



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Facteur von Willebrand et traitement transcathéter de l'insuffisance
mitrale.**

Présentée et soutenue publiquement le 05/10 à 18h00
au Pôle Formation
par **David Robin AOUATE**

JURY

Président :

Madame le Professeur Sophie SUSEN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Éric VAN BELLE

Monsieur le Professeur Francis JUTHIER

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Flavien VINCENT

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
Celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

TABLE DES MATIERES

<u>REMERCIEMENTS</u>	p.2
<u>TABLE DES MATIERES</u>	p.12
<u>ABBREVIATIONS</u>	p.14
<u>INTRODUCTION</u>	p.15
I. Anatomie de la valve mitrale	p.16
II. L'insuffisance mitrale	p.18
a. Épidémiologie	p.18
b. Classification	p.18
c. Diagnostic et prise en charge de l'IM organique	p.20
d. Diagnostic et prise en charge de l'IM fonctionnelle	p.23
e. Différence entre l'insuffisance mitrale organique et fonctionnelle	p.27
III. Troubles de l'hémostases associées à une valvulopathie	p.29
a. Le facteur Willebrand	p.29
b. Maladie de Willebrand	p.31
c. Syndrome de Willebrand acquis	p.32
d. Le facteur Willebrand : un marqueur quantitatif des cardiopathies valvulaires	p.33
IV. État des connaissances	p.35
V. Hypothèses	p.36
VI. Objectifs	p.37
<u>MATERIEL ET METHODES</u>	p.38
I. Population étudiée	p.38
II. Paramètres biologiques étudiés	p.39
a. Fonction du VWF	p.39
b. Temps d'occlusion plaquettaire à l'adénosine-5-diphosphate (TO-ADP)	p.40
c. Électrophorèse du VWF	p.40
III. Analyse statistique	p.41

<u>RESULTATS</u>	p.43
I. Caractéristiques de la population étudiée	p.43
II. Facteur Willebrand comme biomarqueur du caractère organique ou fonctionnel de l'IM	p.46
a. Analyse statique pré et post opératoire de l'étude du VWF	p.46
b. Cinétique péri-opératoire de l'étude du VWF	p.47
III. Facteur Willebrand comme biomarqueur de sévérité de l'insuffisance mitrale pré-opératoire	p.49
IV. Facteur Willebrand comme biomarqueur du caractère fonctionnel ou organique de l'IM	p.49
V. Facteur Willebrand comme biomarqueur de sévérité de l'insuffisance mitrale résiduelle post-opératoire	p.50
<u>DISCUSSION</u>	p.52
<u>CONCLUSION</u>	p.55
<u>ANNEXE</u>	p.56
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	p.64

ABBREVIATIONS

ADAMTS-13	a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type I repeats-13
AUC	aire sous la courbe
BNP	peptide natriurétique de type B
DTSVG	diamètre télé systolique du ventricule gauche
DTDVG	diamètre télé diastolique du ventricule gauche
ETO	échographie trans oesophagien
ETT	échographie trans thoracique
FA	fibrillation atriale
FEVG	fraction d'éjection ventriculaire gauche
HTP	hypertension pulmonaire
IM	insuffisance mitrale
MHPM	multimères de haut poids moléculaire
MTHPM	multimères de très haut poids moléculaire
OG	oreillette gauche
PAPS	pression artérielle pulmonaire systolique
RAo	rétrécissement aortique
ROC	receiver-operating-characteristic
SOR	surface de l'orifice régurgitant
TAVI	remplacement valvulaire aortique percutanée de manière transcathéter
TMVR	remplacement valvulaire mitral percutanée de manière transcathéter
TO-ADP	temps d'occlusion plaquettaire à l'adenosine-5-diphosphate
VG	ventricule gauche
VR	volume régurgité
VWD	maladie de Willebrand
VWF	facteur von Willebrand
VWF:Act	activité du VWF
VWF:Ag	taux d'antigène du VWF

INTRODUCTION

L'insuffisance mitrale (IM) représente la seconde valvulopathie en terme d'incidence en Europe (1) et touche près de 2,5 millions de personnes aux États-Unis (2)

L'IM est définie comme un défaut de coaptation des feuillets lors de la systole ventriculaire. Elle va être ainsi responsable d'un reflux sanguin dans l'oreillette gauche (OG).

Cette pathologie peut rester très longtemps asymptomatique en raison d'une dilatation progressive de l'OG et du ventricule gauche (VG) liée à la surcharge volumique de l'IM.

Elle expose au risque d'insuffisance cardiaque à moyen et long terme avec des conséquences potentiellement létales.

Son traitement curatif est à ce jour principalement indiqué pour les IM organiques et se réalise majoritairement par méthode chirurgicale (plastie mitrale ou remplacement valvulaire prothétique). Cependant des thérapies transcathéters innovantes se positionnent comme des alternatives mini-invasives chez les patients les plus fragiles ou pour le traitement des IM fonctionnelles.

Le facteur Willebrand (VWF) est une glycoprotéine impliquée dans l'hémostase sanguine. Celle-ci est très sensible aux conditions de flux et notamment aux forces de cisaillement.

De nombreuses équipes, dont la nôtre, ont observé que le VWF pouvait être utilisé comme un marqueur quantitatif et qualitatif des valvulopathies sténosantes (principalement rétrécissement aortique) ou fuyantes (principalement insuffisance mitrale).

L'objectif de ce travail est d'explorer les anomalies du VWF selon le type de fuite mitrale (IM organique ou IM fonctionnelle) chez les patients traités par intervention transcathéter.

I. Anatomie de la valve mitrale

La valve mitrale est une structure tri dimensionnelle située entre l'oreillette gauche et le ventricule gauche. Elle permet le remplissage du VG en diastole et la contenance de celui-ci lors de sa systole.

La valve mitrale est composée de 2 feuillets, d'un anneau mitral et de son appareil sous-valvulaire détaillé ci-dessous. Sa surface fonctionnelle normale est estimée entre 4 et 6 cm².

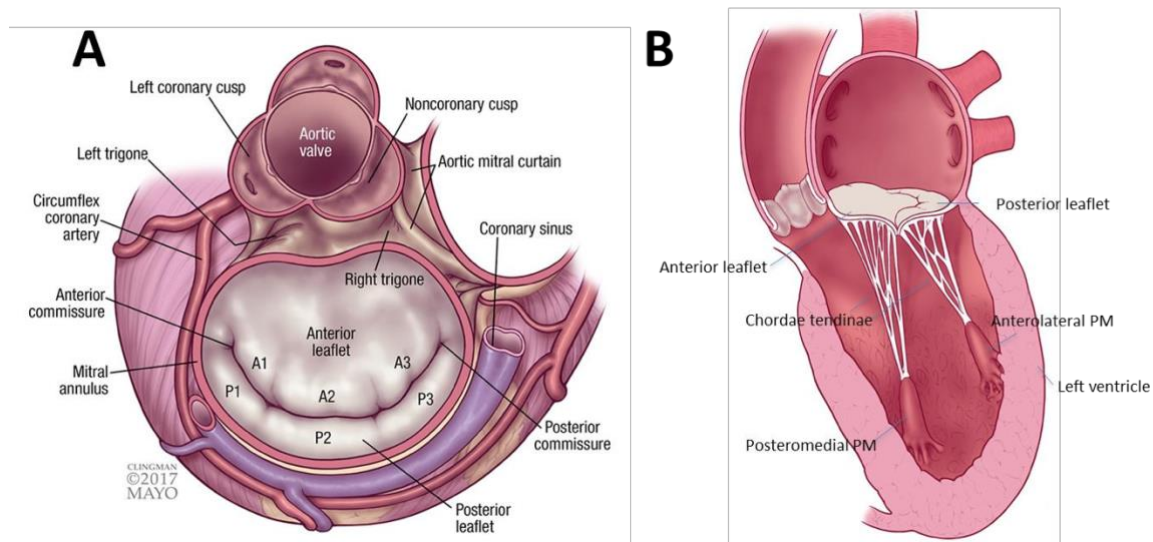


Figure 1 : *Appareil valvulaire mitral issu de Maréchaux & al, Progress in Cardiovasc. Disease, 2017.*

La valve mitrale est composée de 2 feuillets valvulaires, un antérieur et un postérieur, fixés sur l'anneau mitral (**Figure 1**).

Le feuillet antérieur, de forme quadrangulaire occupe les 3/5^{ème} de la surface valvulaire. Il se situe en regard de la paroi antérieure, antéro septal et septal du VG. Le feuillet postérieur est quant à lui plus petit, semi circulaire et se situe en regard de la paroi inférieure et postérieure du VG.

Les 2 feuillets se rejoignent en 2 points : la commissure antérieure et la commissure postérieure. Chaque feuillet est segmenté en 3 de la commissure antérieure, en regard

de l'artère circonflexe, à la commissure postérieure. On retrouve ainsi A1 et P1 en position latérale, A2 et P2 en position centrale, et enfin A3 et P3 en position médiane.

L'appareil sous valvulaire mitral est constitué de 2 muscles papillaires s'insérant entre l'apex et le tiers moyen du VG. Le muscle antéro latéral se compose d'un corps unique alors que le muscle postéro-latéral peut en posséder plusieurs. Chaque muscle donne des cordages en direction du bord libre de chaque feuillet.

L'anneau mitral a une forme bi plan, ellipsoïde décrite en « selle de cheval » ou en « D inversé ». L'anneau entretient des rapports anatomiques importants avec la valve aortique, l'artère circonflexe, le sinus coronaire et les différentes trigones (**Figure 1**).

II. L'insuffisance mitrale

a. Épidémiologie

L'insuffisance mitrale est la seconde valvulopathie acquise en Europe. Elle touche près de 2,5 millions de patients aux États-Unis. (2). L'incidence risque d'augmenter au cours des prochaines années en raison du vieillissement de la population (2). Selon le registre prospectif de l'Euro Heart Survey publié en 2003 (1), les patients porteurs d'une IM sont majoritairement symptomatiques (15,0% des patients sont au stade I de la NYHA, 27,5% au stade II, 42,5% au stade III, et 15% au stade IV). La pathologie touche principalement le sujet âgé de plus de 50 ans (2).

En l'absence de traitement chirurgical, les premières études ont estimé la mortalité annuelle entre 3 à 9 % selon la gravité de la valvulopathie (**Annexe 1**) (3). Devant l'absence de traitement thérapeutique médicamenteux curatif, le traitement chirurgical est ainsi devenu indispensable. L'évaluation de la sévérité de l'IM et du timing opératoire sont toujours source de questionnement riche afin d'optimiser la prise en charge des patients et de diminuer la mortalité à long terme

L'IM peut être responsable de signes secondaires à l'insuffisance cardiaque (dyspnée, signes de rétention hydro sodée) ainsi que d'un risque augmenté de fibrillation atriale (FA) en cas d'IM organique (3) mais aussi d'arythmie ventriculaire et/ou de mort subite dans 1,8% des cas chez les patients atteints de prolapsus (4).

b. Classification

Historiquement, le Professeur CARPENTIER a proposé une classification des différents types d'insuffisances mitrales selon leur mécanisme (5) (**Tableau 1**).


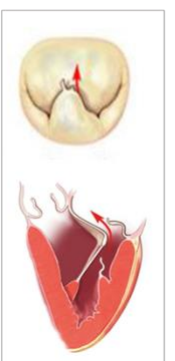
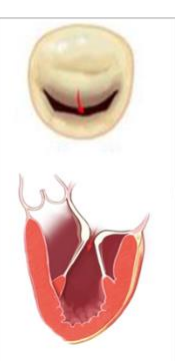
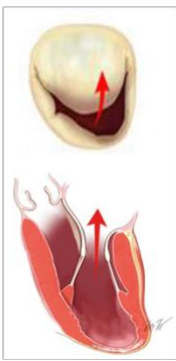
	Type I	Type II	Type IIIa	Type IIIb
				
IM organique	Endocardite (perforation)	Dégénérative Endocardite (rupture de cordage) Traumatique (rupture de cordage/pilier)	Rhumatique iatrogène (radique/médicamenteuse) Inflammatoire (lupus/éosinophile)	
IM fonctionnelle	Cardiomyopathie hypertrophique Myocardite Dysfonction VG			IM ischémique chronique

Tableau 1 : *Étiologies et mécanismes des insuffisances mitrales (IM) selon la classification de Carpentier. Inspiré de Enriquez-Sarano M & al, Lancet, 2009.*

Selon cette classification on retrouve :

- Type 1 : les feuillets restent dans le plan de l'anneau lors de la systole ventriculaire. Le jeu valvulaire est normal. Cela concerne les perforations ainsi que les dilatations de l'anneau mitral que l'on observe lors d'IM fonctionnelles.
- Type 2 : un des feuillets dépasse le plan de l'anneau vers l'OG. On retrouve ce mécanisme dans le cadre des IM par prolapsus secondaire à une dégénérescence myxoïde ou fibro-élastique.
- Type 3 : le jeu valvulaire est restrictif, un des feuillets ne dépasse pas le plan de l'anneau et reste dans le plan du VG.
 - o Type 3A : Cette restriction est secondaire à un remaniement valvulaire et sous valvulaire d'origine le plus souvent rhumatismale.
 - o Type 3B : C'est le cadre de l'IM ischémique secondaire à un remodelage ventriculaire et/une dyskinésie pariétale de la paroi postérieure (**annexe 2**).

Cette classification est toujours d'actualité. On peut cependant distinguer les mécanismes aigus (perforation valvulaire, rupture de cordage ou de pilier,...) de chroniques.

Parmi les IM chroniques, on différencie les IM organiques (ou primaire) des IM fonctionnelles (ou secondaires). Celles-ci diffèrent par leurs mécanismes, ainsi que par leurs prises en charges respectives.

c. Diagnostic et prise en charge de l'IM organique

L'IM organique est principalement représentée par la dégénérescence myxoïde ("maladie de Barlow") et représente la seconde cause de valvulopathie dans les pays développés. Sa prévalence est estimée à 2,4% dans la population générale (1).

