

réalités

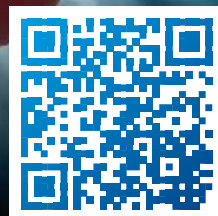
n° 338

CARDIOLOGIQUES

Le dossier :
Prolapsus valvulaire mitral

Le billet du mois de F. Diévert

**“Les 10 commandements” du guide
de l’EHRA sur l’utilisation des anticoagulants
oraux directs dans la fibrillation atriale**



COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure,
Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier,
Pr J.P. Broustet, Pr A. Casassoprana,
Pr J. Deanfield, Pr J.M. Gilgenkrantz,
Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon, Pr R. Grolleau,
Pr L. Guize, Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner,
Pr H. Kulbertus, Pr J. Lanfranchi,
Pr P. Lesbre, Pr S. Levy, Pr J.M. McKenna,
Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté, Pr A. Nitenberg,
Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier, Pr J. Puel,
Pr M. Safar, Pr K. Schwartz, Pr R.W. Serruys,
Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw,
Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarengo, Pr M.C. Aumont,
Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin,
Pr A. Benetos, Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher,
Pr J.J. Blanc, Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser,
Pr E. Bruckert, Pr B. Chamontin,
Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen, Pr S. Consoli,
Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert, Pr J. de Leiris,
Pr H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé,
Pr H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi,
Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier, Pr J. Garot,
Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert, Pr X. Girerd,
Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau,
Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche,
Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Iung,
Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche,
Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey,
Pr D. Loisan, Pr J. Machecourt,
Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier,
Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot,
Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi,
Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger,
Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy,
Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brebilla-Perrot, Dr J. Chapman,
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana,
Dr L. Fermont, Dr J.M. Foulst, Dr D. Himbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain,
Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen,
Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart,
Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massouire,
Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak,
Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Pazioud,
Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant,
Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé,
Dr L. Tafanelli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

DIRECTEUR DE LA RÉDACTION

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél.: 01 47 00 67 14, Fax: 01 47 00 69 99
E-mail: info@performances-medicales.com

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, J. Laurain

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

IMPRIMERIE

Impression: bialec
23, allée des Grands Pâquis
54180 Heillecourt
Commission Paritaire: 0122 T 81117
ISSN: 1145-1955
Dépôt légal: 3^e trimestre 2018

Sommaire

Juin-Septembre 2018

n° 338



BILLET DU MOIS

- 3 Aspirine en prévention primaire : trop, c'est trop!**
F. Diévert

LE DOSSIER

Prolapsus valvulaire mitral

- 11 Éditorial**
C. Tribouilloy
- 12 Pièges et quantification de l'insuffisance mitrale par prolapsus**
A. Altes, L. Appert, S. Maréchaux
- 20 Diagnostic du prolapsus valvulaire mitral: les pièges et formes atypiques**
T. Le Tourneau, C. Cuffe, N. Piriou, R. Capoulade
- 26 Prolapsus valvulaire mitral et mort subite ou la longue histoire inachevée d'une controverse**
J.-F. Avierinos, J. Hourdain
- 30 Faut-il opérer toutes les insuffisances mitrales sévères asymptomatiques par prolapsus?**
C. Tribouilloy, Y. Bohbot, Q. Delpierre, S. Talon, L. Roussel, D. Rusinaru

- 36 Prolapsus valvulaire mitral: présent et futur de la chirurgie conservatrice et des techniques percutanées**
D. Grinberg, J.-F. Obadia

- 40 En pratique, on retiendra**

REVUES GÉNÉRALES

- 42 "Les 10 commandements" du guide de l'European Heart Rhythm Association sur l'utilisation des anticoagulants oraux directs dans la fibrillation atriale**
F. Delahaye

Un bulletin d'abonnement est en page 25.

Image de couverture: ©Liya Graphics/shutterstock.com

■ Billet du mois

Aspirine en prévention primaire : trop, c'est trop !

Trois études pour mettre fin à 40 ans d'errance au pays des croyances

“Un homme à préjugés est un homme armé de vieilles opinions
qu'il oppose sans examen à des vérités nouvelles”.

~ Étienne de Jouy, *Le Dictionnaire des gens du grand monde*, 1818.



F. DIÉVERT
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Lors des sessions scientifiques 2018 de la Société européenne de cardiologie, les résultats de deux essais thérapeutiques contrôlés évaluant l'aspirine en prévention cardiovasculaire (CV) primaire ont été présentés : les études ARRIVE et ASCEND. Ces deux essais confirment que l'aspirine n'a pas de place en prévention CV primaire, y compris chez le diabétique. Plus encore, quelques jours plus tard, dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM), les résultats de l'étude ASPREE évaluant l'aspirine en prévention primaire chez les patients âgés de plus de 70 ans ont fait l'objet de trois publications qui devraient enfin sonner le glas d'une utopie. Première publication, l'aspirine ne retarde pas la survenue d'un handicap chez les sujets âgés ; deuxième publication : l'aspirine ne diminue pas le risque d'événements CV mais augmente significativement le risque d'hémorragies graves, et, cerise sur le gâteau, troisième publication, l'aspirine augmente significativement la mortalité totale et notamment la mortalité par cancer.

Pourtant, malgré une absence de bénéfice global dans l'étude ARRIVE, la première conclusion utilisée par son investigateur principal dans sa diapositive de synthèse a été la suivante : “*Bien qu'aucune réduction globale n'a été observée concernant le critère primaire comprenant plusieurs critères, les résultats de l'étude ARRIVE sont concordants avec ceux de plusieurs autres études tendant à montrer que l'aspirine est capable de diminuer le risque de premier infarctus du myocarde non fatal sans modifier le risque global d'AVC.*” Comprenez qui pourra cette circonvolution langagière, mais il en est ainsi sur le sujet depuis près de 30 ans maintenant, malgré l'absence de bénéfice global, les thuriféraires de l'aspirine continuent à mettre en avant ses bénéfices potentiels. De fait, comme pour plusieurs des études concernant l'aspirine en prévention primaire, la seule conclusion simple à retenir de l'étude ARRIVE devrait être : “*En prévention CV primaire, il n'y a pas eu de modification significative des événements du critère primaire (décès CV, IDM et AVC) avec l'aspirine et il y a une augmentation significative du risque hémorragique.*”

L'exemple de la conclusion apportée par son auteur à l'étude ARRIVE illustre le fait que, depuis 1989, il semble que l'on n'a pas arrêté de “tordre le cou” aux données pour

■ Billet du mois

inciter à prescrire de l'aspirine en prévention primaire. Mais si jusqu'à 2018, il n'avait jamais été mis en évidence de modification significative de la mortalité totale avec l'aspirine en prévention primaire indiquant que le rapport bénéfice/risque de ce traitement était neutre, un tel effet vient pourtant d'être obtenu avec l'étude ASPREE... mais pas dans le sens attendu.

L'objet de ce billet est de rappeler plusieurs des égarements sur le sujet pour rappeler qu'actuellement, l'aspirine n'a pas de place validée en prévention CV primaire. Son ton polémique ne doit pas conduire à penser que son auteur critique les hypothèses et les méthodes scientifiques, il souhaite seulement critiquer les interprétations et extrapolations faites de théories et d'études qui ne sont "qu'indicatives".

■ Préambule

1. L'évaluation de l'effet clinique réel et global d'un traitement

La décision de traiter un patient d'une certaine façon plutôt qu'une autre résulte du degré de croyance qu'a le médecin sur le bienfait de son choix thérapeutique. Cette croyance peut être plus ou moins grande. Elle peut être fondée sur divers arguments : un raisonnement physiopathologique, l'avis des confrères, le respect des recommandations, l'effet clinique constaté lorsque le traitement est prescrit au patient qui, s'il est favorable, n'est pas attribué spontanément à l'évolution de la maladie mais au traitement, confortant la croyance...

Or, le raisonnement physiopathologique est souvent pris en défaut, et ce, de par sa nature, car il ne peut prendre en compte un ensemble de données faisant que l'effet d'un traitement est peu prédictible face au modèle complexe qu'est le corps humain. L'expérience clinique est aussi prise en défaut par plusieurs éléments parasitant l'appréciation de

l'effet spécifique d'un traitement : l'évolution naturelle de la maladie et/ou des symptômes, l'effet patient, l'effet médecin et l'effet placebo. L'avis des confrères et les recommandations ne sont pas la science, qui est une méthode fournissant des faits, ce n'en sont que des interprétations normatives.

Il est donc nécessaire pour connaître l'effet réel d'un traitement d'adopter une méthode scientifique permettant d'éliminer les effets parasites associés à la prescription d'un traitement et c'est le principe des essais thérapeutiques contrôlés. Et en la matière, rappelons que seul son résultat global compte, toutes les analyses complémentaires de sous-critères et de sous-groupes ne doivent être considérées que comme indicatives d'un effet possible et donc uniquement comme génératrices d'hypothèses.

Un essai thérapeutique contrôlé est donc une méthode scientifique, c'est-à-dire un moyen d'évaluer la valeur d'une hypothèse, mais son résultat global peut aussi ne pas être fiable, c'est-à-dire ne pas affirmer ce qu'est l'effet réel du traitement. Ainsi, dire, par convention, qu'un résultat est significatif quand la valeur de p est inférieure à 0,05 (ou 5 %) signifie qu'un résultat significatif a quand même 5 % de probabilité de ne pas être conforme à la réalité. Le résultat d'un essai thérapeutique n'affirme pas qu'un traitement est efficace, il diminue l'incertitude concernant la connaissance de son effet réel et ce résultat doit cependant être à considérer comme devant s'appliquer à un patient individuel qui, sur le plan scientifique, n'est qu'un patient moyen d'une cohorte ayant certaines caractéristiques.

La science n'est qu'une méthode permettant d'évaluer la valeur d'une hypothèse et les résultats qu'elle fournit doivent contribuer à influencer la croyance préalable que l'on a dans la valeur d'une hypothèse : c'est le principe d'une analyse bayésienne. Si une méthode scienti-

fique ne valide pas avec un certain degré de fiabilité l'hypothèse évaluée, un être doué de raison doit théoriquement diminuer le niveau de croyance dans cette hypothèse. Or, la raison est souvent prise en défaut par les biais cognitifs comme le biais de confirmation d'hypothèse par exemple, ce qui va conduire certains à trouver une explication lorsqu'une hypothèse n'est pas démontrée afin de continuer à croire et faire croire en la valeur de celle-ci. C'est typiquement le cas de l'aspirine en prévention primaire. Et nous allons le voir.

2. Les trois études d'août-septembre 2018

Les trois études parues et dont l'objectif était d'évaluer l'apport clinique de l'aspirine en prévention CV primaire ont chacune une certaine puissance, du fait tout à la fois des tailles des populations enrôlées, du nombre des événements évalués et des durées de suivi.

>>> Dans l'étude ARRIVE, ce sont 12 546 patients qui ont été suivis en moyenne 5 ans, durée pendant laquelle sont survenus un premier événement du critère primaire chez 550 patients ainsi que 109 hémorragies digestives ou intracrâniennes et 321 décès. Cette étude avait comme objectif principal d'enrôler des patients à risque CV élevé. Le résultat de l'étude est simple : il n'y a pas de modification significative des événements CV (HR : 0,96 ; IC 95 % : 0,81-1,13 ; $p = 0,60$) mais il y a une augmentation significative des hémorragies (HR : 2,11 ; IC 95 % : 1,36-3,28 ; $p = 0,0007$), sans modification significative de la mortalité totale (HR : 1,10 ; IC 95 % : 0,84-1,45 ; $p = 0,4796$).

>>> Dans l'étude ASCEND, ce sont 15 480 patients qui ont été suivis en moyenne 7,4 ans, durée pendant laquelle sont survenus un premier événement du critère primaire chez 1 401 patients ainsi que 559 hémorragies majeures, 1 784 cancers et 1 540 décès. Cette étude avait comme objectif principal d'enrôler

exclusivement des patients diabétiques. Son résultat est simple aussi : il y a une réduction significative des événements CV (658 soit 8,5 % vs 743 soit 9,6 % ; RR : 0,88 ; IC 95 % : 0,79-0,97 ; $p = 0,01$) et une augmentation significative des hémorragies majeures (314 soit 4,1 % vs 245 soit 3,2 % ; RR : 1,29 ; IC 95 % : 1,09-1,52 ; $p = 0,003$) sans modification significative de la mortalité totale (RR : 0,94 ; IC 95 % : 0,85-1,04). En faisant la somme des événements CV et des hémorragies majeures, il y a donc eu 972 événements dans le groupe sous aspirine et 988 dans le groupe placebo, et il n'y a donc pas de bénéfice clinique net, ce qui peut aussi être exprimé comme suit : la diminution absolue de 1,1 % des événements CV sous aspirine est contrebalancée par une augmentation absolue de 0,9 % des hémorragies majeures.

>>> Dans l'étude ASPREE, ce sont 19 114 patients qui ont été suivis en moyenne 4,7 ans, durée pendant laquelle sont survenus 922 événements CV, 626 hémorragies majeures et 1 052 décès dont 522 par cancer. L'objectif de cette étude était d'enrôler des patients vivant en collectivité, âgés d'au moins 70 ans, voire de plus de 65 ans dans certains pays. Le résultat de l'étude est là encore simple : il n'y a pas de réduction significative des événements CV (HR : 0,95 ; IC 95 % : 0,83-1,08), il y a une augmentation significative des hémorragies majeures (HR : 1,38 IC 95 % : 1,18-1,62 ; $p < 0,001$) et il y a une augmentation significative de la mortalité totale (HR : 1,14 ; IC 95 % : 1,01-1,29), notamment de la mortalité par cancer (HR : 1,31 ; IC 95 % : 1,10-1,59).

Ces trois études complètent la somme de données dont nous disposons sur l'aspirine et dont la synthèse ne permettrait déjà pas d'envisager de façon claire et pragmatique une utilisation de l'aspirine en prévention CV primaire. Cependant, malgré cette conclusion simple, renforcée par les résultats de ces trois nouvelles études, que d'hypothèses et de modèles n'a-t-on pas

élaborés pour promouvoir l'utilisation de l'aspirine en prévention CV primaire dans de nombreuses recommandations, à l'exception toutefois des recommandations de la Société européenne de cardiologie qui, depuis 2016, indiquent que l'aspirine ne doit pas être utilisée en prévention CV primaire (III, B) du fait d'un excès de risque hémorragique. Dans les lignes qui suivent nous allons présenter quelques-uns des modèles, théories et hypothèses sur lesquels était censée reposer une prescription d'aspirine en prévention primaire.

Il faut identifier les patients à haut risque ischémique car ce sont ceux qui tirent bénéfice de l'aspirine

Au terme de plusieurs analyses complémentaires d'essais thérapeutiques divers évaluant l'aspirine en prévention CV primaire, il a été convenu que le rapport bénéfice/risque de l'aspirine était modeste voire nul, la diminution du risque ischémique pouvant être contrebalancée par l'augmentation du risque hémorragique. Mais, pas de problème, les thuriféraires de l'aspirine ont la réponse à cette déconvenue : il suffit de ne proposer l'aspirine qu'aux patients à fort risque ischémique, et éventuellement à faible risque hémorragique. Mais ne nous leurrions pas, ce modèle n'est que théorique et non démontré, voire loin de là, et quelques exemples vont le démontrer.

1. L'aspirine doit être proposée lorsque le risque CV est élevé

Les résultats de l'étude WHS (*Women's Health Study*) ont été publiés en 2005 et elle avait inclus 39 876 femmes randomisées pour recevoir soit de l'aspirine, soit du placebo avec un suivi moyen de 10 ans. La conclusion, telle qu'elle est écrite dans la publication du NEJM, est la suivante : “ Dans ce grand essai de prévention primaire chez des femmes, l'aspirine réduit le risque d'AVC sans

modifier le risque d'infarctus du myocarde ou de décès cardiovasculaire, conduisant à un effet non significatif eu égard au critère primaire. ” On notera encore une fois la circonvolution langagière, même dans le NEJM, qui consiste à mettre en premier un résultat sur un critère secondaire et en en faisant un effet significatif, alors que l'effet sur le critère primaire, non significatif, est relégué en fin de phrase. Une bonne expression des résultats aurait pu être “ *en prévention primaire chez la femme, l'aspirine ne réduit pas significativement le risque de décès CV, d'IDM et d'AVC* ”, phrase à laquelle il aurait pu éventuellement être ajouté : “ *des analyses exploratoires complémentaires suggèrent que l'aspirine diminue le risque d'AVC, mais augmente le risque d'IDM chez les fumeuses.* ”

Cependant, cette étude a servi pour certains à conforter le modèle conduisant à recommander de prescrire l'aspirine chez les patients à plus haut risque CV car il y avait un effet jugé “ significatif ” du traitement chez les femmes de plus de 65 ans incluses dans cet essai.

Or, une autre analyse pouvait aussi être faite de cet essai : plus le risque CV est élevé, moins le bénéfice potentiel de l'aspirine paraît possible et l'aspirine pourrait augmenter le risque d'événements CV chez certaines femmes. Pour mémoire, au terme de l'essai, et alors que 999 événements du critère primaire ont été comptabilisés (décès CV, IDM, AVC), il n'y pas eu de différence significative d'incidence de ces événements entre les groupes (RR : 0,91 ; IC 95 % : 0,80-1,03 ; $p = 0,13$), l'étude est donc comme il est communément dit “ négative ”. Ce qui n'a pas empêché qu'un message soit fourni en conclusion de la présentation de l'étude et relayé dans de nombreux supports : “ *L'aspirine réduit le risque d'AVC chez les femmes et l'aspirine est bénéfique chez les femmes de plus de 65 ans.* ” La première conclusion est celle résultant d'une analyse de 12 critères secondaires différents et la seconde résulte

Billet du mois

de l'analyse de 21 sous-groupes dans lesquels ont été évalués 4 critères différents (soit un résultat obtenu au terme de 84 sous-analyses) : autant dire qu'en analysant autant de critères secondaires et de sous-groupes on est quasiment assuré d'en trouver au moins un dans lequel il sera enregistré un effet bénéfique "significatif" et au moins un dans lequel il sera enregistré un effet néfaste "significatif" et c'est ainsi, par exemple, qu'il pourrait aussi être conclu que l'aspirine augmente le risque d'infarctus du myocarde chez les femmes fumeuses (RR: 1,50; IC 95 % : 1,06-2,13; $p = 0,02$). En parallèle, si les auteurs de l'étude avaient évalué l'effet de l'aspirine sur les événements CV dans 21 sous-groupes, ils n'avaient toutefois pas évalué le risque hémorragique dans ces divers sous-groupes, rendant leur analyse de faible portée clinique outre le fait d'être de très faible portée probante.

Mais l'élément le plus troublant et paradoxal ayant conduit à utiliser cette étude pour justifier la prescription de l'aspirine chez les patients à risque CV le plus élevé est contenu dans l'analyse en sous-groupe citée et ayant évalué le risque relatif d'événements CV majeurs chez les patientes en fonction de leur risque CV absolu tel qu'évalué par la grille de Framingham. Dans cette analyse, si le risque d'événements CV à 10 ans est inférieur à 5 %, le risque relatif d'événements CV sous aspirine est de 0,86 (IC 95 % : 0,69-1,07), si le risque absolu est compris entre 5 et 9,9 %, le risque relatif est alors de 0,96 (IC 95 % : 0,74-1,27) et si le risque absolu est au moins égal à 10 %, le risque relatif d'événements CV est alors de 1,06 (IC 95 % : 0,74-1,52). En d'autres termes, cette analyse suggère que le bénéfice potentiel de l'aspirine pourrait être d'autant moins net que le risque absolu augmente, voire que l'aspirine pourrait avoir un effet néfaste en cas de risque CV absolu élevé.

2. Un modèle de continuum douteux

Pour justifier la prescription d'aspirine en cas de haut risque CV, notamment

dans les recommandations produites en Amérique du Nord, il a souvent été utilisé un modèle théorique reposant sur plusieurs approximations et des éléments purement hypothétiques.

>>> La première approximation est représentée dans la **figure 1** : elle suppose qu'il existe un *continuum* du risque depuis le faible risque en prévention primaire jusqu'à la prévention secondaire, c'est-à-dire qu'il existe une seule maladie à différents stades allant du patient sans maladie jusqu'au patient malade. Ce *continuum* n'est pas démontré et reste une donnée intuitive car purement conceptuelle. Pour tracer une droite indiquant une augmentation progressive du risque et, corrélativement, du bénéfice de l'aspirine, les auteurs relient des études de prévention primaire à celles de prévention secondaire en fonction du risque d'IDM ou de décès coronariens en abscisse et du nombre d'événements prévenus pour 1 000 patients traités en ordonnée. La droite étant construite à partir des données obtenues dans les essais cliniques symbolisés par leurs initiales dans la figure. On remarquera alors que les études PHS, HOT et PPP sont relativement regroupées en bas à gauche, puis que la droite passe entre

deux études ayant un niveau de risque d'IDM et de décès coronaire très proche (les études TPT et BDT) mais un effet en matière d'événements prévenus très éloigné, ce qui devrait conduire à reconsidérer le modèle. Mais, pour construire la droite, l'astuce est d'incorporer à la figure des études de prévention secondaire qui, elles, sont toutes groupées dans le haut et à la droite de la figure.

