar, V. Delgado, et J. J. Bax, « Cardiovascular magnetic resonance imaging to assess myocardial fibrosis in valvular heart disease », *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, vol. 34, n° 1, p. 97-112, janv. 2018, doi: 10.1007/s10554-017-1195-y.
- [59] B. Liu *et al.*, « Myocardial fibrosis in asymptomatic and symptomatic chronic severe primary mitral regurgitation and relationship to tissue characterisation and left ventricular function on cardiovascular magnetic resonance », *J. Cardiovasc. Magn. Reson. Off. J. Soc. Cardiovasc. Magn. Reson.*, vol. 22, n° 1, p. 86, déc. 2020, doi: 10.1186/s12968-020-00674-4.
- [60] D. Kitkungvan *et al.*, « Extracellular Volume in Primary Mitral Regurgitation », *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 14, n° 6, p. 1146-1160, juin 2021, doi: 10.1016/j.jcmg.2020.10.010.
- [61] R. Rosenhek *et al.*, « Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation », *Circulation*, vol. 113, n° 18, p. 2238-2244, mai 2006, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.599175.
- [62] D.-H. Kang *et al.*, « Comparison of early surgery versus conventional treatment in asymptomatic severe mitral regurgitation », *Circulation*, vol. 119, n° 6, p. 797-804, févr. 2009, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.802314.
- [63] R. M. Suri *et al.*, « Association between early surgical intervention vs watchful waiting and outcomes for mitral regurgitation due to flail mitral valve leaflets », *JAMA*, vol. 310, n° 6, p. 609-616, août 2013, doi: 10.1001/jama.2013.8643.
- [64] M. Enriquez-Sarano *et al.*, « Is there an outcome penalty linked to guideline-based indications for valvular surgery? Early and long-term analysis of patients with organic mitral regurgitation », *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 150, n° 1, p. 50-58, juill. 2015, doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.04.009.
- [65] K. Russell *et al.*, « A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work », *Eur. Heart J.*, vol. 33, n° 6, p. 724-733, mars 2012, doi: 10.1093/eurheartj/ehs016.
- [66] H. Suga, K. Sagawa, et L. Demer, « Determinants of instantaneous pressure in canine left ventricle. Time and volume specification », *Circ. Res.*, vol. 46, n° 2, p. 256-263, févr. 1980, doi: 10.1161/01.res.46.2.256.