Le diagnostic positif et de sévérité se fait via l'utilisation d'une échographie trans-thoracique (ETT) voire de l'échographie trans-oesophagienne (ETO) si l'ETT n'est pas contributive (6). Les IM sont gradées de 1 à 4 selon différents critères résumés dans le **Tableau 2** (7). Le diagnostic d'IM organique sévère est principalement porté sur les critères quantitatifs que sont une surface d'orifice régurgitant (SOR) ≥ 40 mm² et un volume régurgitant (VR) ≥ 60 mL. L'utilisation du peptide natriurétique de type B (BNP) ainsi que l'échographie d'effort ou de stress ont été étudiés en cas d'IM. Ces 2 marqueurs, quoiqu'utiles n'ont pas été retenus dans l'arbre décisionnel dans la prise en charge de l'IM (8).

	Minime (grade 1)	Modérée (grade 2)	Modérée à sévère(grade 3)	Sévère (grade 4)
Qualitatif				
Morphologie de la valve	Normale/Anormale	Normale/Anormale	Normale/Anormale	Flail leaflet/Rupture pilier mitral
Jet du Doppler couleur	Petit/Central	Intermédiaire	Intermédiaire	Large jet ou jet très excentré pouvant atteindre le mur postérieur de l'OG
Zone de convergence	Absente ou petite	Intermédiaire	Intermédiaire	Large
Aspect du Doppler continu	Faible/Parabolique	Dense/Parabolique	Dense/Parabolique	Dense/Triangulaire
Semi quantitatif				
Largeur de la vena contracta (mm)	< 3	Intermédiaire	Intermédiaire	≥ 7
Flux veineux pulmonaire	Dominance systolique	Emoussement systolique	Emoussement systolique	Inversion systolique
Flux mitral	Dominance de l'onde A	Variable	Variable	Onde E dominante (> 1,5m/s)
Rapport des ITV mitrales/ aortiques	<1	Intermédiaire	Intermédiaire	> 1,4
Quantitative				
SOR (mm ²)	< 20	20-29	30-39	≥ 40
Volume régurgité (mL)	< 30	30-44	45-49	≥ 60

Tableau 2 : Diagnostic de sévérité selon Lancellotti & al P, EJE, 2010. SOR : surface de l'orifice régurgitant.

A ce jour il n'existe aucune thérapeutique médicamenteuse curative ou permettant de freiner l'évolution de la pathologie vers une forme sévère. Les recommandations européennes de 2021 (9) retiennent une indication de prise en charge chirurgicale en cas d'IM sévère organique lorsque celle-ci est :

- Aigue quelque-soit l'étiologie sous-jacente.
- Symptomatique en cas de fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) > 30% (recommandation de grade IB) (10–12)
- Asymptomatique avec une FEVG ≤ 60% et > 30% ou une dilatation VG définie par un diamètre télé systolique du ventricule gauche (DTSVG) ≥ 40 mm (recommandation de grade IB) (11,13)
- Asymptomatique sans retentissement VG (FEVG > 60% et DTSVG < 40 mm) associé à l'apparition d'une FA et/ou d'une hypertension pulmonaire (HTP) définie par la mesure de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS) en

ETT d'un gradient trans valvulaire tricuspide en doppler continu \geq à 50 mmHg (recommandation de grade IIa B) (14,15)

- Asymptomatique sans retentissement VG associé à une dilatation de l'OG \geq 60 ml/m², si le geste est réparateur chez un patient à faible risque chirurgical. (16)

Les recommandations américaines, publiées en 2020, suggèrent l'algorithme suivant de prise en charge de l'IM organique de haut grade :

- Symptomatique quel que soit la FEVG
- Asymptomatique avec des signes de retentissement sur le VG à savoir :
 - o Une dysfonction VG < 60% ou une dilatation VG définie par un diamètre télé systolique du ventricule gauche (DTSVG) > 40 mm (recommandation de grade 2B)
- Asymptomatique sans signes de retentissement (FEVG > 60%, DTSVG < 40 mm) en présence de
 - o Risque chirurgical de décès < 1% et d'un taux de réussite de réparation valvulaire \geq 95%.
 - o Modification des paramètres échographiques sur les 3 dernières évaluations avec une dilatation progressive du VG ou une altération de la FEVG.

Les recommandations européennes et américaines, précisent la supériorité et le recours à une plastie mitrale en 1^{ère} intention (17–19) ainsi que la réalisation du geste dans un centre d'expertise. Le risque chirurgical doit être évalué par l'utilisation de l'EUROSCORE 2 et du STS (20). Les auteurs précisent une mortalité péri opératoire à 30 jours de 1 % en cas de plastie mitrale et de 5% en cas de remplacement chirurgical.

Les recommandations américaines considèrent une plastie mitrale à risque faible si tous les critères suivants sont réunis :

- STS < 1%,
- une absence de fragilité (définie par l'échelle d'autonomie de Katz)
- une absence de dysfonction d'organe prévisible

- une absence de risque chirurgical spécifique (par exemple : une aorte porcelaine).

Les procédures valvulaires à haut risque chirurgical sont définies par les critères suivants :

- STS > 8%
- Un index de fragilité selon l'échelle de KATZ ≥ 2
- La présence d'une dysfonction prévisible d'un ou de deux organes
- La présence d'un risque chirurgical prévisible.

Les recommandations américaines et européennes soulignent ainsi l'émergence des prises en charges percutanées. Celles-ci sont ainsi indiquées lors d'un risque chirurgical élevé ou modéré, en cas d'anatomie favorable pour une approche transcathéter en présence d'une espérance de vie > 1 an.

d. Diagnostic et prise en charge de l'IM fonctionnelle

L'insuffisance mitrale fonctionnelle est secondaire à une cardiopathie sous-jacente. La présence d'une IM fonctionnelle est variable et va représenter 20 à 50% selon la cardiopathie associée (21). Sa présence marque un tournant évolutif dans la pathologie et constitue un marqueur de mauvais pronostic à long terme (22).

La valve et l'appareil sous valvulaire sont structurellement normaux, la fuite résulte d'une restriction des feuillets en systole ventriculaire secondaire au déplacement des muscles papillaires, engendré par le remodelage VG. Celui-ci peut être global, avec une dilatation du VG et de l'anneau mitral (restriction bivalvulaire) ou localisé, avec une atteinte préférentielle du feuillet postérieur (IM ischémique). Le diagnostic positif ainsi que de sévérité se fait via l'utilisation d'une ETT voire d'une ETO (6). Contrairement à l'IM organique, la prise en charge chirurgicale de ces fuites n'a pas montré de bénéfices sur la mortalité (23).

La prise en charge diagnostique mais surtout thérapeutique de l'IM fonctionnelle a considérablement évoluée depuis l'émergence de techniques de réparation percutanée.

➤ Réparation mitrale bord à bord percutanée de type MitraClip ®

En 2011, **Feldman & al.** se sont intéressés à comparer une procédure trans cathéter de réparation mitrale percutanée par le dispositif MitraClip ® (Abbott Vascular, Chicago, Illinois, États-Unis) à un geste chirurgical conventionnel chez des patients atteints d'une IM de grade 3 ou 4 (organique ou fonctionnelle) à haut risque chirurgical (24). La procédure par apposition d'un MitraClip ® ainsi que son évolution au fil du temps sont décrites en **annexe 3 et 4.**

Les auteurs ont pu conclure à une réduction du critère de jugement principal moins importante dans le groupe "MitraClip" que dans le groupe "chirurgie" (décès de 6% dans chaque groupe, reprise chirurgicale de 20% dans le groupe "MitraClip" versus 2% dans le groupe "chirurgie", la persistance de fuite de grade 3 et 4 étaient sensiblement similaires autour de 20%). Cependant ils notent une franche diminution des complications péri opératoires à 30 jours (les évènements majeurs sont survenus chez 15% des patients ayant bénéficié d'une procédure percutanée contre 48% des patients ayant bénéficié de la chirurgie).

Ainsi, cette technique a pu s'insérer dans la prise en charge de l'IM fonctionnelle qui était alors centrée sur celle de la cardiopathie sous-jacente et notamment par le traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée (25). Deux études princeps, que sont **MITRA-FR** et **COAPT**, se sont intéressées à la thématique de réparation bord à bord par le dispositif MitraClip® dans la cadre d'IM secondaires à une insuffisance cardiaque à FEVG altérée.

Sur le critère composite de nouvelle hospitalisation pour une insuffisance cardiaque et de décès à 1 an, **Obadia & al** n'ont pas démontré de différence significative entre le groupe interventionnel et le groupe contrôle (54,6% dans le groupe interventionnel et de 51.3% dans le groupe témoin) (26). Au contraire, **Stone & al** ont retrouvé que 35,8% des patients du groupe interventionnel ont présenté une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'année contre 67,9% des patients du groupe contrôle. Le décès dans les 24 mois est survenu chez 29,1% des patients du groupe interventionnel contre 46.1% du groupe contrôle (27).

Les 2 études retenaient un critère de fuite sévère différent en raison d'un critère d'IM fonctionnelle sévère lors de la parution :

- SOR ≥ 20 mm² et volume régurgité ≥ 30 ml, pour l'étude MITRA-FR selon les recommandations européennes de 2017 (8).
- SOR ≥ 30 mm² et volume régurgité ≥ 45 ml, pour l'étude COAPT, selon les recommandations américaines (28).

A la comparaison des 2 études, le concept de fuite désadaptée est introduit. Le geste doit être proposé chez les patients qui présentent une IM sévère avec des signes de retentissement VG débutants (DTDVG < 70 mm) selon **Pibarot & al** (29).

Ainsi, les recommandations américaines et européennes actuelles retiennent comme critère d'IM sévère une SOR ≥ 40 mm², volume régurgité ≥ 60 ml et une fraction de régurgitation (FR) > 50% (définie comme le rapport du VR/(VR+ volume d'éjection systolique)) (20).

➤ Remplacement valvulaire mitral transcathéter percutané

Le remplacement valvulaire mitral percutané de manière transcathéter (TMVR) est développé depuis 2012. Ces valves sont toutes composées de feuillets composés de péricarde apposés sur un stent en ninnitol. Celles-ci vont être apposées de manière transcathéter par un abord fémoral et une ponction transeptale ou par une voie transapicale (30,31). Ces procédures sont encore en développement et sont réalisés dans des centres experts (31).

La plupart de ces dispositifs médicaux sont encore en évaluation. Les 4 valves utilisées au CHU de Lille sont :

- Les valves Tendyne® (Abbott Vascular, Chicago, Illinois, États-Unis)
- Les valves Cephea® (Cephea Valve Technologies, Californie, États-Unis)
- Les valves Intrepid® (Medtronic, Dublin, Irlande)
- Les valves HighLife® (HighLife Medical Inc, Californie, États-Unis)

Leurs caractéristiques sont résumées dans le **Tableau 3**. Ces valves sont implantées en cas d'insuffisance mitrale organique ou fonctionnelle chez des patients à risque

chirurgical élevé. Les principales complications inhérentes à ces dispositifs sont représentés par un risque d'obstruction intra VG et de fuites para valvulaires (30,31). La procédure par application d'une valve Tendyne ® est décrite en **Annexe 3**.

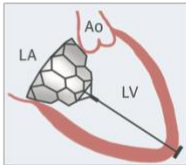
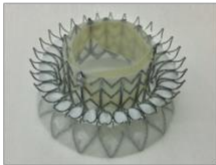
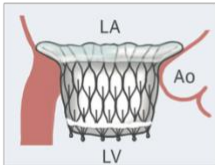
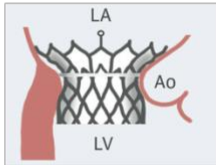
	Tendyne ®	Cephea ®	Intrepid ®	HighLife ®
				
Description	Valve auto expansible à 3 feuillets Ancre apicale	Valve auto expansible à double disque et à trois feuillets	Valve auto expansible à 3 feuillets Force radiale et attache mitrale	Valve auto expansible à 3 feuillets Ancre externe au niveau mitral
Accès	Abord transapical 36F	Abord transeptale 38F	Abord transapical 35F	Abord transapical
Critère d'évaluation	Taux de succès 93,3% * Mort à 30 jours 3,3% *	En cours d'évaluation 1 ^{ère} implantation récente chez l'Homme	Taux de succès 92,3% * Mort à 30 jours 24% *	Taux de succès 83,3% * Mort à 30 jours 33,3% *

Tableau 3 : Caractéristiques des valves de remplacement valvulaire trans cathéter. * Données issues de Regueiro & al, JACC, 2017. ** Données issu de Modine & al., Circ Cardiovasc Interv., 2019

e. Différences entre l'insuffisance mitrale organique et fonctionnelle.

Comme précisé précédemment les critères d'évaluation qualitative, semi-quantitative et quantitative de l'IM organique et fonctionnelle sont devenus identiques très récemment. Seul l'aspect échographique semble différer. On notera ainsi une différence majeure sur l'appareil valvulaire et sous valvulaire entre l'atteinte organique et fonctionnelle. On peut cependant essayer de différencier les IM selon la direction du jet d'IM.

De manière schématique on peut décrire que le jet va être excentré voire très excentré en cas d'IM organique classé de type 2 selon la classification de Carpentier. Un jet d'IM causé par un prolapsus de P2 va être responsable d'un jet longeant la valve antérieure et le septum inter atrial dans le sens anti horaire (**Figure 2**).

Au contraire les jets d'IM fonctionnelles vont être moins excentrés. En 2019, **Deferm & al** ont décrit l'existence de 2 phénotypes d'IM fonctionnelles (32). Selon cette classification on retrouve

- L'IM fonctionnelle conventionnelle, secondaire à un remodelage ischémique cardiopathie hypokinétique et/ou à un remodelage ischémique chronique. Celle-ci va être diagnostiquée sur la présence d'une dysfonction VG et/ou d'un remodelage VG avec déplacement des piliers. Le jet paraît plus volontiers légèrement excentré que central.
- IM fonctionnelle atriale, secondaire à une dilatation importante de l'OG et de son anneau. Le jet va être plutôt central qu'excentré. Cette IM fonctionnelle atriale est fréquente (6-7% en cas de FA et jusqu'à 53% en cas d'insuffisance cardiaque à FEVG préservée)

Cette schématisation doit être cependant prise avec précaution et ne permet pas à elle seule de classer le type d'IM.

Physiopathologiquement, il semble licite de penser que l'excentricité du jet d'IM va dépendre du mécanisme de l'IM, du remodelage VG (et notamment des piliers mitraux) et du remodelage de l'OG (et de son anneau) (33).