>>> La deuxième approximation est assez surprenante : si le modèle suppose qu'il y a un *continuum* du risque CV et donc du bénéfice CV potentiel du traitement, il suppose surtout que le risque hémorragique induit par le traitement serait stable tout au long de ce *continuum* (le risque hémorragique est représenté par la droite horizontale partant du 12 des ordonnées) mais cela a l'avantage souhaité de "montrer" (à défaut de démontrer) que plus le risque CV est élevé, plus le bénéfice CV grandit et finit par dépasser le risque hémorragique induit puisque celui-ci est stable.

À partir de cette construction, les auteurs peuvent donc conclure (cf. les recommandations nord-américaines de 2002) [1] que, quel que soit le risque CV absolu de base, l'aspirine induit 0 à

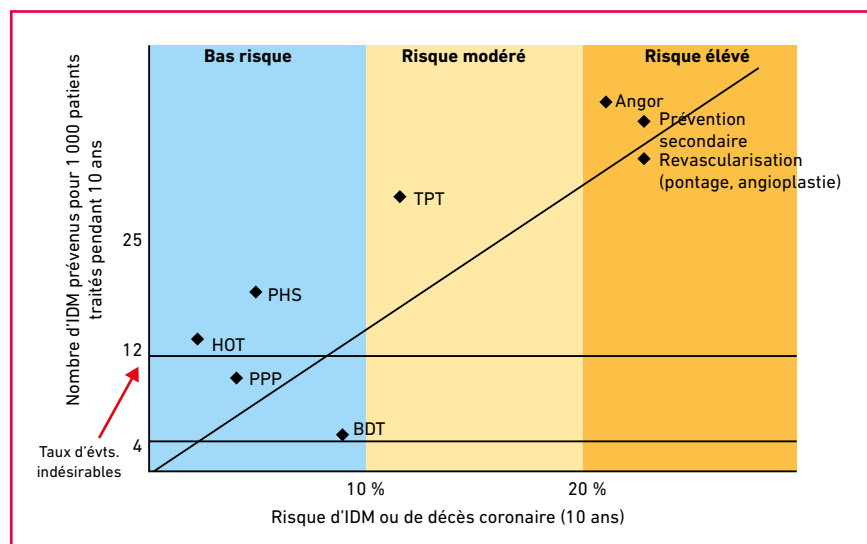


Fig. 1 : Le *continuum* de la maladie coronaire. L'aspirine devrait être indiquée chez tous les patients pour lesquels le bénéfice dépasse le risque.

2 AVC hémorragiques et 2 à 4 hémorragies gastro-intestinales majeures (soit 2 à 6 événements indésirables graves), mais prévient 1 à 4 événements coronariens si le risque CV absolu est de 2 % à 10 ans (rapport bénéfice/risque non favorable), prévient 4 à 12 événements coronariens si le risque CV absolu est de 6 % à 10 ans (rapport bénéfice/risque à l'équilibre) et prévient 6 à 20 événements coronariens si le risque CV absolu est de 10 % à 10 ans (rapport bénéfice/risque favorable). Il serait donc globalement bénéfique de traiter par aspirine les patients dont le risque CV absolu atteint 10 % à 10 ans.

On aura compris qu'il s'agit d'une construction plus scientifique que scientifique. Qui, d'ailleurs, n'est pas sans poser problème en pratique, car comment identifier les patients à haut risque ? Et c'est à cet écueil qu'ont été confrontés les auteurs de l'étude ARRIVE.

3. Le problème clinique posé par l'étude ARRIVE

Lorsqu'ils présentaient dans des congrès les raisons ayant conduit à débiter l'étude ARRIVE, ses auteurs précisait qu'ils avaient comme ambition d'inclure des patients à risque CV élevé (**fig. 2**) pour démontrer que le rapport bénéfice/risque de l'aspirine est favorable dans cette situation clinique. Ils ont donc proposé des critères d'inclusion (notamment en matière d'âge et de facteurs de risque) supposés garantir que la population incluse est à haut risque CV.

Hélas, malgré ce choix volontaire, aucun bénéfice clinique n'a été démontré et une des premières raisons invoquées par les auteurs pour expliquer ce résultat non conforme a été que le risque de la population incluse n'était finalement pas très élevé puisque n'est survenu qu'un tiers des événements envisagés.

Acceptons cette explication pour ce qu'elle vaut, mais complétons-la par cette notion simple : si des méthodologistes, des chercheurs cliniciens et des

statisticiens mettent au point un protocole d'étude pour inclure spécifiquement des patients à haut risque CV et que, finalement, les patients inclus ne sont pas à haut risque CV, comment peut-on demander à de simples cliniciens de proposer l'aspirine aux patients à plus haut risque CV alors que des experts ne savent même pas identifier ces patients ?

Mais il y a encore plus troublant, et ce, relativement au modèle proposant de traiter les patients à plus haut risque CV : c'est une analyse complémentaire faite à partir de l'étude ASCEND. Dans cette analyse, les auteurs ont évalué le nombre absolu d'événements hémorragiques induits par l'aspirine et le nombre absolu d'événements ischémiques évités en

fonction du niveau de risque CV absolu des patients répartis en 3 sous-groupes : patients à bas risque absolu (inférieur à 5 %), à risque intermédiaire (entre 5 et 10 %) et à risque élevé (supérieur à 10 %). Et que constate-t-on (**fig. 3**) ?

D'abord que le risque hémorragique absolu augmente proportionnellement au risque ischémique absolu. Ensuite que, si un bénéfice clinique net peut être envisagé, c'est plutôt chez les patients à faible risque CV absolu qu'il semble se manifester puisqu'alors l'aspirine prévient 6 (± 4) événements ischémiques majeurs mais induits 3 (± 3) événements hémorragiques majeurs, alors que chez les patients à très haut risque ischémique, la réduction absolue du risque

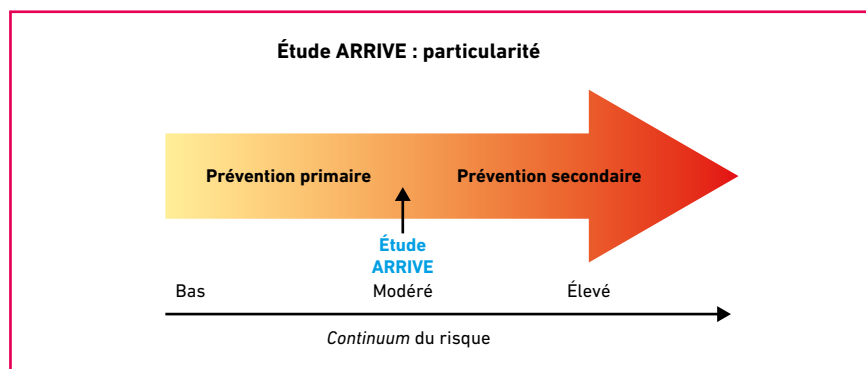


Fig. 2 : Lors de la présentation des raisons de débiter l'étude ARRIVE, ses auteurs précisait avec cette image qu'ils souhaitent évaluer l'aspirine chez les patients ayant le risque CV le plus élevé parmi les patients en prévention CV primaire.

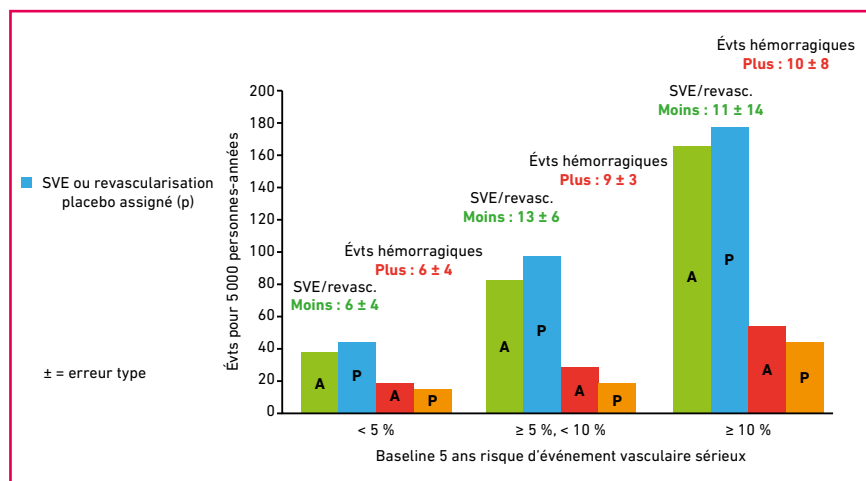


Fig. 3 : Étude ASCEND : faut-il traiter les bas risques ?

I Billet du mois

d'événements ischémiques (11 ± 14) semble être exactement contrebalancée par l'augmentation absolue du risque hémorragique induite (10 ± 8).

Le modèle théorique indiquant qu'il faut prescrire de l'aspirine aux patients à plus haut risque ischémique semble donc complètement erroné et néglige un élément fondamental : en admettant que l'augmentation relative du risque hémorragique soit constante (par exemple, un risque augmenté de 30 %), si le risque absolu d'hémorragie augmente corrélativement au risque absolu ischémique, le risque absolu d'hémorragie induite augmentera d'autant plus, déplaçant vers des valeurs absolues plus élevées les taux d'événements sans aucunement modifier, voire en inversant, le rapport bénéfice/risque.

L'aspirine n'est pas efficace chez les diabétiques car ils ont une résistance à l'aspirine et il faut donc utiliser de fortes doses chez ces patients pour être efficace

Dans de nombreuses recommandations, dont les recommandations françaises pour la prise en charge du diabète, l'aspirine est proposée en prévention CV primaire chez les diabétiques s'ils sont à risque CV élevé. Selon les recommandations de divers pays et/ou sociétés savantes, les critères du risque CV élevé du diabétique ne sont toutefois pas les mêmes. Peu importe, en France, les médecins reçoivent une rémunération spécifique (la ROSP) des Caisses d'assurance maladie lorsqu'ils prescrivent de l'aspirine en prévention CV primaire aux diabétiques à risque alors qu'il n'y a absolument aucune preuve du bénéfice d'un tel traitement et, plus encore, aucune preuve que ce traitement n'est pas délétère chez les diabétiques. Les deux recommandations françaises de prise en charge des diabétiques – celle de 1999 et celle de 2006 – s'appuient d'ailleurs sur des données indirectes, partielles et tronquées pour soutenir le

bien-fondé de la prescription d'aspirine chez le diabétique.

En parallèle, en 2002, une méta-analyse de référence avait montré que l'aspirine n'avait aucun effet clinique bénéfique chez le diabétique mais cette étude n'a pas été prise en compte dans les recommandations françaises. Deux méta-analyses parues respectivement en 2009 et 2011 arrivaient à une même conclusion par des voies différentes : le rapport bénéfice/risque de l'aspirine en prévention primaire chez le diabétique ne peut pas être défini avec précision. Dans la première, ayant inclus 10 117 patients, il n'y avait aucun effet bénéfique de l'aspirine en prévention des événements CV majeurs, dans la seconde, ayant inclus 11 618 patients, il y avait un effet bénéfique modeste (de l'ordre de 10 à 15 % de réduction relative du risque) mais avec une augmentation du risque d'hémorragies majeures (risque multiplié par 2 à 3) sans réduction de mortalité totale.

Pour les médecins ou chercheurs ayant pris acte d'une possible inefficacité de l'aspirine chez les diabétiques, une explication a été mise en avant : les diabétiques ont une résistance à l'aspirine qui est liée à plusieurs mécanismes [2] dont l'un pourrait être un renouvellement de plaquettes plus rapide que chez les non-diabétiques. De ce fait, pour être efficace, il faudrait soit utiliser des doses plus élevées que les 100 mg quotidiens proposés, soit proposer l'aspirine en plusieurs prises par jour, et aussi à dose plus élevée.

Est arrivée ensuite l'étude ASCEND. Son avantage est d'avoir inclus plus de patients que l'ensemble des sous-groupes de patients diabétiques jusqu'alors inclus dans les essais ayant évalué l'aspirine contre placebo.

Et le résultat de l'étude ASCEND apporte enfin une réponse qui remet en place plusieurs conjectures :

– l'aspirine est bien efficace à réduire le risque d'événements CV majeurs chez le patient diabétique et même à faible dose :

donc nul besoin d'augmenter la dose ou de proposer plusieurs prises par jour ;

– l'aspirine est tellement efficace qu'elle augmente significativement le risque hémorragique : proposer de l'aspirine sur la croyance en un bénéfice exclusif sans prendre en compte le risque hémorragique induit rend compte de la faiblesse des recommandations sur le sujet ;

– de ce fait la balance bénéfice/risque est nulle chez les diabétiques et n'est donc pas en faveur d'une prescription d'aspirine en prévention primaire.

Ces éléments conduisent à modifier les conjectures préalables à l'étude ASCEND :

– il est maintenant possible qu'augmenter la dose d'aspirine chez les diabétiques ne majore pas le bénéfice CV mais augmente le risque hémorragique et donc conduise à la rendre délétère ;

– il est tout aussi possible qu'augmenter la dose d'aspirine chez les diabétiques majore le bénéfice CV mais augmente aussi, et au prorata, le risque hémorragique et donc, finalement, ne modifie pas le rapport bénéfice/risque : encore moins d'événements ischémiques peut-être, mais encore plus d'événements hémorragiques ;

– il est possible que le fait de proposer l'aspirine uniquement chez les diabétiques à plus haut risque CV (en supposant toutefois que l'on sache les identifier, cf. étude ARRIVE) ne modifie pas la balance bénéfice/risque de l'aspirine, puisque les marqueurs de risque ischémique sont aussi des marqueurs de risque hémorragique accru.

Il est donc raisonnable de ne pas proposer d'aspirine en prévention CV primaire chez les patients diabétiques, quelle que soit la dose proposée, quel que soit le niveau de risque CV de ces patients.

Il est peu probable que les résultats de l'étude en cours ACCEP-D, conduite elle aussi chez des diabétiques, modifient ces conclusions car :

– l'étude est conduite en ouvert et non en double aveugle ;

– sa puissance sera nettement plus faible que celle de l'étude ASCEND puisqu'elle prévoit d'inclure 5 170 patients et d'être arrêtée lorsque 550 événements seront survenus.

L'aspirine prévient les cancers digestifs

Cela fait une dizaine d'années, à partir de données expérimentales et théoriques [3] et d'études de registre mais surtout depuis 2012 et la parution d'une méta-analyse dans le *Lancet*, avec comme premier auteur Peter Rothwell, qu'il est envisagé que l'aspirine pourrait réduire l'incidence des cancers et notamment des cancers digestifs, des cancers urologiques (en particulier de la prostate), voire du cancer du sein. Attention, dans les modèles envisagés il s'agirait d'un effet spécifique de prévention dû au mécanisme d'action de la molécule et non pas de la révélation plus précoce d'un cancer par une hémorragie induite. La réduction spécifique du risque de cancer n'apparaîtrait qu'après au moins 3 ans de traitement. Une autre méta-analyse de Peter Rothwell parue aussi dans le *Lancet* en 2012 indiquait même que l'aspirine préviendrait la survenue de métastases dans certains cancers.

En 2011, paraissait par ailleurs un essai thérapeutique contrôlé, toujours dans le *Lancet*, ayant évalué contre placebo si une dose de 600 mg par jour d'aspirine pouvait prévenir le cancer colique chez des sujets génétiquement prédisposés à avoir un tel cancer. Cette étude a inclus 861 patients suivis 55,7 mois et la conclusion telle qu'elle est écrite dans le *Lancet*, est la suivante : "600 mg par jour d'aspirine pendant une moyenne de 25 mois réduit substantiellement l'incidence des cancers après 55,7 mois chez les porteurs d'une susceptibilité génétique au cancer colorectal." Pourtant, quelques lignes plus haut, au chapitre "Résultats", il était écrit : "Après un suivi moyen de 55,7 mois, 48 patients ont développé 53 cancers colorectaux

primitifs, 18 chez les 427 patients ayant reçu l'aspirine et 30 chez les 434 patients sous placebo... (HR : 0,63 ; IC 95 % : 0,35-1,13 ; $p = 0,12$). Ou comment un résultat non significatif dans les faits l'est devenu dans la conclusion... Encore un des effets paradoxaux de l'aspirine.

Et puis arrive l'étude ASCEND qui a spécifiquement et prospectivement évalué l'incidence des cancers, notamment digestifs, survenant après la 3^e année de l'étude et jusqu'à la fin de celle-ci : et là, aucune réduction de l'incidence des cancers tant digestifs que d'autre nature n'est constatée, et ce avec 897 cancers survenus sous aspirine et 887 sous placebo.

Et pire encore, arrive l'étude ASPREE, et là, chez les 19 114 sujets âgés ayant totalisé 522 décès imputables à des cancers, sous aspirine et par rapport au placebo, la mortalité par cancer est augmentée significativement de 31 % (HR : 1,31 ; IC 95 % : 1,10-1,56).

Encore des modèles, des théories qui tombent, et plus encore, une autre incitation à la prescription d'aspirine qui s'effondre puisqu'il était arrivé que l'on entende que "si l'aspirine a un effet cardiovasculaire neutre, au moins elle prévient le cancer"...

Si les résultats des études avec l'aspirine ont parfois été négatifs, c'est parce que la dose n'a pas été adaptée au poids des patients

Il s'agit, ou plutôt, il s'agissait de la dernière pseudo-révolution conceptuelle concernant l'évaluation de l'aspirine en prévention primaire. Peter Rothwell, encore lui, a en effet publié le 4 août 2018, à nouveau dans le *Lancet*, à nouveau une méta-analyse d'essais thérapeutiques, d'allure encore très rigoureuse, qui cette fois a conduit à montrer que l'aspirine diminue le risque d'événements CV chez les patients de moins de 70 kg de poids corporel mais n'a pas d'effet chez ceux de

plus de 70 kg. Aussitôt, les commentaires ont fusé sur les divers sites médicaux, on tenait enfin l'explication de l'apparente divergence de résultats des essais thérapeutiques : dans les essais, la dose d'aspirine n'avait pas été adaptée au poids des patients conduisant à envisager que les essais montrant une potentialité de bénéfice avaient dû enrôler des patients plus maigres et que ceux sans bénéfice apparent avaient dû enrôler majoritairement des patients de poids supérieur à 70 kg, comme cela est plus souvent le cas chez les hommes et chez les diabétiques. Il fallait donc ajuster la dose d'aspirine au poids des patients, et donc utiliser des doses plus élevées chez les patients de plus de 70 kg. Mais petit problème, si au-delà de 70 kg, cette méta-analyse montrait qu'il n'y avait pas de bénéfice CV, elle montrait cependant que l'aspirine augmente le risque hémorragique chez les patients de plus de 70 kg. Et donc, postuler qu'une dose plus élevée puisse être bénéfique reste une hypothèse, si une diminution des événements CV peut apparaître, il est aussi fort probable qu'une dose plus élevée majeure d'avantage encore le risque hémorragique.

Enfin, pour une fois, l'hypothèse aura fait long feu, car moins d'un mois plus tard, patatras, dans l'étude ARRIVE, pas de différence d'effet clinique en fonction de l'indice de masse corporelle, et pis encore, dans l'étude ASCEND, le résultat est exactement l'inverse de celui observé dans la méta-analyse, tendance à l'augmentation des événements CV chez les patients de moins de 70 kg (RR : 1,17 ; IC 95 % : 0,90-1,52) et diminution "significative" des événements CV chez les patients d'au moins 70 kg (RR : 0,83 ; IC 95 % : 0,75-0,92) ! Enfin, dernier clou dans le cercueil de cette hypothèse, si l'on peut dire, dans l'étude ASPREE, chez les patients ayant un IMC supérieur à 30, il y a une augmentation "significative" de la mortalité totale (HR : 1,38 ; IC 95 % : 1,08-1,33) alors que la tendance à l'augmentation de mortalité totale n'est pas significative chez les patients ayant un IMC à moins de 30.