- [67] K. Sunagawa, W. L. Maughan, D. Burkhoff, et K. Sagawa, « Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle », *Am. J. Physiol.*, vol. 245, n° 5 Pt 1, p. H773-780, nov. 1983, doi: 10.1152/ajpheart.1983.245.5.H773.
- [68] H. SUGA, K. SAGAWA, et A. A. SHOUKAS, « Load Independence of the Instantaneous Pressure-Volume Ratio of the Canine Left Ventricle and Effects of Epinephrine and Heart Rate on the Ratio », *Circ. Res.*, mars 1973, doi: 10.1161/01.RES.32.3.314.
- [69] K. Sagawa, « The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle: definition, modifications and clinical use. », *Circulation*, vol. 63, n° 6, p. 1223-1227, juin 1981, doi: 10.1161/01.CIR.63.6.1223.
- [70] T. Shishido, K. Hayashi, K. Shigemi, T. Sato, M. Sugimachi, et K. Sunagawa, « Single-beat estimation of end-systolic elastance using bilinearly approximated time-varying elastance curve », *Circulation*, vol. 102, n° 16, p. 1983-1989, oct. 2000, doi: 10.1161/01.cir.102.16.1983.
- [71] H. Suga, T. Hayashi, et M. Shirahata, « Ventricular systolic pressure-volume area as predictor of cardiac oxygen consumption », *Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.*, vol. 240, n° 1, p. H39-H44, janv. 1981, doi: 10.1152/ajpheart.1981.240.1.H39.
- [72] H. Takaoka, M. Takeuchi, M. Otake, et M. Yokoyama, « Assessment of myocardial oxygen consumption (Vo₂) and systolic pressure-volume area (PVA) in human hearts », *Eur. Heart J.*, vol. 13 Suppl E, p. 85-90, nov. 1992, doi: 10.1093/eurheartj/13.suppl_e.85.
- [73] K. Russell *et al.*, « Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions », *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 305, n° 7, p. H996-1003, oct. 2013, doi: 10.1152/ajpheart.00191.2013.
- [74] E. Galli, B. John-Matthews, C. Rousseau, F. Schnell, C. Leclercq, et E. Donal, « Echocardiographic reference ranges for myocardial work in healthy subjects: A preliminary study », *Echocardiogr. Mt. Kisco N*, vol. 36, n° 10, p. 1814-1824, oct. 2019, doi: 10.1111/echo.14494.
- [75] M. Enriquez-Sarano, A. J. Basmadjian, A. Rossi, K. R. Bailey, J. B. Seward, et A. J. Tajik, « Progression of mitral regurgitation: a prospective Doppler echocardiographic study », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 34, n° 4, p. 1137-1144, oct. 1999, doi: 10.1016/s0735-1097(99)00313-7.
- [76] R. Krishnasamy *et al.*, « Left Ventricular Global Longitudinal Strain (GLS) Is a Superior Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality When Compared to Ejection Fraction in Advanced Chronic Kidney Disease », *PLoS ONE*, vol. 10, n° 5, p. e0127044, mai 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0127044.
- [77] T. G. Witkowski *et al.*, « Global longitudinal strain predicts left ventricular dysfunction after mitral valve repair », *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, vol. 14, n° 1, p. 69-76, janv. 2013, doi: 10.1093/ehjci/jes155.
- [78] M. R. Starling, M. M. Kirsh, D. G. Montgomery, et M. D. Gross, « Impaired left ventricular contractile function in patients with long-term mitral regurgitation and normal ejection fraction », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 22, n° 1, p. 239-250, juill. 1993, doi: 10.1016/0735-1097(93)90840-w.
- [79] Y. J. Kim *et al.*, « Evaluation of Left Ventricular Contractile Function Using Noninvasively Determined Single-beat End-systolic Elastance in Mitral Regurgitation: Experimental Validation and Clinical Application », *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 20, n° 9, p. 1086-1092, sept. 2007, doi: 10.1016/j.echo.2007.02.009.
- [80] R. Manganaro *et al.*, « Correlation between non-invasive myocardial work indices and main parameters of systolic and diastolic function: results from the EACVI NORRE study », *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, vol. 21, n° 5, p. 533-541, mai 2020, doi: 10.1093/ehjci/jez203.
- [81] C. Morbach *et al.*, « Myocardial work - correlation patterns and reference values from the population-based STAAB cohort study », *PLoS One*, vol. 15, n° 10, p. e0239684, 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0239684.
- [82] I. Yedidya *et al.*, « Prognostic Implications of Left Ventricular Myocardial Work Indices in Patients With Secondary Mitral Regurgitation », *Circ. Cardiovasc. Imaging*, vol. 14, n° 9, p. e012142, sept. 2021, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.120.012142.
- [83] J.-F. Avierinos, J. Inamo, F. Grigioni, B. Gersh, C. Shub, et M. Enriquez-Sarano, « Sex differences in morphology and outcomes of mitral valve prolapse », *Ann. Intern. Med.*, vol. 149, n° 11, p. 787-795, déc. 2008, doi: 10.7326/0003-4819-149-11-200812020-00003.
- [84] P. G. Supino *et al.*, « Impact of Beta-Blockade on Cardiac Events in Patients with Chronic Severe Nonischemic Mitral Regurgitation », *Cardiology*, vol. 139, n° 1, p. 1-6, 2018, doi: 10.1159/000481250.
- [85] A.-L. Constant Dit Beaufils *et al.*, « Replacement Myocardial Fibrosis in Patients With Mitral

