

Le dossier – Prolapsus valvulaire mitral

Prolapsus valvulaire mitral et mort subite ou la longue histoire inachevée d'une controverse

RÉSUMÉ : La plupart des études pronostiques menées à ce jour placent l'IM au centre des complications cardiovasculaires du PVM. Il semble néanmoins qu'un petit groupe de patients échappe à cette stratification pronostique et soit à risque de mort subite malgré l'absence de fuite mitrale sévère. Il semble s'agir de femmes jeunes dont l'histoire personnelle est émaillée de palpitations, de syncopes et de fréquentes extrasystoles ventriculaires naissant du muscle papillaire postérieur. Leur prolapsus est en règle bivalvulaire profond avec feuillets épaissis, disjonction annulaire et mouvement d'enroulement de la paroi ventriculaire gauche postérieure, méritant l'appellation de PVM complexe ou de maladie myxoïde sévère.

→ J.-F. AVIERINOS¹, J. HOURDAIN²

¹ Service de Cardiologie, Unité Insuffisance cardiaque et Valvulopathies, Hôpital de la Timone, MARSEILLE.

² Service de Cardiologie, Unité de Rythmologie, Hôpital de la Timone, MARSEILLE.

Une pathologie du tissu valvulaire définie par des critères échocardiographiques

La responsabilité du prolapsus valvulaire mitral (PVM) dans la survenue de certaines morts subites rythmiques nourrit une longue controverse qui remonte au début des années 1980 et s'inscrit dans le débat toujours en cours entre dysfonctionnement valvulaire bénin et valvulopathie maligne. Son origine tient vraisemblablement dans l'extraordinaire hétérogénéité de cette maladie valvulaire et dans la difficulté de sa définition échographique.

La première description du clic méso-systolique suivi du souffle télé-systolique date de 1963 [1], interprété par le cardiologue sud-africain John B. Barlow comme l'expression acoustique du prolapsus de la valve mitrale. Vingt ans plus tard, cette maladie du tissu valvulaire secondaire à l'infiltration des feuillets mitraux et de l'appareil sous-valvulaire par des mucopolysaccharides était devenue une maladie purement échographique.

Les critères diagnostiques échographiques retenus à l'époque sont à l'origine de la première controverse relative à la prévalence du PVM, estimée au début des années 1980 entre 5 et 17 % de la population générale [2]. Cette surestimation était corrigée quelques années plus tard grâce à la découverte de la forme en selle de l'anneau mitral expliquant les faux aspects de PVM en coupe apicale 4 cavités [3]. L'application de nouveaux critères échographiques, réservant le diagnostic de prolapsus au seul recul des feuillets mitraux observé en coupes long axe, permettait d'établir à la fin des années 1990 la réelle prévalence du PVM, estimée entre 1 et 2,5 % de la population. Le PVM n'en reste pas moins, avec la bicuspidie aortique, la valvulopathie la plus fréquente, touchant près de 150 millions d'individus dans le monde [4].

La seconde ambiguïté est le reflet d'études contradictoires publiées dans les années 1980 et 1990, qui ont longtemps balancé entre valvulopathie sévère avec une incidence de compli-

cations cardiovasculaires touchant près de la moitié des patients étudiés [5, 6] et dysfonctionnement valvulaire bénin avec un taux d'événements n'excédant pas celui d'une population contrôle [4]. L'évolution des critères diagnostiques échographiques, ainsi que les biais de sélection des études menées dans les centres tertiaires ou au contraire dans la population, expliquent en grande partie ces incohérences. Parmi les questions soulevées, le débat concernant les mystérieuses relations entre PVM et accidents vasculaires cérébraux ischémiques cryptogéniques fut particulièrement passionné [7, 8], au même titre que celui relatif à la mort subite.