Billet du mois

■ En conclusion

La croyance dans les bienfaits de l'aspirine en prévention CV primaire provient d'une intuition reposant sur le modèle athérombotique : elle est donc fondée sur un rationnel mécanistique fortement prégnant. Surtout, elle repose sur la médiatisation large en 1989 d'un résultat pourtant non probant, celui de l'étude *Physician Health Study*. Cette étude conduite chez 22 071 hommes, professionnels de santé, afin d'évaluer l'aspirine contre placebo, a été arrêtée avant son terme lorsqu'il a été constaté une réduction significative des infarctus du myocarde et il a alors été clamé dans la presse grand public que l'aspirine diminue le risque d'infarctus du myocarde chez les patients n'ayant jamais eu d'infarctus du myocarde. Mais, plusieurs éléments auraient dû conduire à modérer l'enthousiasme suscité par ce résultat sans aucune valeur probante du bénéfice de l'aspirine en prévention CV primaire :

- les infarctus ne constituaient pas le critère primaire de l'étude (déjà...) et l'étude a donc été arrêtée prématurément du fait d'un résultat "significatif" sur un critère secondaire ;
- le risque d'AVC avait tendance à augmenter sous aspirine ;
- il n'y avait pas d'effet significatif de l'aspirine sur le critère primaire (la mortalité CV) ni sur la mortalité totale ;

– si le risque hémorragique était différemment apprécié par rapport à aujourd'hui, il était possible de calculer avec les données publiées que, pour 100 infarctus évités, il y avait alors eu 118 mélénas induits... L'histoire de l'évaluation de l'aspirine partait d'un mauvais pied.

Et 30 ans plus tard, au terme de trois nouvelles importantes études ayant évalué l'aspirine en prévention CV primaire, trois conclusions sont possibles :

- d'après l'étude ARRIVE, l'aspirine ne prévient pas les événements CV majeurs mais augmente significativement les hémorragies majeures sans influencer la mortalité totale ;
- d'après l'étude ASCEND, l'aspirine prévient les événements CV majeurs chez les diabétiques mais ce bénéfice est strictement compensé par une augmentation des hémorragies majeures, sans bénéfice clinique net, sans réduction de la mortalité totale et sans réduction par ailleurs du risque de cancer ;
- d'après l'étude ASPREE, l'aspirine ne prévient pas les événements CV majeurs chez les sujets âgés mais augmente significativement le risque d'hémorragies majeures, augmente significativement la mortalité totale et augmente significativement la mortalité par cancer.

Aucune de ces conclusions n'étant un tant soit peu favorable à l'aspirine,

n'est-il pas temps d'arrêter de créer des modèles, des analyses en sous-groupes et en sous-critères devant encore tenter de justifier la prescription d'un tel traitement ? Sachons confronter nos vieilles opinions aux vérités nouvelles, même si elles dérangent.

BIBLIOGRAPHIE

1. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med*, 2002;136:157-160.
2. COLWELL JA, NESTO RW. The platelet in diabetes: focus on prevention of ischemic events. *Diabetes Care*, 2003;26:2181-2188.
3. PATRIGNANI P, PATRONO C. Aspirin and cancer. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68:967-976.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Le dossier – Prolapsus valvulaire mitral

Éditorial

Le prolapsus valvulaire mitral associé ou non à une rupture de cordage est aujourd'hui la 1^{re} cause d'insuffisance mitrale primaire chirurgicale dans les pays occidentaux. Les patients restent longtemps asymptomatiques alors que des lésions myocardiques irréversibles peuvent s'installer à bas bruit. L'échocardiographie est l'examen clé du diagnostic et de la prise en charge, permettant de quantifier la fuite, d'apprécier son mécanisme et son retentissement. Des stratégies chirurgicales précoces par plastie se sont développées ces dernières années dans le but de réduire le risque de dysfonction ventriculaire gauche postopératoire et d'améliorer la survie. Des techniques innovantes percutanées sont en cours de développement ou d'évaluation. Ce dossier aborde 5 thèmes d'actualité :



C. TRIBOUILLOY
Service de Cardiologie, CHU d'AMIENS.

>>> L'équipe de **Sylvestre Maréchaux** insiste sur les pièges que l'on rencontre en échocardiographie dans la quantification de ces insuffisances mitrales et sur l'importance d'intégrer un ensemble de critères qui va permettre de juger de la sévérité de la fuite. Le grand intérêt de l'IRM cardiaque, dans les cas où la quantification échocardiographique est difficile, est souligné.

>>> À côté des formes typiques de prolapsus, des formes atypiques ont été décrites par l'équipe de Nantes. **Thierry Le Tourneau** et ses collègues, dans un article extrêmement intéressant, montrent quelles sont les particularités de ces formes très mal connues des cardiologues et décrivent l'aspect échocardiographique qui nous permettra d'en faire le diagnostic.

>>> **Jean-François Avierinos et Jérôme Hourdain** discutent ensuite de la problématique des troubles du rythme ventriculaire et de la mort subite rythmique dans le prolapsus valvulaire mitral, sujet complexe et controversé en pleine actualité. Cet article passionnant nous fournit des données physiopathologiques récentes, nous explique le profil de patients à risque et discutent le rôle de la disjonction annulaire mitrale que l'on rencontre dans la dégénérescence myxoïde, entité souvent ignorée des cardiologues et pourtant de diagnostic aisé en échocardiographie.

>>> Notre équipe aborde ensuite le problème des indications opératoires chez le patient asymptomatique atteint d'une insuffisance mitrale sévère par prolapsus – sujet toujours très controversé – et insiste sur l'intérêt de l'étude prospective multicentrique randomisée REVERSE-RM qui vient de débiter dans plus de 20 centres français.

>>> Dans le dernier article du dossier, **Daniel Grinberg et Jean-François Obadia**, chirurgiens cardiaques, font le point sur le présent et surtout le futur de la chirurgie conservatrice et des techniques percutanées dans le prolapsus valvulaire mitral. Dans les suites des succès du TAVI, les techniques percutanées comme le MitraClip commencent à trouver leur place alors que de nombreuses autres solutions innovantes (l'imagination des chercheurs est sans bornes !) comme les néocordages ou la réalisation d'annuloplastie non chirurgicale font l'objet d'intenses recherches. Eh oui, "le futur est plein d'avenir" !

Je remercie chaleureusement et amicalement tous les auteurs qui ont contribué à ce dossier.

Très bonne lecture.

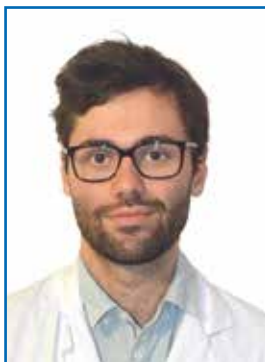
I Le dossier – Prolapsus valvulaire mitral

Pièges et quantification de l'insuffisance mitrale par prolapsus

RÉSUMÉ : L'échocardiographie constitue la pierre angulaire du diagnostic d'insuffisance mitrale (IM) par prolapsus valvulaire et de sa sévérité. L'ETT seule suffit généralement pour apprécier la sévérité ou non de la fuite. Elle peut cependant être complétée par l'ETO en cas de doute sur la sévérité de l'IM, et pour préciser le mécanisme lésionnel.

La méthode de la PISA permet une quantification précise de la sévérité de la fuite mitrale, mais elle nécessite une bonne expertise technique et une bonne connaissance de ses limites. L'évaluation de la sévérité de la fuite ne peut donc se satisfaire uniquement de cette quantification par la PISA, elle doit incorporer les autres critères qualitatifs et semi-quantitatifs dans le cadre d'une approche multiparamétrique.

L'échocardiographie tridimensionnelle et l'IRM cardiaque ont remis au goût du jour l'évaluation de la fraction régurgitée hémodynamique qui complète l'évaluation multiparamétrique des recommandations, surtout si les paramètres échocardiographiques classiques semblent discordants ou s'ils sont pris en défaut.



A. ALTES, L. APPERT, S. MARÉCHAUX
Centre des valvulopathies, laboratoire d'échocardiographie, service de cardiologie-USIC, Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille, Faculté de médecine et maïeutique de Lille, Université Catholique de LILLE.

Évaluation de la sévérité de l'IM

1. Approche qualitative

L'insuffisance mitrale (IM) par prolapsus couvre un large spectre d'aspects morphologiques lésionnels, allant du prolapsus monovalvulaire isolé – éversion simple d'un ou de plusieurs segments du feuillet mitral avec extrémité du feuillet mitral dirigée vers le ventricule gauche (VG) – à un authentique *flail leaflet* – éversion valvulaire complète avec extrémité du feuillet mitral dirigée vers l'oreillette gauche (OG) (**fig. 1, flèche blanche**). La présence d'un *flail leaflet* constitue en tant que tel un signe très spécifique d'IM sévère, bien que la possibilité d'IM non sévère en présence d'un *flail* ait été décrite récemment.

En échocardiographie, lorsqu'il est bien défini, le jet visualisé par Doppler cou-

leur d'une régurgitation est divisé en 3 composantes : la zone de convergence, la *vena contracta* (VC) et l'aire du jet (**fig. 1**). L'appréciation de la sévérité de la fuite par Doppler couleur avec mesure de l'aire du jet rapportée à la surface de l'OG doit être abandonnée car l'aire du jet peut être sur- ou sous-estimée selon le réglage de la ligne de base ou du gain couleur. D'un point de vue physiopathologique, l'élévation chronique de la pression auriculaire gauche peut diminuer l'aire du jet par diminution du gradient de pression VG-OG (*driving pressure*). Il faut en effet bien avoir en tête que le Doppler couleur n'est qu'une représentation des vitesses des globules rouges ; ainsi, une IM très vélocité, même minime, peut s'accompagner d'un déplacement important et rapide des globules rouges dans l'OG responsable d'un jet étendu dans l'OG. Aussi, dans le cas du prolapsus monovalvulaire, selon le principe de l'effet Coandă (résultat de l'attraction

d'un jet de fluide par une surface convexe voisine), le jet de l'IM sera classiquement excentré du côté opposé au feuillet prolapsé (septum interatrial en cas de prolap-

sus postérieur, paroi postérieure de l'OG en cas de prolapsus antérieur) et, de ce fait, potentiellement sous-estimé par une simple approche en Doppler couleur [1].

Par ailleurs, il faut également veiller à bien explorer en Doppler couleur la valve mitrale non seulement en coupe apicale 4 cavités, mais aussi en coupe 2 cavités pour ne pas manquer une éventuelle fuite commissurale, le plus souvent postérieure (**fig. 2A et 2D**). De plus, la mise en évidence spontanée d'une large zone de convergence de l'IM en Doppler couleur, en l'absence de modification du réglage de la ligne de base, est en faveur d'une IM significative (**fig. 1**). En définitive, le Doppler couleur dans le cadre du prolapsus valvulaire mitral (PVM) sert essentiellement à détecter l'IM, pour localiser éventuellement la direction du jet afin d'orienter sur son mécanisme, et ne permet pas d'évaluer son importance dans toutes les situations.

2. Approche semi-quantitative

La *vena contracta* désigne le diamètre du jet juste à la sortie de l'orifice régurgitant et en reflète l'importance (**fig. 1**). Afin de bien l'objectiver, il est nécessaire de zoomer sur la région d'intérêt,

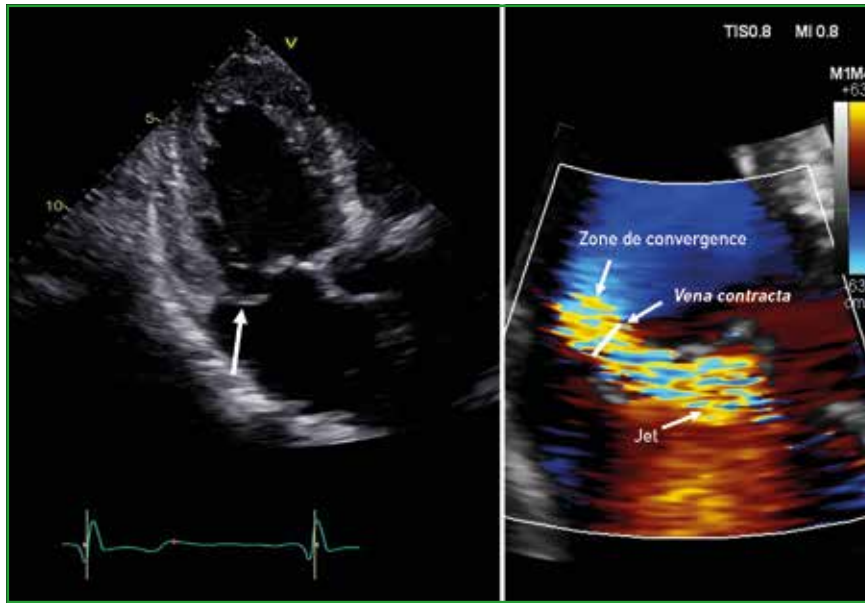


Fig. 1 : Aspect de flail (flèche blanche à gauche) en échocardiographie transthoracique (coupe apicale 3 cavités) et représentation des différents constituants du jet d'IM (droite).

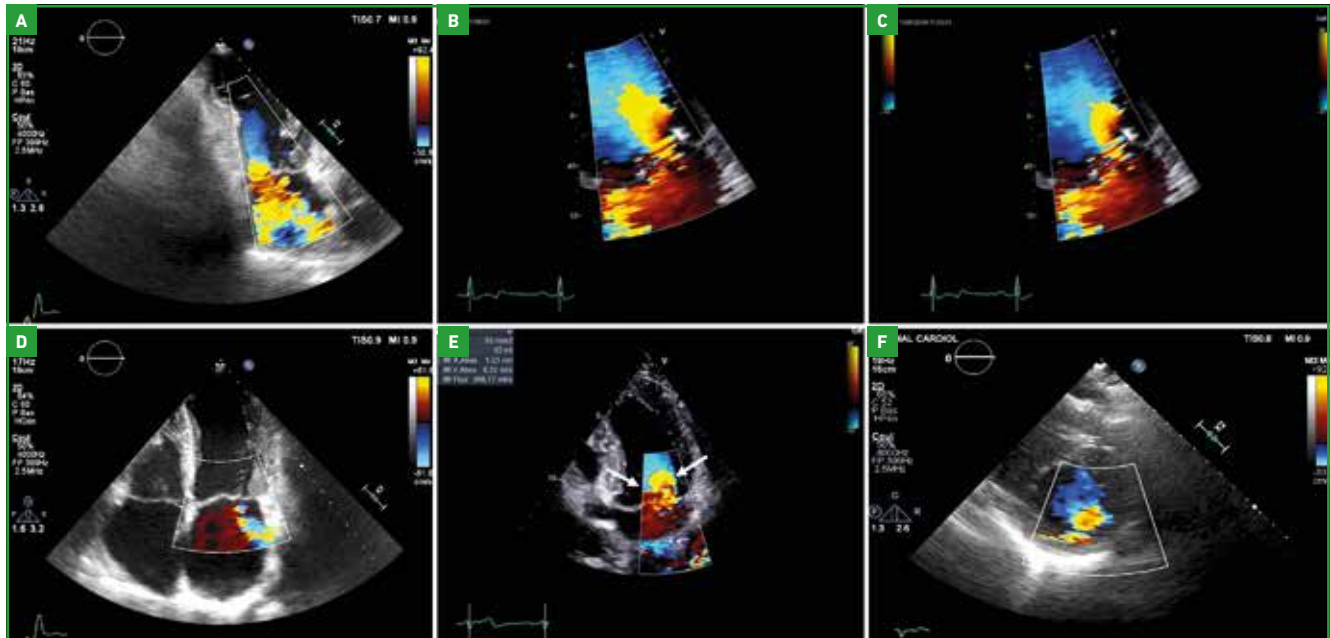


Fig. 2 : A : insuffisance mitrale commissurale postérieure (coupe apicale 2 cavités avec Doppler couleur) non visualisée si l'on ne réalise un balayage couleur qu'en coupe apicale 4 cavités (D). B : confinement de la zone de convergence chez un patient porteur d'un prolapsus en P2 ; le confinement est lié ici à une calcification annulaire mitrale. La remontée de la vitesse d'aliasing de 32 à 40 cm/s permet de récupérer une PISA plus sphérique (C). E : illustration de la perte de signal Doppler obtenue dans les parties latérales de la zone de convergence, expliquant le caractère parfois circulaire de celle-ci. F : zone de convergence obtenue sur une coupe parasternale petit axe chez un patient porteur d'un prolapsus de valve antérieure.

Le dossier – Prolapsus valvulaire mitral

d'ajuster correctement le gain couleur et de réduire la fenêtre en Doppler couleur, sans modifier la ligne de base. La visualisation des 3 composantes du jet régurgitant (zone de convergence, *vena contracta* et aire du jet dans l'OG) est indispensable (**fig. 1**). Il est recommandé de la mesurer dans 2 coupes perpendiculaires à la ligne bi-commisurale (ex : coupes apicales 4 et 3 cavités, pas d'acquisition en coupe apicale 2 cavités), perpendiculairement au flux, et de moyenner les mesures obtenues sur au moins 2 à 3 battements. Néanmoins, malgré ces précautions, l'acquisition de la VC est difficile. Pour diriger le faisceau ultrasonore le plus perpendiculairement possible au flux, il peut être nécessaire d'orienter la sonde hors des coupes échocardiographiques conventionnelles.

Un autre écueil dans la mesure de la VC réside dans sa petite largeur, généralement infracentimétrique, pouvant entraîner une mauvaise classification de la sévérité de l'IM en cas d'erreur

de mesure d'un ou de quelques millimètres. Pour ces raisons, la mesure de la VC doit si possible être réalisée, surtout pour son intérêt en termes de spécificité, que la fuite soit minime ($VC < 3$ mm) ou sévère ($VC \geq 7$ mm ou 8 mm si mesure biplan), avec une large zone grise entre ces deux valeurs seuils où d'autres méthodes de quantification seront nécessaires afin de conclure. Par ailleurs, en pratique, la précision de la mesure de la VC est souvent bien meilleure en ETO (échocardiographie transœsophagienne) qu'en ETT (échocardiographie transthoracique).

La présence d'une régurgitation mitrale significative induit une augmentation du volume entrant dans le VG en diastole (*forward stroke volume*). En Doppler pulsé, cela est visualisé par la présence d'une onde E dominante sur le flux diastolique mitral (fenêtre d'échantillonnage au niveau de l'extrémité des feuillets mitraux) et/ou par l'élévation du rapport des ITV (intégrale temps-vitesse) mitrale antérograde/ITV sous-aortique, en l'ab-

sence de sténose mitrale associée ou de régurgitation aortique autre que minime concernant le rapport des ITV (**fig. 3**).

