

■ Le dossier – Prolapsus valvulaire mitral

Diagnostic du prolapsus valvulaire mitral : les pièges et formes atypiques

RÉSUMÉ : Le prolapsus valvulaire mitral (PVM) touche 2-3 % de la population dans les pays occidentaux. Le diagnostic est défini classiquement en échocardiographie par un recul ≥ 2 mm d'un feuillet valvulaire ou du point de coaptation dans l'atrium gauche en incidence parasternale gauche grand axe, par rapport au plan de l'anneau mitral. Ce phénotype, en particulier lorsqu'il est associé à un épaississement valvulaire marqué, est associé à la survenue d'événements cardiovasculaires.

À côté des formes typiques, telles que la dégénérescence fibro-élastique (FED) et la dégénérescence myxoïde (Barlow), des formes atypiques sont fréquentes. Ces formes atypiques sont représentées par le PVM-filamine A, marqué par l'association paradoxale à une restriction diastolique, les formes avec prolapsus antérieur ou commissural, les formes polyvalvulaires, les formes associées à des anomalies cardiaques mineures (bicuspidie, CIA, CIV...).

Enfin, des formes prodromales ou mineures ont été décrites, caractérisées notamment par un déplacement systolique minimal (recul dans l'atrium gauche ≤ 2 mm) ou le déplacement antérieur anormal de la coaptation (en lien avec une elongation anormale du feuillet postérieur). Ces anomalies mineures pourraient concerner plus de 5 % de la population.



T. LE TOURNEAU, C. CUEFF, N. PIRIOU, R. CAPOULADE
Institut du Thorax, Inserm UMR1087,
CHU de NANTES.

Le prolapsus valvulaire mitral (PVM) est une anomalie fréquente qui touche 2 à 3 % de la population [1, 2], et jusque 6-8 % si on inclut les formes mineures ou prodromales [3]. On distingue classiquement le PVM dégénératif de type myxoïde (également appelé maladie de Barlow) et le PVM dégénératif de type fibro-élastique (FED) [4, 5]. Récemment, un 3^e type de PVM a été décrit, en lien avec une mutation de la filamine A (PVM-filamine A).

L'appareil valvulaire mitral dans son ensemble peut être modifié en cas de PVM. Les feuillets valvulaires sont non seulement prolapsants mais également souvent épaissis, allongés et redondants (par excès tissulaire), le point de coaptation peut être déplacé le plus souvent en antérieur parfois en postérieur (bien visible en incidence parasternale grand

axe), l'anneau mitral peut être dilaté, les cordages sont souvent étirés et peuvent se rompre, le positionnement et l'aspect des piliers peut être modifié. Une anomalie particulière est la présence fréquente d'une disjonction annulaire mitrale (DAM) en cas de PVM de type myxoïde.

■ Diagnostic positif du PVM

Le diagnostic de PVM repose sur l'échocardiographie qui met en évidence un recul ≥ 2 mm du corps d'un feuillet valvulaire ou du point de coaptation dans l'atrium gauche en incidence parasternale gauche grand axe (fig. 1 et 2), par rapport au plan annulaire mitral [2]. Les autres incidences, en particulier apicale 4 cavités, sont trompeuses du fait de la forme dite en "selle de cheval" de l'anneau mitral normal bien caractérisé.