Mort subite et PVM : de l'enthousiasme à l'oubli

L'association entre prolapsus mitral et arythmie ventriculaire létale a été suspectée dès le milieu des années 1970 à travers de nombreux cas cliniques rapportant la survenue de mort subite rythmique chez des patients, en général des femmes jeunes, dont la seule cardiopathie était un PVM [9]. L'enjeu était majeur devant la gravité de la complication et la très haute prévalence supposée de la valvulopathie. Peu après, deux études pronostiques semblaient conforter ces premiers cas cliniques en rapportant une incidence de mort subite significative chez les patients suivis pour PVM.

Le premier travail rétrospectif, mené à la *Mayo Clinic* chez 237 patients avec PVM, rapportait un taux de mort subite de 2,5 % à 6 ans, soit un taux linéaire de 0,4 %/an et identifiait l'épaississement des feuillets mitraux au-delà de 5 mm comme le facteur de risque le plus puissant de complications [10].

Un second travail mené chez 300 patients avec PVM confirmait ces données en estimant à nouveau l'incidence de la mort subite rythmique à 2,5 % à 6 ans. Cette complication s'associait à d'autres événements cardiovasculaires sérieux incluant

arythmies ventriculaires non fatales, endocardites infectieuses, accidents ischémiques cérébraux et recours à la chirurgie mitrale [5]. Aucun facteur de risque rythmique n'était identifié dans cette série.

Le diagnostic de PVM chez les patients inclus dans ces premières études reposait sur les critères diagnostiques devenus obsolètes quelques années plus tard, semant rétrospectivement le doute quant à la pertinence de leurs conclusions. De fait, ils furent un temps éclipsés par une étude cas-témoins menée chez 84 patients issus de la cohorte de Framingham dont le PVM était diagnostiqué selon les critères modernes [4]. Cette étude rapportait un faible taux de complications, non différent de celui d'une population contrôle de plus de 3 000 individus sans prolapsus. Aucune arythmie ventriculaire notamment n'était observée et les auteurs concluaient au caractère uniformément bénin de cette valvulopathie. Cette publication, qui eut un retentissement médiatique considérable, laissa le monde médical sceptique devant l'évolution de l'épidémiologie des valvulopathies, faisant du PVM la première cause d'insuffisance mitrale (IM) chirurgicale dans les pays occidentaux [11] et devant de nombreux travaux contemporains rapportant chez les patients avec IM sévère par prolapsus un excès de mortalité par rapport à la population générale [12].

Peu après, une étude menée dans la communauté d'Olmsted chez 833 patients porteurs d'un PVM diagnostiqué selon les critères modernes tentait de réconcilier ces divergences en soulignant le caractère extrêmement hétérogène de la valvulopathie et de son pronostic, déterminé essentiellement par le degré de fuite mitrale et ses conséquences hémodynamiques [13]. Ce travail identifiait un premier groupe de patients à faible risque cardiovasculaire, représentant la moitié des patients porteurs d'un PVM dans la communauté et caractérisé par l'absence de fuite mitrale significative et de dysfonction ventriculaire gauche.

Les auteurs décrivaient en revanche un groupe à haut risque d'événements, exposé à un excès de mortalité par rapport à la population générale, représentant 20 % de l'ensemble des diagnostics de PVM dans la communauté et défini par la présence d'une fuite mitrale sévère au moment du diagnostic. Cette étude ne résolvait toutefois pas pour autant la question de la mort subite. Parmi les patients décédés de cause cardiovasculaire en effet, 16 étaient morts subitement, soit une incidence de 0,35 %/an, non différente du taux de mort subite attendu dans la population générale du comté d'Olmsted. En outre, 2/3 des patients décédés subitement appartenaient au groupe considéré comme à risque faible de complication cardiovasculaire en l'absence de dysfonction VG et de fuite mitrale significative...

Les pistes se brouillaient à nouveau avec un dernier papier publié à la même époque qui rapportait la survenue de 25 morts subites au cours du suivi de 348 patients avec IM sévère par PVM et rupture de cordage mitral, soit un taux linéaire de 1,8 % par an [14]. La moitié des patients décédés subitement étaient asymptomatiques au moment du décès avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche normale rendant la prédiction de cette complication délicate.