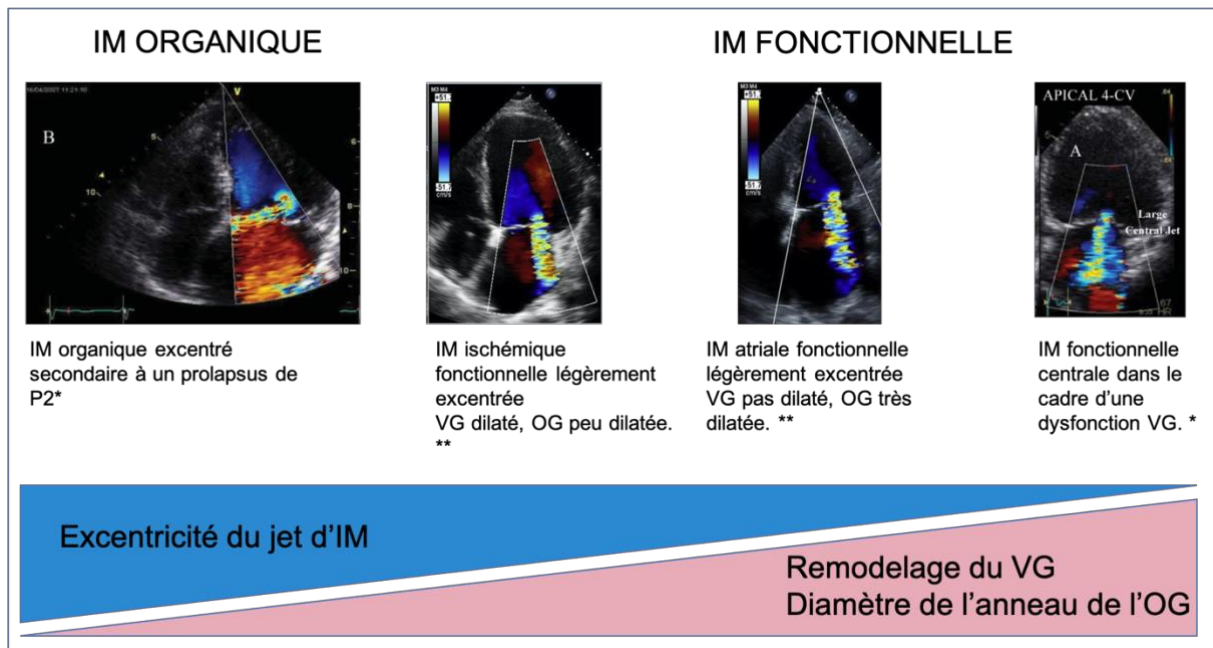


Figure 2 : Figure illustrant la dépendance non linéaire entre l'excentricité du jet et du remodelage du ventricule gauche et de son anneau. L'excentricité dépend surtout du mécanisme de la valvulopathie. On retrouve de gauche à droite un jet d'insuffisance mitrale (IM) organique secondaire à un prolapsus de P2, une IM ischémique, une IM atriale fonctionnelle et une IM centrale fonctionnelle. OG : oreillette gauche ; VG : ventricule gauche. Images provenant de Lancellotti & al P, EJE, 2010 (*) et de Deferm S & al, JACC, 2019 (**)

III. Troubles de l'hémostases associées à une valvulopathie

a. Le facteur Willebrand

Le facteur Willebrand est une large protéine impliquée dans l'hémostase primaire, découverte par le Docteur Erich von Willebrand en 1926.

Il s'agit d'une glycoprotéine synthétisée par les mégacaryocytes et les cellules endothéliales. Initialement sous forme de pré pro VWF puis de dimère de pro VWF, la protéine va se multimériser dans les granules des mégacaryocytes et dans les corps de Weibel-Palade sous forme de multimères de haut poids moléculaires (MHPM) voir de multimères de très haut poids moléculaires (MTHPM).

La sécrétion de la protéine s'effectue par différentes voies :

- Une voie plaquettaire, via la sécrétion de granules alpha. Cette voie représente une constitution mineure à la concentration plasmatique de VWF.
- Deux voies endothéliales : une voie constitutive permettant d'assurer un taux de VWF basal constant dans le plasma et une voie régulée. Cette dernière est régulée par différents facteurs comme la thrombine, l'hypoxie tissulaire et/ou les forces de cisaillement.

La clairance du VWF s'effectue au niveau hépatique et splénique. La demi vie de la protéine plasmatique est d'environ 12 heures.

Au niveau sanguin on retrouve le VWF sous diverses formes : du simple dimère au MHPM, composés de 20 à 30 dimères et pouvant mesurer 15 μm . Les MTHPM des corps de Weibel-Palade ne sont pas présents dans le sang, ils sont clivés par une enzyme : l'ADAMTS 13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type I repeats-13) (34).

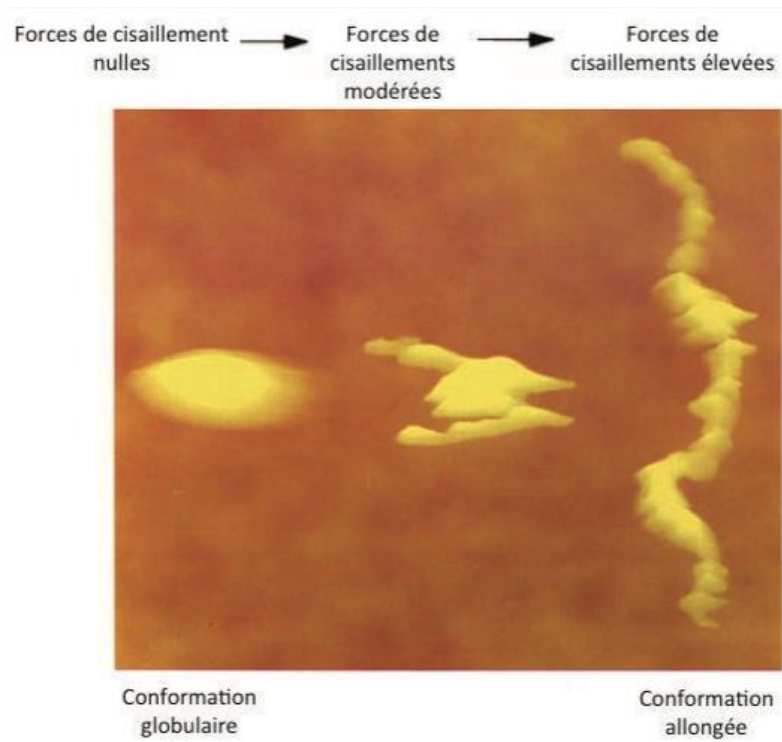


Figure 3 : *Changements de la conformation du facteur Willebrand sous l'influence des forces de cisaillement visualisées par un microscope à force atomique. Issu de Siedlecki & al, Blood, 1996*

Sous forme multimérique, le VWF circule dans le sang sous forme globulaire. Sous l'effet de forces de cisaillement élevées le VWF va modifier sa structure globulaire pour une forme allongée (**Figure 3**) (35).

Cette forme allongée expose ainsi différents domaines du dimère de VWF :

- Le domaine A2, sensible à la protéolyse par l'ADAMTS 13
- Le domaine A1, site de liaison avec le GpIb α plaquettaire.
- les sites de liaison avec le facteur VIII, le collagène sous endothélial, et l'intégrine α 2b β 3 (**Figure 4**).

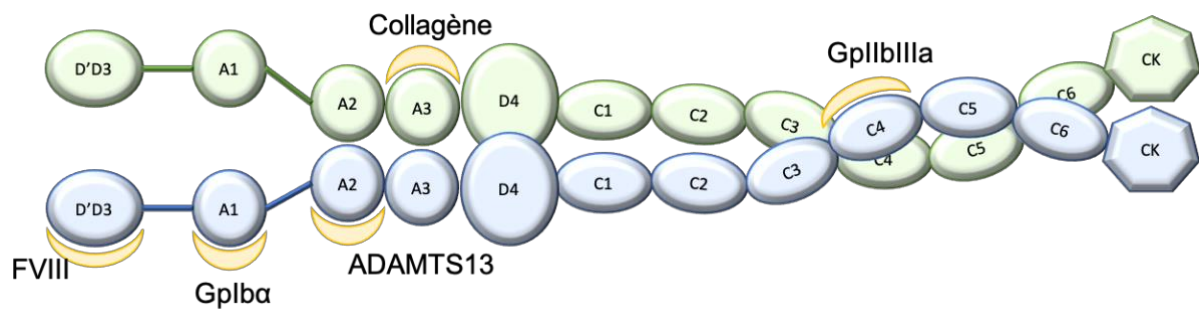


Figure 4 : Schéma structurel d'un dimère d'une protéine de Willebrand mature, inspiré de Lenting PJ & al, *J Thromb Haemost*, 2012. On y retrouve différents domaines. De gauche à droite

- domaine D'D3 : Fixation au facteur VIII (FVIII)
- domaine A1 : Fixation au Gplba
- domaine A2 : zone de clivage par l'ADAMTS13
- domaine A3 : fixation au collagène
- domaine C4 : fixation à la GplIbIIIa

Le VWF assure un rôle dans l'hémostase primaire par la formation d'un clou plaquettaire, mais aussi un rôle dans l'hémostase secondaire par le transport du facteur VIII. Son rôle hémostatique est plus important sous forme de MHPM, très sensible aux forces de cisaillement (ou « shear stress »). Celles-ci vont être élevées dans la microcirculation, mais aussi dans le cadre d'une brèche vasculaire ou de valvulopathies.

b. Maladie de Willebrand

La maladie de Willebrand (Von Willebrand Disease ou VWD) est une maladie hémorragique constitutionnelle qui résulte d'une anomalie quantitative et/ou qualitative de l'hémostase. **Sadler & al.** a créé une classification en 1994 (**Annexe 5**) (36).

Le déficit quantitatif peut être partiel (type 1) ou total (type 3). Le type 2 concerne le déficit qualitatif. Il en existe plusieurs sous types : le type 2A, 2B et 2N. Il correspond alors à une mutation gain de fonction du domaine d'interaction A2 avec l'ADAMTS 13 qui favorise la dégradation des MHPM (37).

La VWD expose à une symptomatologie variée selon son type. Les patients présentent des hémorragies cutané-muqueuses (38,39).

Le diagnostic se fait via l'utilisation de biomarqueurs sanguins que sont :

- le temps d'occlusion plaquettaire à l'adenosine-5-diphosphate (TO-ADP)
- l'activité du VWF (VWF:Act) qui évalue l'interaction entre le VWF et la GpIba en condition statique en l'absence de ristocétine et de plaquettes.
- le taux d'antigène du VWF (VWF:Ag) qui évalue la concentration totale de la protéine VWF indépendamment de son degré de multimérisation ou de son activité fonctionnelle.
- Le ratio de ces 2 derniers paramètres : VWF:Act/VWF:Ag.

Le tableau récapitulatif des différentes anomalies de ces biomarqueurs selon le type de maladie de Willebrand est disponible en **Annexe 5**.

c. Syndrome de Willebrand acquis

Le syndrome de Willebrand acquis a été décrit historiquement dans certaines maladies auto-immunes comme le lupus (39) ou des hémopathies comme les gammopathies monoclonales (38).

Les cardiopathies à forces de cisaillement élevées vont représenter la seconde cause de syndrome de Willebrand acquis (40).

Warkentin & al propose le rapprochement entre le syndrome hémorragique connu sous le nom de syndrome de Heyde, la présence d'un syndrome de Willebrand acquis et la présence d'un rétrécissement aortique (RAo) (41).

En 2003, notre équipe a pu confirmer cette hypothèse. L'étude a pu montrer une forte corrélation entre la sévérité du RAo et l'importance du déficit en MHPM du VWF (42). Sur la cohorte de 42 patients porteurs d'un RAo, 80% des patients présentaient un déficit en VWF. On notait une normalisation simultanée du déficit en MHPM en post-opératoire précoce (J1) et une réduction concomitante de l'incidence des saignements à 2% à 6 mois (42).

Parallèlement, les assistances circulatoires mécaniques à flux pulsatile ont présentés une hausse des saignements cutanéomuqueux par rapport aux assistances circulatoires à flux continu. Cette hausse du risque hémorragique a été imputable au déficit en VWF (43).

En 2018, notre équipe a pu confirmer la causalité du syndrome acquis en Willebrand de type 2A lors de l'utilisation d'assistance circulatoire. Par ailleurs, cet article a pu montrer l'implication de la pulsatilité de l'acquisition d'un syndrome de Willebrand acquis (43).

Actuellement le diagnostic de syndrome de Willebrand acquis se fait via l'utilisation du TO-ADP ainsi que de l'étude électrophorique des MHPM. Un ratio des MHPM du plasma du patient/plasma témoin < 1 pose le diagnostic.

d. Le facteur Willebrand : un marqueur quantitatif des cardiopathies valvulaires

Afin que les anomalies du profil multimérique du VWF soient perçues au niveau du sang périphérique, le volume sanguin soumis aux forces de cisaillement doit représenter une large proportion du volume sanguin total.