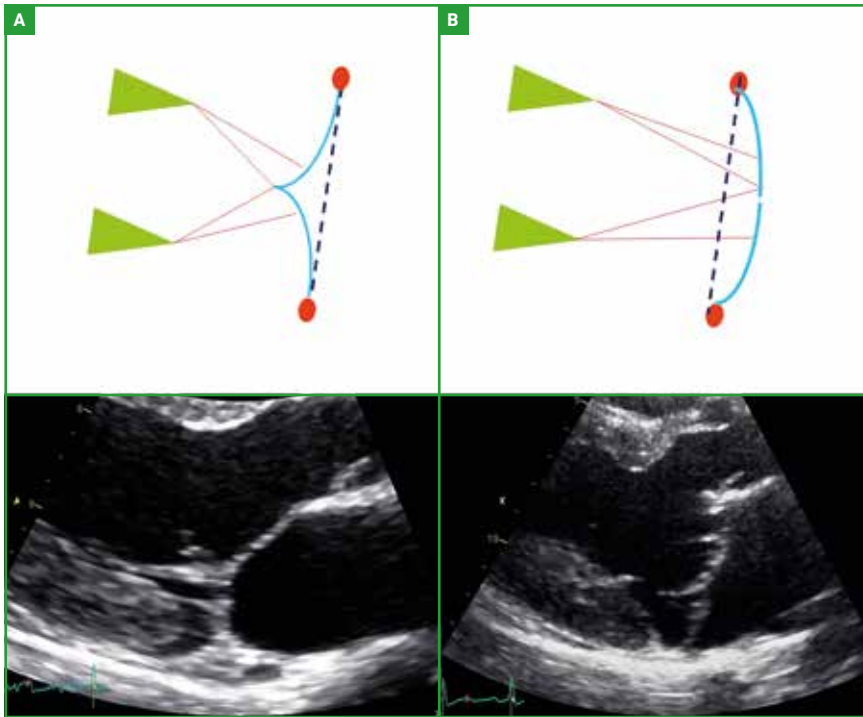


Fig. 1 : Haut : représentation schématique d'une valve mitrale avec ses différents composants, piliers (en vert), cordages (en orange), anneau (points rouges) et plan de l'anneau (ligne bleue en pointillés), feuillets valvulaires (en bleu clair). Bas : image écho correspondante en télésystole. A : valve normale ; B : prolapsus bivalvulaire mitral.

sée en échocardiographie 3D (**fig. 3**). En parasternal grand axe, cette forme particulière de l'anneau place les points les plus atriaux de l'anneau mitral en position antérieure et postérieure, et en incidence apicale 4 cavités les points les plus ventriculaires en position septale et latérale, si bien que les feuillets valvulaires seront plus facilement situés en dessous des points septal et latéral que des points antérieur et postérieur.

La définition chirurgicale est un peu différente, elle correspond à un décalage de l'extrémité d'un feuillet par rapport à l'autre ou du point de coaptation dans l'atrium gauche, source d'une insuffisance mitrale (IM) au moins modérée. Cette définition, qui correspond au mécanisme de type 2 de l'IM (organique ou primaire) selon la classification de Carpentier, est essentielle à connaître pour orienter les patients de façon appropriée vers une chirurgie réparatrice et avec le bon *timing*.

■ Diagnostic différentiel du PVM

>>> Le pseudo-PVM correspond à un décalage entre les 2 extrémités valvulaires mitrales, mais qui restent toutes les 2 dans le ventricule gauche du fait d'une restriction systolique de mobilité en général du feuillet postérieur soit par une atteinte organique, soit par une atteinte fonctionnelle.

>>> Une situation plus rare, plus complexe et plus trompeuse, associe une rupture de cordage d'un feuillet dont l'extrémité éversée reste localisée dans le ventricule gauche du fait d'une restriction sévère de mobilité des autres segments, et que l'on pourrait qualifier de "pseudo-pseudo-PVM". Ces 2 aspects sont importants à diagnostiquer car peu accessibles en général à une réparation valvulaire mitrale.

>>> Enfin, une fente mitrale, localisée sur le feuillet antérieur entre A2 et A3, en général dans le cadre d'un