La méthodologie de recueil des ITV doit être très stricte : obtention d'un flux sous-aortique laminaire avec visualisation du clic de fermeture aortique et pas du clic d'ouverture, ITV mitrale bien recueillie au sommet de l'entonnoir car sous-estimée si recueillie trop bas (**fig. 3**). L'ITV mitrale peut être influencée par les pressions de remplissage ou par la fonction diastolique VG, tandis que l'ITV sous-aortique peut être influencée par la présence d'une obstruction sous-aortique. En cas de dilatation importante de l'OG et de l'anneau mitral, l'ITV mitrale peut être artificiellement basse. Considérant cela, il s'agit néanmoins de paramètres extrêmement utiles à mesurer, là encore à visée d'arguments d'appoint en termes de spécificité (IM sévère très probable en cas d'onde E $> 1,5$ m/s pour l'EACVI et 1,2 m/s pour l'ASE, et/ou ITV mitrale/sous-aortique $> 1,4$, IM non significative extrêmement probable

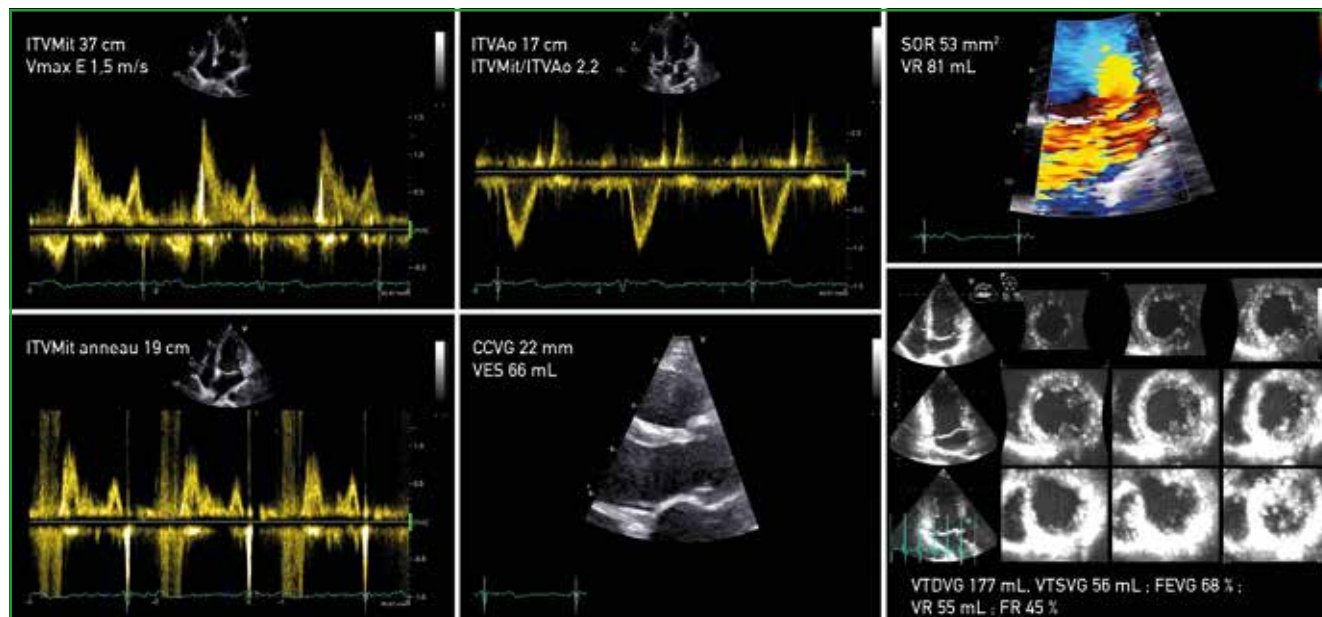


Fig. 3 : Quantification de l'insuffisance mitrale (IM) en approche multiparamétrique chez une patiente porteuse d'un prolapsus mitral en P2. Le rapport des ITV mitrale (ITVMit) et aortique (ITVAo) est élevé à 2,2 ainsi que la vitesse de l'onde E ($V_{max} E$) à 1,5 m/s. La surface de l'orifice régurgitant (SOR) de l'IM est calculée par la méthode de la PISA à 53 mm², ce qui indique une IM sévère (grade 4). À noter : l'ITV mitrale à l'anneau, qui peut être utilisée pour calculer le débit mitral antérograde (volume total entrant ventricule gauche), est significativement plus basse que celle obtenue au sommet de l'entonnoir mitral. Le volume d'éjection systolique (VES) calculé dans l'aorte en Doppler est évalué à 66 mL, et le volume VG total évalué en 3D est de 121 mL, ce qui donne un volume régurgité (VR) à 55 mL et une fraction de régurgitation (FR) à 45 %, ce qui est cohérent avec une fuite mitrale significative ($FR > 40$ %)

si onde A dominante et/ou ITV mitrale/sous-aortique < 1).

La fenêtre d'échantillonnage à la recherche d'une inversion systolique du flux veineux pulmonaire (FVP) doit être placée à environ 1 cm en profondeur de la veine pulmonaire ciblée (en ETT, ce sera généralement la veine pulmonaire supérieure droite). Toutefois, une IM excentrée, notamment dans le cadre d'un prolapsus valvulaire avec un jet dirigé vers une veine pulmonaire, peut entraîner sélectivement une inversion systolique du FVP dans cette veine, même si la régurgitation n'est pas sévère. En ETT, lors de l'acquisition du FVP en Doppler pulsé, il est possible de confondre une inversion de l'onde S pulmonaire avec le jet propre à l'IM.

Enfin, il est important de rechercher une franche inversion du FVP et non simplement une baisse de l'amplitude de l'onde S avec inversion du rapport S/D. Cet aspect sera en effet volontiers fréquent en cas d'élévation de la pression auriculaire gauche ou en présence d'une fibrillation

atriale, et manque donc de spécificité dans le cadre de la régurgitation mitrale.

3. Approche quantitative

Trois paramètres sont indispensables à recueillir en approche quantitative : la surface de l'orifice régurgitant (SOR) en mm², le volume régurgité (VR) par battement et la fraction de régurgitation (FR) correspondant au VR par battement divisé par le volume éjecté total. Les valeurs seuils définissant une IM sévère primaire (organique) sont une SOR ≥ 40 mm², un VR ≥ 60 mL et/ou une FR ≥ 50 % [2]. Les recommandations actuelles définissent 3 grades de régurgitation (**tableau I**) : *mild*, *moderate* ou *severe* [3]. La traduction française est difficile pour *moderate* car ici ce terme ne signifie pas "modéré". Les IM *moderate* regroupent les *mild-to-moderate* (SOR 20-29 mm², VR 30-44 mL) et les *moderate-to-severe* (SOR 30-39 mm², VR 45-59 mL). Si l'on se réfère à la terminologie classique en grades, les IM *mild* correspondraient aux IM grade 1, les IM *mild-to-moderate* aux IM grade 2,

les *moderate-to-severe* aux IM grade 3 et les *severe* aux IM grade 4.

Même si les recommandations des valvulopathies indiquent que les IM sévères (grade 4) peuvent relever d'une intervention [2], les IM grade 3 sont régulièrement opérées en pratique et dans les cohortes de la littérature lorsqu'elles sont symptomatiques ou qu'elles s'accompagnent de paramètres de retentissement sur le VG ou sur la circulation pulmonaire. Cela est probablement lié au fait que la plupart des méthodes échocardiographiques de quantification de l'IM discernent mal les IM grade 3 des IM grade 4 [4]. Ainsi, nous considérons en pratique qu'une IM est significative si elle est *moderate-to-severe* ou *severe*, c'est-à-dire grade 3 ou 4.

La méthode de la zone de convergence – ou méthode de la PISA (*Proximal Isovelocity Surface Area*) – permet d'obtenir d'abord la SOR par mesure du rayon de PISA pour une vitesse d'*aliasing* donnée qui doit être comprise entre 20 et 40 cm/s et obtention du pic systolique de vitesse du flux d'IM en Doppler continu soit : SOR (cm²) =

Paramètres	IM <i>mild</i> (grade 1)	IM <i>moderate</i> (grades 2-3)	IM <i>severe</i> (grade 4)
Qualitatifs			
Morphologie valvulaire	Normale/anormale	Normale/anormale	<i>Flail</i> , rupture de muscle papillaire
Zone de convergence spontanée	Pas ou petite	Intermédiaire	Large
Signal du jet d'IM	Faible/parabolique	Dense/parabolique	Dense/triangulaire
Semi-quantitatifs			
Largeur de la <i>vena contracta</i>	< 3 mm	Intermédiaire	≥ 7 mm (> 8 en biplan)
ITV mitrale /ITV aortique	< 1	Intermédiaire	> 1,4
Flux mitral	Onde A dominante	Variable	Onde E dominante (> 1,5 m/s EACVI; > 1,2 m/s ASE)
Flux veineux pulmonaire	Dominance systolique	Émoussement systolique	Reflux systolique
Quantitatifs			
SOR (mm ²)	< 20 mm ²	20-39 cm ²	≥ 40 cm ²
VR (mL)	< 30 mL	30-59 mL	≥ 60 mL
Fraction régurgitée (ASE, ACC/AHA)	< 30 %	30-49 %	≥ 50 %

Tableau I : Résumé des paramètres de quantification de l'insuffisance mitrale primaire d'après l'EACVI, l'ASE et l'ACC/AHA.

Le dossier – Prolapsus valvulaire mitral

$(2 \times 3,14 \times R^2 [\text{cm}] \times \text{vitesse aliasing} [\text{cm/s}]) / V_{\text{max}}$ de l'IM (cm/s) [5]. La méthode de la PISA peut être appliquée en ETT et/ou en ETO. Elle est basée sur l'hypothèse géométrique que la zone de convergence présente la forme d'un hémisphère. L'IM par prolapsus est par ailleurs dynamique, avec une augmentation progressive de la fuite durant la systole jusqu'à un maximum méso- et/ou télésystolique, entraînant donc une variation du rayon de PISA au cours de la systole.

Pour obtenir le rayon de PISA le plus précis (crucial, car une erreur de mesure du rayon est rapportée au carré dans le calcul !), il est important de zoomer sur la région d'intérêt, de multiplier les incidences – intérêt de l'incidence paras-

ternale grand axe, notamment en cas de prolapsus de valve antérieure, mais parfois même de l'incidence parasternale petit axe (**fig. 2F**) – afin de dégager correctement la zone de convergence. La forme de la zone de convergence est très souvent circulaire et non hémisphérique; cela est lié aux problèmes d'alignement en Doppler, les parties latérales de la zone de convergence étant non alignées avec le Doppler, ce qui induit une diminution des vitesses en périphérie, donnant cette forme circulaire alors qu'elle est en réalité hémisphérique (**fig. 2E**). La zone de convergence peut parfois être contrainte par une paroi, notamment lorsque la localisation des fuites est commissurale ou à proximité d'une calcification. Cela peut modifier

la forme de la zone de convergence, qui n'est plus hémisphérique mais devient oblongue; l'interprétation de la sévérité de l'IM par la méthode de la PISA doit dans ce cas être prudente et amener parfois à augmenter la vitesse d'*aliasing* afin de récupérer un hémisphère ou une sphère (**fig. 2B et 2C**).

En cas de fuites multiples, on peut additionner les SOR obtenues, chaque SOR étant calculée à partir de la même enveloppe de Doppler continu mitral (**fig. 4**).

En cas d'IM excentrée, il peut aussi être difficile d'aligner correctement le flux d'IM en Doppler continu, ce qui peut amener à une sous-estimation de la sévérité de l'IM.

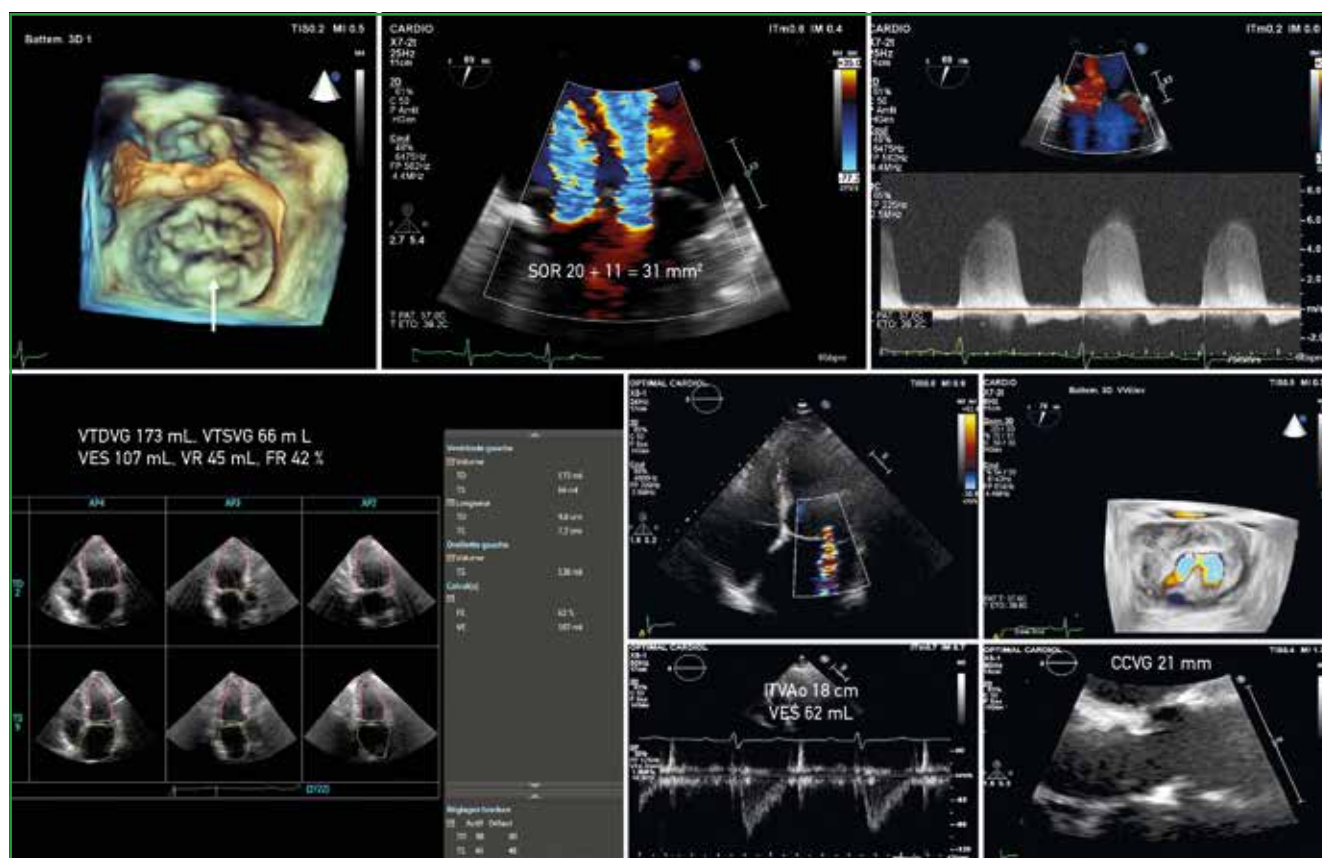


Fig. 4 : Quantification de l'insuffisance mitrale (IM) chez une patiente présentant un prolapsus de P2 étendu (flèche). Deux jets d'IM sont bien visualisés en ETO 2D et 3D; le calcul de la surface de l'orifice régurgitant (SOR) se fait sur chaque zone de convergence avec le même flux Doppler pour la V_{max} ; les SOR sont ensuite additionnées. À noter: chez cette patiente, la quantification de l'IM par la méthode de la PISA est mise en défaut par voie transthoracique. C'est la méthode volumétrique qui avait ici permis de suspecter une IM significative; en effet, le volume d'éjection systolique (VES) ventricule gauche total obtenu en 3D (Philips Heart Model) est de 107 mL et le VES aortique est calculé à 62 mL, soit un volume régurgité (VR) à 45 mL et une fraction de régurgitation (FR) à 42 %, ce qui est cohérent avec une IM significative (grade 3 ou 4).

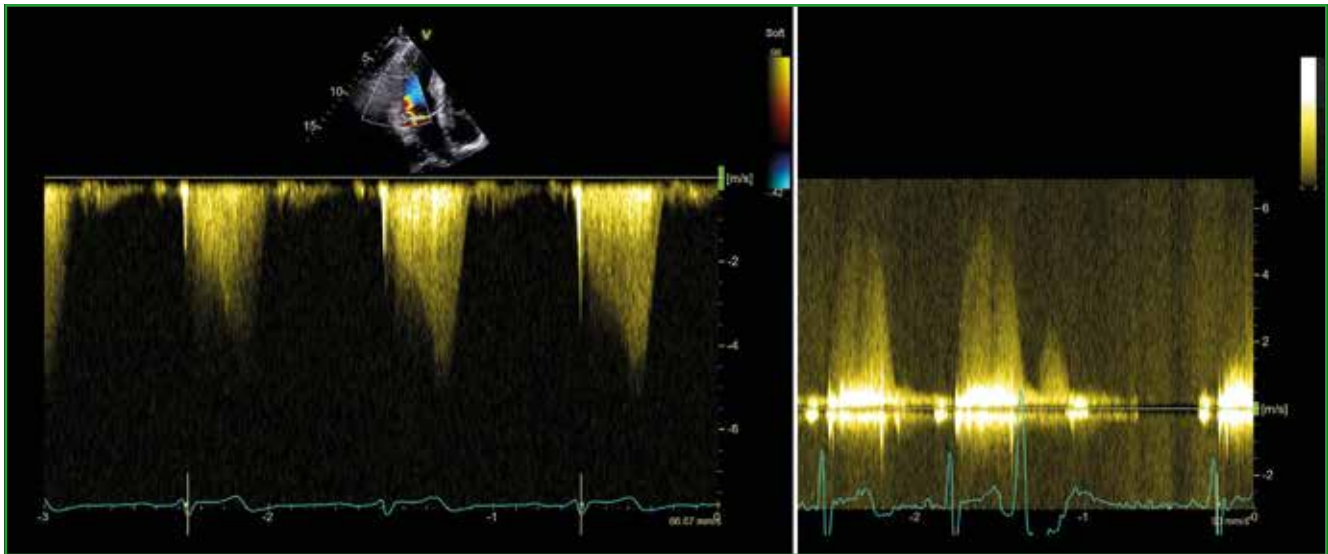


Fig. 5 : Doppler continu de l'insuffisance mitrale par voie apicale (gauche) et par voie parasternale droite à l'aide de la sonde Pedoff (droite).

En cas d'IM longeant le septum inter-ventriculaire (classique sur un prolapsus de valve postérieure), un tir Doppler continu dans la voie d'éjection du VG permet parfois d'obtenir une belle enveloppe de l'IM. L'utilisation de la sonde Pedoff par voie parasternale droite permet également, dans cette situation particulière, d'obtenir un alignement optimal du flux (fig. 5).

En cas d'IM liée à un prolapsus de valve antérieure, le Doppler continu de la régurgitation peut également être obtenu à partir de la coupe parasternale grand axe.

En cas d'alignement impossible du jet (ce qui est rare en pratique), on peut simplifier le calcul de la SOR en considérant que la V_{max} de l'IM est de 500 cm/s, ce qui donne, pour une V_{max} de l'IM à 5 m/s et une vitesse d'*aliasing* à 40 cm/s, une $SOR = R^2/2$. Le calcul du VR, soit la SOR multipliée par l'intégrale temporelle (ITV) du flux d'IM, est surtout utile en cas d'IM télé-systolique isolée, où pourra être observée une SOR élevée contrastant avec un volume régurgité modéré car la régurgitation n'existe que pendant une partie de la systole [6].

Il faut noter que le VR obtenu par la méthode de la PISA n'a en pratique pas

de réalité "physiologique" et surestime de façon parfois majeure le volume régurgité réel, notamment si l'on compare ce volume avec celui obtenu à l'IRM cardiaque ou avec la méthode volumétrique échocardiographique (fig. 3). Nous recommandons dans la rédaction des rapports d'échocardiographie de notifier uniquement la SOR et de n'ajouter le VR obtenu par la méthode de la PISA qu'en cas d'IM télé-systolique.

La méthode volumétrique quantitative, possible en l'absence de régurgitation aortique autre que minime associée dans le cas de l'IM, consiste à comparer le volume d'éjection systolique (VES) total (incluant le volume éjecté dans l'aorte et le volume régurgité dans l'OG) obtenu par une méthode volumétrique au VES obtenu par la méthode Doppler (volume éjecté dans l'aorte). En l'absence de régurgitation mitrale significative, le VES total et le VES aortique doivent être à peu près similaires. Il faut donc d'abord mesurer le VES total, soit par la méthode classique de Simpson biplan, soit par l'échocardiographie tridimensionnelle (fig. 3). Ensuite, on compare cette valeur au VES éjecté dans l'aorte, obtenu grâce à la mesure du diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche (CCVG) et de

l'ITV sous-aortique par Doppler pulsé. Le VR est donc obtenu en soustrayant ce VES éjecté dans l'aorte au VES total. De là, il est possible de calculer la FR de l'IM en rapportant le VR au VES total.

Le VR et la FR calculés à partir du VES obtenu par l'échocardiographie tridimensionnelle semblent plus fiables que ceux calculés par la méthode de Simpson biplan. Celle-ci a tendance à sous-estimer en pratique les volumes ventriculaires gauches et souffre de problèmes de reproductibilité [4, 7, 8]. En effet, le contournage classique à l'endocarde en mode bidimensionnel sous-estime les volumes VG ; en revanche, un contournage plus large, "mordant" dans la paroi myocardique, permet de remettre en adéquation le VES aortique et le VES total chez le sujet sans IM, et ainsi de pouvoir appliquer cette méthode aux patients porteurs d'IM.

Certains logiciels semi-automatiques d'échocardiographie tridimensionnelle offrent la possibilité de régler la sensibilité de détection de la bordure VG (interface cavité/myocarde), ce qui permet d'approcher les volumes VG obtenus en IRM. Il faut toutefois être attentif au matériel et au logiciel d'écho-

Le dossier – Prolapsus valvulaire mitral

cardiographie 3D utilisés dans la mesure où les valeurs obtenues dépendent du constructeur et des versions des logiciels de post-traitement avec des algorithmes de détection de la bordure différents [9]. Une autre limite à l'utilisation de cette méthode est la fibrillation atriale du fait de la variabilité des volumes VG et de l'ITV sous-aortique.

Une autre manière d'appréhender le VES total est d'obtenir le volume entrant total à l'anneau mitral *forward stroke volume* par mesure du diamètre de l'anneau mitral et de l'ITV du flux diastolique mitral, en prenant soin de placer la fenêtre d'échantillonnage cette fois au niveau de l'anneau mitral (méthode dite

"débitmétrique"). Le VR et la FR sont alors calculés comme avec la méthode volumétrique quantitative. Toutefois, cette méthode débitmétrique consomme du temps et est peu reproductible, surtout du fait de la médiocre reproductibilité de la mesure de l'anneau mitral. Pour ces raisons, elle ne doit pas être appliquée en pratique de routine, mais plutôt comme "garde-fou" à visée de vérification, notamment en cas de discordance entre les valeurs obtenues par méthode de la PISA et volumétrique "classique", ou avec les autres paramètres d'évaluation de sévérité de l'IM.