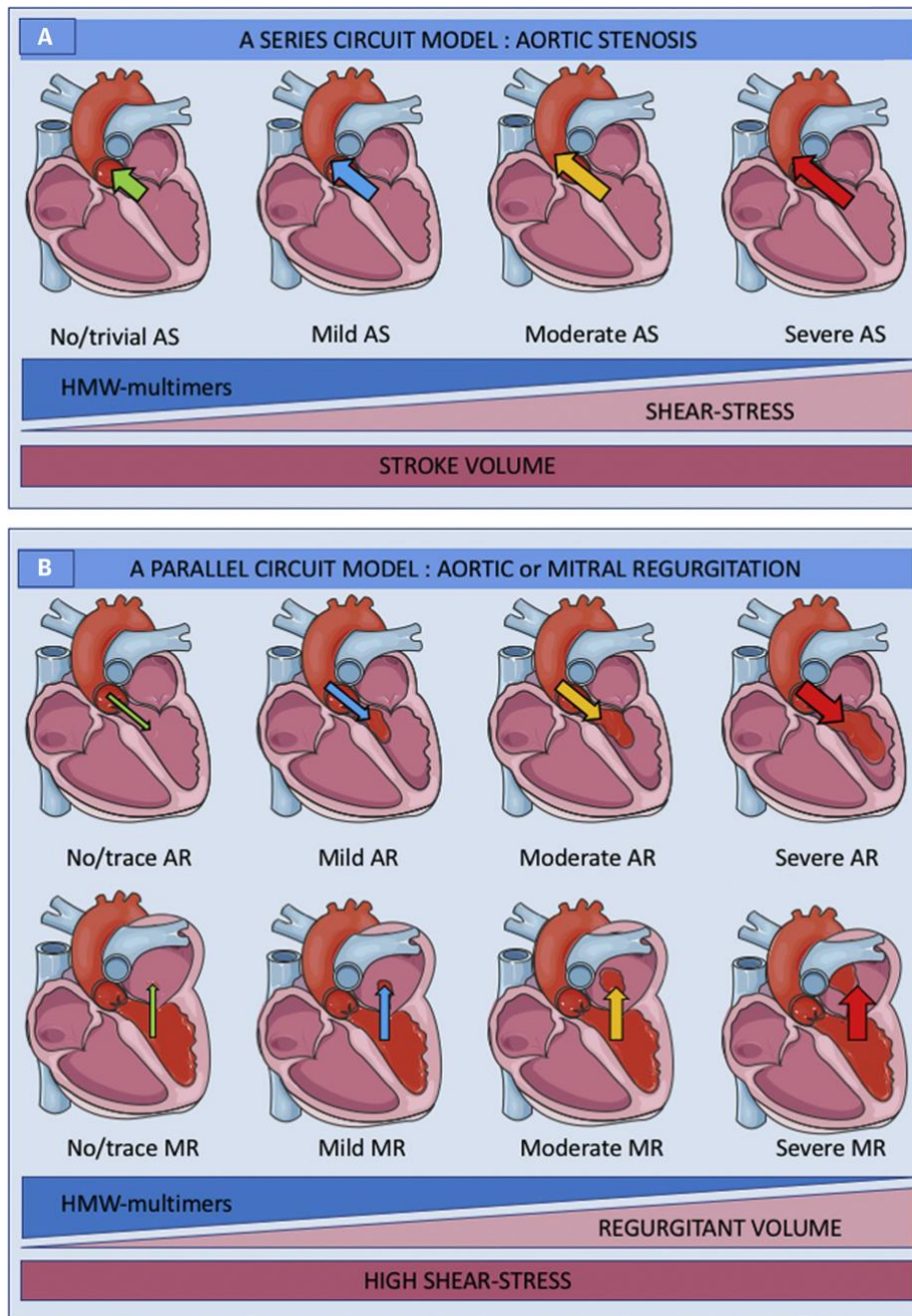


Figure 5 : Figure illustrant la variation de la perte des multimères de haut poids moléculaire (MHPM) du facteur Willebrand (VWF) selon un modèle en série (figure A) ou un modèle en parallèle (figure B). issu de Van Belle E & al, JACC, 2019. AS : rétrécissement aortique ; MR : insuffisance mitrale ; AR : insuffisance aortique ; HMW : multimères de haut poids moléculaire;

Dans le cadre d'un RAO, le sang circule dans un modèle dit de série. Les forces de cisaillement vont directement corrélées au degré de sténose (reflété par le gradient

VG-aorte). Ceci explique l'excellente corrélation entre l'intensité du déficit en MHPM et la sévérité échographique du RAO (**Figure 5**) (44).

Dans le cadre d'un modèle dit en parallèle, le volume exposé à la perte de multimères dépend de la gravité de la valvulopathie. Si celle-ci est de plus en plus importante, le volume régurgité augmente, et ainsi la baisse du taux de MHPM de VWF est plus importante (**Figure 5**) (44).

IV. État des connaissances

A ce jour il n'existe peu de données sur l'association entre syndrome de Willebrand acquis et l'insuffisance mitrale.

En 2014, **Blackshear & al.** ont pu démontrer l'existence d'un déficit des MHPM du VWF en cas d'IM primitive. Sur les 53 patients de la cohorte, 13 patients avaient une fuite minime, 14 une fuite modérée et 26 une fuite sévère. La perte des MHPM était retrouvée dans 8%, 64% et 85% des cas ($p < 0.001$) (45). Le rapport activité/antigène (VWF:Act/VWF:Ag) était par ailleurs modifié à 0,92 (IQR 0,83 - 0,97) en cas d'IM minime, 0,85 (IQR 0,76 - 0,89) en cas d'IM modérée et à 0,79 (IQR 0,75 - 0,82) en cas d'IM sévère ($p < 0.001$).

Plus récemment, **Meindl & al** se sont intéressés à la présence d'un syndrome de Willebrand acquis chez des patients atteints d'une IM, organique ou fonctionnelle, devant bénéficier d'une procédure mitrale trans-cathéter (46). Sur une cohorte de 123 patients, 85 patients avaient une analyse de l'activité de l'antigène du VWF, du taux d'antigène du VWF ainsi que le taux de FVIII. Il n'existait pas de mesure du temps d'occlusion plaquettaire ni d'étude des multimères de VWF. L'analyse était faite avant la chirurgie puis à 4 semaines. Il n'existait pas de différence significative d'activité du VWF entre la période pré et post opératoire : le ratio VWF:Act/VWF:Ag est à 0.82 ± 0.15 à l'état basal, et à $0.84 \pm 0,16$ à 4 semaines post-opératoire ($p = 0,300$).

Il existait cependant une différence significative entre IM organique et IM fonctionnelle avec un taux de de VWF:Act/VWF:Ag plus bas chez les patients atteints d'IM organique à l'état basal et post opératoire (VWF:Act/VWF:Ag à 0.76 ± 0.16 à l'état

basal, à 0.76 ± 0.14 à semaines pour les patients atteints d'une IM organique ; VWF:Act/VWF:Ag à 0.85 ± 0.14 en pré opératoire, à 0.87 ± 0.16 pour les patients atteints d'IM fonctionnelle ; $p=0,0022$ en pré opératoire et $p = 0,003$ en post opératoire)

Une dernière étude s'est aussi intéressée à la possibilité d'une différence de variation du syndrome de Willebrand acquis selon la présence d'une IM sévère, organique ou fonctionnelle (47). Sur une cohorte de 22 patients (13 patients souffrant d'une IM organique et 9 patients souffrant d'une IM fonctionnelle), **Matsushita & al.** ont pu retrouver un temps d'occlusion plaquettaire à 189 secondes (156 - 285) chez les patients atteints d'une atteinte organique et de 115 secondes (83 -138) chez les patients atteints d'une forme fonctionnelle. A 24 heures post opératoire le temps d'occlusion était de 131 secondes (92 – 163) dans le groupe "IM organiques" et de 142 secondes (102 – 176) dans le groupe "IM fonctionnelle".

V. Hypothèses

Nos hypothèses de travail sont :

- Qu'il existe un déficit en VWF en cas d'IM organique ou fonctionnelle
- Que les anomalies se corrigent après la réalisation d'une procédure transcathéter mitrale.
- Qu'il existe une différence quantitative des anomalies fonctionnelles du VWF selon le statut organique ou non de l'IM qui peuvent être expliquées par les différences de volumes régurgités entre les 2 types de fuites mais aussi par les 2 types d'anomalies de flux.

VI. Objectifs

Notre premier objectif est de décrire les anomalies du VWF en cas d'IM chez des patients devant bénéficier d'une procédure de transcathéter mitrale.

Les objectifs secondaires de ce travail sont :

- De montrer une différence d'altération des biomarqueurs du VWF (ratio MHPM du VWF et TO-ADP) en cas d'IM organique ou fonctionnelle
- De corréler ces différences aux paramètres échographiques de sévérité de l'IM
- De décrire les altérations des anomalies rencontrées après un geste de réparation percutanée.

MATERIEL ET METHODES

I. Population étudiée

Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique au CHRU de Lille en incluant consécutivement les patients ayant bénéficiés d'un traitement de l'IM de manière transcathéter entre 2013 et 2020 dans le cadre de la cohorte WITAVI (NCT 02628509). Cette cohorte collecte les données cliniques des patients traités par TAVI et est associée à une banque de prélèvements biologiques. Un consentement écrit et signé a été recueilli auprès de tous les patients de la cohorte. Cette étude a été financée par l'université de Lille 2 et le CHU de Lille.

Les patients étaient inclus dans l'analyse s'ils présentaient les 3 critères d'inclusion suivants :

- Les patients présentant une IM sévère définie par les recommandations européennes de 2017 (8) :
 - o $SOR \geq 40 \text{ mm}^2$, $VR \geq 60 \text{ ml}$ pour les IM organiques.
 - o $SOR \geq 20 \text{ mm}^2$, $VR \geq 30 \text{ ml}$ pour les IM fonctionnelles.
- Les patients ayant bénéficié d'une réparation percutanée de type MitraClip ® ou d'un remplacement valvulaire transcathéter percutanée (TMVR).
- La réalisation d'une étude d'un biomarqueur du VWF (TO-ADP ou analyse multimérique VWF) en pré ou post opératoire, précisée ci-dessous.

Les patients étaient exclus de l'analyse s'ils présentaient ≥ 1 parmi les critères suivants :

- Valvulopathie aortique sévère en attente de prise en charge
- IM liée à une dégénérescence de bioprothèse mitrale ou de plastie mitrale

Nous avons recueilli les données démographiques, les antécédents, les thérapeutiques de chaque patient ainsi que les événements péri-opératoires selon la classification VARC-3 (48).

Les données échographiques ont été recueillies via les compte rendus présents dans le dossier informatique des patients.

Les IM étaient ainsi classifiées selon les recommandations internationales comme précisé précédemment.

II. Paramètres biologiques étudiés

Les prélèvements ont été effectués sur tube citraté en début de procédure (temps pré-opératoire).

En post-opératoire, les patients pouvaient avoir plusieurs prélèvements : 5 min après le largage du dispositif médical (T5), 30 min après le largage (T30) et 180 minutes après le largage (T180). Un dernier prélèvement était réalisé à J3.

En raison de l'hétérogénéité des temps de prélèvements post-opératoires disponibles, le temps « post-opératoire » était défini comme la valeur disponible la plus tardive parmi les prélèvements post-opératoire.

Les prélèvements étaient conservés à -80°C jusqu'à l'analyse.

a. Fonction du VWF

Plusieurs méthodes existent pour évaluer le VWF et sa capacité de se lier au collagène et les plaquettes. Le gold standard pour l'étude de l'acquisition d'un syndrome de Willebrand acquis comprend une analyse du temps d'occlusion plaquettaire combinée à l'électrophorèse des multimères du VWF (41).

b. Temps d'occlusion plaquettaire à l'adénosine-5-diphosphate (TO-ADP)

L'hémostase primaire a été étudiée par un test de biologie délocalisé appelé « temps d'occlusion plaquettaire à l'ADP ». Ce TO-ADP mesure le temps d'occlusion d'une membrane recouverte de collagène et d'adénosine-5-diphosphate.

Ce test est réalisé par l'automate PFA-100 (Platelet Function Analyzer, Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Allemagne). A partir d'un prélèvement sanguin de sang total sur tube citraté, un échantillon est déposé dans l'appareil. L'échantillon est aspiré via des microtubules qui simulent des forces de cisaillements élevées. Le sang est ensuite mis en contact avec une membrane perforée recouverte d'ADP. L'ADP permet l'activation des plaquettes. L'appareil mesure le temps nécessaire par les plaquettes pour occlure en totalité la membrane. Ce test est particulièrement sensible pour détecter la perte des MHPM. (49,50)

Le PFA-100 est sensible (supérieur à 95%) pour détecter le syndrome de von Willebrand de type 2A (51). La valeur normale du TO-ADP est de moins de 120 secondes.

Le TO-ADP n'est pas significativement influencé par les traitements aspirine ou antivitamine K (43,52) et inconstamment perturbé par les inhibiteurs de P2Y12 (53).

c. Électrophorèse du VWF

L'analyse du VWF est possible à partir d'un tube citraté ; après centrifugation du tube un plasma pauvre en plaquette est obtenu. Les différents multimères du VWF sont séparés par électrophorèse sur un gel d'agarose (54). Chaque échantillon a été analysé après normalisation des concentrations de VWF:Ag (avec une valeur cible entre 10 et 15% après dilution). La quantification des MHPM du VWF a été déterminée par intégration densitométrique des bandes > 15 mers (55).

Nous avons utilisé comme contrôle un Standard Humain plasmatique (SHP) (Siemens healthcare diagnostics, Marburg, Allemagne, coefficient de variation = 11%) identique pour chaque gel de migration.

Les multimères sont détectés et quantifiés par technique colorimétrique après immuno-marquage (54,56)

Le taux de MHPM est défini comme étant la quantité relative des multimères de plus haut poids (> à 15 mers) de l'échantillon en comparaison à un échantillon de plasma témoin. Avec cette méthode le résultat est exprimé sous la forme d'un ratio entre les MHPM de l'échantillon et les MHPM dans le plasma témoin (57,58)

Le ratio normal est à 1 par définition et une diminution des MHPM est défini par un ratio inférieur à 1.

L'étude du VWF par électrophorèse est longue (3 jours au minimum) et demande une grande expertise.

III. Analyse statistique

L'analyse de l'altération entre le statut organique ou non de l'IM a été réalisée par un test de de Student (ou Mann Whitney selon la distribution).

Les variables quantitatives numériques ont été décrites en termes de moyenne et de déviation standard et les variables qualitatives exprimées en nombre et pourcentage. La distribution normale des variables quantitatives a été vérifiée graphiquement et par le test de Shapiro-Wilk. Les analyses bivariées réalisées sur les caractéristiques initiales des patients ont été réalisées par le test t de Student (ou Mann Whitney selon la distribution) pour les variables quantitatives et le test de Chi-2 (ou le test exact de Fisher si les fréquences attendues étaient < 5) pour les variables qualitatives.

L'association entre les biomarqueurs du VWF et les paramètres échographiques de sévérité de l'IM ont été estimées avec le coefficient de corrélation de Spearman. Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%.