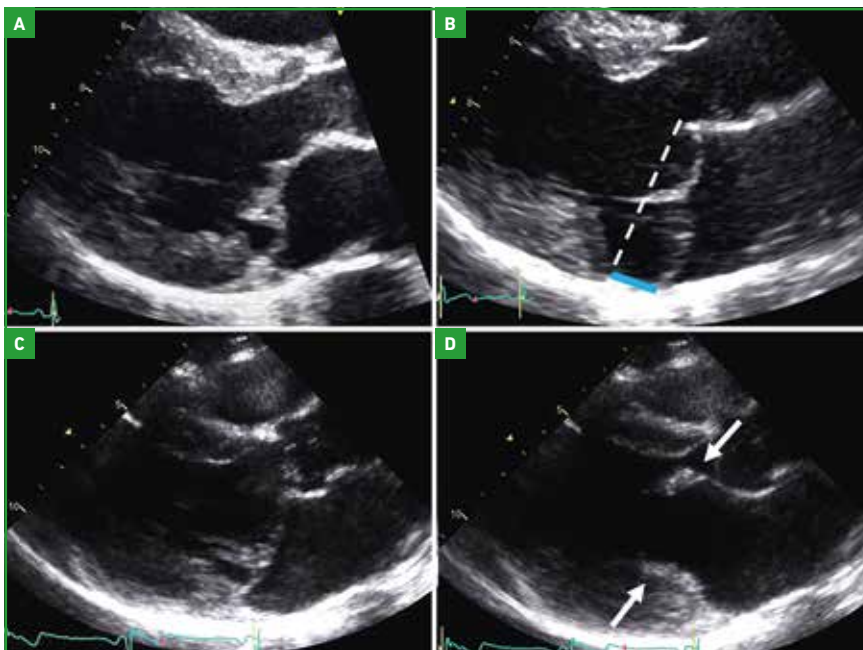


Fig. 2 : A : prolapsus valvulaire mitral (PVM) postérieur modéré sans disjonction annulaire mitrale (DAM) ; B : PVM bivalvulaire de type myxoïde (le trait en pointillés blancs représente le plan théorique de l'anneau) avec DAM (trait bleu) ; C : PVM-filamine A avec prolapsus modéré des 2 feuillets sans DAM en systole ; D : PVM-filamine A avec restriction d'ouverture des 2 feuillets (flèches) en diastole (ouverture en dôme).

Le dossier – Prolapsus valvulaire mitral

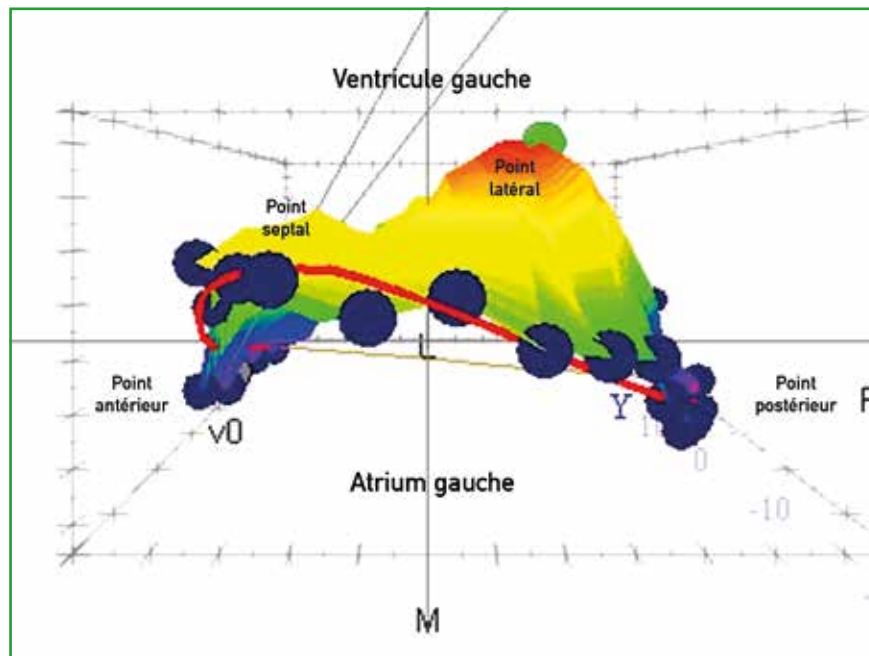


Fig. 3 : Aspect en "selle de cheval" de l'anneau mitral normal. On peut noter que les points antérieur et postérieur de l'anneau sont situés beaucoup plus haut, vers l'atrium gauche, que les points septal et latéral.