L'IRM cardiaque peut également être utile dans les cas difficiles pour éva-

luer la sévérité de l'IM. La méthode volumétrique, similaire à celle qui est obtenue à l'échocardiographie, permet de calculer le VR de la fuite et la FR (**fig. 6**). Le VES total est obtenu sur des acquisitions en mode ciné en petit axe, avec une précision des volumes VG meilleure qu'à l'échocardiographie, l'IRM cardiaque étant la méthode de référence pour l'évaluation des volumes VG. Le VES est obtenu dans l'aorte au-dessus des sigmoïdes aortiques à l'aide de séquences en contraste de phase. Il faut noter que le VR obtenu en IRM par cette méthode est significativement plus bas que celui obtenu en échocardiographie Doppler par la méthode de la PISA, ce qui explique certaines discordances

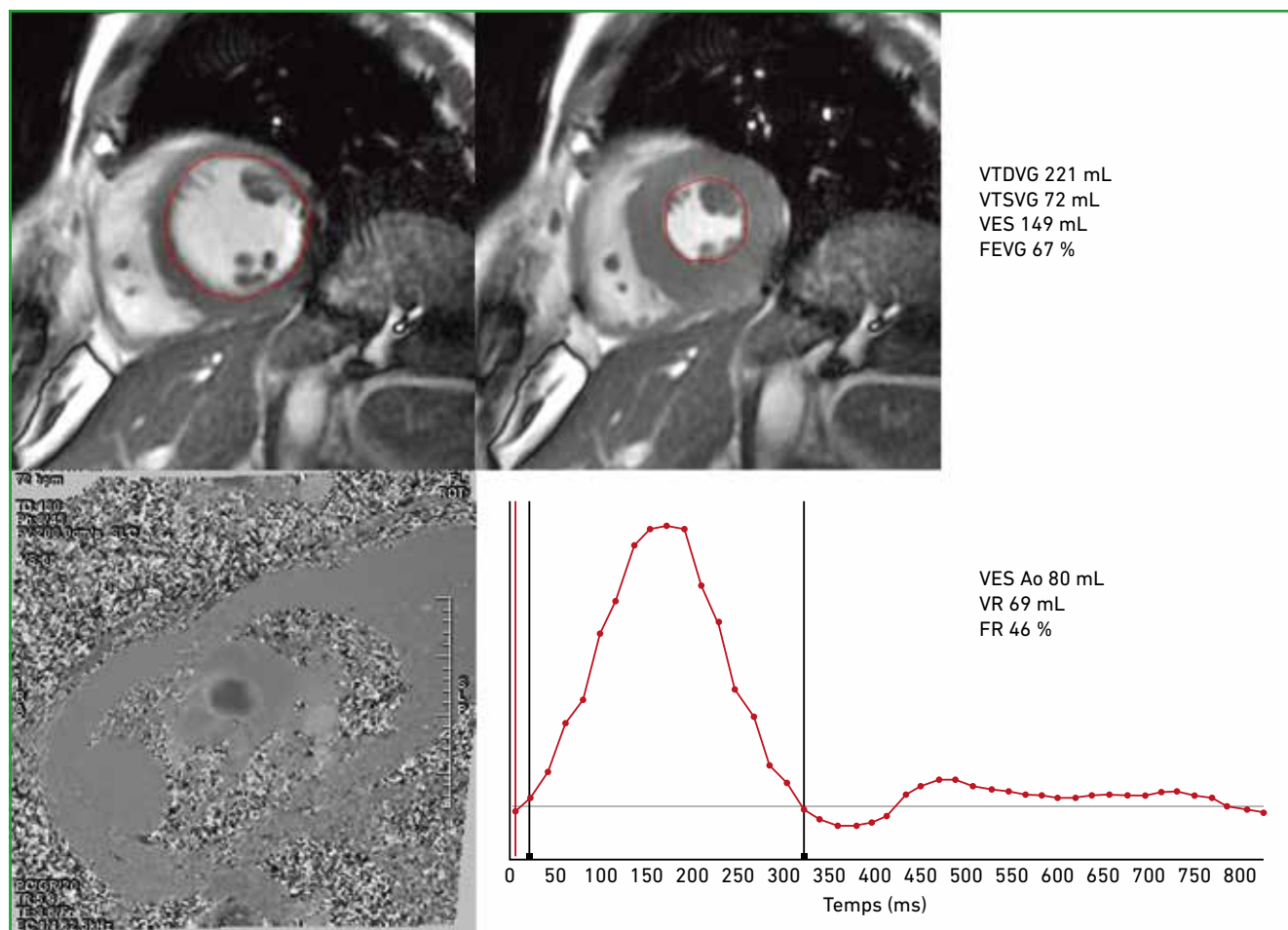


Fig. 6 : Quantification de l'insuffisance mitrale par IRM cardiaque à l'aide de la méthode volumétrique. Le volume d'éjection systolique (VES) aortique (VES Ao, 69 mL) est retiré du volume VES total VG (149 mL) pour le calcul du volume régurgité (VR) (69 mL) et de la fraction de régurgitation (FR) : $(69/149 = 46 \%)$. VTDVG : volume télédiastolique du VG ; VTSVG : volume télésystolique du VG.

entre échocardiographie et IRM qui ont pu être décrites dans la littérature [8, 10]. Le VR obtenu par la méthode volumétrique à l'aide de l'échocardiographie tridimensionnelle est toutefois proche de celui obtenu en IRM cardiaque [8].

Dans notre pratique, une FR supérieure à 35-40 % identifie une IM significative (grade 3-4) avec une très bonne spécificité. À l'inverse, la mesure du volume VG entrant total en contraste de phase à l'anneau mitral (équivalent IRM de la débitmétrie mitrale) manque de précision et ne doit pas être recommandée en pratique clinique [7]. L'IRM peut donc compléter l'examen échocardiographique en cas de doute sur la sévérité d'une fuite mitrale à l'échocardiographie. Le cathétérisme cardiaque (calcul de la FR à partir du débit cardiaque évalué au cathétérisme cardiaque droit et du volume VG total évalué en ventriculographie) n'est quasiment plus utilisé en routine, sauf si un doute diagnostique persiste.

En parallèle de l'évaluation de l'IM, il est indispensable de mesurer les diamètres VG (diamètre télédiastolique du ventricule gauche [DTDVG], diamètre télésystolique du ventricule gauche [DTSVG]), les volumes VG, la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ainsi que les dimensions de l'OG (volume OG) et la pression artérielle pulmonaire systolique, tous facteurs pronostiques dans le cadre de l'IM et pouvant parfois orienter, y compris en l'absence de symptômes vers une indication chirurgicale. De plus, l'altération de l'un ou l'autre de ces paramètres, associée à une IM initialement jugée modérée, en l'absence d'autre cause explicative, pourra amener à une

réévaluation de celle-ci, par exemple à l'aide d'une ETO et/ou d'une IRM cardiaque (fig. 4).

■ Conclusion

La quantification en échocardiographie de l'IM dans le cadre du prolapsus valvulaire mitral relève d'une approche multiparamétrique nécessitant de connaître les forces et les limites de chaque paramètre utilisé. L'IRM peut aider dans les cas difficiles à s'assurer de la sévérité de la régurgitation. L'évaluation en ETT et ETO 3D ou en IRM cardiaque des paramètres classiques de sévérité de l'IM, tels que la PISA ou la mesure de la *vena contracta*, offrent des perspectives intéressantes, mais cette approche reste du domaine de la recherche et ne peut être recommandée pour une utilisation en routine clinique.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHAO K, MOISES VA, SHANDAS R *et al.* Weintraub R. Influence of the Coanda effect on color Doppler jet area and color encoding. *In vitro* studies using color Doppler flow mapping. *Circulation*, 1992;85:333-341.
2. BAUMGARTNER H, FALK V, BAX JJ *et al.* 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 2017;38:2739-2791.
3. LANCELLOTTI P, MOURA L, PIERARD LA *et al.* European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: Mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*, 2010;11:307-332.
4. MARECHAUX S, LE GOFFIC C, ENNEZAT PV *et al.* Quantitative assessment of primary mitral regurgitation using left ventricular volumes: a three-dimensional transthoracic echocardiographic pilot study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014;15:1133-1139.
5. BARGIGLIA GS, TRONCONI L, SAHN DJ *et al.* A new method for quantitation of mitral regurgitation based on color flow Doppler imaging of flow convergence proximal to regurgitant orifice. *Circulation*, 1991;84:1481-1489.
6. TOPILSKY Y, MICHELENA H, BICHARA V *et al.* Mitral valve prolapse with mid-late systolic mitral regurgitation: pitfalls of evaluation and clinical outcome compared with holosystolic regurgitation. *Circulation*, 2012;125:1643-1651.
7. LE GOFFIC C, TOLEDANO M, ENNEZAT PV *et al.* Quantitative Evaluation of Mitral Regurgitation Secondary to Mitral Valve Prolapse by Magnetic Resonance Imaging and Echocardiography. *Am J Cardiol*, 2015;116:1405-1410.
8. LEVY F, MARECHAUX S, IACUZIO L *et al.* Quantitative assessment of primary mitral regurgitation using left ventricular volumes obtained with new automated three-dimensional transthoracic echocardiographic software: A comparison with 3-Tesla cardiac magnetic resonance. *Arch Cardiovasc Dis*, 2018. pii: S1875-2136(18)30035-4. doi: 10.1016/j.acvd.2017.10.008. [Epub ahead of print]
9. CASTEL AL, TOLEDANO M, TRIBUILLOY C *et al.* Assessment of left ventricular size and function by 3-dimensional transthoracic echocardiography: Impact of the echocardiography platform and analysis software. *Am Heart J*, 2018;202:127-136.
10. URETSKY S, GILLAM L, LANG R *et al.* Discordance between echocardiography and MRI in the assessment of mitral regurgitation severity: a prospective multicenter trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:1078-1088.

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

■ 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 caracté-

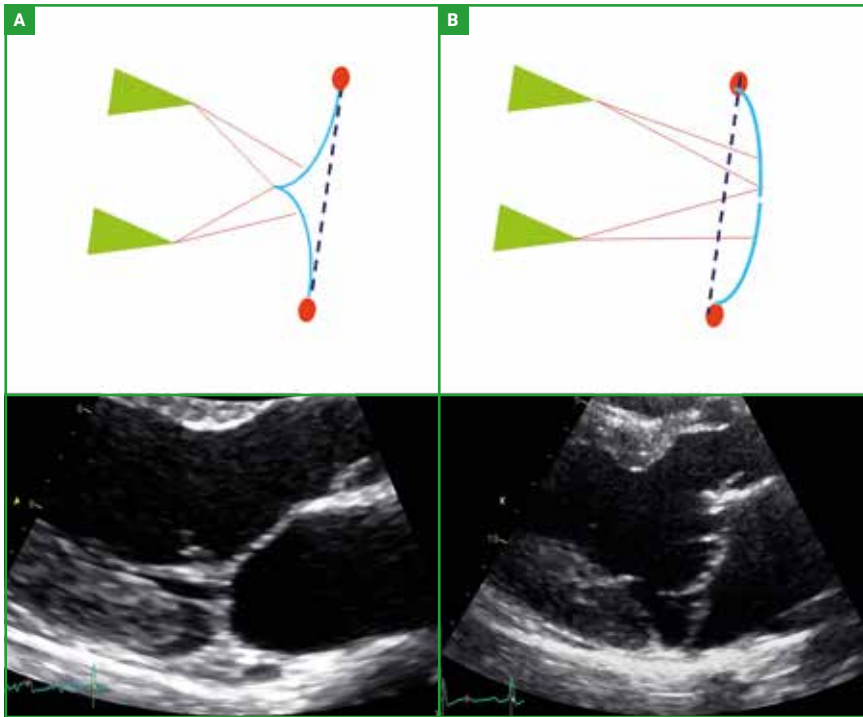


Fig. 1 : Haut : représentation schématique d'une valve mitrale avec ses différents composants, piliers (en vert), cordages (en orange), anneau (points rouges) et plan de l'anneau (ligne bleue en pointillés), feuillets valvulaires (en bleu clair). Bas : image écho correspondante en télésystole. A : valve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

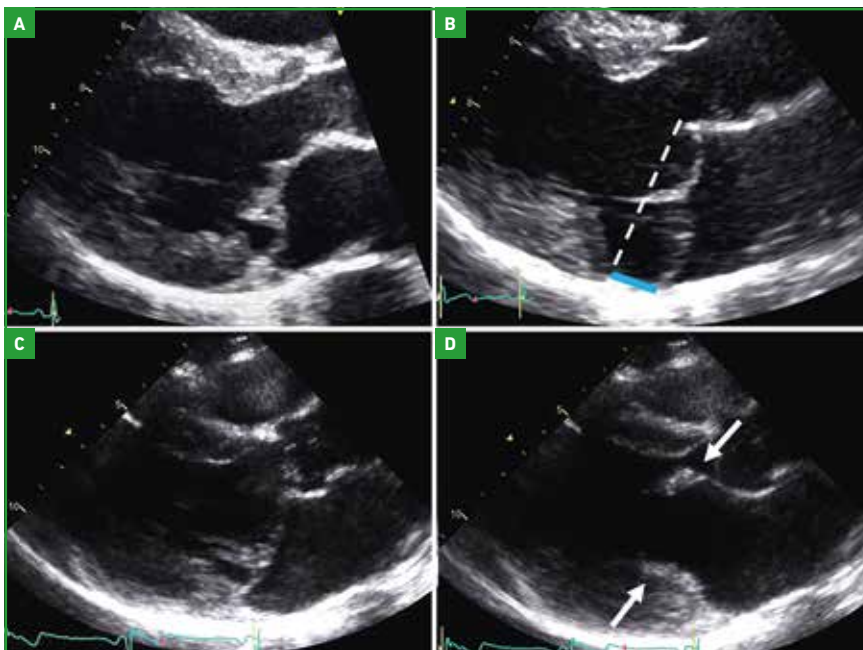


Fig. 2 : A : prolapsus valvulaire mitral (PVM) postérieur modéré sans disjonction annulaire mitrale (DAM) ; B : PVM bivalvulaire de type myxoïde (le trait en pointillés blancs représente le plan théorique de l'anneau) avec DAM (trait bleu) ; C : PVM-filamine A avec prolapsus modéré des 2 feuillets sans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

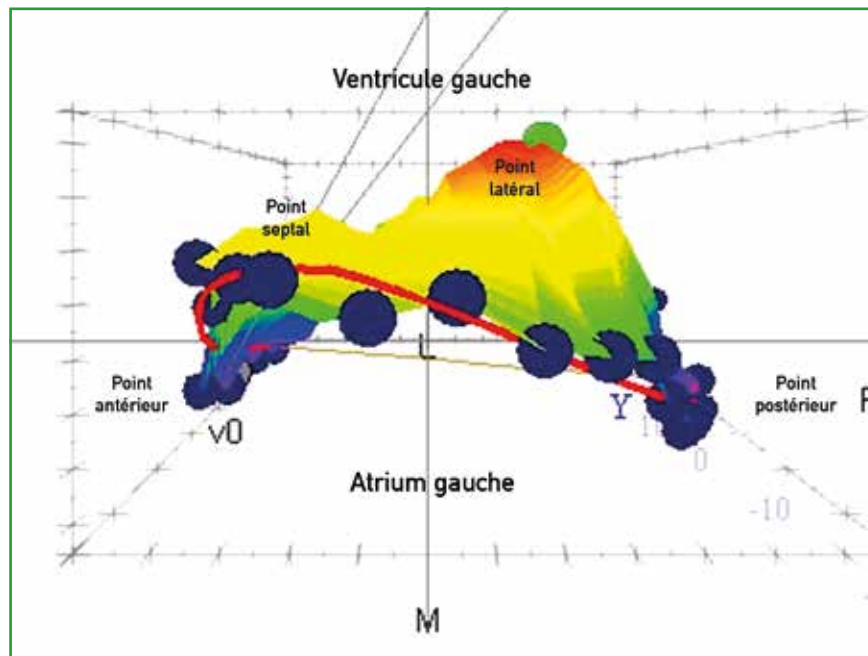


Fig. 3 : Aspect en "selle de cheval" de l'anneau mitral normal. On peut noter que les points antérieur et postérieur de l'anneau sont situés beaucoup plus haut, vers l'atrium gauche, que les points septal et latéral.

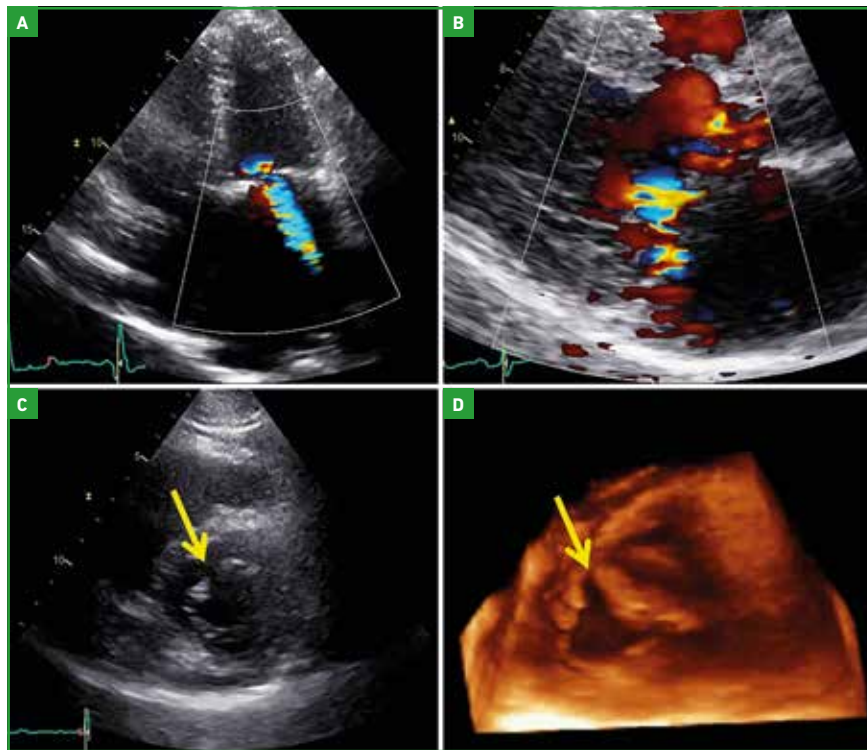


Fig. 4 : Fuite mitrale en relation avec une fente mitrale, pouvant en imposer pour un prolapsus du feuillet mitral antérieur. **A et B :** fuite mitrale excentrique fuyant sous la valve mitrale postérieure; **C :** défaut tissulaire parfois visible en ETT 2D à la jonction A2-A3 en petit axe (flèche jaune);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

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

25

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

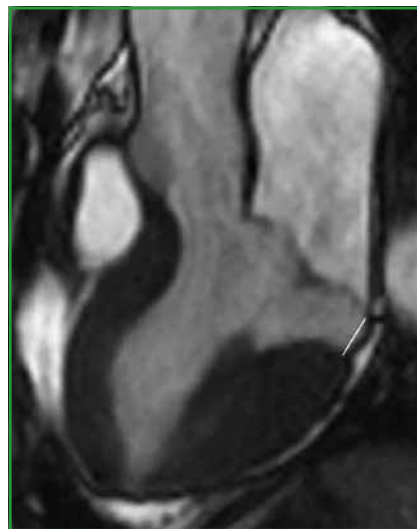


Fig. 1 : Mesure de la disjonction annulaire mitrale en IRM, depuis la jonction entre mur atrial et feuillet mitral postérieur jusqu'au sommet du segment inféro-latéro-basal [17].

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.

Le dossier – Prolapsus valvulaire mitral

Faut-il opérer toutes les insuffisances mitrales sévères asymptomatiques par prolapsus ?

RÉSUMÉ : Les recommandations européennes chez les patients asymptomatiques atteints d'une insuffisance mitrale sévère par prolapsus plaident pour une surveillance semestrielle clinique et échographique attentive pour ne considérer la chirurgie que devant l'apparition d'une symptomatologie fonctionnelle, ou en présence de troubles du rythme supraventriculaire, d'une pression artérielle pulmonaire systolique > 50 mmHg, de signes de dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 60 %, diamètre télésystolique VG > 40 mm) ou d'une dilatation importante de l'oreillette gauche (volume indexé ≥ 60 mL/m²).