La capacité du ratio de MHPM à identifier les patients avec IM fonctionnelle a été estimée par courbes receiver-operating-characteristic (ROC). L'aire sous la courbe (AUC) a été calculée et le seuil optimal déterminé pour maximiser la sensibilité et la spécificité (Index de Youden).

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

RESULTATS

I. Caractéristiques de la cohorte.

De 2013 à 2020, 127 patients ont bénéficié d'une intervention transcathéter comme traitement d'une IM fonctionnelle (n=28) ou organique (n=99) par réparation bord à bord (MitraClip®) ou implantation d'une bioprothèse (TMVR). 65 patients d'entre eux ont bénéficié d'au moins 1 prélèvement biologique avec analyse du VWF.

Sur cette cohorte de 65 patients, 60 patients ont eu une analyse multimérique pré et post-procédure (IM fonctionnelle n = 9, IM organique n = 51) et 64 ont eu une analyse du TO-ADP par la mesure du PFA-100 (IM fonctionnelle n = 11, IM organique n = 53).

Les patients dont l'analyse multimérique a été effectuée de manière complète (n = 60) constitue notre principale cohorte au cours de ce travail. Les caractéristiques cliniques et échographiques, selon le caractère organique ou fonctionnel de la fuite, sont présentés dans le **Tableau 4**.

Les patients avec une IM fonctionnelle sont plus jeunes que les patients avec une IM organique (74.9 ± 7.1 ans vs. 81.1 ± 7.5 ans, $p=0.025$). Les patients sont comparables sur les autres caractéristiques cliniques.

Les patients atteints d'une IM fonctionnelle ont une FEVG inférieure à celle des patients atteints d'une IM organique ($35\% \pm 7$ vs. $62\% \pm 15$, $p \leq 0,0001$).

Les paramètres quantitatifs de sévérité de l'IM des patients atteints d'une IM fonctionnelle sont inférieurs à ceux des patients atteints d'une IM organique (par exemple le volume de régurgitation : $33\% \pm 9$ vs. $57\% \pm 15$, $p=0,004$).

Données cliniques				Données échographiques			
	Fonctionnelle (n=9)	Organique (n=51)	P value		Fonctionnelle (n=9)	Organique (n=51)	P value
Sexe féminin (%)	4 (44.4)	24 (47.1)	0.88	Grade d'IM (%)			0.47
Age (ans)	74.9 ± 7.1	81.1 ± 7.5	0.025	2	1 (11.1)	2 (3.92)	
IMC (kg/m²)	25.3 ± 3.9	24.6 ± 4.4	0.696	3	1 (11.1)	13 (25.5)	
STS score (%)	9.6 ± 5.9	8.3 ± 5.0	0.493	4	7 (77.8)	36 (70.6)	
Euroscore 1 (%)	17.4 ± 14.1	15.4 ± 10.8	0.63	FEVG (%)	35 ± 7	62 ± 15	<.0001
NYHA (%)			0.09	DTDVG (mm)	66 ± 11	55 ± 6	0.02
2	3 (22.2)	13 (25.5)		VTDVG (ml)	203 ± 60	149 ± 52	0.0073
3	4 (44.4)	34 (66.7)		Volume OG (ml)	70 ± 25	97 ± 65	0.059
4	3 (33.3)	4 (7.8)		Gradient moyen transmitral (mmHg)	5.6 ± 1.45	6.8 ± 4.3	0.0342
Antécédent d'AVC (%)	1 (11.1)	5 (9.8)	0.90	VR (ml)	33 ± 9	57 ± 15	0.0004
Antécédent de saignement (%)	3 (33.3)	6 (11.8)	0.09	FR (%)	48 ± 10	55 ± 10	0.069
Antécédent de coronaropathie (%)	4 (44.4)	23 (45.1)	0.97	SOR (mm²)	25 ± 11	46 ± 18	0.0026
Antécédent d'angioplastie coronaire (%)	4 (100)	18 (78.3)	0.30	TAPSE (mm)	19.3 ± 3.1	19.2 ± 5.04	0.95
Antécédent de FA (%)	6 (66.7)	34 (68)	0.94	PAPs (mmHg)	50.5 ± 18.1	61.2 ± 17.5	0.1160
Insuffisance rénale (%)	8 (88.9)	39 (76.5)	0.40	Dysfonction VD (%)	7 (77.8)	39 (76.5)	0.93
Diabète (%)	2 (22.2)	8 (15.7)	0.63				
Dyslipidémie (%)	6 (66.7)	30 (58.8)	0.66				
AOMI (%)	2 (22.2)	8 (15.7)	0.63				
Thérapeutique							
Aspirine (%)	4 (44.4)	31 (62.0)	0.33				
Anti P2Y12 (%)	7 (77.8)	40 (78.4)	0.96				
AVK (%)	5 (55.6)	35 (68.6)	0.44				

Tableau 4 : *Caractéristiques cliniques et échographiques selon le caractère fonctionnel ou organique de l'IM. IMC : index de masse corporelle ; AVC : accident vasculaire cérébral ; FA : fibrillation atriale ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; IM : insuffisance mitrale ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; DTDVG : diamètre télédiastolique du ventricule gauche ; VTDVG : volume télédiastolique du ventricule gauche ; OG : oreillette gauche ; VR : volume régurgité ; FR : fraction de régurgitation ; SOR : surface de l'orifice régurgitant ; PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique ; VD : ventricule droit*

Sur le plan procédural, les patients avec une IM fonctionnelle sont plus fréquemment traités par TMVR que les patients avec une IM organique (44.4% vs 15.7%, p=0.04)

Il n'y avait pas de différence en terme d'IM résiduelle entre les 2 groupes IM fonctionnelle et organique. **(Tableau 5)**

	Fonctionnelle (n=9)	Organique (n=51)	P value
TMVR	4 (44.4)	8 (15.7)	0.04
MitraClip	5 (55.6)	43 (84.3)	0.04
Saignements post-opératoire	7 (77.8)	43 (84.3)	0.63
Complications vasculaires	8 (88.9)	44 (86.3)	0.83
Conversion chirurgie	0 (0)	2 (3.7)	
Décès per opératoire	0 (0)	0 (0)	
Grade de sévérité IM post-opératoire			
0	0	10 (20.9)	0.12
1	5 (65.5)	22 (45.8)	0.77
2	2 (25)	12 (25)	0.77
3	1 (12.5)	4 (8.3)	NR
4	0	0	
≥2/4	3 (37.5)	16 (33.3)	0.81

Tableau 5 : *Caractéristiques procédurales de la cohorte de patients ayant bénéficié de l'analyse multimérique du facteur Willebrand.*

II. Facteur Willebrand comme biomarqueur du caractère organique ou fonctionnel de l'IM

a. Analyse statique pré et post opératoire de l'étude du VWF

En pré-opératoire, le ratio MHPM du VWF est subnormal ($0,96 \pm 0,26$) chez les patients atteints d'une IM fonctionnelle et est plus élevé que chez les patients atteints d'une IM organique ($0,60 \pm 0,22$, p=0,0001). Les valeurs de TO-ADP ont un profil similaire aux ratio de MHPM.

En post-opératoire il n'y a plus de différence significative entre les deux groupes. Le ratio de MHPM des patients avec une IM organique est à $0,76 \pm 0,27$ et celui des patients avec IM fonctionnelle à $0,91 \pm 0,23$ ($p=0,12$). Les valeurs de PFA sont également similaires entre les 2 groupes. **(Tableau 6).**

	Pré-opératoire			Post-opératoire		
	IM Fonctionnelle (n=9)	IM Organique (n=51)	P value	IM Fonctionnelle (n=9)	IM Organique (n=51)	P value
TO-ADP	152 ± 75	216 ± 62	0.02	144 ± 64	179 ± 66	0.12
Ratio MHPM	0.96 ± 0.26	0.60 ± 0.22	0.0001	0.91 ± 0.23	0.76 ± 0.27	0.13

Tableau 6 : Comparaison des biomarqueurs du VWF selon caractère organique ou fonctionnel de l'insuffisance mitrale (IM) en pré et post-opératoire. TO-ADP : temps d'occlusion plaquettaire à l'adenosine-5-diphosphate ; MHPM : multimères de haut poids moléculaire

b. Cinétique péri-opératoire de l'étude du VWF

La cohorte de patients avec prélèvements pré et post-opératoire disponibles permettait d'apprécier la cinétique péri-opératoire des biomarqueurs par analyse appariée.

Concernant le ratio de MHPM une augmentation significative du ratio du MHPM est observée chez les patients avec une IM organique ($0,13 \pm 0,25$, IC95% [0,06 ; 0,21], $p=0,0012$) contrairement aux patients atteints d'une IM fonctionnelle ($-0,05 \pm 0,28$, IC95% [-0,28 ; 0,18], $p=0,64$) **(Figure 6).**

Les mêmes observations sont mises en évidence dans la cohorte TO-ADP **(Tableau 7).**

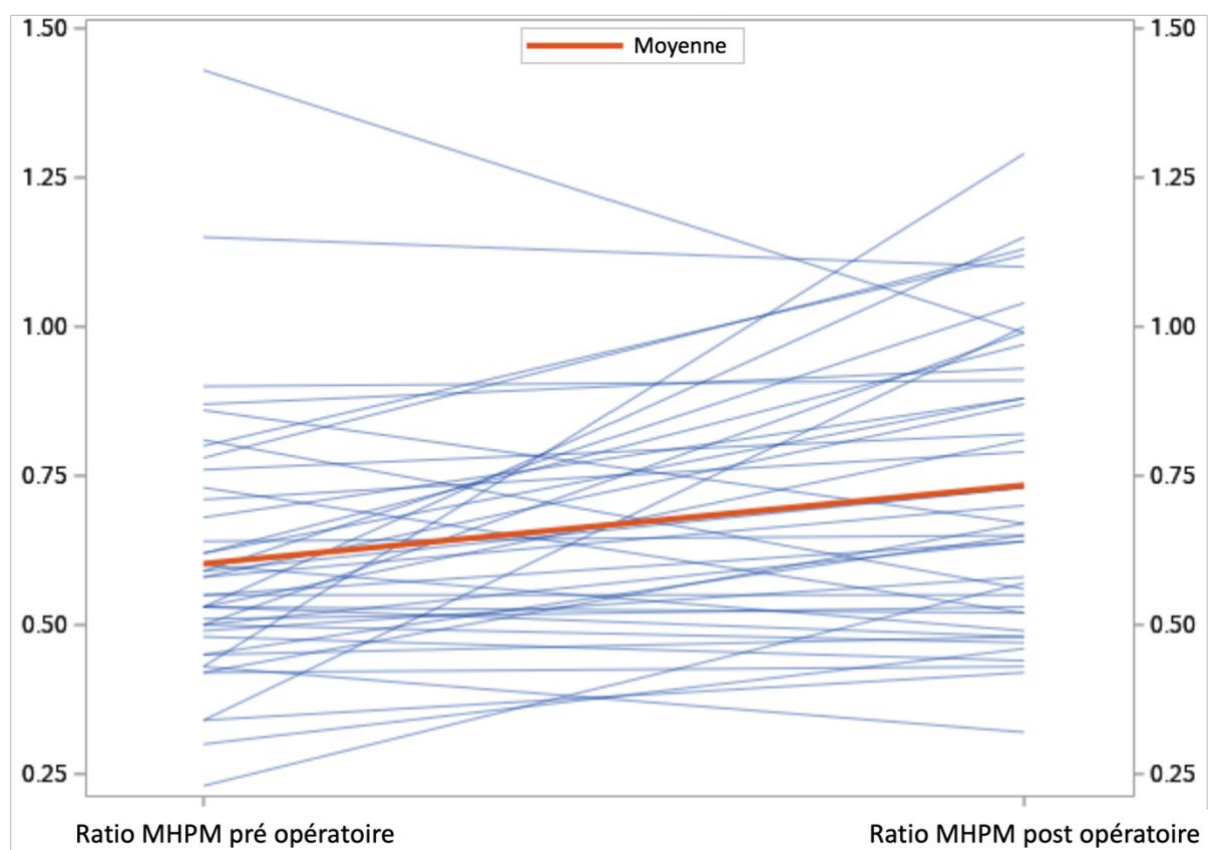


Figure 6 : Représentation graphique de l'évolution pré et post-opératoire du ratio de MHPM pour les patients avec analyses pré et post-opératoire disponible (n=51)

	IM fonctionnelle				IM organique			
	Pré-opératoire	Post-opératoire	Différence post – pré opératoire	P value	Pré-opératoire	Post-opératoire	Différence post – pré opératoire	P value
TO-ADP	152 ± 75	157 ± 83	5 ± 107	0.91	216 ± 62	182 ± 69	-34 ± 91	0.02
Ratio MHPM	0,96 ± 0,26	0,92 ± 0,25	-0,05 ± 0,28	0,64	0,60 ± 0,22	0,73 ± 0,66	0,13 ± 0,25	0,0012

Tableau 7 : Comparaison Pré vs. Post opératoire des biomarqueurs du VWF selon caractère organique ou fonctionnel de l'insuffisance mitrale (IM). TO-ADP : temps d'occlusion plaquettaire à l'adénosine-5-diphosphate ; MHPM : multimères de haut poids moléculaire

III. Facteur Willebrand comme biomarqueur de sévérité de l'insuffisance mitrale pré-opératoire

Dans la cohorte globale, aucune corrélation n'est observé entre les paramètres de sévérité de l'IM et les biomarqueurs du VWF (**Tableau 8**).

Paramètre échographiques	Biomarqueurs du VWF					
	n écho	Ratio MHPM VWF (n=54)			TO-ADP (n=47)	
		r	p value	n écho	r	p value
VR	n=36	-0.17	0.32	31	-0.06	0.73
FR	n=41	-0.18	0.24	34	0.06	0.72
SOR	n=40	-0.15	0.35	35	0.21	0.22

Tableau 8 : *Corrélation des mesures échographiques de sévérité de l'insuffisance mitrale et le VWF. VWF : facteur Willebrand ; VR : volume régurgité ; FR : fraction de régurgitation ; SOR : surface de l'orifice régurgitant ; TO-ADP : temps d'occlusion plaquettaire à l'adenosine-5-diphosphate ; MHPM : multimères de haut poids moléculaire*

IV. Facteur Willebrand comme biomarqueur du caractère fonctionnel ou organique de l'IM

Puisque la valeur du ratio de MHPM diffère significativement selon le caractère fonctionnel ou organique de l'IM dans notre cohorte, nous avons réalisé une courbe receiver-operating-characteristic (ROC) pour évaluer la capacité du ratio de MHPM à

identifier les patients avec IM fonctionnelle. Nous avons retrouvé une aire sur la courbe de 0,89 (IC 95% : 0,5-0,7). Le seuil optimal du ratio de MHPM a été calculé à 0,69 permettant d'obtenir une sensibilité de 100% et une spécificité de 75.6% pour le diagnostic d'IM fonctionnelle (index Youden = 0.77) (**figure 7**).