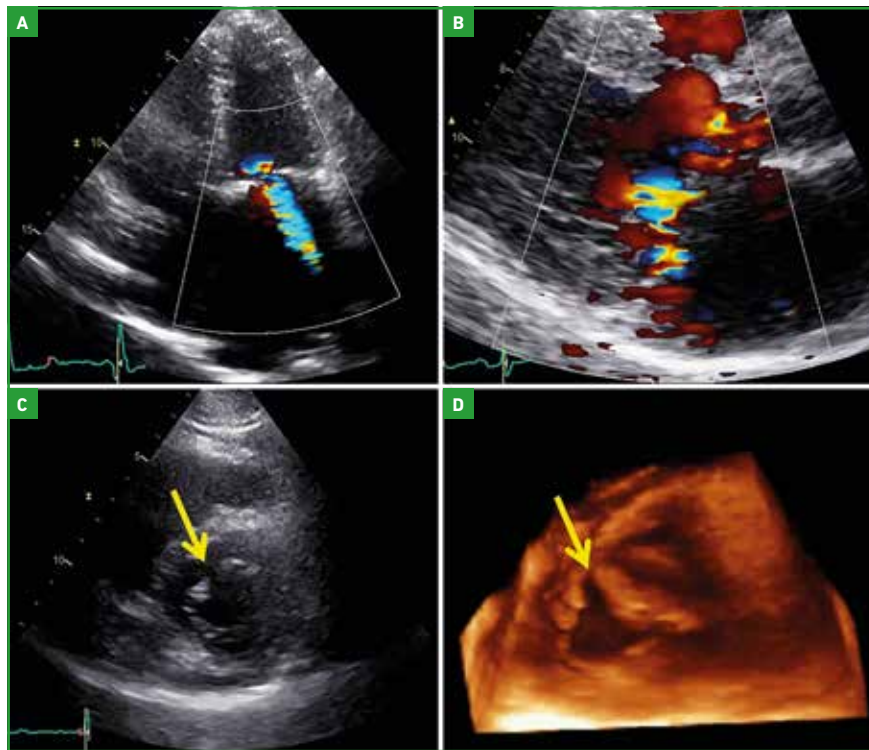


Fig. 4 : Fuite mitrale en relation avec une fente mitrale, pouvant en imposer pour un prolapsus du feuillet mitral antérieur. **A et B :** fuite mitrale excentrique fuyant sous la valve mitrale postérieure; **C :** défaut tissulaire parfois visible en ETT 2D à la jonction A2-A3 en petit axe (flèche jaune); **D :** la fente mitrale peut être très bien visualisée en ETT 3D (flèche jaune).

canal atrio-ventriculaire (CAV) partiel, engendre fréquemment une fuite mitrale très excentrée, filant sous le feuillet postérieur, pouvant en imposer pour un PVM du feuillet antérieur. Les éléments qui permettent de redresser le diagnostic sont : l'absence de visualisation d'un segment prolapsant ou d'une rupture de cordage, les anomalies associées (en particulier l'insertion au même niveau des feuillets septaux tricuspidiens et mitral) et surtout l'écho 3D qui permet de visualiser la fente mitrale en incidence parasagittale petit axe (fig. 4).

Différentes formes de PVM (tableau I)

On distingue classiquement le PVM dégénératif de type myxoïde (également appelé maladie de Barlow) et le PVM dégénératif de type fibro-élastique (FED) [5]. Cette classification a été enrichie par R. Rosenhek et D. Adams qui distinguent 4 types différents, 2 sous-types FED (FED et FED+) et 2 sous-types Barlow (Barlow fruste et Barlow) [4]. En réalité, il existe dans 3 sous-types différents (FED+, Barlow fruste et Barlow) une dystrophie valvulaire mitrale dont on peut se demander si elle ne constitue pas un *continuum* depuis des formes mineures de dystrophie mitrale (FED+) jusqu'aux formes les plus sévères (Barlow). Seul le sous-type FED ne présente normalement pas de dystrophie valvulaire initiale mais s'exprime en général brutalement par une rupture de cordage entraînant une IM sévère. À côté de ces formes classiques, un 3^e type de PVM a été mis en évidence associant un prolapsus et une restriction paradoxale d'ouverture en diastole, lié à une mutation de la filamine A (fig. 2) [6].