Certains auteurs défendent une chirurgie plus "précoce" chez ces patients asymptomatiques en rythme sinusal avec fraction d'éjection préservée, ventricule et oreillette gauche peu dilatés, quand le risque opératoire est faible et la réparation valvulaire avec bon résultat à distance quasi certaine.



**C. TRIBOUILLOY, Y. BOHBOT,
Q. DELPIERRE, S. TALON, L. ROUSSEL,
D. RUSINARU**
Service de Cardiologie, CHU d'AMIENS.

Ces 30 dernières années ont été marquées par une évolution des profils étiologiques des insuffisances mitrales (IM) organiques que l'on appelle maintenant IM primaires. Ainsi, le prolapsus valvulaire mitral (PVM) associé ou non à une rupture de cordage est devenu la première cause d'IM primaire sévère (*fig. 1*) dans les pays occidentaux. Parallèlement, l'avènement des nouvelles méthodes échographiques de quantification, la connaissance de l'histoire naturelle et surtout les progrès de la chirurgie reconstructrice ont progressivement modifié la prise en charge qui a évolué d'une attitude conservatrice vers des indications chirurgicales de plus en plus précoces chez des patients parfois asymptomatiques atteints d'une IM sévère [1].

Il est désormais admis que l'apparition d'une symptomatologie fonctionnelle à type de dyspnée d'effort est un tournant

évolutif majeur [2], marqué par un risque important d'insuffisance cardiaque et de surmortalité qui doit conduire à retenir une indication chirurgicale rapide en l'absence de contre-indication. Chez les patients asymptomatiques, des indications chirurgicales basées essentiellement sur des facteurs rythmiques et échographiques sont admises par la Société européenne de cardiologie (*tableau 1*) [3]. En revanche, certains auteurs défendent une chirurgie plus "précoce" en présence d'une IM sévère chez des patients strictement asymptomatiques, en rythme sinusal, avec fraction d'éjection (FE) préservée, ventricule gauche peu dilaté, quand le risque opératoire est faible et la plastie quasi certaine [4, 5]. Cette attitude chirurgicale appelée "early surgery" par les Anglo-Saxons ne fait néanmoins pas l'unanimité [6]. Elle est d'ailleurs régulièrement l'objet de controverses animées dans les grands congrès internationaux de cardiologie.

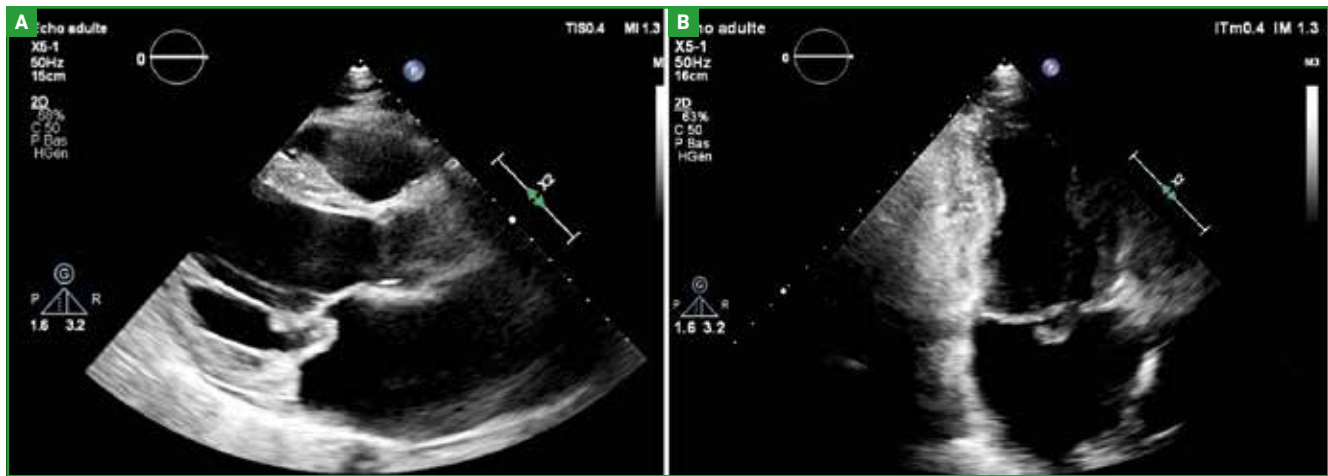


Fig. 1 : Exemple de francs prolapsus de la valve mitrale postérieure au niveau de P2 visible en parasternal grand axe (A) et en apical 2 cavités ou coupe bicommissurale (B).

Classe I (niveau de preuve B)	Chirurgie recommandée en cas d'IM sévère asymptomatique et de signes de dysfonction VG ($FE \leq 60\%$ et/ou $DTS \geq 45\text{ mm}$).
Classe IIa (niveau de preuve B)	Chirurgie à considérer en cas d'IM sévère asymptomatique avec fonction systolique VG préservée et premier accès de FA ou hypertension pulmonaire (PAPs > 50 mmHg au repos confirmée par un cathétérisme droit) .
Classe IIa (niveau de preuve C)	- Chirurgie à considérer en cas d'IM sévère asymptomatique en rythme sinusal avec fonction systolique VG préservée, haute probabilité de succès d'une plastie avec bon résultat à distance, risque chirurgical bas si le DTSVG est compris entre 40 et 44 mm et qu'il existe une éversion de l'extrémité valvulaire dans l'oreillette gauche ("flail leaflet"). - Chirurgie à considérer en cas d'IM sévère asymptomatique en rythme sinusal avec fonction systolique VG préservée, haute probabilité de succès d'une plastie avec bon résultat à distance, risque chirurgical bas si le DTSVG est compris entre 40 et 44 mm et le volume de l'oreillette gauche > 60 mL/m².

Tableau I : Indications chirurgicales dans l'insuffisance mitrale (IM) sévère primaire par prolapsus chez les patients asymptomatiques (recommandations européennes de 2017). FE: fraction d'éjection; VG: ventricule gauche; DTS: diamètre téléstolique; FA: fibrillation auriculaire; PAPs: pression artérielle pulmonaire systolique.

Les indications chirurgicales classiques chez le patient asymptomatique

La chirurgie valvulaire conservatrice et le remplacement valvulaire (quand la plastie n'est pas réalisable avec une haute probabilité de bon résultat à distance) demeurent actuellement les traitements de référence de l'IM primaire sévère. Les procédures percutanées comme le MitraClip, quand elles sont possibles, ne sont envisagées qu'en cas de haut risque opératoire ou de

contre-indication à la chirurgie, chez des patients **symptomatiques**. En l'absence d'essai randomisé ayant comparé le suivi médical aux différentes stratégies chirurgicales, les indications classiques de la chirurgie chez les patients asymptomatiques demeurent basées sur l'histoire naturelle et l'étude des déterminants pronostiques préopératoires et postopératoires. Cette chirurgie doit être réalisée dans un centre chirurgical de référence pour la plastie mitrale. Dans la très grande majorité des cas, les IM par prolapsus (fig. 1) peuvent bénéficier

d'une réparation valvulaire de qualité dont le résultat se maintient à distance.

Le **tableau I** résume les indications chirurgicales classiques retenues par les dernières recommandations européennes de 2017 [3] chez les patients asymptomatiques atteints d'une IM primaire sévère. La réparation mitrale (recommandation de classe I, niveau de preuve C), quand elle est réalisable avec une haute probabilité de succès à long terme, est préférée au remplacement valvulaire (fig. 2) [7]. La chirurgie est ainsi recommandée (fig. 3):

>>> Dès l'apparition d'une symptomatologie fonctionnelle liée à l'IM (recommandation de classe I, niveau de preuve B). Le dosage du BNP, quand il n'est pas augmenté, a une bonne valeur prédictive négative pour prédire la survenue d'une symptomatologie fonctionnelle et peut aider à la surveillance des patients asymptomatiques. Une évaluation à l'effort (test classique, VO_2 ou écho) est souvent utile pour identifier les faux asymptomatiques.

>>> Dès la survenue de signe de dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection VG $\leq 60\%$ et/ou diamètre téléstolique VG $\geq 45\text{ mm}$ (recommandation de classe IIa, niveau de preuve B). Le calcul du *strain* global longitudinal

Le dossier – Prolapsus valvulaire mitral

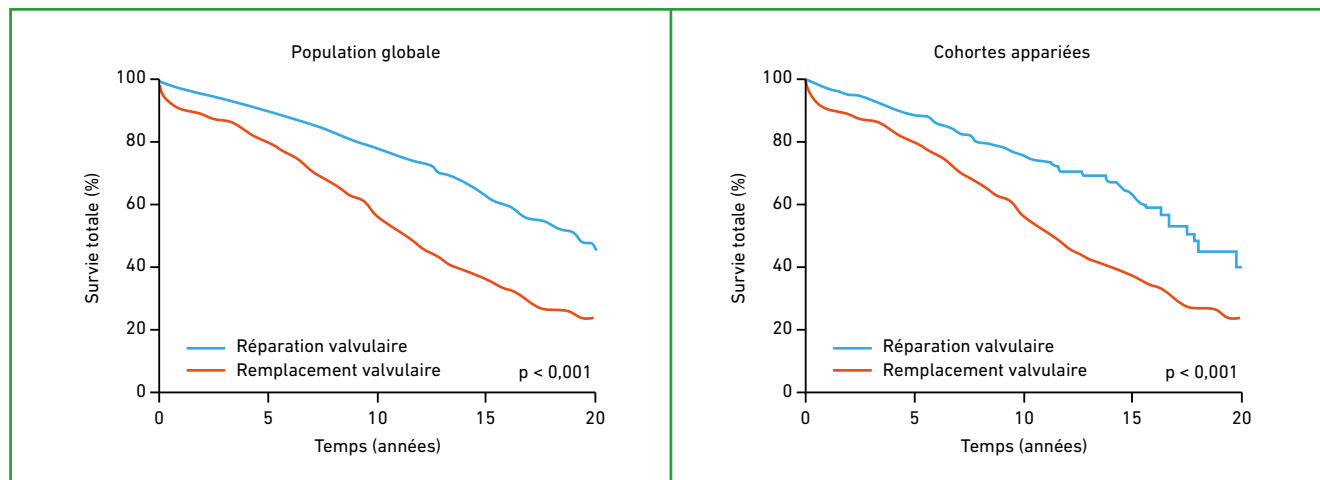


Fig. 2 : Survie à long terme de patients opérés d'une insuffisance mitrale sévère par prolapsus, soit par réparation valvulaire, soit par remplacement valvulaire. On observe dans cette étude observationnelle rétrospective, non randomisée, une meilleure survie dans le groupe plastie mitrale [7].

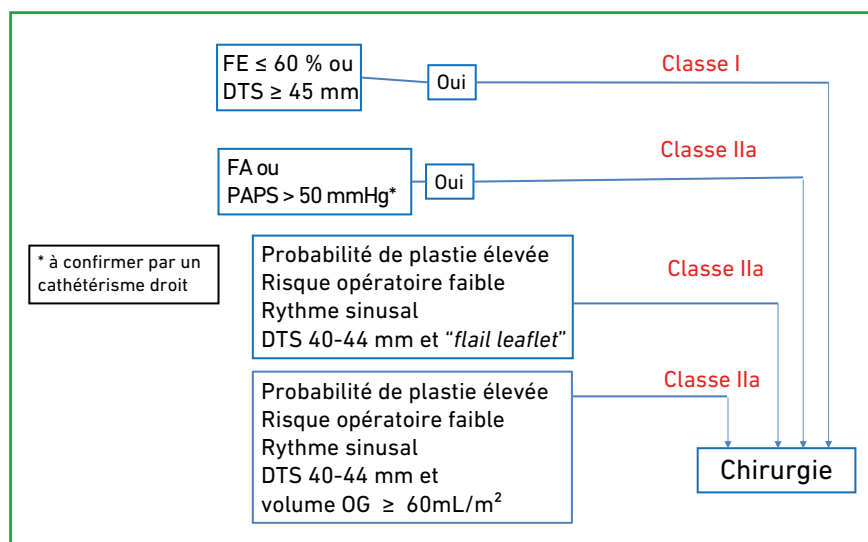


Fig. 3 : Insuffisance mitrale primaire sévère asymptomatique : arbre décisionnel selon les recommandations européennes [3].

VG ne fait pas l'objet d'une recommandation particulière mais pourrait aider dans l'identification d'une dysfonction VG débutante.

>>> Dès la survenue de trouble du rythme supraventriculaire paroxystique ou permanent (recommandations de classe IIa, niveau de preuve B).

>>> Dès que la PAP systolique estimée par échocardiographie devient > 50 mmHg (augmentation qui doit être

confirmée par un cathétérisme droit) selon une recommandation de classe IIa, niveau de preuve B. L'hypertension pulmonaire d'effort > 60 mmHg observée à l'écho, associée dans une étude à une dégradation fonctionnelle dans le suivi des patients asymptomatiques, a été retirée de ces dernières recommandations. Cependant, l'échocardiographie d'effort comme l'épreuve d'effort est un excellent examen pour dépister les faux asymptomatiques et évaluer la capacité à l'effort. La cinétique d'éléva-

tion de la PAPs (augmentation significative précoce) paraît plus intéressante que le simple chiffre de PAPs atteint au pic d'effort.

Les experts dans ces recommandations [3] discutent ensuite le cas particulier des patients atteints d'une IM primaire sévère asymptomatique en rythme sinusal :

- dont la fraction d'éjection VG est préservée ($FE > 60\%$) et dont le diamètre télésystolique VG est compris entre 40 et 44 mm ;
- qui ont une haute probabilité de succès d'une plastie mitrale à long terme et dont le risque chirurgical est bas.

Dans ce groupe de patients remplissant ces 2 conditions, la présence d'un "flail leaflet" (prolapsus avec éversion de l'extrémité de la valve dans l'oreillette gauche) ou d'une dilatation importante de l'oreillette gauche (volume indexé 60 mL/m^2) conduit aussi à discuter la chirurgie conservatrice mitrale (recommandation de classe IIa, niveau de preuve C).

La chirurgie dans ces *guidelines* récentes [3] n'est donc pas recommandée chez les patients asymptomatiques en rythme sinusal dont la fraction d'éjection VG est $> 60\%$ et dont le diamètre télésystolique est $< 40 \text{ mm}$. Une surveil-

lance rigoureuse clinique et échocardiographique semestrielle est ici préconisée dans l'attente des critères opératoires classiques en raison de l'absence d'étude prospective randomisée prouvant la supériorité de la chirurgie précoce.

■ La controverse

La place de la chirurgie prophylactique dans l'IM primaire sévère par prolapsus chez les patients asymptomatiques en

rythme sinusal avec fonction VG préservée qui ne remplissent pas les critères opératoires classiques (**tableau 1**) est controversée. En effet, on ne dispose pas aujourd'hui de résultats d'essais randomisés comparant chirurgie précoce et surveillance rigoureuse.

Des séries rétrospectives [4] et prospectives [5] observationnelles incluant des IM sévères liées à un prolapsus valvulaire (**fig. 4 et 5**) sont en faveur de cette chirurgie précoce. Mortalité et morbidité

cardiovasculaire à long terme d'après ces travaux seraient bien moindres que celles des patients opérés quand on attend les critères classiques [3]. Cette stratégie préviendrait ainsi la survenue d'insuffisance cardiaque, de FA et de dysfonction VG [4, 5] et réduirait la mortalité à long terme par rapport à la surveillance médicale classique. Les auteurs qui défendent cette option de chirurgie "précoce" ne la conçoivent que si le risque opératoire est très faible (< 2 %) et la réparation valvulaire réalisable de façon quasi certaine avec un bon résultat à long terme. C'est justement dans les prolapsus valvulaires que les bons résultats à long terme de la plastie mitrale sont obtenus [7] et cette chirurgie "précoce" concerne essentiellement cette étiologie.

À l'opposé, l'équipe de Vienne [6] préconise une surveillance médicale rigoureuse clinique et échocardiographique semestrielle de ces patients asymptomatiques en rythme sinusal, sans signe de dysfonction VG ou d'HTAP. Ils plaident donc pour une surveillance "armée" pour ne considérer la chirurgie que devant l'apparition d'un critère classique d'indication chirurgicale (**tableau 1**) : apparition d'une symptomatologie fonctionnelle, de troubles du rythme supraventriculaire, d'une PAPS > 50 mmHg ou de signe de dysfonction ventricu-

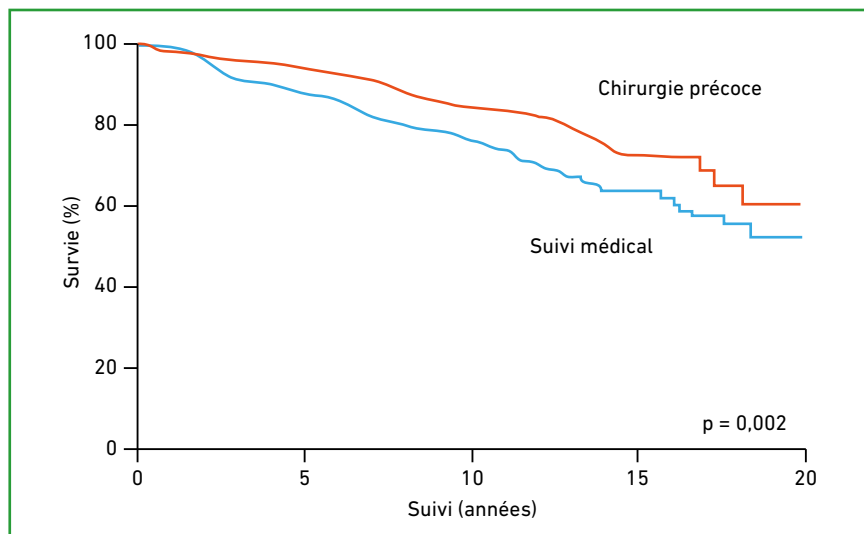


Fig. 4 : Dans ce travail rétrospectif du registre MIDA incluant des insuffisances mitrales sévères par prolapsus, la chirurgie précoce (dans les 3 mois qui suivent le diagnostic) chez des patients asymptomatiques ou pauci-symptomatiques apporte une meilleure survie que le suivi médical [4].

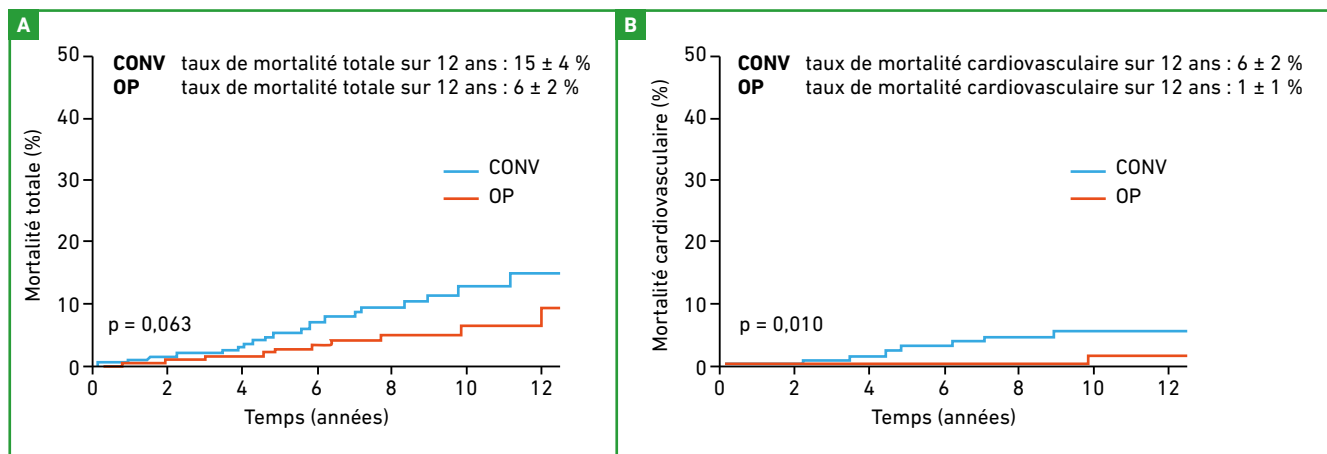


Fig. 5 : Comparaison de la mortalité totale (A) et de la mortalité cardiovasculaire (B) dans un groupe de patients traités par chirurgie "précoce" par comparaison au suivi clinique et échocardiographique classique dans l'étude de Kang *et al.* [5]. On observe une surmortalité cardiovasculaire à 12 ans dans le groupe suivi initialement médicalement (6 ± 2 % versus 1 ± 1 %), mais il ne s'agit pas d'une étude prospective randomisée [5].