A noter que la capacité diagnostique du TO-ADP était inférieure avec une AUC à 0.77.

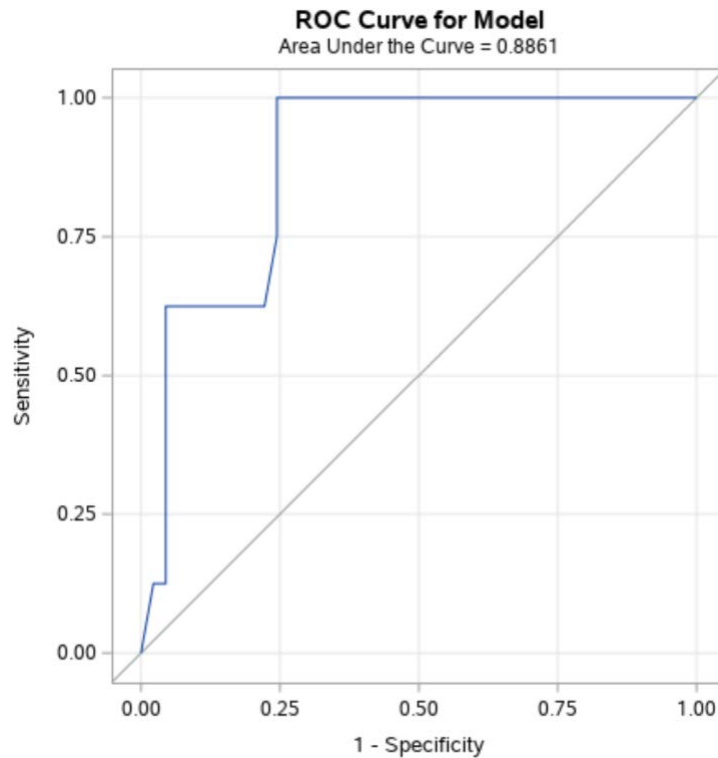


Figure 7: Courbe ROC de la capacité d'identification des patients avec IM fonctionnelle selon le ratio de multimères de haut poids moléculaire du facteur Willebrand

V. Facteur Willebrand comme biomarqueur de sévérité de l'insuffisance mitrale résiduelle post-opératoire

La sévérité de l'IM résiduelle post opératoire étaient manquante pour 9 patients sur 65.

Les caractéristiques échographiques et les valeurs des biomarqueurs du VWF selon la sévérité de l'IM résiduelle post opératoire sont présentés dans le **Tableau 9**.

Les patients avec IM post opératoire de sévérité $\geq 2/4$ avaient une nette tendance à avoir un ratio de MHPM inférieur aux patients avec IM $< 2/4$ ($0,67 \pm 0,26$ vs. $0,83 \pm 0,26$, $p=0,05$) et un TO-ADP supérieur aux patients avec IM $< 2/4$ (199 ± 69 vs. 158 ± 58 , $p=0,02$).

Sévérité IM résiduelle (n=56)								
	0/4 (n=10)	1/4 (n=27)	2/4 (n=14)	3/4 (n=5)	p	<2/4 (n=37)	$\geq 2/4$ (n=19)	p
Caractéristiques échographiques								
VR	-	12.8 \pm 5.3	25.9 \pm 8.2	32.8 \pm 8.0	<.0001	12.8 \pm 5.3	27.9 \pm 8.5	<0.0001
FR	-	21.3 \pm 7.1	32.6 \pm 8.8	47.6 \pm 11.8	<.0001	21.3 \pm 7.1	38.0 \pm 12	0.0008
SOR	-	11.5 \pm 5.0	17.8 \pm 4.7	26.3 \pm 3.2	0.02	11.5 \pm 4.9	21.0 \pm 5.9	0.07
Biomarqueurs VWF								
Ratio MHPM	0.89 ± 0.26	0.81 \pm 0.26	0.69 \pm 0.29	0.61 \pm 0.16.8	0.21	0.83 \pm 0.26	0.67 \pm 0.26	0.05
TO-ADP	179 \pm 63	150 \pm 56	197 \pm 59	207 \pm 98	0.08	158 \pm 58	199 \pm 69	0.02

Tableau 9 : Valeurs des biomarqueurs du facteur Willebrand (VWF) selon la sévérité de l'insuffisance mitrale (IM) résiduelle. VR : volume régurgité ; FR : fraction de régurgitation ; SOR : surface de l'orifice régurgitant ; TO-ADP : temps d'occlusion plaquettaire à l'adenosine-5-diphosphate ; MHPM : multimères de haut poids moléculaire

Une bonne corrélation était observée entre le volume régurgité de l'IM résiduelle post opératoire et le ratio de MHPM du VWF ($r=0.50$, $p=0.0073$) et le TO-ADP ($r=0.50$, $p=0.0052$).

DISCUSSION

Ce travail rapporte les résultats de la plus importante cohorte de patients avec analyse des biomarqueurs du VWF (ratio MHPM et TO-ADP) de patients traités par thérapies transcathéters pour une IM.

Les principaux résultats sont :

- Les anomalies fonctionnelles du VWF sont hétérogènes selon la nature de l'IM : ratio MHPM ou TO-ADP subnormal en cas d'IM fonctionnelle et ratio MHPM abaissé et ou TO-ADP prolongé en cas d'IM organique
- Les anomalies fonctionnelles du VWF des IM organiques se corrigent avec le traitement de l'IM.
- Le ratio de MHPM de VWF a une bonne capacité diagnostique de l'IM fonctionnelle si > 0.69 (AUC=0.89).
- Il n'y a pas de corrélation entre les biomarqueurs du VWF et les paramètres quantitatifs de sévérité de l'IM pré-opératoire.
- Il existe une forte corrélation entre les biomarqueurs du VWF et les paramètres quantitatifs de sévérité de l'IM résiduelle post opératoire

➤ Syndrome de Willebrand acquis et insuffisance mitrale

Blackshear & al, ont pu étudiés la perte de MHPM en cas d'IM (45). Il n'existait pas de précision sur la nature fonctionnelle ou organique de l'IM. 85% des patients atteints d'une IM sévère présentaient une perte de MHPM avec un taux de MHPM > 15 mers à 0.12 (0.10–0.14) et un taux de multimères > 10 mers à 0.37 (0,32–0,44) (45). Il existait par ailleurs un allongement du TO-ADP à 190 secondes (157–279).

De plus **Blackshear & al**, retrouvaient une correction du profil multimérique et du TO-ADP après traitement chirurgical de l'IM. Il y est aussi précisé l'utilité du taux de MHPM > 15 mers comme biomarqueur diagnostique d'une IM de haut grade avec seuil optimal à 0,15 pour une sensibilité de 81% et une spécificité de 67% (AUC de 0,85).

Notre travail semble concordant avec ces données avec la confirmation d'un dégradation des MHPM en cas d'IM organique sévère résolutive après traitement de

celle-ci. On peut supposer que la correction partielle dans notre étude peut alors s'expliquer par la présence d'une IM résiduelle \geq modérée chez 16 patients après traitement.

- Différence d'anomalies fonctionnelles du VWF chez les patients atteints d'IM organique ou d'IM fonctionnelle

Matsushita & al, ont également observé dans une petite cohorte une différence de profil du TO-ADP selon la nature de la fuite. Les patients avec IM organique avaient un prolongement du TO-ADP significativement supérieur aux patients avec IM fonctionnelle (47). Notre travail confirme ces données établies sur le TO-ADP et rajoute l'étude multimérique du VWF qui logiquement démontre une diminution du ratio de MHPM du VWF en pré-opératoire prédominante chez les patients avec IM organique.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer le profil différent des biomarqueurs du VWF selon le caractère organique ou fonctionnel de l'IM.

Jusqu'en 2021, les critères quantitatifs de sévérité de l'IM différaient entre IM organique et IM fonctionnelle. Le seuil de sévérité d'une IM fonctionnelle était en effet inférieur à celui de l'IM organique. Dans notre travail, les patients atteints d'IM organique avaient en moyenne un volume régurgité de 57 ± 15 mL, alors que les patients atteints d'IM fonctionnelle ont un volume régurgité de 33 ± 9 mL.

Cependant, aucune corrélation significative n'était mise en évidence dans notre travail entre biomarqueurs du VWF et les paramètres quantitatifs de sévérité de l'IM, contrairement à **Blackshear et al.** (45). Ces derniers avaient observé une corrélation entre le ratio de MHPM et le volume régurgitant mais dans une population de patients atteints d'IM organique uniquement. En revanche, **Matshushita et al.** ont observé une association modérée entre le TO-ADP et un seul paramètre de sévérité de fuite mitrale : la surface d'orifice régurgitant ($r=0,47$, $p=0,04$) et leur cohorte présentait des valvulopathies de sévérité plus avancée puisque les IM organiques avaient un VR de 65 ± 20 ml et les IM fonctionnelles un VR de 47 ± 14 ml contre 57 ± 15 ml et de 33 ± 9 ml pour les patients atteints d'IM organique ou fonctionnelle respectivement dans notre cohorte.

Cette absence de corrélation entre biomarqueurs du VWF et sévérité de l'IM suggère que la sévérité inférieure de l'IM fonctionnelle ne permet pas d'expliquer les différences entre les 2 groupes.

La nature organique ou fonctionnelle pourrait également influencer l'excentricité du jet. Ainsi, une IM organique pourrait générer des anomalies de flux supérieures à une IM fonctionnelle dont le jet de régurgitation est plus volontiers central. On peut imaginer qu'à niveau de sévérité égale « volumétrique » égal une IM organique aurait donc un impact supérieur sur les anomalies fonctionnelles du VWF. La bonne corrélation entre biomarqueurs du VWF et IM post-opératoire résiduelle que nous avons observé pourrait renforcer cette hypothèse.

➤ Force et limites

Il s'agit du 1^{er} travail analysant à la fois le taux de MHPM et le TO-ADP chez les patients atteints d'IM organique et d'IM fonctionnelle traités par des techniques transcathéters.

Notre travail possède cependant plusieurs limites notamment son caractère unicentrique, l'inclusion de patients non consécutifs et des temps de prélèvements post-opératoire hétérogènes ne permettent pas d'analyser la vitesse de normalisation du VWF. Certains critères échographiques étaient également manquants.

La mise en place de la cohorte WITAVI-NEXT permettra d'harmoniser les temps de prélèvements pré et post opératoire et d'augmenter les effectifs afin d'asseoir ces résultats et d'évaluer la cinétique de récupération post-opératoire.

D'autres travaux seront nécessaires pour évaluer le rôle de l'analyse multimérique des MHPM du VWF ou le TO-ADP comme biomarqueur d'IM organique ou fonctionnelle. Il sera également envisageable d'évaluer le rôle des biomarqueurs du VWF pour le diagnostic d'une IM résiduelle \geq modérée post thérapie transcathéter dont l'évaluation

est rendue difficile par la mise en place de matériel prothétique ou la multiplication des orifices régurgitants (après MitraClip ®)(60).

CONCLUSION

Les patients atteints d'une IM sévère traités par techniques transcathéter présentent des anomalies fonctionnelles du VWF supérieures en cas d'IM organique que IM fonctionnelle.

Notre travail suggère l'utilisation du taux de VWF comme biomarqueur diagnostique utile pour différencier IM fonctionnelle et IM organique.

La différence de nature du flux de régurgitation entre les deux types d'IM pourrait partiellement expliquer les anomalies différentes des biomarqueurs du VWF observées entre les IM organiques et fonctionnelles.

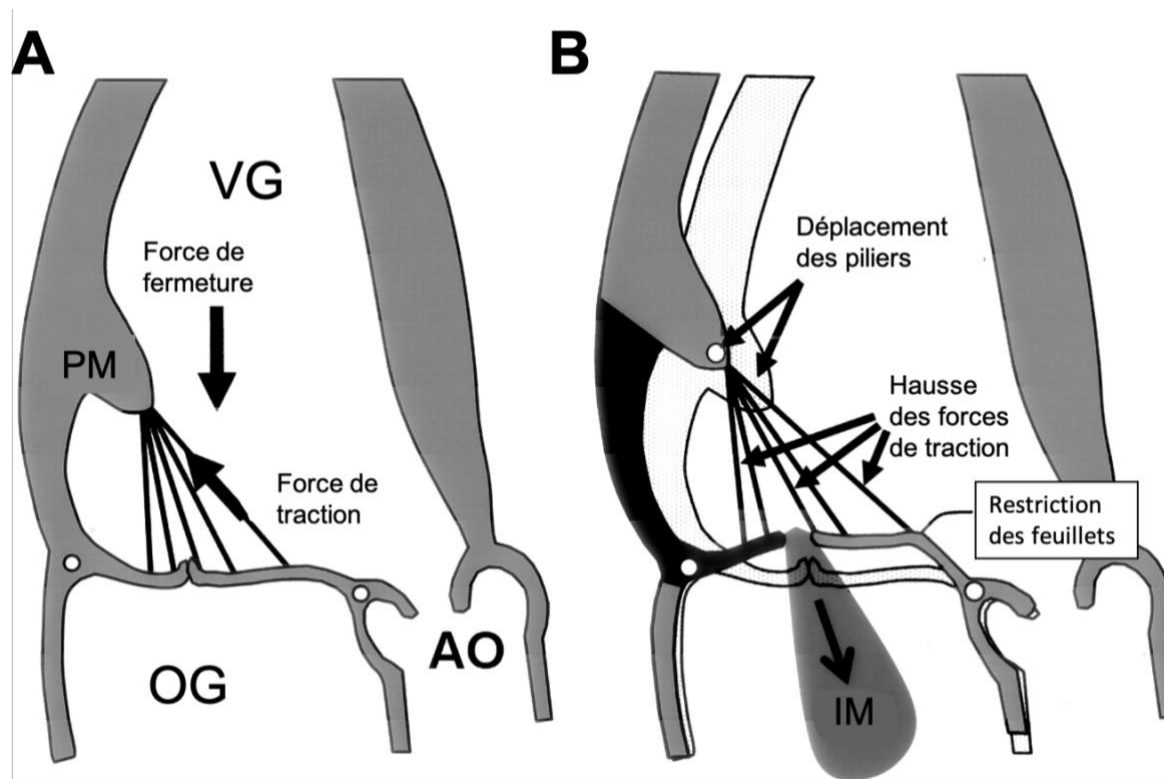
ANNEXE

	Number of patients	Symptoms	MR cause	MR severity	Age (years)	LV diameter (mm)	Study specifics	Yearly mortality	Yearly cardiac events	Relative risk (95% CI) with surgery
Enriquez-Sarano, et al ^{9*} †	129	0	Organic	Moderate (ERO area 20–39 mm ²)	65	56	Quantitative; prospective	3%‡	8%	..
Rosenhek, et al ^{81*}	132	0	Degenerative	Moderate to severe	55	56	Referral centre; prospective	1%	6%	..
Avierinos, et al ^{83*}	153	0	MVP	Moderate to severe	60	58	Community based	6%	14%	..
Ling, et al ⁸⁴ §	229	19%	Flail leaflets	Severe	66	64	Cause specific	6.3% overall; 4.1% without symptoms	10–11%	0.29 (0.15–0.56)
Grigioni, et al ⁶⁷ §	360	19%	Degenerative in SR	Severe	65	60	Cause specific	6%	10–11%	..
Rosen, et al ⁸⁰ §	31	0	Organic	Severe	52	65	Prospective with exercise	..	10%	..
Enriquez-Sarano, et al ⁹ §†	198	0	Organic	Severe (ERO area ≥40 mm ²)	61	61	Quantitative; prospective	9%	15%	0.28 (0.14–0.55)