En conclusion, les différentes études menées jusqu'au début des années 2000 laissaient planer le doute quant à la réalité de cette complication et à son déterminisme, peut-être en partie lié à la sévérité de la fuite mitrale associée au PVM mais pas seulement. Au point qu'allaient suivre 10 années de silence avant un regain d'intérêt et le développement de concepts nouveaux dans les années 2010.

PVM et mort subite : nouvelles données

Au début des années 2010, une première étude menée à la Mayo Clinic dans le

Le dossier – Prolapsus valvulaire mitral

centre du syndrome du QT long a porté sur 1 200 cas de morts subites rythmiques extra-hospitalières dont 24 restaient inexplicables au terme d'un bilan cardiovasculaire complet, excluant coronaropathie, cardiomyopathie ou canalopathie [15]. Un prolapsus valvulaire mitral était présent chez 10 de ces 24 patients, soit 1 % de l'ensemble des morts subites extra-hospitalières et 42 % des morts subites inexplicables. Tous ces patients étaient porteurs d'un prolapsus bivalvulaire, un seul d'entre eux avait une fuite mitrale sévère et 90 % étaient des femmes. Des ondes T négatives en dérivations inférieures et des arythmies ventriculaires complexes étaient documentées chez la majorité de ces patients, soit avant la mort subite, soit au décours, émanant de la voie de sortie ventriculaire gauche ou des muscles papillaires. Le concept d'une forme maligne de PVM qui regrouperait l'ensemble de ces caractéristiques était suggéré.

Une seconde étude conduite à partir du registre des morts subites d'Italie du Nord a identifié, parmi 650 autopsies après mort subite, 43 patients porteurs d'un PVM sans autre cardiopathie, soit une prévalence du PVM parmi l'ensemble des morts subites de 7 % [16]. L'âge moyen de ces patients lors du décès était de 32 ans, 60 % étaient des femmes et 70 % étaient porteurs d'un prolapsus bivalvulaire. Tous présentaient une fibrose de remplacement au niveau des zones d'insertion des muscles papillaires et de la paroi inférieure du ventricule gauche sous le feuillet mitral postérieur. Vingt pour cent étaient traités par bêtabloquants au moment de la mort subite, soulignant l'absence d'efficacité probable de ce type de traitement dans la prévention de cette complication.

Dans ce même travail, les auteurs ont étudié les caractéristiques de 30 patients admis pour arythmie ventriculaire complexe et prolapsus valvulaire mitral incluant 2 patients avec mort subite récupérée sur fibrillation ventriculaire. L'âge moyen de ces patients était de 41 ans, 2/3 d'entre eux étaient des femmes, 70 % étaient porteurs d'un

prolapsus bivalvulaire et 93 % d'un rehaussement tardif documenté par IRM au niveau des muscles papillaires et sous le feuillet postérieur mitral suggérant la présence de fibrose pariétale. Les auteurs avançaient le concept d'un prolapsus "arythmogène" pour les PVM remplissant ces critères.

La même équipe proposait une hypothèse physiopathologique dans un autre travail en comparant 36 patients avec PVM "arythmogène" et rehaussement tardif ventriculaire gauche documenté par IRM, sans IM significative, à 16 patients avec PVM sans rehaussement tardif [17]. La présence d'une disjonction annulaire, définie comme une solution de continuité fibreuse entre le mur ventriculaire gauche inféro-latéral et la portion postérieure de l'anneau mitral (fig. 1), était constante chez les patients avec fibrose ventriculaire gauche. Sa longueur était en outre plus marquée que chez les patients sans fibrose et corrélée à l'étendue de la fibrose. La présence d'un mouvement de "curling", défini comme un enroulement systolique postérieur du segment inféro-latéro-basal, était également plus fréquente chez les patients avec fibrose et corrélée à la fois avec la