Le dossier – Prolapsus valvulaire mitral

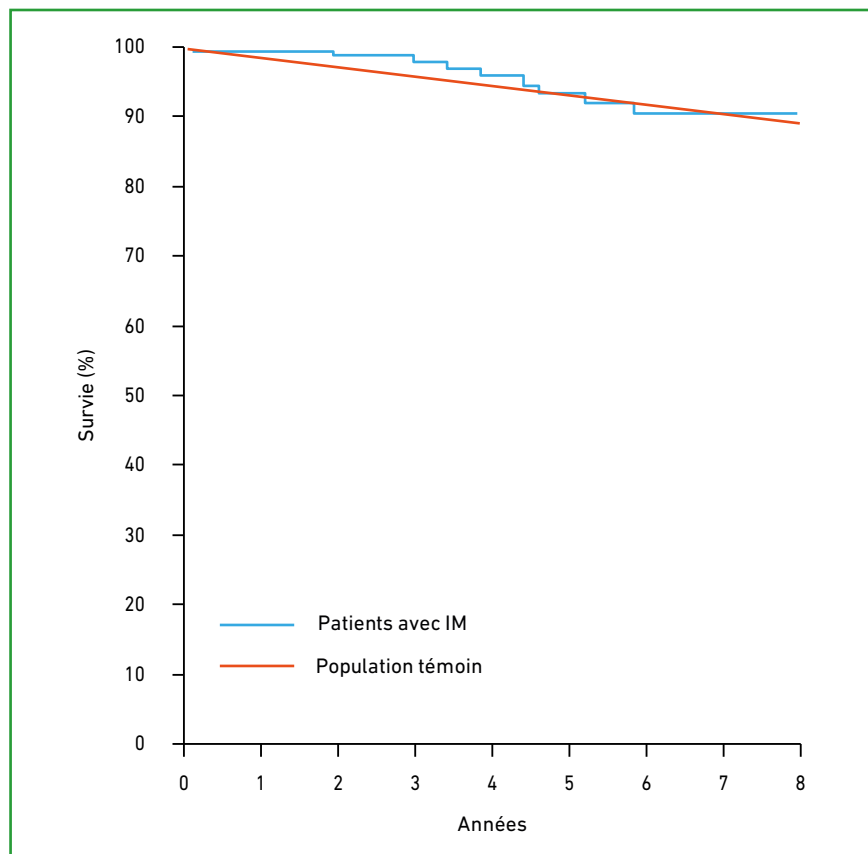


Fig. 6 : Dans le travail prospectif de l'équipe de Vienne incluant des patients atteints d'une insuffisance mitrale primaire significative, sans signe de dysfonction VG, sans HTAP de repos, en rythme sinusal, la surveillance clinique et échocardiographique rigoureuse pour n'envisager la chirurgie que lors de l'apparition des critères classiques d'indication opératoire a permis d'obtenir une survie identique à une population témoin [6].

Critères d'inclusion	Critères de non-inclusion
1. Âge ≥ 18 ans. 2. Consentement signé. 3. Patients asymptomatiques selon l'interrogatoire et/ou à l'épreuve d'effort si doute sur le caractère asymptomatique. 4. Insuffisance mitrale sévère (grade IV) par prolapsus. 5. Fraction d'éjection du ventricule gauche ≥ 60 % et diamètre téléstolique ventriculaire gauche ≤ 40 mm. 6. Rythme sinusal sur l'ECG d'inclusion. 7. Pression artérielle pulmonaire systolique ≤ 50 mmHg estimée par échocardiographie. 8. Haute probabilité de réparation valvulaire mitrale à l'échocardiographie. 9. Bas risque opératoire : EuroScore II ≤ 3 %.	1. Âge > 75 ans. 2. Valvulopathie aortique $>$ modérée (rétrécissement insuffisance), sténose mitrale significative. 3. Cardiopathie congénitale associée (à l'exception d'un foramen ovale perméable ou d'une communication interauriculaire). 4. Patient porteur d'une prothèse valvulaire cardiaque. 5. Antécédent d'infarctus du myocarde. 6. Antécédent de chirurgie cardiaque. 7. EuroScore II > 3 %. 8. Comorbidité extracardiaque réduisant l'espérance de vie à moins de 5 ans. 9. Antécédent récent psychiatrique. 10. Inclusion dans une étude interventionnelle médicamenteuse au moment du <i>screening</i> ou projet d'enrôler le patient dans une étude interventionnelle durant l'intervalle de temps correspondant au suivi de cette étude.

Tableau II : Critères d'inclusion et de non-inclusion de l'étude "REVERSE-MR".

laire gauche (FEVG < 60 %, diamètre téléstolique VG > 40 mm). Ces auteurs s'appuient sur une série prospective de 132 patients asymptomatiques consécutifs (âge moyen 55 ans) atteints d'une IM dégénérative à priori sévère, suivis régulièrement cliniquement et par échocardiographie pendant 69 mois. La survie est excellente (99 % à 12 ans et 91 % à 8 ans), superposable à la survie attendue d'une population témoin (**fig. 6**). Cette stratégie impose donc une surveillance rigoureuse et des patients "disciplinés" se prêtant à ce suivi attentif.

Par ailleurs, les dernières recommandations américaines de l'AHA/ACC de 2014 mises à jour en 2017 [8] diffèrent des européennes pour ces patients asymptomatiques sans critère d'indication opératoire classique. En effet, les recommandations américaines retiennent une indication de classe IIa (niveau de preuve C) dans ce contexte d'IM sévère asymptomatique en rythme sinusal, sans signe de dysfonction VG, à certaines conditions : risque opératoire faible et plastie quasi certaine réalisée dans un centre expert avec une haute probabilité de bon résultat à long terme. Elles conseillent aussi la réparation valvulaire dans ce contexte quand on observe une chute progressive de la fraction d'éjection VG ou une majoration du diamètre téléstolique au cours du suivi avant d'atteindre les seuils classiques (recommandation de classe IIa, niveau de preuve B).

Au contraire, comme nous l'avons vu, les recommandations européennes de 2017 préconisent très clairement pour ces patients une surveillance médicale clinique et échographique rigoureuse semestrielle, comme celle proposée par l'équipe de Vienne. Elles soulignent que seul un essai randomisé pourra résoudre cette controverse et répondre à cette question importante, et qu'en son absence le suivi médical doit être conseillé.

Une étude randomisée (PHRC national) nommée "REVERSE-MR", coordonnée par notre équipe, vient de débuter dans

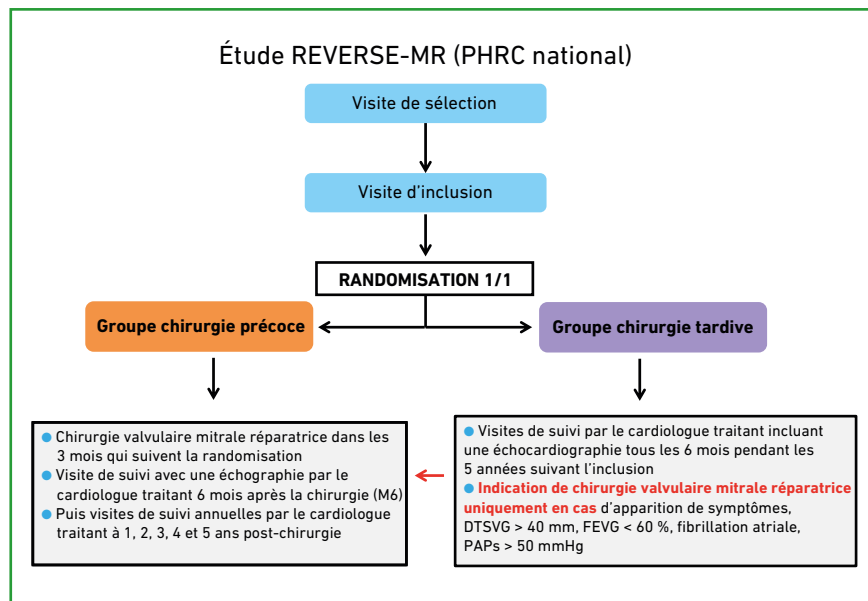


Fig. 7 : Schéma simplifié de l'étude prospective randomisée multicentrique REVERSE-MR en comparaison de la chirurgie réparatrice précoce au suivi classique dans l'insuffisance mitrale sévère par prolapsus asymptomatique, sans critère d'opérabilité classique.

plus de 20 centres experts à travers la France, où ces patients porteurs d'une IM sévère asymptomatique par prolapsus, sans indication chirurgicale classique, à faible risque opératoire et haute probabilité de plastie (**tableau II**) seront randomisés entre chirurgie précoce et surveillance "armée". Il s'agit donc d'une étude prospective, randomisée, multicentrique en ouvert, comparant la chirurgie précoce ("early surgery") à la surveillance classique ("watchful waiting"). Les critères d'inclusion et d'exclusion figurent dans le **tableau II**. L'objectif principal est de comparer chez ces patients la chirurgie conservatrice mitrale réalisée précocement à une prise en charge initiale médicale (chirurgie différée guidée par les recommandations européennes) en termes de mortalité

totale et de morbidité cardiovasculaire sur un suivi de 5 ans (**fig. 7**). Nous espérons que la communauté cardiologique française se mobilisera pour inclure des patients dans cette étude institutionnelle, qui seule pourra résoudre cette controverse.

BIBLIOGRAPHIE

1. GRIGIONI F, TRIBUILLOY C, AVIERINOS JF *et al.* Investigators M. Outcomes in mitral regurgitation due to flail leaflets a multicenter european study. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2008;1:133-141.
2. TRIBUILLOY C, ENRIQUEZ-SARANO M, SCHAFF H *et al.* Impact Of Preoperative Symptoms On Survival After Surgical Correction Of Organic Mitral Regurgitation: Rationale For

Optimizing Surgical Indications. *Circulation*, 1999;99:400-405.

3. BAUMGARTNER H, FALK V, BAX JJ *et al.* 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: 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*, 2017 Aug [Epub ahead of print].
4. SURI R, VANOVERSCHELDE J, GRIGIONI F *et al.* Association between early surgical intervention vs watchful waiting ant outcomes for mitral regurgitation due to flail mitral valve leaflets. *JAMA*, 2013;310:609-616.
5. KANG DH, PARK SJ, SUN BJ *et al.* Early surgery versus conventional treatment for asymptomatic severe mitral regurgitation: a propensity analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:2398-2407.
6. ROSENHEK R, RADER F, KLAAR U *et al.* Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation*, 2006;113:2238-2244.
7. LAZAM S, VANOVERSCHELDE JL, TRIBUILLOY C *et al.* MIDA (Mitral Regurgitation International Database) Investigators. Twenty-Year Outcome After Mitral Repair Versus Replacement for Severe Degenerative Mitral Regurgitation: Analysis of a Large, Prospective, Multicenter, International Registry. *Circulation*, 2017;135:410-422.
8. NISHIMURA RA, OTTO CM, BONOW RO *et al.* Thompson A. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:252-289.

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

■ Le dossier – Prolapsus valvulaire mitral

Prolapsus valvulaire mitral : présent et futur de la chirurgie conservatrice et des techniques percutanées

RÉSUMÉ : Le traitement curatif de la maladie mitrale dystrophique est chirurgical. Les principes fondateurs de la chirurgie de réparation sont décrits depuis plus de 25 ans et les techniques actuelles ont été validées depuis par de larges séries prospectives et à long terme.

La sternotomie est la voie d'abord historique. Les techniques mini-invasives (dont le robot) offrent un bénéfice clinique à court et moyen terme, sans influence sur la survie sans récurrence à long terme. La réparation mitrale procure un bénéfice évident en termes de survie par rapport au remplacement valvulaire (20 % de survie supplémentaire à 20 ans), y compris chez le patient âgé.

Les traitements "non invasifs" s'inspirent des techniques de réparation chirurgicale. Leur évaluation dans de larges cohortes et à long terme permettra d'identifier leur place dans les algorithmes de prise en charge.



D. GRINBERG, J.-F. OBADIA

Service de Chirurgie cardiaque et Transplantation, Hôpital Cardiologique Louis Pradel, CHU de Lyon, BRON.

■ Généralités

Six mille chirurgies mitrales sont réalisées annuellement en France dont 60 % pour des pathologies mitrales primaires caractérisées le plus souvent par un prolapsus valvulaire (type 2 de la classification de Carpentier) (*fig. 1*).

L'histoire du traitement de l'insuffisance mitrale (IM) est schématiquement marquée par une avancée majeure par décennie (*tableau 1*). Les stratégies "contemporaines" sont donc aujourd'hui évaluées avec plus de 20 ans de recul et des conclusions "robustes" sont établies : – le traitement curatif de la dystrophie mitrale est invasif. Les traitements médicamenteux peuvent traiter les symptômes mais ne ralentissent pas l'évolution de la valvulopathie ; – la complexité anatomo-physiologique de la valve mitrale assure sa longévité face à la pression éjectionnelle ventriculaire gauche à chaque systole. La

chirurgie de réparation, qui restaure une anatomie pseudo-physiologique, procure un avantage de survie de l'ordre de 20 % à 20 ans par rapport au remplacement valvulaire prothétique. Cet intérêt pronostique, plus marqué chez le patient jeune, reste vrai chez l'opéré plus âgé ; – l'évaluation des nouvelles techniques ne peut se faire qu'après de longues années de suivi prospectif et l'efficacité des nouvelles techniques est donc méconnue.

Dans cet article, nous reviendrons sur l'état actuel des pratiques en chirurgie conventionnelle et les options dites "non invasives" validées ou à l'étude.

■ Chirurgie "conventionnelle" du prolapsus valvulaire mitral

Les pratiques dans ce domaine sont extrêmement variables, en termes de choix d'abord et de techniques de réparation.

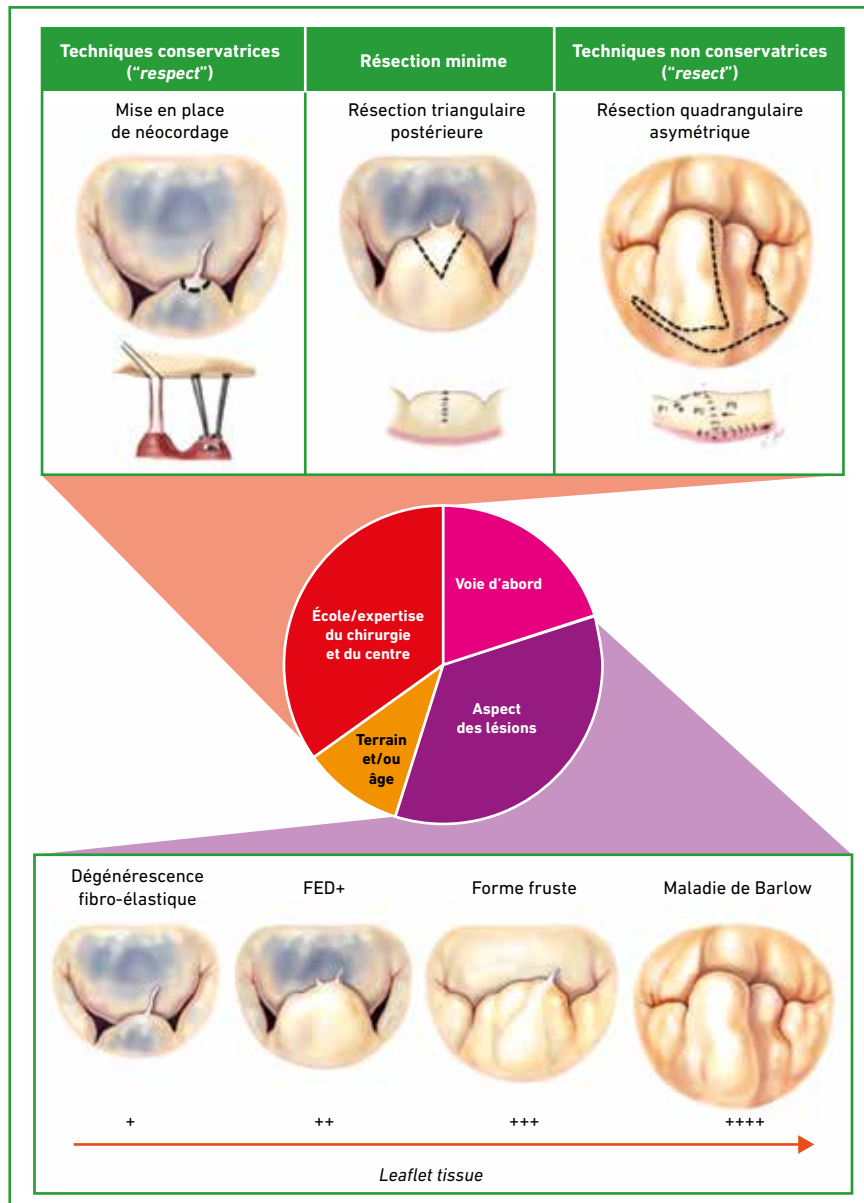


Fig. 1 : Paramètres entrant en jeu dans la stratégie de réparation (illustrations empruntées à Carpentier *et al.* [7]).

Décennie	Évolutions
1970	Premiers pas de la réparation mitrale pour IM : l'annuloplastie chirurgicale (1970)
1980	"French correction" (1983) : grands principes de la réparation chez le patient dégénératif
1990	Principes de la chirurgie mini-invasive (1996) puis robotique (1998)
2000	Premiers succès des réparations dites "non invasives" (Mitraclip en 2003, NeoChord en 2009)
2010	Premiers succès des remplacement mitraux dits "non invasifs" (ViV en 2013 puis prothèses dédiées)

Tableau I : Succès dans le traitement invasif de la maladie mitrale.

1. Voies d'abord

>>> **La sternotomie médiane** (et ses versions modifiées en J ou T inversé) est le *gold standard* "historique" en chirurgie mitrale. Elle a l'avantage d'être plus simple à réaliser, d'offrir une vision large de la valve et de permettre la réalisation de multiples gestes associés (en particuliers aortiques et coronaires).

>>> **L'abord mini-invasif** par thoracotomie droite et vidéo-assisté est une approche décrite depuis plus de 20 ans. La canulation est fémorale et l'intervention est réalisée au travers d'une courte thoracotomie droite dans le 4^e espace intercostal, permettant d'aborder la valve par atriotomie gauche.

Les dernières méta-analyses confirment, avec près de 20 ans de recul, le bénéfice de la voie mini-invasive par rapport à la sternotomie en termes de durée du séjour réanimatoire et hospitalier (moins de saignements et de transfusions, extubation plus précoce), de survenue d'arythmie et d'intérêts fonctionnels à moyen terme (cicatrice "satisfaisante", plus de reprise d'une activité physique et professionnelle "normale"). La mortalité précoce et à long terme est cependant identique avec les deux approches [1, 2].

Cette absence de supériorité effective ainsi qu'une courbe d'apprentissage parfois longue et difficile freinent néanmoins l'expansion de la technique. En France, on estime que 10 à 20 % des chirurgies mitrales sont réalisées par des voies mini-invasives avec de fortes variations selon les centres.

>>> Les pionniers de la chirurgie mini-invasive décrivent dès 1998 la réalisation de ces procédures avec l'utilisation d'un **robot**. Les États-Unis restent les plus gros promoteurs de la technique. La première série de gros volumes (> 1 000 cas) montre que, réalisée par des chirurgiens expérimentés et après une sélection scrupuleuse des patients, la technique permet d'obtenir un taux élevé de répa-

Le dossier – Prolapsus valvulaire mitral

ration (99,5 %), avec une fuite résiduelle nulle ou minime chez 98 % des patients, et une diminution de la morbi-mortalité opératoire et des séjours hospitaliers [3].

Comparé à la chirurgie par sternotomie, le robot semble supérieur en termes de taux de réparation et de durée de séjour. Comparé à la chirurgie mini-invasive conventionnelle, il serait associé à plus d'arythmies, de transfusions et à une durée de séjour hospitalier allongée [4].

Enfin, d'un point de vue médico-économique, les centres experts rapportent des coûts similaires à la chirurgie par sternotomie [5].

2. Types de réparations

Depuis la description initiale de la "french correction" par Alain Carpentier en 1983 [6], un grand nombre d'approches ont été décrites.

● Règles d'or

Selon Carpentier et Adams, toute réparation bien conduite (quelle que soit la technique choisie) doit répondre à trois objectifs [7] :

– **la préservation de la mobilité valvulaire** : la valve doit s'ouvrir largement en diastole pour permettre le remplissage ventriculaire sans résistance et se fermer en systole pour éviter la régurgitation tout en dirigeant le flux vers la valve aortique ;

– **la création d'une large surface de coaptation**, la hauteur de coaptation étant inversement proportionnelle aux taux de fuite résiduelle ;

– **remodeler et stabiliser l'anneau** : en effet, l'annuloplastie protège la réparation. En revanche, le choix d'anneau prothétique optimal reste débattu [8].