ERO=effective regurgitant orifice. LV=left ventricle. MR=mitral regurgitation. MVP=mitral valve prolapse. SR=sinus rhythm. *Data for patients with exclusively or mostly moderate MR (as shown by slight ventricular enlargement or quantitative measures), showing average yearly mortality of about 3%. †Mortality computed during the first 3 years of follow-up. ‡Part of the same study of 456 asymptomatic patients with quantified MR. §Data for patients with exclusively or mostly severe mitral regurgitation (as shown by substantial ventricular enlargement or quantitative measures), showing average yearly mortality of about 6%. Outcome after surgery was markedly improved, mortality decreased by about 70%.

Table 3: Clinical outcome of organic mitral regurgitation under medical management

Annexe 1 : *Tableau récapitulatif des différentes études s'intéressant sur le pronostic létal des insuffisances mitrales. Issu de Enriquez-Sarano M & al, Lancet, 2009*

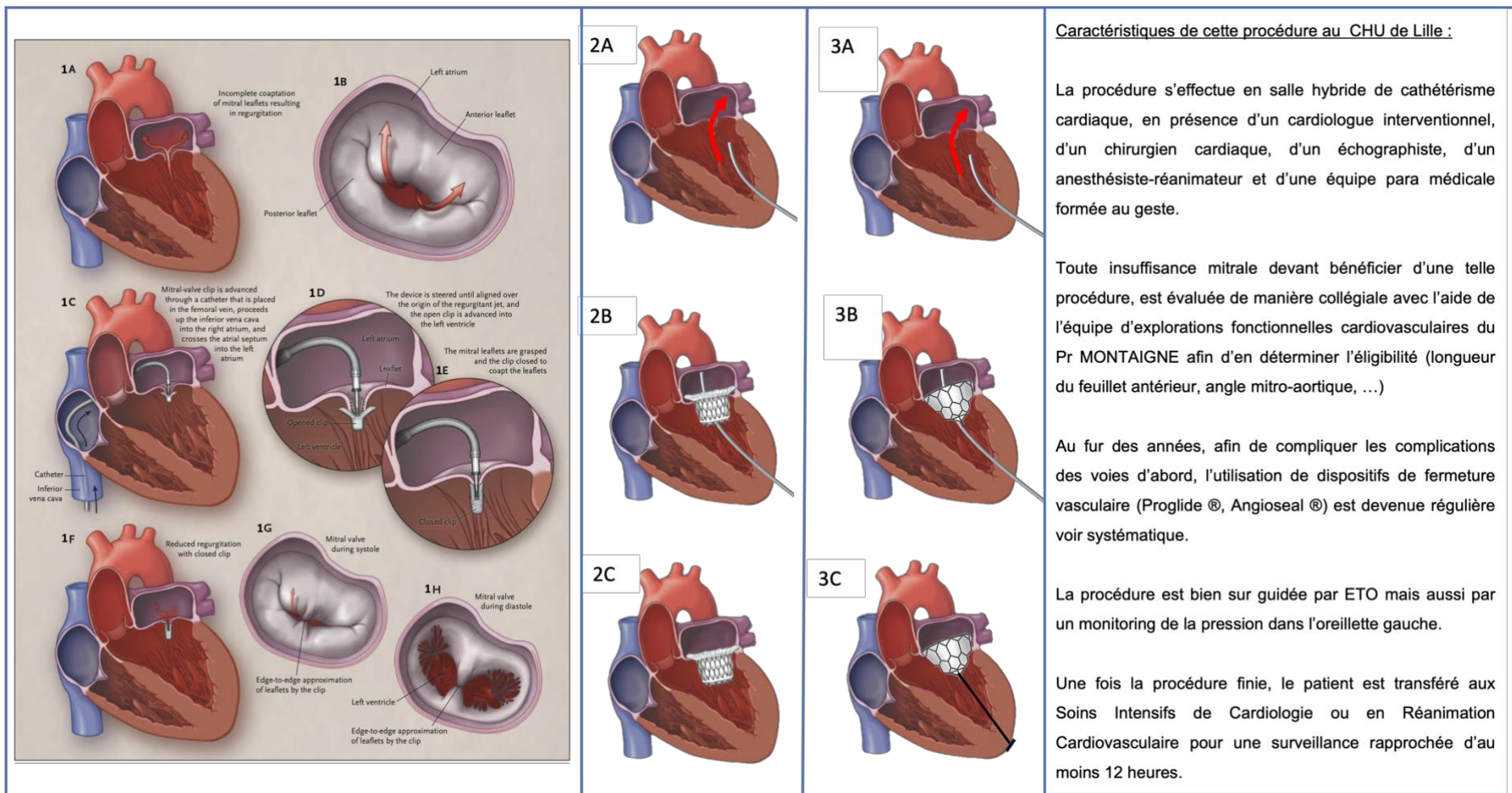


Annexe 2 : Physiopathologie de l'IM secondaire ischémique.

A) Coaptation normale avec position normale des piliers et équilibre entre les forces de fermeture et de traction.

B) Fermeture incomplète des feuillets mitraux en systole suite à un remodelage de la paroi postérieure conduisant à un déplacement des piliers, une hausse de traction des feuillets et ainsi au défaut de coaptation de la valve.

AO : aorte ; IM : insuffisance mitrale ; OG : oreillette gauche ; PM : pilier mitral ; VG : ventricule gauche. Issu de Levine & al., Circ, 2005



Caractéristiques de cette procédure au CHU de Lille :

La procédure s'effectue en salle hybride de cathétérisme cardiaque, en présence d'un cardiologue interventionnel, d'un chirurgien cardiaque, d'un échographiste, d'un anesthésiste-réanimateur et d'une équipe para médicale formée au geste.

Toute insuffisance mitrale devant bénéficier d'une telle procédure, est évaluée de manière collégiale avec l'aide de l'équipe d'explorations fonctionnelles cardiovasculaires du Pr MONTAIGNE afin d'en déterminer l'éligibilité (longueur du feuillet antérieur, angle mitro-aortique, ...)

Au fur des années, afin de compliquer les complications des voies d'abord, l'utilisation de dispositifs de fermeture vasculaire (Proglide®, Angioseal®) est devenue régulière voir systématique.

La procédure est bien sur guidée par ETO mais aussi par un monitoring de la pression dans l'oreillette gauche.

Une fois la procédure finie, le patient est transféré aux Soins Intensifs de Cardiologie ou en Réanimation Cardiovasculaire pour une surveillance rapprochée d'au moins 12 heures.

Annexe 3 : Caractéristiques des différentes procédures réalisées lors de ce travail. Images Issues de Feldman & al, NEJM, 2011 et Regueiro & al, JACC 2017

Figure 1 : Schématisation d'une procédure de réparation mitrale percutanée par le dispositif MitraClip ®

- 1A et 1B : Présence d'une insuffisance mitrale (IM) secondaire à un défaut de coaptation des feuillets en systole ventriculaire.
- 1C : Par un abord fémoral percutané veineux (entre 24 et 9 french), le cathéter est remonté le long de la veine cave inférieure afin d'atteindre l'oreillette droite. Sous contrôle échographique trans œsophagien (ETO), une ponction trans septale est effectuée afin d'atteindre l'oreillette gauche.
- 1D et 1E : Le dispositif MitraClip ® ressemble à une pince qui va rapprocher les 2 bords de chaque feuillet. Initialement celui-ci est rapprochée d'une commissure puis déplacé jusqu'à l'origine de la fuite. Une fois bien positionné le MitraClip ® peut être mis en position fermé. Le tout se faisant bien sur sous contrôle ETO.
- 1F, 1G et 1H : Aspect du résultat final selon une coupe axiale du VG, transversale centrée sur la valve mitrale en systole puis en diastole.

Figure 2 : Schématisation d'une procédure de remplacement valvulaire transcathéter mitral par une valve SAPIEN 3 ® dans le cadre d'un maladie annulocalcifiente

- 2A : Présence d'une IM secondaire à un défaut de coaptation des feuillets en systole ventriculaire. Celle-ci est éligible à une procédure de TMVR, après discussion collégiale et réalisation d'un scanner cardiaque dédié.
- 2B : Par un abord transapical, le cathéter est remonté immédiatement dans le ventricule gauche puis dans l'oreillette gauche. Un système d'ancre est mis initialement pour la valve Intrepid ®, puis la valve est positionnée.
- 2C : Une fois correctement positionnée, l'apex du VG peut être fermé chirurgicalement

Figure 3 : Schématisation d'une procédure de remplacement valvulaire transcathéter mitral (TMVR) par le système Tendyne ®.

- 3A : Présence d'une IM secondaire à un défaut de coaptation des feuillets en systole ventriculaire. Celle-ci est éligible à une procédure de TMVR, après discussion collégiale et réalisation d'un scanner cardiaque dédié.
- 3B : Par un abord transapical, le cathéter est remonté immédiatement dans le ventricule gauche puis dans l'oreillette gauche. La valve est initialement positionné au niveau de l'anneau mitral.
- 3C : Une fois correctement positionnée, la valve va être tendu par une tension apicale du ventricule gauche. Le ventricule gauche est suturé de manière chirurgical.

VWD Classification and Laboratory Values^a

Condition	Description	VWF:RCo (IU/dL)	VWF:Ag (IU/dL)	FVIII	VWF:RCo/VWF:Ag Ratio ^b
Type 1	Partial quantitative VWF deficiency	<20 ^c	<20 ^c	↓ or Normal	>0.5-0.7
Type 2A	↓ VWF-dependent platelet adhesion with selective deficiency of high-molecular-weight VWF multimers	<30	<30-200	↓ or Normal	<0.5-0.7
Type 2B	Increased VWF affinity for platelet GPIIb/3+ platelet receptors	<30	<30-200	↓ or Normal	Usually <0.5-0.7
Type 2M	↓ VWF-dependent platelet adhesion without selective deficiency of high-molecular-weight VWF multimers	<30	<30-200	↓ or Normal	<0.5-0.7
Type 2N	Markedly decreased VWF binding affinity for FVIII	30-200	30-200	↓↓	>0.5-0.7
Type 3	Virtually complete deficiency of VWF	<3	<3	↓↓↓ (<10 IU/dL)	Not applicable
^d Low VWF ^e		30-50	30-50	Normal	>0.5-0.7
Normal		50-200	50-200	Normal	>0.5-0.7

Modified from Ref. 2 ("A Pocket Guide to The Diagnosis, Evaluation, and Management of Von Willebrand Disease").

FVIII, coagulation factor VIII activity; VWD, von Willebrand disease; VWF, von Willebrand factor; VWF:Ag, VWF antigen; VWF:RCo, VWF ristocetin cofactor activity.

^aThese values represent prototypical cases. Exceptions occur and repeat testing may be necessary.

^bUntil more laboratories clearly define a reference range, the VWF:RCo/VWF:Ag ratio of <0.5-0.7 is recommended to distinguish Type 1 vs. Type 2 VWD variants (A, B, or M).

^c30 IU/dL (or 30%) is recommended as the "cut-off" for the definite diagnosis of VWD for the following reasons: (1) There is a high frequency of blood type O in the United States, which is associated with low VWF levels; (2) Bleeding symptoms are reported by a significant proportion of normal individuals; (3) No abnormality in the VWF gene has been identified in many individuals who have mildly to moderately low VWF:RCo levels. This does not preclude the diagnosis of VWD in patients with VWF:RCo of 30-50 IU/dL if there is supporting clinical and/or family evidence of VWD, nor does this preclude the use of agents to increase VWF levels in those who have VWF:RCo of 30-50 IU/dL and who may be at risk for bleeding.

^dRefers to a decrease in function or in the test result compared with the laboratory reference range.