Le PVM de type myxoïde (Barlow) peut s'exprimer de façon précoce au cours de la vie, et se traduit en général par un prolapsus des 2 feuillets valvulaires qui apparaissent anormalement longs, souvent épaissis et redondants, avec une dilatation annulaire mitrale. Les cor-

	Dégénérescence fibro-élastique	Dégénérescence myxoïde	PVM lié à la filamine A
Âge d'expression	Tardif (> 50 ans en général)	Précoce, possible dès l'enfance ou l'adolescence	Précoce, dès la phase fœtale dans le sexe masculin
Origine génétique ?	Considérée comme une dégénérescence liée à l'âge	Transmission autosomique dominante	Transmission liée au chromosome X
Localisation du PVM	Feuillet postérieur en P2 surtout	Bivalvulaire	Bivalvulaire
Dystrophie des feuillets (longueur, épaisseur, redondance)	Limitée, diagnostic en général lors de la rupture de cordage	Variable, peut être importante	Souvent marquée chez l'homme, minime ou modérée chez la femme
Rupture de cordage	Oui, révèle en général la pathologie	Possible	Non rapportée à ce jour
Élongation des cordages	Non rapportée	Oui, fréquente	Non, cordages plutôt courts
Dilatation anneau	Modérée	Marquée dans les formes sévères	Modérée
DAM	Absente	Fréquente dans les formes sévères	Non rapportée à ce jour
Mécanisme d'IM significative	Rupture de cordage	Dilatation annulaire, élongation ou rupture de cordage, DAM	Dilatation anneau, rétraction des bords libres, anomalie congénitale des cordages

Tableau I : Principales caractéristiques des différents types de prolapsus mitral.

dages sont également allongés et peuvent parfois se rompre. L'IM se développe par différents mécanismes : la dilatation annulaire mitrale, l'élongation des cordages et éventuellement une rupture de cordage. Une anomalie particulière de ce type de PVM est la présence fréquente d'une disjonction annulaire mitrale (DAM) qui correspond à un étirement de l'anneau mitral fibro-musculaire, en particulier dans sa partie inféro-latérale, séparant le myocarde atrial du myocarde ventriculaire gauche parfois de plus de 10 mm en systole, accentuant le recul de la valve mitrale dans l'atrium gauche. La présence de cette DAM, qui entraîne un glissement du point d'insertion du feuillet postérieur vers la paroi atriale, tend à élargir le diamètre annulaire en systole, favorisant ainsi l'écartement des feuillets valvulaires, la diminution de la zone d'accolement des feuillets et par conséquent le développement de la fuite mitrale. Ce mécanisme explique probablement en grande partie l'efficacité des techniques de réparation valvulaire par simple annuloplastie mitrale chez des patients sélectionnés présentant un Barlow sévère sans rupture de cordage.

Le PVM de type FED s'exprime plus tardivement au cours de la vie, en général après la 5^e décennie, le plus souvent

par une rupture de cordage brutale qui entraîne une insuffisance mitrale modérée à sévère. Les feuillets valvulaires sont peu (FED +) ou pas (FED) dystrophiques, mais il peut exister une élongation et un épaississement modérés de la zone prolabante qui correspond le plus souvent à la portion médiane de la valve postérieure (P2 selon la classification de Carpentier). Le reste des feuillets valvulaires est normal, fin et translucide, l'anneau mitral est peu dilaté, il n'y a pas de DAM, et les feuillets valvulaires, à l'exception de la zone prolabante, restent dans le ventricule gauche en systole.

Le PVM de type filamine A est une forme particulière de PVM identifiée récemment, en rapport avec une mutation du gène de la filamine A, porté par le chromosome X [7]. La protéine filamine A est une protéine intracellulaire interagissant notamment avec le cytosquelette d'actine, les intégrines (interaction avec la matrice extracellulaire), les petites GTPases Rho/RAC intracellulaires impliquées dans la réponse au stress mécanique. Les patients porteurs d'un PVM-filamine A sont le plus souvent des hommes (pathologie liée au chromosome X), ont souvent une atteinte polyvalvulaire prolabante, mais la valvulopathie peut s'exprimer de façon

variable par des anomalies de développement de l'appareil valvulaire mitral, une bicuspidie ou encore une forme plutôt restrictive de valvulopathie.