De ces principes découle le concept de **réparation "multi-cible"** : l'analyse histologique et mécanistique individuelle étant impossible, une réparation chirurgicale conventionnelle traitera au moins deux éléments anatomiques de la valve. Autrement dit, une annuloplastie sera toujours associée à un traitement valvulaire et/ou de l'appareil sous-valvulaire.

● Autres variables

Le choix de la technique de réparation dépend de nombreuses variables (**fig. 1**) :

– **type de lésion** : le cadre nosologique "dégénératif" englobe les dégénérescences fibro-élastiques, les dégénérescences myxomateuses (maladie de Barlow) et toutes les formes intermédiaires. Les techniques seront adaptées aux lésions retrouvées ;

– **expertise/"école" du chirurgien/du centre** : de façon caricaturale, on distingue les techniques avec résection de tissu (triangulaires ou quadrangulaires) et les techniques dites "respect" consistant généralement en la mise en place de néocordages ;

– **abord** : la chirurgie mini-invasive permet en théorie de réaliser tous les gestes de réparation, néanmoins certaines techniques (*respect technics*, *folding plasty*, *butterfly resection*) ont été décrites parce qu'elles étaient plus simples à réaliser de façon mini-invasive ;

– **terrain** : en théorie, la réparation est supérieure au remplacement à tout âge, néanmoins un patient fragile (fonction ventriculaire dégradée, comorbidités importantes) doit bénéficier de gestes de réparation simples (rapides) et ne faisant pas prendre le risque de clampages itératifs.

■ Solutions innovantes

Motivée par le succès du TAVI à l'étage aortique, la recherche concernant les solutions pour diminuer l'"invasivité" de la cure de régurgitation mitrale est prolifique. Cette recherche s'inspire des paradigmes établis en chirurgie conventionnelle (**tableau II**) :

● La réparation chirurgicale étant supérieure au remplacement valvulaire, les techniques "non invasives" de réparation sont les premières à avoir été développées et testées.

● Cette supériorité tient en partie au fait que les prothèses chirurgicales mitrales n'ont jamais été dessinées pour la valve mitrale (anneau circulaire, trivalvu-

Techniques de réparation	Clips <i>MitraClip</i> ®	● L'implantation de MitraClip est validée chez le patient à haut risque et dans des conditions anatomiques spécifiques. ● Idéalement, les implantations se font dans le cadre de l'étude MitraHR.
	Néocordages <i>NeoChord DS1000</i> ® <i>Harpoon</i> ®	● L'implantation de NeoChord est validée chez le patient à haut risque et dans des conditions anatomiques spécifiques. ● Idéalement, les implantations se font dans le cadre de l'étude MitraChord (2018).
	Annuloplasties	● Elles ne sont pas suffisantes seules pour traiter des prolapsus. ● Elles peuvent être proposées en association avec des néocordages/clips en cas de résultats insuffisants (procédures combos).
Techniques de remplacement (TMVR)	Prothèses de TAVI <i>Sapien</i> ®	● Elles sont utilisables dans des conditions anatomiques favorisant un ancrage solide (calcifications/prothèse ou annuloplastie en place) chez des patients à haut risque opératoire. Pas d'indication dans le prolapsus isolé.
	Prothèses dédiées	● Les implantations se font essentiellement pour des IM secondaires (essais préliminaires de faibles volumes).

Tableau II : Techniques de traitements percutanées et transapicales de la maladie dégénérative.

	Dans un monde idéal	Dans la "vraie vie"
Définition	L'organisation en réseau permettrait d'assurer l'activité de réparation mitrale dans des centres experts de haut volume et donc d'obtenir des résultats idéaux : – taux de réparation 100 % ; – morbi-mortalité postopératoire faible ; – taux de réopération à long terme faible.	Le système de santé actuel n'est pas construit pour une centralisation de prise en charge de pathologie spécifique.
Voies d'abord	Les techniques mini-invasives (vidéo/robot...) doivent être discutées pour tous les patients.	La courbe d'apprentissage parfois longue et délicate freine l'expansion de ces techniques.
Techniques de réparation	Les techniques doivent être adaptées aux lésions et validées par une évaluation objective peropératoire et un suivi clinique à long terme.	Le choix dépend de l'expertise du centre (et du chirurgien).
Percutanée	- Le choix des méthodes innovantes dépend du <i>pattern</i> lésionnel (évaluation préopératoire). - L'évaluation per-procédure permet d'adapter les implantations (diamètres annulaires, longueur de néocordage, techniques combos).	Des études prospectives randomisées permettront de valider ces thérapies innovantes et de préciser leur place par rapport aux techniques conventionnelles.

Tableau III : Vision d'ensemble sur la prise en charge de la maladie mitrale primaire.

laïres, sans appareil sous-valvulaire). Les prothèses de TMVR (*Transcatheter Mitral Valve Replacement*) sont développées spécifiquement pour la valve mitrale et pourraient se révéler supérieures aux prothèses chirurgicales, voire inverser le bénéfice de la réparation *versus* remplacement.

- La réparation chirurgicale doit être "multi-cible". La réparation "non invasive" s'inspire maintenant de ce principe en proposant des procédures "combos", associant plusieurs cibles de réparation en fonction de l'évaluation per-procédurale de l'efficacité des réparations.

- L'évaluation des outils innovants chez le patient dégénératif est spécifique :
 - la réparation chirurgicale offre d'excellents résultats à long terme, la marge de manœuvre en recherche est donc étroite et l'efficacité est évaluée sur le long terme ;
 - ces outils sont peu morbides et n'empêchent pas (pour la plupart) une réparation ultérieure. Des patients opérables et de risque opératoire non majeur ont donc été inclus à des stades précoces d'évaluation (à la différence avec le TAVI).

Conclusion

La chirurgie de cure du prolapsus valvulaire offre des résultats remarquables en termes de survie sans récurrence à long terme. Les pratiques, en termes de voies d'abord et de techniques de réparation, restent très hétérogènes.

La recherche concernant les techniques "non invasives" est prolifique. Seules des études à long terme permettront d'identifier la place de ces outils dans l'algorithme de prise en charge de nos patients (**tableau III**).

BIBLIOGRAPHIE

- CHENG DCH, MARTIN J, LAL A *et al.* Minimally invasive *versus* conventional open mitral valve surgery: a meta-analysis and systematic review. *Innovations (Phila)*, 2011;6:84-103.
- DING C, JIANG D, TAO K *et al.* Anterolateral minithoracotomy *versus* median sternotomy for mitral valve disease: a meta-analysis. *J Zhejiang Univ*, 2014;15:522-532.
- GILLINOV AM, MIHALJEVIC T, JAVADIKASGARI H *et al.* Early results of robotically assisted

mitral valve surgery: Analysis of the first 1000 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018;155:82-91.e2.

- HAWKINS RB, MEHAFFEY JH, MULLEN MM *et al.* A propensity matched analysis of robotic, minimally invasive, and conventional mitral valve surgery. *Heart*, 2018;pii:heartjnl-2018-313129. [Epub ahead of print]
- COYAN G, WEI LM, ALTHOUSE A *et al.* Robotic mitral valve operations by experienced surgeons are cost-neutral and durable at 1 year. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018;156:1040-1047.
- CARPENTIER A. Cardiac valve surgery—the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1983;86:323-337.
- CARPENTIER A, ADAMS F, FILSOUFI F. Carpentier's reconstructive valve surgery. *Saunders*, 2010.
- WAN S, LEE APW, JIN C-N *et al.* The choice of mitral annuloplasty ring-beyond "surgeon's preference". *Ann Cardiothorac Surg*, 2015;4:261-265.

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

Le dossier – Prolapsus valvulaire mitral

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Pièges et quantification de l'insuffisance mitrale par prolapsus

- L'ETT est l'examen paraclinique principal pour le diagnostic sur prolapsus valvulaire mitral et l'évaluation de sa sévérité; l'ETO peut toutefois être utile en cas de doute sur la sévérité de l'IM ou pour préciser le mécanisme lésionnel.
- Il n'existe pas de critère unique permettant d'affirmer avec certitude la sévérité d'une IM: une approche multiparamétrique systématique est nécessaire.
- La méthode de la PISA est très utile, mais présente des pièges qu'il est nécessaire de connaître.
- L'échocardiographie 3D et l'IRM cardiaque ont remis au goût du jour le calcul de la fraction régurgitée de l'IM, qui peut orienter vers une fuite significative quand les paramètres classiques sont mis en défaut.
- Aucun des paramètres échocardiographiques ne discerne convenablement les IM grade 3 des IM de grade 4 (*moderate-to-severe* et *severe*). Retenons pour la pratique qu'une IM significative et pouvant relever d'une prise en charge chirurgicale ou interventionnelle peut être évaluée grade 3, surtout si elle s'accompagne de symptômes ou de signes de retentissement délétères sur le VG ou sur la circulation pulmonaire.

Diagnostic du prolapsus valvulaire mitral : les pièges et formes atypiques

- Certaines anomalies valvulaires mitrales telles que le pseudo-prolapsus ou la fente mitrale peuvent en imposer à tort pour un prolapsus valvulaire mitral.
- Le PVM, dans sa forme non syndromique, se subdivise classiquement en dégénérescence fibro-élastique (FED) et dégénérescence myxoïde (Barlow). Alors que la dégénérescence myxoïde peut se manifester précocement au cours de la vie, le FED s'exprime en général après la 5^e décade de façon brutale par une rupture de cordage.
- À côté de ces 2 formes classiques, le PVM-filamine A présente des caractéristiques uniques, notamment une atteinte préférentielle des hommes, une expression dès la jeune enfance, l'absence de rupture de cordage et une restriction paradoxale en diastole.
- Les PVM de type dégénérescence myxoïde et de type filamine A sont à présent reconnus comme des pathologies d'origine génétique, avec respectivement un mode de transmission autosomique dominant et une transmission liée au chromosome X.
- Les formes atypiques de PVM sont fréquentes. Elles pourraient représenter 5-10 %.

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

- La plupart des complications du prolapsus sont déterminées par le niveau de fuite mitrale et ses conséquences ventriculaires et atriales.
- Le risque de mort subite semble ne concerner qu'un très faible nombre de patients qui échappent à cette stratification; le sous-groupe à risque pourrait appartenir au groupe des patients jeunes, plutôt de sexe féminin, avec antécédents de syncope et d'extrasystoles ventriculaires complexes émanant du muscle papillaire postérieur, porteur d'une maladie myxoïde sévère définie par un prolapsus bivalvulaire profond avec épaissement des feuillets, disjonction annulaire et mouvement de "curling", en règle générale sans IM significative.

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

- Le traitement préventif des arythmies ventriculaires graves liées au PVM n'est pas défini ; les bêtabloquants ne semblent pas efficaces.

Faut-il opérer toutes les insuffisances mitrales sévères asymptomatiques par prolapsus ?

- Chez les patients asymptomatiques atteints d'une insuffisance mitrale primaire sévère par prolapsus, des facteurs pronostiques cliniques, échocardiographiques et biologiques, ont été mis en évidence ces dernières années, permettant une meilleure stratification du risque.
- La chirurgie est classiquement recommandée (recommandations ESC 2017) chez ces patients asymptomatiques dès l'apparition d'une dyspnée d'effort, d'une fibrillation atriale, d'une diminution de la fraction d'éjection VG ($< 60\%$), d'une augmentation du diamètre télésystolique VG au-delà de 45 mm ou d'une élévation des pressions pulmonaires (PAPs de repos > 50 mmHg).
- La chirurgie est aussi recommandée chez les patients dont la fraction d'éjection VG demeure $> 60\%$ mais dont le diamètre télésystolique VG est compris entre 40 et 45 mm, en présence d'un prolapsus avec éversion de l'extrémité valvulaire dans l'oreillette et/ou d'une dilatation de l'oreillette gauche > 60 mL/m².
- De plus en plus d'équipes défendent une stratégie chirurgicale plus précoce pour l'insuffisance mitrale primaire sévère par prolapsus valvulaire, avant l'apparition des facteurs classiques de mauvais pronostic, à condition qu'une chirurgie réparatrice avec un bon résultat à distance soit quasi certaine et que le risque opératoire soit très faible.
- L'étude REVERSE-MR (PHRC national) vient de débiter dans plus de 20 centres experts à travers la France. Des patients asymptomatiques porteurs d'une IM primaire sévère par prolapsus, sans indication chirurgicale classique, seront randomisés entre chirurgie "précoce" et surveillance attentive par leur cardiologue afin de déterminer la meilleure stratégie pour réduire la mortalité et la morbidité cardiovasculaire.

Prolapsus valvulaire mitral : présent et futur de la chirurgie conservatrice et des techniques percutanées

- 6 000 chirurgies mitrales sont réalisées annuellement en France dont 60 % pour des pathologies mitrales primaires.
- En France, on estime que 10 à 20 % des chirurgies mitrales sont réalisées par voie mini-invasive avec de fortes variations selon les centres.
- La chirurgie de réparation, qui restaure une anatomie pseudo-physiologique, procure un avantage de survie de l'ordre de 20 % à 20 ans par rapport au remplacement valvulaire prothétique.
- Le choix de la technique de réparation dépend du type de lésions, de l'expertise du chirurgien et du centre, du type d'abord choisi et du terrain du patient.
- Motivée par le succès du TAVI à l'étage aortique, la recherche concernant les solutions pour diminuer l'invasivité de la cure de régurgitation mitrale est prolifique.

■ Revues générales

“Les 10 commandements” du guide de l’European Heart Rhythm Association sur l’utilisation des anticoagulants oraux directs dans la fibrillation atriale

Les anticoagulants oraux non antivitamine K sont une alternative pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients qui ont une fibrillation atriale, et sont devenus les anticoagulants préférés, en particulier chez les patients chez lesquels une nouvelle anticoagulation est commencée. Et les médecins et les patients se sont familiarisés avec l’utilisation de ces médicaments en pratique clinique. Cependant, de nombreuses questions non résolues sur la façon d’utiliser ces médicaments de façon optimale dans des situations cliniques spécifiques persistent. Le premier guide pratique de l’EHRA a été publié en 2013. Une actualisation a été publiée en 2015.



F. DELAHAYE
Service de Cardiologie,
Hôpital Louis Pradel, BRON.

Voici les 10 messages importants [1] – “les 10 commandements” – de l’édition de 2018 [2].

1. Les anticoagulants oraux directs (AOD) peuvent généralement être utilisés chez les patients qui ont une valvulopathie, mais pas chez les patients qui ont une prothèse valvulaire mécanique ou une sténose mitrale rhumatismale.

2. Il est recommandé de donner la carte AOD de l’EHRA aux patients qui prennent un AOD, au moment de l’institution du traitement et pendant le suivi.

3. L’éducation du patient et les approches centrées sur le patient (par exemple, pilulier, calendrier, rappels électroniques) doivent être faites afin d’assurer une adhésion optimale au traitement.

4. Chaque fois que c’est possible, la dose standard testée dans les essais doit être prescrite afin d’apporter le bénéfice optimal au patient. La diminution de la

dose est guidée d’abord par les critères de réduction de dose dans les grands essais de phase III.

5. Vérifier les possibles interactions médicamenteuses chez tout patient chez lequel on commence un traitement AOD. Envisager des traitements alternatifs en cas d’interactions significatives.

6. Évaluer la fonction rénale par la créatininémie et la clairance de la créatinine à des intervalles réguliers et pré-spécifiés. Règle générale : l’intervalle minimal de surveillance en mois égale la clairance de la créatinine divisée par 10.

7. Il n’y a pas besoin d’une évaluation en routine des taux plasmatiques d’AOD. La mesure des taux plasmatiques d’AOD peut être envisagée dans des cas rares, tels qu’une urgence (hémorragie sévère, intervention chirurgicale urgente, accident vasculaire cérébral) ou des profils de patient complexes (par exemple, multiples interactions médicamenteuses

significatives, surpoids ou maigreur importants, fonction rénale altérée). Cela ne doit être fait qu'avec un expert en coagulation. Il n'y a pas de données cliniques puissantes en faveur d'une telle stratégie.

8. Chez les patients qui ont une fibrillation atriale et une coronaropathie, l'association d'un AOD et d'un traitement antiagrégant plaquettaire est faisable (et préférable à un AVK). La durée du traitement triple doit être aussi courte que raisonnablement possible ; elle dépend des risques d'accident vasculaire cérébral, d'(athéro) thrombose et d'hémorragie. Une stratégie par défaut d'une semaine de traitement triple après mise en place programmée d'un stent et de 3 mois après la mise en place d'un stent lors d'un syndrome coronaire aigu peut être

envisagée comme base de départ avant individualisation au cas par cas.

9. Chez certains patients qui prennent un AOD et qui ont un accident vasculaire cérébral, une thrombectomie endovasculaire est préférable, si elle est indiquée et possible. Une thrombolyse ne peut être administrée que lorsqu'il n'y a plus d'effet de l'AOD (par exemple ≥ 48 heures après la dernière prise), confirmé par des dosages biologiques spécifiques, ou que son effet est "antagonisé" (par l'idarucizumab dans le cas du dabigatran).

10. Ne pas "sous-traiter" les patients fragiles et les patients âgés. L'accident vasculaire cérébral est un événement sévère chez ces patients, conduisant souvent à une invalidité et à une incapacité à retrouver une vie normale. Les

AOD ont une efficacité et une sécurité (versus les AVK) aussi chez ces patients à haut risque.

BIBLIOGRAPHIE

1. STEFFEL J, HEIDBÜCHEL H. 'Ten Commandments' of the EHRA Guide for the Use of NOACs in AF. *Eur Heart J*, 2018;39:1322.
2. STEFFEL J, VERHAMME P, POTPARA TS *et al.* The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2018;39:1330-1393.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

L'évolution des prothèses EDWARDS dans le traitement chirurgical des valvulopathies

Depuis 60 ans, Edwards Lifesciences s'engage à favoriser l'innovation en chirurgie cardiaque au travers de collaborations avec nos chirurgiens partenaires. Notre dernière valve chirurgicale INSPIRIS RESILIA en est la preuve : apporter une solution pour vos patients atteints de valvulopathie aortique.



Première valve mécanique Edwards :
Starr-Edwards
(Ce dispositif médical n'est plus commercialisé)



Première Bioprothèse Péricardique Edwards :
Carpentier-Edwards
PERIMOUNT



Première valve chirurgicale intégrant le tissu RESILIA* :

Valve aortique INSPIRIS RESILIA

Dotée de la technologie Edwards de préservation de l'intégrité, de conception semblable à la valve Carpentier Edwards PERIMOUNT Magna Ease¹, et intégrant la technologie VFit pour permettre des futures potentielles procédures de « valve in valve »^{1**}

* Aucune donnée clinique n'existe permettant d'évaluer l'impact à long terme du tissu RESILIA chez les patients. ** Se référer à la notice d'utilisation pour les mises en garde importantes relatives à la technologie VFit. Aucune donnée clinique existante ne permet d'établir la sécurité et l'efficacité du modèle 11500A dans le cadre des procédures "valve-in-valve". La technologie VFit est disponible dans les tailles de 19 à 25 mm.

1. Notice d'instruction INSPIRIS ref 11500A.

Pour usage professionnel. Veuillez lire attentivement les instructions figurant dans la notice fournie avec les produits, notamment pour une information complète concernant les indications, contre-indications, mises en garde, précautions d'emploi et effets indésirables.

Le marquage CE est apposé sur les dispositifs Edwards présents sur le marché européen puisqu'ils sont conformes aux exigences essentielles mentionnées à l'article 3 de la directive relative aux dispositifs médicaux 93/42/CEE.

La valve aortique INSPIRIS RESILIA (6 tailles : 11500A19, 21, 23, 25, 27, 29) est un dispositif médical de classe III (O.N : CE0344 Dekra Certification B.V) destiné à être utilisé comme valve cardiaque de remplacement et indiqué pour les patients dont la prothèse valvulaire aortique ou la valve aortique native doit être remplacée. Mandataire : Edwards Lifesciences Services GmbH.

Edwards, Edwards Lifesciences, le logo E stylisé, Carpentier-Edwards, INSPIRIS, INSPIRIS RESILIA, Magna, Magna Ease, PERI, PERIMOUNT, PERIMOUNT Magna, RESILIA, Starr-Edwards et VFit sont des marques d'Edwards Lifesciences Corporation.

© 2018 Edwards Lifesciences Corporation. Tous droits réservés. EF8421/08-18/HVT

Edwards Lifesciences SAS • Immeuble Gerswin, 1 rue Arnold Schoenberg 78280 Guyancourt • +33 (0)1 30 05 29 29 • RCS Versailles B 429 487 507



Edwards