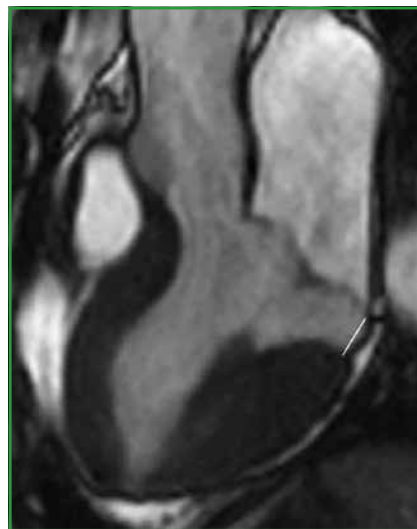


Fig. 1 : Mesure de la disjonction annulaire mitrale en IRM, depuis la jonction entre mur atriale et feuillet mitral postérieur jusqu'au sommet du segment inféro-latéro-basal [17].

disjonction annulaire et avec l'étendue de la fibrose. L'hypothèse proposée plaçait la disjonction annulaire au centre de la physiopathologie de la mort subite, en générant un mouvement d'enroulement systolique et une traction anormale sur la paroi ventriculaire gauche postérieure, notamment au niveau de la zone d'insertion du muscle papillaire postérieur, créant la fibrose pariétale et le substrat des arythmies ventriculaires. Cette hypothèse est cohérente avec la présence fréquente d'ondes T négatives dans les dérivations inférieures chez ces patients.

Enfin, une dernière étude multicentrique cas-témoins, en cours de publication, complète ces données. Ce dernier travail, mené en France et aux États-Unis, a inclus 42 patients ayant bénéficié de l'implantation d'un défibrillateur automatique en prévention secondaire d'une mort subite rythmique ressuscitée, présentant par ailleurs un PVM sans autre cardiopathie. Ces patients ont été comparés à un groupe contrôle apparié sur l'âge, le sexe, le degré d'insuffisance mitrale, la présence d'une fibrillation atriale et la fraction d'éjection ventriculaire gauche. L'âge moyen lors de la mort subite était de 44 ans, 70 % des patients étaient des femmes, tous avaient une fraction d'éjection normale et seuls 5 présentaient une IM modérée ou sévère, impliquant là encore que la majorité des patients victimes de mort subite appartenaient au groupe considéré en théorie comme à faible risque cardiovasculaire [13]. La comparaison des cas aux témoins a permis de mettre en évidence les différences suivantes :

- sur le plan clinique, un antécédent de syncope ou de lipothymie était significativement plus fréquent chez les cas ;
- sur le plan électrocardiographique, la fréquence et la complexité des extrasystoles ventriculaires étaient supérieures chez les cas, émanant en règle du muscle papillaire postérieur (aspect de retard droit axe gauche) avec un épisode de tachycardie ventriculaire non soutenue documentée chez 50 % des cas *versus* aucun des contrôles ;



Fig. 2: Aspect de maladie myxoïde sévère (PVM complexe) en coupe échographique long axe, associant prolapsus bivalvulaire mitral profond, épaissement des feuillets et disjonction annulaire.

– sur le plan échographique, le phénotype du PVM était plus marqué chez les cas avec un PVM plus profond, une fréquence supérieure de prolapsus bivalvulaire, d'épaississement des feuillets et de disjonction annulaire.

En analyse multivariée, trois variables apparaissaient indépendamment associées à l'antécédent de mort subite : une histoire personnelle de syncope, la charge en extrasystoles ventriculaires émanant du muscle papillaire postérieur et la présence d'une maladie myxoïde sévère définie par un prolapsus bivalvulaire profond, des feuillets mitraux épaissis et une disjonction annulaire (**fig. 2**). La combinaison de ces facteurs de risque pourrait identifier un petit sous-groupe de patients qui bien qu'appartenant par ailleurs au groupe défini comme à faible risque cardiovasculaire pourrait être à risque de mort subite.

■ Conclusion

La délicate question de l'association entre mort subite et PVM soulève celle de la grande hétérogénéité d'une maladie du tissu conjonctif valvulaire défini par des critères échographiques. Un même diagnostic échographique de PVM reflète mal en effet des différences phénotypiques, fonctionnelles, pronostiques et vraisemblablement génétiques considérables.