Les anomalies de développement les plus fréquentes sont marquées par un déplacement de la tête des muscles papillaires vers la valve mitrale, voire par une agénésie partielle ou totale d'un pilier, des cordages courts avec défaut de ramifications voire absence d'individualisation des cordages, un défaut d'ouverture de la commissure antéro-externe en particulier. De façon inhabituelle, la ballonisation ou le prolapsus mitral (en systole) s'associe à une restriction d'ouverture (en diastole) avec un aspect en dôme de la valve mitrale. Cet aspect restrictif peut être la principale ou la seule caractéristique phénotypique exprimée chez les femmes, mimant sous certains aspects une forme discrète de lésion rhumatismale ou médicamenteuse. Quelques familles seulement ont été identifiées de par le monde actuellement, l'absence de transmission de la pathologie d'un père à son fils et l'expression mineure chez les femmes limitent la reconnaissance du caractère familial de l'atteinte.

Les formes sévères sont rares chez la femme, pouvant être en rapport avec un

Le dossier – Prolapsus valvulaire mitral

effet particulièrement fort d'une mutation ou liées à un biais d'expression du chromosome X entraînant l'inactivation de l'allèle sain de la filamine A. On estime que ce type de PVM représenterait seulement 1-2 % des formes sévères de PVM. La reconnaissance de ce type de PVM est cependant souhaitable car il est associé à un taux de chirurgie mitrale ou aortique pouvant atteindre 75 % chez les hommes à 70 ans, ce qui semble bien supérieur aux valeurs habituellement rapportées dans le PVM de type myxoïde (évalué à 20-25 % au cours de la vie) [6].

Caractère familial du PVM

Le caractère familial du PVM a été reconnu dès la fin des années 1960 avec la description d'une famille présentant un prolapsus polyvalvulaire prédominant sur la valve mitrale et touchant essentiellement les hommes, évoquant une transmission liée au chromosome X. Une très grande famille porteuse du même type de PVM était identifiée en Vendée dans les années 1990 avec un mode de transmission clairement lié au chromosome X [8]. La mise en évidence dans cette famille et dans d'autres petites familles à travers le monde d'une mutation sur le gène de la *filamine A* (FLNA) permettait d'identifier le 1^{er} gène de PVM. Parallèlement, plusieurs travaux ont démontré au début des années 1980 le caractère familial du PVM de type dégénérescence myxoïde (Barlow), avec un mode de transmission autosomique dominant [9]. Trois loci ont depuis été identifiés sur les chromosomes 16, 13 et 11, et un gène responsable de PVM de type myxoïde, *Dachsous* (DCHS), a été publié récemment [10].

Ce caractère familial peut être recherché facilement à l'interrogatoire, et ce d'autant plus que le patient présente une forme sévère et précoce, incitant à un dépistage par échocardiographie des apparentés au 1^{er} degré.

Autres formes atypiques de PVM

Le PVM siège de façon préférentielle ou prédomine en général au niveau du feuillet postérieur, principalement au milieu de ce feuillet, en P2. Aussi bien dans le PVM de type myxoïde que FED, le prolapsus peut siéger au niveau des commissures et des segments adjacents ou prédominer au niveau du feuillet antérieur. Le diagnostic de localisation est important à réaliser et repose sur l'ensemble des incidences habituelles, mais plus particulièrement sur l'incidence parasternale grand axe en balayant la mitrale d'une commissure à l'autre, et sur l'incidence apicale 2 cavités [11].

Une atteinte polyvalvulaire est rare mais possible dans le PVM, en particulier de type filamine A [6]. L'association la plus fréquente au PVM est une ballonisation voire un prolapsus tricuspide, suivi par le prolapsus valvulaire aortique et exceptionnellement pulmonaire. On peut également rencontrer une bicuspidie aortique associée soit de façon fortuite, soit du fait d'une anomalie commune de développement des valves comme cela peut être le cas dans le PVM de type filamine A.