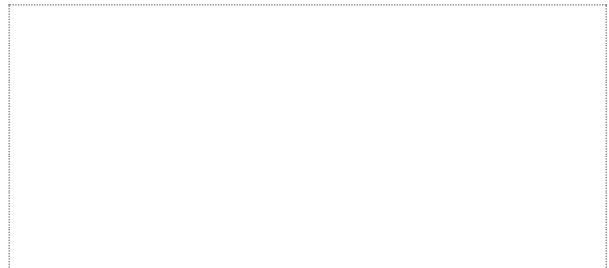
- Valve Prolapse: Relation to Mitral Regurgitation, Ventricular Remodeling, and Arrhythmia », *Circulation*, vol. 143, n° 18, p. 1763-1774, mai 2021, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050214.
- [86] T. Asanuma et S. Nakatani, « Myocardial ischaemia and post-systolic shortening », *Heart*, vol. 101, n° 7, p. 509-516, avr. 2015, doi: 10.1136/heartjnl-2013-305403.
- [87] S. Lu *et al.*, « Post-systolic shortening is superior to global longitudinal strain in predicting adverse events in patients with stable coronary artery disease and preserved systolic function », *Insights Imaging*, vol. 13, n° 1, p. 35, mars 2022, doi: 10.1186/s13244-022-01174-y.
- [88] N. C. Edwards *et al.*, « Quantification of left ventricular interstitial fibrosis in asymptomatic chronic primary degenerative mitral regurgitation », *Circ. Cardiovasc. Imaging*, vol. 7, n° 6, p. 946-953, nov. 2014, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002397.
- [89] A. H. Bui *et al.*, « Diffuse myocardial fibrosis in patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmia », *Heart Br. Card. Soc.*, vol. 103, n° 3, p. 204-209, févr. 2017, doi: 10.1136/heartjnl-2016-309303.
- [90] E. Schwammenthal, C. Chen, F. Benning, M. Block, G. Breithardt, et R. A. Levine, « Dynamics of mitral regurgitant flow and orifice area. Physiologic application of the proximal flow convergence method: clinical data and experimental testing », *Circulation*, vol. 90, n° 1, p. 307-322, juill. 1994, doi: 10.1161/01.cir.90.1.307.
- [91] M. Enriquez-Sarano, L. J. Sinak, A. J. Tajik, K. R. Bailey, et J. B. Seward, « Changes in effective regurgitant orifice throughout systole in patients with mitral valve prolapse. A clinical study using the proximal isovelocity surface area method », *Circulation*, vol. 92, n° 10, p. 2951-2958, nov. 1995, doi: 10.1161/01.cir.92.10.2951.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



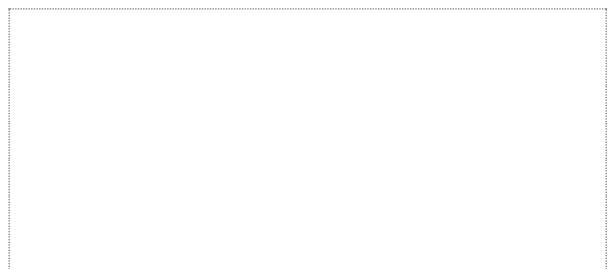
Professeur Jean Noël TROCHU

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Professeur Thierry LE TOURNEAU

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

PROGNOSTIC CONTRIBUTION OF LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL WORK IN MITRAL VALVULAR PROLAPSE

BACKGROUND: Heart failure, arrhythmia and death are the complications of mitral valve prolapse (MVP), the main cause of primary mitral regurgitation (MR). Because of modifications induced by volume overload in severe MR the evaluation of left ventricular function, an important indication for surgery, is challenging. The aim of our study was to evaluate cardiac mechanics from Myocardial work, providing a non-invasive assessment of left ventricular work, by analyzing left ventricular pressure-strain loop, taking into account loading conditions.

METHODS: Data from 321 patient with MVP (with or without severe MR) were collected, between the year 2010 and 2021. Statistical analysis was performed on the Myocardial work's parameters. All patients underwent complete echocardiography and cardiac MRI. The primary endpoint was composite and combined cardiovascular death, sustained ventricular arrhythmia, heart failure, atrial fibrillation or atrial flutter, arterial embolism.

RESULTS: Among the 321 patients (63% men), 186 (58%) patients had a $GWW < 120\text{mmHg\%}$ and 135 (42%) patients a $GWW \geq 120\text{mmHg\%}$. Global wasted work (GWW) was associated with ultrasound and MRI parameters of filling, volume and regurgitation. During a mean follow-up of 4.5 ± 2.8 years, censored at mitral valve surgery, there were 36 cardiovascular events in $GWW < 120\text{mmHg\%}$ group versus 14 cardiovascular events in $GWW \geq 120\text{mmHg\%}$ group (19% vs 10%; $p=0.028$). Cardiac decompensation rate (15% vs 6%; $p=0.011$) and mitral valve intervention rate (69% vs 59%; $p=0.045$) were significantly higher in $GWW < 120\text{mmHg\%}$ group. Univariate survival analysis revealed a significant decrease in cardiovascular event-free survival at 5 years in patients with a $GWW < 120\text{mmHg\%}$ ($46.6 \pm 7.7\%$ vs $59.1 \pm 12.4\%$; $p=0.023$). In the multivariate analysis, severity of MR and presence of late enhancement in MRI were independently associated with impaired event-free survival. $GWW < 120\text{mmHg\%}$ was associated with risk of a cardiovascular event with an HR of 1.76 (95% CI 0.93-3.34; $p=0.085$).