Une hypothèse physiopathologique préliminaire pourrait placer la maladie myxoïde sévère et notamment la

disjonction annulaire au centre du schéma, générant un stress mécanique sur le mur ventriculaire postérieur, responsable du développement d'une fibrose de remplacement notamment au niveau de la zone d'insertion du muscle papillaire postérieur, constituant le substrat des arythmies ventriculaires complexes. Dans cette hypothèse, la présence d'une IM sévère associée au PVM pourrait amplifier les phénomènes précédents à travers la surcharge volumique et surtout la majoration de la fibrose ventriculaire gauche.

Il reste capital de souligner à ce stade que cette tentative d'identification d'un sous-groupe à risque rythmique ventriculaire reste très imparfaite et devra être complétée de critères nouveaux, pour l'instant non identifiés. Il serait notamment faux de considérer tous les prolapsus complexes, dont la prévalence se situe vraisemblablement autour de 20 % de l'ensemble des PVM, comme à risque élevé de mort subite, alors que la plupart d'entre eux en seront vraisemblablement indemnes. De même, la prise en charge thérapeutique préventive des patients avec prolapsus considéré comme "arythmogène" n'est pas définie.

BIBLIOGRAPHIE

1. BARLOW JB, POCKOCK WA. The significance of late systolic murmurs and mid-late systolic clicks. *Md State Med J*, 1963;12:76-77.
2. SAVAGE DD, GARRISON RJ, DEVEREUX RB *et al.* Mitral valve prolapse in the general population. 1. Epidemiologic features: the Framingham Study. *Am Heart J*, 1983;106:571-576.
3. LEVINE RA, TRIULZI MO, HARRIGAN P *et al.* The relationship of mitral annular shape to the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation*, 1987;75:756-767.
4. FREED LA, LEVY D, LEVINE RA *et al.* Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*, 1999;341:1-7.
5. DÜREN DR, BECKER AE, DUNNING AJ. Long-term follow-up of idiopathic mitral valve prolapse in 300 patients: a prospective study. *J Am Coll Cardiol*, 1988;11:42-47.
6. KIM S, KURODA T, NISHINAGA M *et al.* Relationship between severity of mitral regurgitation and prognosis of mitral valve prolapse: echocardiographic follow-up study. *Am Heart J*, 1996;132:348-355.
7. BARNETT HJ, BOUGHNER DR, TAYLOR DW *et al.* Further evidence relating mitral-valve prolapse to cerebral ischemic events. *N Engl J Med*, 1980;302:139-144.
8. GILON D, BUONANNO FS, JOFFE MM *et al.* Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients. *N Engl J Med*, 1999;341:8-13.
9. JERESATY RM. Sudden death in the mitral valve prolapse-click syndrome. *Review. Am J Cardiol*, 1976;37:317-318.
10. NISHIMURA RA, MCGOON MD, SHUB C *et al.* Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. Long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med*, 1985;313:1305-1309.
11. OLSON LJ, SUBRAMANIAN R, ACKERMANN DM *et al.* Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin Proc*, 1987;62:22-34.
12. LING LH, ENRIQUEZ-SARANO M, SEWARD JB *et al.* Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *N Engl J Med*, 1996;335:1417-1423.
13. AVIERINOS JF, GERSH BJ, MELTON LJ *et al.* Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation*, 2002;106:1355-1361.
14. GRIGIONI F, ENRIQUEZ-SARANO M, LING LH *et al.* Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. *J Am Coll Cardiol*, 1999;34:2078-2085.
15. SRIRAM CS, SYED FF, FERGUSON ME *et al.* Malignant bileaflet mitral valve prolapse syndrome in patients with otherwise idiopathic out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62:222-230.
16. BASSO C, PERAZZOLO MARRA M, RIZZO S *et al.* Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Circulation*, 2015;132:556-566.
17. PERAZZOLO MARRA M, BASSO C, DE LAZZARI M *et al.* Morphofunctional Abnormalities of Mitral Annulus and Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e005030.

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