BIBLIOGRAPHIE

1. Iung B. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal*. juill 2003;24(13):1231-43.
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet*. sept 2006;368(9540):1005-11.
3. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. 2009;373:13.
4. Basso C, Perazzolo Marra M, Rizzo S, De Lazzari M, Giorgi B, Cipriani A, et al. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 18 août 2015;132(7):556-66.
5. Carpentier A. Cardiac valve surgery--the « French correction ». *J Thorac Cardiovasc Surg*. sept 1983;86(3):323-37.
6. Monin J-L, Dehant P, Roiron C, Monchi M, Tabet J-Y, Clerc P, et al. Functional Assessment of Mitral Regurgitation by Transthoracic Echocardiography Using Standardized Imaging Planes: Diagnostic Accuracy and Outcome Implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 19 juill 2005;46(2):302-9.
7. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *European Journal of Echocardiography*. 1 mai 2010;11(4):307-32.
8. Falk V, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. :53.
9. Beyersdorf F, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, Bonis MD, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. :72.
10. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Bailey KR, Tajik AJ, et al. Impact of Preoperative Symptoms on Survival After Surgical Correction of Organic Mitral Regurgitation. *Circulation*. 26 janv 1999;99(3):400-5.
11. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, Orszulak TA, McGoon MD, Bailey KR, et al. Echocardiographic prediction of left ventricular function after correction of mitral regurgitation: Results and clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 15 nov 1994;24(6):1536-43.
12. Haan CK, Cabral CI, Conetta DA, Coombs LP, Edwards H, Surg AT, et al. Selecting Patients With Mitral Regurgitation and Left Ventricular Dysfunction for Isolated Mitral Valve Surgery.
13. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, Orszulak TA, Bailey KR, Frye RL. Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. *Circulation*. 1 août 1994;90(2):830-7.
14. Badhwar V, Peterson ED, Jacobs JP, He X, Brennan JM, O'Brien SM, et al. Longitudinal Outcome of Isolated Mitral Repair in Older Patients: Results From 14,604 Procedures Performed From 1991 to 2007. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1 déc 2012;94(6):1870-9.
15. Le Tourneau T, Richardson M, Juthier F, Modine T, Fayad G, Polge A-S, et al. Echocardiography predictors and prognostic value of pulmonary artery systolic pressure in chronic organic mitral regurgitation. *Heart*. août 2010;96(16):1311-7.
16. Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, Barbieri A, Rusinaru D, Szymanski C, et al. Survival Implication of Left Ventricular End-Systolic Diameter in Mitral Regurgitation Due to Flail Leaflets: A Long-Term Follow-Up Multicenter Study. *Journal of the American*

College of Cardiology. 17 nov 2009;54(21):1961-8.

17. Moss RR, Humphries KH, Gao M, Thompson CR, Abel JG, Fradet G, et al. Outcome of Mitral Valve Repair or Replacement: A Comparison by Propensity Score Analysis. *Circulation*. 9 sept 2003;108(10_suppl_1):II-90.
18. Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Tajik AJ, Bailey KR, Frye RL. Valve Repair Improves the Outcome of Surgery for Mitral Regurgitation. *Circulation*. 15 févr 1995;91(4):1022-8.
19. Jokinen JJ, Hippeläinen MJ, Pitkänen OA, Hartikainen JEK. Mitral Valve Replacement Versus Repair: Propensity-Adjusted Survival and Quality-of-Life Analysis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1 août 2007;84(2):451-8.
20. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 17 déc 2020 [cité 9 janv 2021]; Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000923>
21. Levine RA, Schwammenthal E. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: from paradoxes to unifying concepts. *Circulation*. 2 août 2005;112(5):745-58.
22. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic Mitral Regurgitation. *Circulation*. 3 avr 2001;103(13):1759-64.
23. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1 févr 2005;45(3):381-7.
24. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al. Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 14 avr 2011;364(15):1395-406.
25. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 14 juill 2016;37(27):2129-200.
26. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 13 déc 2018;379(24):2297-306.
27. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 13 déc 2018;379(24):2307-18.
28. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, Bonow RO, Carabello BA, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 1 août 2006;114(5):e84-231.
29. Pibarot P, Delgado V, Bax JJ. MITRA-FR vs. COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 1 juin 2019;20(6):620-4.
30. Testa L, Popolo Rubbio A, Casenghi M, Pero G, Latib A, Bedogni F. Transcatheter Mitral Valve Replacement in the Transcatheter Aortic Valve Replacement Era. *JAHA*

[Internet]. 19 nov 2019 [cité 26 sept 2021];8(22). Disponible sur:
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.119.013352>

31. Regueiro A, Granada JF, Dagenais F, Rodés-Cabau J. Transcatheter Mitral Valve Replacement: Insights From Early Clinical Experience and Future Challenges. *Journal of the American College of Cardiology*. 2 mai 2017;69(17):2175-92.
32. Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, Verhaert D, Rega F, Thomas JD, et al. Atrial Functional Mitral Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. mai 2019;73(19):2465-76.
33. Levi GS, Bolling SF, Bach DS. Eccentric mitral regurgitation jets among patients having sustained inferior wall myocardial infarction. *Echocardiography*. févr 2001;18(2):97-103.
34. Lenting PJ, Casari C, Christophe OD, Denis CV. von Willebrand factor: the old, the new and the unknown. *J Thromb Haemost*. déc 2012;10(12):2428-37.
35. Siedlecki CA, Lestini BJ, Kottke-Marchant KK, Eppell SJ, Wilson DL, Marchant RE. Shear-dependent changes in the three-dimensional structure of human von Willebrand factor. *Blood*. 15 oct 1996;88(8):2939-50.
36. Sadler JE. A revised classification of von Willebrand disease. For the Subcommittee on von Willebrand Factor of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. avr 1994;71(4):520-5.
37. Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem*. 1998;67:395-424.
38. Veyradier A, Jenkins CS, Fressinaud E, Meyer D. Acquired von Willebrand syndrome: from pathophysiology to management. *Thromb Haemost*. août 2000;84(2):175-82.
39. Simone JV, Cornet JA, Abildgaard CF. Acquired von Willebrand's syndrome in systemic lupus erythematosus. *Blood*. juin 1968;31(6):806-12.
40. Weinstein M, Ware JA, Troll J, Salzman E. Changes in von Willebrand factor during cardiac surgery: effect of desmopressin acetate. *Blood*. juin 1988;71(6):1648-55.
41. Warkentin TE, Moore JC, Anand SS, Lonn EM, Morgan DG. Gastrointestinal bleeding, angiodysplasia, cardiovascular disease, and acquired von Willebrand syndrome. *Transfus Med Rev*. oct 2003;17(4):272-86.
42. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, et al. Acquired von Willebrand Syndrome in Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 24 juill 2003;349(4):343-9.
43. Vincent F, Rauch A, Loobuyck V, Robin E, Nix C, Vincentelli A, et al. Arterial Pulsatility and Circulating von Willebrand Factor in Patients on Mechanical Circulatory Support. *Journal of the American College of Cardiology*. 7 mai 2018;71(19):2106-18.
44. Van Belle E, Vincent F, Rauch A, Casari C, Jeanpierre E, Loobuyck V, et al. von Willebrand Factor and Management of Heart Valve Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. mars 2019;73(9):1078-88.
45. Blackshear JL, Wysokinska EM, Safford RE, Thomas CS, Shapiro BP, Ung S, et al. Shear stress-associated acquired von Willebrand syndrome in patients with mitral regurgitation. *J Thromb Haemost*. déc 2014;12(12):1966-74.
46. Meindl C, Paulus M, Koller T, Rogalski D, Hamerle M, Schach C, et al. Acquired von Willebrand syndrome and factor VIII in patients with moderate to severe mitral regurgitation undergoing transcatheter mitral valve repair. *Clin Cardiol*. févr 2021;44(2):261-6.
47. Matsushita K, Marchandot B, Kibler M, Trimaille A, Hess S, Grunebaum L, et al. Discrepancy in Von Willebrand Abnormalities Between Degenerative and Functional Mitral Regurgitation. *The American Journal of Cardiology*. juin 2021;149:157-9.
48. Généreux P, Piazza N, Alu MC, Nazif T, Hahn RT, Pibarot P, et al. Valve Academic Research Consortium 3: Updated Endpoint Definitions for Aortic Valve Clinical Research. *Journal of the American College of Cardiology*. 1 juin 2021;77(21):2717-46.

49. Veyradier A, Balian A, Wolf M, Giraud V, Montembault S, Obert B, et al. Abnormal von Willebrand factor in bleeding angiodysplasias of the digestive tract. *Gastroenterology*. févr 2001;120(2):346-53.
50. Ardillon L, Ternisien C, Fouassier M, Sigaud M, Lefrançois A, Pacault M, et al. Platelet function analyser (PFA-100) results and von Willebrand factor deficiency: a 16-year « real-world » experience. *Haemophilia*. sept 2015;21(5):646-52.
51. Fressinaud E, Veyradier A, Truchaud F, Martin I, Boyer-Neumann C, Trossaert M, et al. Screening for von Willebrand Disease With a New Analyzer Using High Shear Stress: A Study of 60 Cases. *Blood*. 15 févr 1998;91(4):1325-31.
52. Eller T, Busse J, Dittrich M, Flieder T, Alban S, Knabbe C, et al. Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, argatroban and fondaparinux and their effects on coagulation POC and platelet function tests. *Clin Chem Lab Med*. juin 2014;52(6):835-44.
53. Lordkipanidzé M, Pharand C, Nguyen TA, Schampaert E, Palisaitis DA, Diodati JG. Comparison of four tests to assess inhibition of platelet function by clopidogrel in stable coronary artery disease patients. *European Heart Journal*. 1 déc 2008;29(23):2877-85.
54. Studt JD, Budde U, Schneppenheim R, Eisert R, von Depka Prondzinski M, Ganser A, et al. Quantification and Facilitated Comparison of von Willebrand Factor Multimer Patterns by Densitometry. *American Journal of Clinical Pathology*. 1 oct 2001;116(4):567-74.
55. Studt JD, Budde U, Schneppenheim R, Eisert R, von Depka Prondzinski M, Ganser A, et al. Quantification and facilitated comparison of von Willebrand factor multimer patterns by densitometry. *Am J Clin Pathol*. oct 2001;116(4):567-74.
56. Blackshear JL, Wysokinska EM, Safford RE, Thomas CS, Stark ME, Shapiro BP, et al. Indexes of von Willebrand factor as biomarkers of aortic stenosis severity (from the Biomarkers of Aortic Stenosis Severity [BASS] study). *Am J Cardiol*. 1 févr 2013;111(3):374-81.
57. Budde U, Schneppenheim R, Eikenboom J, Goodeve A, Will K, Drewke E, et al. Detailed von Willebrand factor multimer analysis in patients with von Willebrand disease in the European study, molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 von Willebrand disease (MCMDM-1VWD). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008;6(5):762-71.
58. Nichols WL, Rick ME, Ortel TL, Montgomery RR, Sadler JE, Yawn BP, et al. Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease: a synopsis of the 2008 NHLBI/NIH guidelines. *Am J Hematol*. juin 2009;84(6):366-70.
59. Vincent F, Rauch A, Spillemaeker H, Vincentelli A, Paris C, Rosa M, et al. Real-Time Monitoring of von Willebrand Factor in the Catheterization Laboratory. *JACC: Cardiovascular Interventions*. sept 2018;11(17):1775-8.

AUTEUR : Nom : AOUATE

Prénom : David Robin

Date de soutenance : 05 octobre 2021

Titre de la thèse : Facteur von Willebrand et traitement transcathéter de l'insuffisance mitrale.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : *Cardiologie et maladies hémorragiques*

DES + spécialité : *Cardiologie et maladies vasculaires*

Mots-clés : Insuffisance mitrale, anomalies du facteur von Willebrand, traitement transcathéter

Résumé :

Introduction : L'insuffisance mitrale (IM) est la seconde valvulopathie acquise en Europe. Sa prise en charge a considérablement évolué depuis l'émergence des traitements transcathéters. Il existe dans l'insuffisance mitrale des modifications de flux sanguin associées à un déficit en multimères en haut poids moléculaire (MHPM) du facteur Willebrand (VWF). Cependant les données disponibles concernent des IM organiques traitées par remplacement valvulaire chirurgical. Notre hypothèse est que les anomalies de MHPM du VWF sont prépondérantes dans les IM organiques comparativement aux IM fonctionnelles. Notre travail a pour but d'explorer le déficit en VWF selon le mécanisme organique ou fonctionnel de l'IM chez les patients bénéficiant d'un traitement transcathéter.

Matériel et méthodes : Cohorte monocentrique rétrospective de 64 patients bénéficiant d'un traitement d'une IM fonctionnelle ou organique sévère par procédure transcathéter, inclus dans le registre prospectif WITAVI et avec des prélèvements sanguins pour analyse du VWF en pré et post-opératoire. Analyse du ratio de MHPM du VWF et du temps d'occlusion d'agrégation plaquettaire (PFA).

Résultats : 60 patients ont eu analyse du ratio de MHPM et 64 patients ont une analyse du PFA en période pré ou post-opératoire. En pré-opératoire, le ratio MHPM du VWF était subnormal ($0,96 \pm 0,26$) chez les patients avec IM fonctionnelle et plus élevé que chez les patients avec IM organique ($0,60 \pm 0,22$, $p=0.0001$). En post-opératoire, il est observé une augmentation du ratio MHPM du VWF chez les patients avec IM organique ou IM fonctionnelle ($0,76 \pm 0,27$ vs. $0,91 \pm 0,23$, $p=0,13$). En analyse appariée, il existe une augmentation significative du ratio du MHPM entre le pré et post opératoire en cas d'IM organique ($0,13 \pm 0,25$, $p=0.0012$) contrairement aux patients atteints d'IM fonctionnelle ($-0,05 \pm 0,28$, $p=0,64$). Il n'existe pas de corrélation entre la gravité de l'IM pré-opératoire et la perte de MHPM ($r = -0,17$, $p = 0,32$ pour le volume régurgité). Le ratio MHPM patient/témoin à 0,69 permet d'identifier les IM fonctionnelles d'organique (sensibilité 100%, spécificité 75,6% ; AUC 0,89 IC 95% : 0,78-0,98).

Conclusion : Les patients avec IM traités par techniques transcathéters présentent des anomalies fonctionnelles du VWF supérieures en cas d'IM organique que IM fonctionnelle. Les biomarqueurs du VWF (ratio MHPM VWF et TO-ADP) ont une bonne capacité diagnostique de la nature de l'IM. Le traitement de la fuite et la correction concomitante des anomalies de flux semble corriger les anomalies de MHPM du VWF.

Composition du Jury :

Président : Mme le Pr Sophie SUSEN

**Assesseurs : Mr le Pr Éric VAN BELLE
Mr le Pr Francis JUTHIER**

Directeur de thèse : Mr le Dr Flavien VINCENT