CONCLUSION: Myocardial Work provides additional prognostic information to echocardiography and cardiac MRI in study of MPV. GWW is weakly correlated with primary MR magnitude. GWW is a prognostic factor of cardiovascular mortality and morbidity in MVP.

KEYWORDS: MPV, MR, Myocardial Work, Ventricular Volumes and Function, Prognosis

APPORT PRONOSTIQUE DE L'ÉVALUATION DU TRAVAIL MYOCARDIQUE VENTRICULAIRE GAUCHE DANS LE PROLAPSUS VALVULAIRE MITRAL

INTRODUCTION: Le prolapsus valvulaire mitral (PVM), première cause d'insuffisance mitrale (IM) primaire, peut se compliquer d'insuffisance cardiaque, de troubles du rythme, ou de décès. L'évaluation de la fonction ventriculaire gauche, critère d'indication opératoire, est difficile du fait des modifications induites par la surcharge volumétrique en présence d'une IM importante. L'objectif est d'évaluer la mécanique cardiaque à partir du Myocardial work permettant une appréciation non invasive du travail ventriculaire gauche par l'analyse de la boucle pression-strain ventriculaire gauche, en tenant compte des conditions de charge.

MÉTHODE: Nous avons analysé les paramètres du Myocardial work chez 321 patients atteints d'un PVM (avec ou sans IM) inclus entre 2010 et 2021. Tous les patients avaient bénéficié d'une échocardiographie complète et d'une IRM cardiaque. Le critère de jugement principal était un critère composite associant décès cardiovasculaire, trouble du rythme ventriculaire soutenu, insuffisance cardiaque, fibrillation atriale ou flutter de novo, embolie artériel.

RÉSULTATS: Parmi les 321 patients (63% d'hommes), 186 (58%) patients avaient un $GW < 120 \text{ mmHg\%}$ et 135 (42%) patients un $GW \geq 120 \text{ mmHg\%}$. Le travail global perdu (GW) était associé aux paramètres échographiques et IRM de remplissage, de volume et de régurgitation. Au cours d'un suivi moyen de $4,5 \pm 2,8$ ans, censuré à la date de l'intervention sur la valve mitrale, 36 événements cardio-vasculaires ont été constatés dans le groupe $GW < 120 \text{ mmHg\%}$ contre 14 événements cardio-vasculaires dans le groupe $GW \geq 120 \text{ mmHg\%}$ (19% vs 10% ; $p=0,028$). Le taux de décompensation cardiaque (15% vs 6% ; $p=0,011$) et le taux d'intervention sur la valve mitrale (69% vs 59% ; $p=0,045$) étaient significativement plus élevés dans le groupe $GW < 120 \text{ mmHg\%}$. L'analyse de survie univariée a mis en évidence une diminution significative de la survie sans événement cardio-vasculaire à 5 ans chez les patients avec un $GW < 120 \text{ mmHg\%}$ ($46,6 \pm 7,7\%$ vs $59,1 \pm 12,4\%$; $p=0,023$). En analyse multivariée, la sévérité de l'IM et la présence d'un rehaussement tardif en IRM étaient indépendamment associés à une altération de la survie sans événement. Le $GW < 120 \text{ mmHg\%}$ était associé au risque d'évènement cardio-vasculaire avec un HR à 1.76 (IC95% 0,93-3.34 ; $p=0,085$).

CONCLUSION: Le Myocardial work apporte des informations pronostiques complémentaires à l'échocardiographie et l'IRM cardiaque dans l'étude du PVM. Le GW est faiblement corrélé à la sévérité de l'IM primaire. C'est un élément pronostique de morbi-mortalité cardiovasculaire dans le PVM.

MOTS-CLÉS : PVM, IM, Myocardial work, Volumes et fonction ventriculaires, Pronostic