D'autres anomalies cardiaques mineures peuvent être associées dans les formes non syndromiques de PVM telles qu'une communication interauriculaire (CIA), une communication interventriculaire (CIV), un canal artériel persistant, une dilatation de la racine de l'aorte.

Formes prodromales ou minimes de PVM

Des données récentes, issues notamment de l'étude de Framingham et d'études familiales, ont mis en exergue l'existence fréquente de formes prodromales ou mineures [12, 13]. Selon l'étude épidémiologique CARDIA, les formes prodromales pourraient concerner 5,3 % de la population générale [3].

Les formes prodromiques les plus fréquentes sont représentées par le déplacement systolique minimal (MSD), défini par un recul de la valve < 2 mm, et par le déplacement antérieur anormal du point de coaptation mitral (AAC) associé à une élongation du feuillet postérieur [14]. Ces formes mineures pourraient être stables au cours du temps ou progresser vers une forme typique de PVM [15]. Dans les formes liées à la filamine A, une restriction de mobilité diastolique peut être la seule expression de la mutation, en particulier chez les femmes, mimant une atteinte valvulaire mitrale rhumatismale ou médicamenteuse *a minima* [6].

BIBLIOGRAPHIE

1. FREED LA, LEVY D, LEVINE RA *et al.* Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*, 1999;341:1-7.
2. LEVINE RA, HAGEGE AA, JUDGE DP *et al.* Mitral valve disease--morphology and mechanisms. *Nat Rev Cardiol*, 2015;12:689-710.
3. FLACK JM, KVASNICKA JH, GARDIN JM *et al.* Anthropometric and physiologic correlates of mitral valve prolapse in a biethnic cohort of young adults: the CARDIA study. *Am Heart J*, 1999;138:486-492.
4. ADAMS DH, ROSENHEK R, FALK V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *Eur Heart J*, 2010;31:1958-1966.
5. FORNES P, HEUDES D, FUZELLIER JF *et al.* Correlation between clinical and histologic patterns of degenerative mitral valve insufficiency: a histomorphometric study of 130 excised segments. *Cardiovasc Pathol*, 1999;8:81-92.
6. LE TOURNEAU T, LE SCOUARNEC S, CUEFF C *et al.* New insights into mitral valve dystrophy. A Filamin-A genotype-phenotype and outcome study. *Eur Heart J*, 2017. doi: 10.1093/eurheartj/ehx505
7. KYNDT F, GUEFFET JP, PROBST V *et al.* Mutations in the gene encoding filamin A as a cause for familial cardiac valvular dystrophy. *Circulation*, 2007; 115:40-49.

8. TROCHU JN, KYNDT F, SCHOTT JJ *et al.* Clinical characteristics of a familial inherited myxomatous valvular dys-trophy mapped to Xq28. *J Am Coll Cardiol*, 2000;35:1890-1897.
9. LE TOURNEAU T, MEROT J, RIMBERT A *et al.* Genetics of syndromic and non-syndromic mitral valve prolapse. *Heart*, 2018; 104:978-984.
10. DURST R, SAULS K, PEAL DS *et al.* Mutations in DCHS1 cause mitral valve prolapse. *Nature*, 2015;525:109-113.
11. MONIN JL, DEHANT P, ROIRON C *et al.* Functional assessment of mitral regurgitation by transthoracic echocardiography using standardized imaging planes diagnostic accuracy and outcome implications. *J Am Coll Cardiol*, 2005;46:302-309.
12. DELLING FN, GONA P, LARSON MG *et al.* Mild expression of mitral valve prolapse in the Framingham offspring: expanding the phenotypic spectrum. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014;27:17-23.
13. DELLING FN, RONG J, LARSON MG *et al.* Familial clustering of mitral valve prolapse in the community. *Circulation*, 2015;131:263-268.
14. DELLING FN, VASAN RS. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics, and molecular basis. *Circulation*, 2014;129:2158-2170.
15. DELLING FN RJ, LARSON MG, LEHMAN B *et al.* Evolution of Mitral Valve Prolapse: Insights From the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2016;133:1688-1695.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.